

〈신이식〉

미국에서 실시된 임상시험에서 보고된 주요 이상반응은 감염, 진전, 고혈압, 신기능감소, 변비, 설사, 두통, 복부통증, 불안증이다. 티크로 리무스 투약환자에서 15% 이상에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

〈표2〉 신이식환자에서 15% 이상 보고된 이상반응

이상반응	타크로리무스 (N=206)	사이클로스포린 (N=207)
신경계		
진전 (“경고” 참고)	54	34
두통 (“경고” 참고)	44	38
불면증	32	30
감각이상	23	16
현기증	19	16
위장관계		
설사	44	41
오심	38	36
변비	35	43
구토	29	23
소화불량	28	20
심혈관계		
고혈압 (“일반적주의” 참고)	50	52
홍통	19	13
비뇨기계		
크레아티닌 증가 (“경고” 참고)	45	42
비뇨기 감염	34	36
대사와 영양		
저인산혈증	49	53
저마그네슘혈증	34	17
고지혈증	31	38
고칼륨혈증 (“경고” 참고)	31	32
당뇨 (“일반적주의” 참고)	24	19
저칼륨혈증	22	25
고혈당 (“일반적주의” 참고)	22	16
부종	18	19
혈액과 림프계		
빈혈	30	24
백혈구감소증	15	17
기타		
감염	45	49
사지부종	36	48
무력증	34	30
복통	33	31
통증	32	30
열	29	29
요통	24	20
호흡계		
호흡곤란	22	18
기침증가	18	15
근골격계		
관절통	25	24
피부 및 사지		
발진	17	12
소양증	15	17

제3상 임상시험에서 타크로리무스를 투여받은 신이식, 간이식 환자들에서 발생한 발현률 3% 이상 15% 미만의 이상반응들은 다음과 같다.

- a) 신경계(경고한 참고) : 수면장애, 동요, 걱정, 혼란, 우울, 도취감, 꿈, 비정상적인 생각, 졸음, 반사소실, 현기증, 장사불안, 환각, 긴장감과, 조화불능, 간섭성경련 신경증, 신경장애, 정신병, 말만, 사고불능, 긴장증, 긴장과다
- b) 특수 감각 : 시각장애, 악시, 이명, 배내장, 눈부심, 난청, 귀통증, 중이염
- c) 소화기계 : 담관염, 담즙출제성 황달, 소화불능, 실어증, 방기, 위장관 출혈, GGT 증가, GI 천공, 간염, 식욕 증가, 황달, 간손상, 경구 모 남기기증, 연하곤란, 식도염, 위염, 장폐색, 남기는감사장애, 직장장애, 구내염
- d) 심혈관계 : 흉통, 비정상적인ECG, 출혈, 저혈압, 내배, 협심증, 중증혈관질환징역명, 기립성 저혈압, 말초혈관장애
- e) 비뇨기계 : (경고한 참고) 혈뇨, 신부전, 방광염, 방배, 뇨관염, 신수종, 신관괴사, 야간다뇨증, 뇨도, 중독성 신증
- f) 대사 : 산증, 알칼리포스포타제 증가, 알칼리증, 빌리루빈혈증, 치유불능, 과지질혈증, 과인산 혈증, 고노산혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 저단백질혈증, AST(SGOT) 증가, ALT(SGPT) 증가, 종탄산나트륨감소, 탈수증, GGT증가, 고혈당증, 저혈당증, 유산탈수화효소 증가, 체중증가
- g) 내분비계 : (일반적주의의 참고)당뇨병, 쿠싱증후군
- h) 혈액/림프계 : 응고장애, 반상출혈, 자색색 신출, 백혈구감소증, 혈소판 감소, 적혈구 증가, 프로트롬빈 감소, 혈청질 감소
- i) 근골격계 : 관절통, 전신성 경련, 사지 경련, 근육통, 근육경련, 골다공증, 관절장애
- j) 호흡기계 : 천식, 기관지염, 기침 증가, 폐 질환, 폐부종, 인두염, 폐렴, 호흡 장애, 비염, 유성변화, 기흉
- k) 피부 : 탈모, 단순포진, 다모, 피부질환, 땅, 어드름, 진균피부염, 피부부생, 피부계양
- l) 기타 : 복부 확대, 농양, 오한, 헤르니아, 복막염, 광과민성 반응, 알레르기반응, 세포염, 유생성독감증후군, 패혈증
- 1) 국내 시판용 조사결과
- a) 국내에서 6년 동안 604명을 대상으로 실시한 시판용 조사 결과 추가로 나타난 이상반응은 다음과 같다. : 대상표진(1.5%)
- b) 이 약의 투여량이 증가할수록, 혈중농도가 높을수록 이상반응 발현율이 높은 것으로 나타났다.

5. 일반적 주의

- 약에 치료시 고혈압이 가장 흔한 이상반응이다(이상반응을 참고).경증중증의 고혈압이 심각한 고혈압보다 더 흔하다. 항고혈압제 복용이 필요하다. 혈압의 조절은 어떠한 약물을 사용해도 무방하나 타크로리무스나 코칼트몰레스를 일으키기 때문에 칼륨유지제 사용은 피해야 한다. 칼슘길항약이 이 약에 기인한 고혈압 치료에 유용하나 타크로리무스의 대사에 영향을 미치므로 용량의 감소가 필요하다(심호흡항응 참고).
- 2) 미각과 유럽에 실시한 무작위 시험에 의하면, 고혈당증에 이 약을 투여받은 간식환자에서 각각 47%와 33%로 나타났는데 이것은 치료에 필요하였다(이상반응을 참고).
- 3) 신장해 또는 간장해를 가진 환자: 신장해를 가진 환자에게는 용량의 감소가 필요하다(응답 용량량 참고). 간식환후에도 간장해를 나타내는 환자는 타크로리무스의 높은 혈중농도에 의한 신장해가 나타날 가능성이 높다. 이러한 환자들은 주의 깊게 관찰하여야 하며 용량의 조절도 고려해야 한다. 몇몇 연구에 의하면 이러한 환자에게는 용량의 감소가 필요하다(응답 용량량 참고).
- 4) 기관 투여에 의한 이상반응의 발현 및 저용량 투여에 의한 거부반응의 발현 등을 방지하기 위해 타크로리무스의 최저혈중농도(trough level)를 낮추어 투여량을 조절한다. 또한 타크로리무스는 보식시 용기에 흡착(약 20%) 할 수 있으므로, 흡착에 의한 손실의 형이 있도록 표준 샘플 및 측정 샘플 모두 같은 절차 작업을 한다.
- 5) 신장해의 발현 빈도가 높으므로 임상검사(크레아티닌, BUN, 크레아티닌 클리어런스, 노단백, 노중NAG, 노중AII(크로글로블린 등)를 자주 하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰할 것. 특히 투여 초기에는 그 발현에 주의한다. 또한 이 약에 기인한 신장해의 약화는 합병증을 일으킬 수 있으므로 이상이 나타난 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 조치를 하여야 한다. 또한 류마티스관절염 환자에서 소수에서는 하지만 스테로이드성 소염제를 그 가지 이상 병용한 증례에서 크레아티닌 상승 물질들이 높았으므로 주의해야 한다. 또한 루푸스신염 환자에서는 배태의 진행에 따라 신장해가 악화될 수 있으므로 특히 주의해야 한다.
- 6) 고혈당, 노단 등과 같은 해장 가능 장애의 발현 빈도가 높으므로 임상검사(혈액검사, 혈당, 이당리제, 노단 등)를 자주하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰할 것. 특히 투여 초기에는 그 발현에 주의하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 조치를 한다.
- 7) 이 약의 투여에 의한 부신기능저하로써 유지량의 감량이 가능하나 부신기능저하증의 이상반응 발현에 대해서도 지속적으로 충분히 관찰한다.
- 8) 음식물 : 지용주스(이 약의 혈중농도가 상승하여 신장해 등의 이상반응이 발현될 가능성이 있으므로 주의한다).
- 9) 응급응급에 관련한 사용상의 주의 :
- a) 골수이식 때의 사용에 즈음하여 HLA 적합 동종간 골수이식에서는 이 약을 1차 선택약으로 하지 않는다.
- b) 류마티스관절염에서는 과거치로써 다른 항류마티스제 (DMARD)로 치료 효과가 불충분한 환자에서 투여해야 한다.
- c) 루푸스신염에서는 급성기의 질환활동성이 높은 시기에 사용했을 때의 이 약에 대한 유혹성 및 안전성은 확립되어 있지 않다.
- 10) 응급응급에 관련된 사용상의 주의 :
- a) 골수이식에서 혈중 농도가 낮은 경우에는 이식편 대 숙주병이 발견되고 있으므로, 이식편 대 숙주병이 발현하기 쉬운 시기에는 혈중 농도를 가능한 한 10~20ng/mL로 한다.
- b) 또 높은 혈중 농도가 지속되는 경우에 신장 장애가 발견되고 있으므로, 혈중 농도(투여 후 약 12시간)를 가능한 한 20ng/mL 이하로 유지할 것. 크레아티닌치가 투여전 25%이상 상승한 경우에는 보식액의 25% 이상의 감량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 고려한다.
- c) 다른 면역억제제와의 병용으로 과도한 면역억제 가능성이 있으므로 주의해야 한다. 특히 이식에서 셋 또는 네가지 면역억제제를 사용하는 다중약물병용요법을 실시하는 경우에는, 이식환자의 상태와 다른 병용 면역억제제의 종류 및 용량 등에 따라 본 제의 초기 용량이 조절되어야 한다.
- 11) 간장해 또는 신장해가 있는 환자에서는 이상반응의 발현을 방지하기 위하여 정기적으로 혈중농도를 측정하여 투여량을 조절하는 것이 바람직하다.
- e) 류마티스관절염에서는 고령자의 경우에 투여개시 4주후까지 1회 1.5mg을 투여하며 안전성을 확인한 후, 효과가 불충분한 경우에 한하여 1일 3mg으로 증량하는 것이 바람직하다. 또한 증량하는 경우에는 이상반응의 발현을 방지하기 위하여 투여 후 약 12시간의 혈중농도를 측정하여 투여량을 조절하는 것이 바람직하다.
- f) 이 약은 스테로이드성 소염제 및/또는 스테로이드성 소염제와의 병용투여가 가능하나, 병용투여에 따른 이상반응 증가에 대한 연구가 충분히 이루어지지 않았다.
- g) 류마티스 관절염 환자에서는 이 약과 메토타렉세이트, 기타 항류마티스제 (DMARD) 또는 항TNF알파제제를 병용할 때의 유혹성 및 안전성은 확립되어 있지 않다.
- h) 루푸스신염에서는 이상반응의 발현을 방지하기 위하여 투여개시 후 3개월동안 1개월마다 1회, 그 이후에는 정기적으로 투여 후 약 12시간의 혈중농도를 측정하여 투여량을 조절하는 것이 바람직하다. 또한 이 약을 2개월 이상 지속 투여해도 노단백 등의 신염 임상소견 및 면역학적 소견으로 효과가 나타나지 않는 경우에는 투약을 중지하거나 다른 치료법으로 변경하는 것이 바람직하다. 또한 이 약으로 충분한 효과가 나타나지 않는 경우에는 그 효과를 유지할 수 있는 용량까지 감량하는 것이 바람직하다.
- i) 이식편 대 숙주병(GVHD)이 발생하면, 가능한 한 빨리 치료할 것을 권장한다. 사이클로스포린을 복용하던 환자의 경우, 약의 복용을 계속할 것인지 여부를 신중하게 결정하여야 하며 만약 사이클로스포린이 적절하지 않다고 생각될 경우에는 즉시 그 약을 중단하고 이 약으로 대체하여야 한다.
- 2) 감염증의 발현 또는 약화에 충분히 주의해야 한다.
- 3) 과도한 면역억제에 감염에 대한 감수성 상승, 림프종 등의 악성종양 발생의 가능성이 있으므로 충분히 주의해야 한다.
- 4) 류마티스관절염에서는 인공관절치환술 등의 수술시에서의 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다.
- 5) 이 약을 투여 중에 심부전, 부전, 심근경색, 협심증, 심근경색 (심근경색), 베타호르몬 포함 등이 나타날 수 있으므로 (이상반응을 참조), 투여시에는 심전도, 심효코, 흉부X선검사를 실시하는 등 환자의 상태를 잘 관찰할 것. 또한 루푸스신염 환자에서는 그 기초질환의 전신성홍반성루푸스에서 관동맥질환의 위험인자로 알려져 있는 고지혈증, 고혈압증 등의 질환을 합병하는 경우가 많으므로 그들 질환의 적절한 치료를 진행하면서 이 약을 투여할 것.

- 16) 루푸스신염 환자에서는 28주 투여로 크레아티닌클리어런스가 저하하였다. 28주를 넘는 임상시험 성적은 적고, 장기투여시의 안전성은 확립되어 있지 않다.

6. 상호작용

- a) 임상실정 초기에 이 약과 사이클로스포린을 병용투여한 결과 상승적/상가적인 신독성이 나타났다. 사이클로스포린에서 이 약으로 전환하는 경우에는 사이클로스포린 최종투여로부터 24시간 이상 경과 후에 이 약을 투여해야 한다. 사이클로스포린의 농도가 상승된 상태일 경우 투여는 더욱 지연될 것이다.
 - b) 갈칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 갈칼륨지침이뇨약(스파로라독트, 트리암테렌)의 병용 또는 갈륨의 과잉섭취는 하지 말 것. 또한 혈청 갈륨의 농도를 자주 측정하는 것이 좋다(고칼륨혈증이 나타날 수 있다).
 - c) 보센탄(테라클리어) : 이 약과 보센탄은 약물대사효소 CYP3A4에서 대사되기 때문에 병용으로 보센탄의 혈중농도가 상승할 가능성이 있다. 또한 보센탄은 CYP3A4에서 대사되고 또한 CYP3A4유도작용도 가지고 있기 때문에 병용으로 이 약의 혈중농도가 변동할 가능성이 있다.
- 2) 병용 주의
- a) 타크로리무스와 다른 약물과의 상호작용은 아직 연구되지 않았다. 신기능 장애의 상승적 또는 상가적인 효과 때문에, 이 약과 다른 약물을 병용 투여할 경우에는 주의해야 한다. 이러한 약물로는 아미노글루타르산디케타이드, 양포테리신 B, 코트리덱시솔, 가래이저제, 비스타로이드성소염진통제, 반코마이신, 시스플라틴, 설파메톡사졸/트리메토프림, 이부프로펜 등이 있다.
 - b) 플루코나졸, 에리스로마이신(타크로리무스의 혈중 농도가 상승하여 신장해 등의 이상반응이 나타날 수 있다.)
 - c) 신경독성을 나타내는 약물과 병용시 주의를 요한다. 이 약을 간시클로버나 아시클로버와 같은 강력한 신경독성을 가진 약물과 병용시에는 신경독성이 증가 될 수 있다.
 - d) 이 약은 혈장 단백질과 강하게 결합한다. 따라서 혈장단백질과 강한 친화력을 가진 약물들(항응고제, 경구용당뇨병치료제)과 상호작용할 가능성이 있으므로 투여시 주의하여야 한다.
 - e) HIV 코르타이제에 대해 : 리토나비, 사퀴나비, 네피나비
 - f) St. John's Wort : 간약물대사효소CYP3A4가 유도되어 이 약의 대사가 촉진되어 이 약의 혈중농도가 저하할 가능성이 있으므로 이 약을 투여시에는 St. John's Wort 함유식품을 섭취하지 않도록 주의해야 한다.
 - g) 면역억제작용을 가진 약물 (면역억제제:바시피조솔로몬 등, 환류마티스제(DMARD):메토타렉세이트 등) : 둘 다 면역억제작용을 가지므로 과도한 면역 억제에 일어날 수 있다. (일반적 주의할 점)
 - h) 에페레데린 (갈륨)의 혈중농도가 상승할 수 있으므로 정기적인 혈청갈륨농도의 모니터링과 같은 조치를 취해야 한다.)
- 3) 타크로리무스의 농도를 변화시키는 약물들
- 타크로리무스가 대부분 간의 사이토크롬 P-450 효소계에서 대사되기 때문에 이러한 효소를 억제하는 물질은 타크로리무스의 대사를 감소시켜서 혈중농도를 상승시킨다. 따라서 이 효소계의 반응을 유도하는 약물들은 타크로리무스의 대사를 감소시켜서 혈중농도를 상승시킬 수 있다. 이러한 약물들과 병용시에는 혈중농도의 적절한 용량의 조절이 반드시 필요하다.
- 4) 타크로리무스의 혈중농도를 증가시키는 약물들
- 갈슘갈함제 : 니카라디핀, 네라파핀, 델타아젠, 니페디핀, 날비파핀 등
 - 항진균제 : 클로트리마졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸 등
 - 항생물질 : 조사마이신, 클라리스로마이신, 테트라에안다마이신 등
 - 위장관 운동증소 촉진제 : 시사프라이드, 메토클로프라마이드
 - 기타 : 보로모크립틴, 시메티딘, 사이클로스포린, 디니콜, 에리스로마이신, 메칠프레드니솔론, 메토클로프라마이드, 클로람페니콜, 네파조드, 수산화마그네슘-알루미늄, 오메프라졸, 랑소프라졸 등
- 5) 타크로리무스의 혈중농도를 감소시키는 약물들
- 항진간제 : 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인 등
 - 항생물질 : 리파루틴, 리팜핀, 리팜피신 등
 - 항균제 : 카스포픽진
 - 기타 : 시올리무스
- 6) 기타 대사에 영향을 줄 수 있는 약물들 : 바르비트레이트, 코르티코스테로이드, 코르티손, 에르고타민, 에치날레스트라디올, 게스토탄, 이소니아지드, 티목시펜, 트리아세탈로렌도마이신, 염산마그네슘-알루미늄.
- (이와 반대로 이 약은 다음과 같은 약물의 대사를 저해한다) : 사이클로스포린, 코르티손, 테스토스테론, 테트라바티를, 알로피딘, 스테로이드성 과염, 따라서 과염과 복용시 특별한 주의 필요)

면역억제제는 백신의 효능을 감소시킬 수 있으므로 주의한다. 특히 이 약 투여중에 생균백신(유시와에 의한 면역억제하에서 생백신을 접종하여 발증하였다는 보고가 있다)의 사용은 피해야 한다. 생균백신에는 홍역, 유행성 이하선염, 풍진, 구루병, BCG, 황열, TY 21a typhoid가 포함된다. 또한 비활성 백신의 독감 HA 백신의 경우도 백신의 효능이 감소될 수 있으므로 주의해야 한다.

7. 고려자에 대한 투여

고령자는 일반적으로 생리기능(신기능, 간기능, 면역기능 등)이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여할 것.

8. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 랫드와 토끼의 생식에 대한 실험에서, 태아에 대한 이상반응은 주로 어머니에게 독성을 나타내는 용량 범위에서 관찰되었다. 토끼의 기관형성 시기에 경구 용량으로 0.32와 1.0mg/kg의 다크로리무스를 투여하면 독성이 증가할 뿐 아니라 어머니에게도 독성이 나타났다. 이러한 용량은 0.33×체표면적에 근거한 추천용량 (0.3mg/kg) 및 1.0×체표면적에 근거한 추천용량 (0.3mg/kg)과 같았다. 단지 고용량에서 만 기간형성장애 및 발육장애가 증가되었다. 다크로리무스는 랫드의 기관형성 시기에 경구 용량으로 3.2mg/kg를 투여하면 어머니에게 독성이 나타나며 늦은 재흡수 증가의 원인이 되고 싶어하는 태아 보란의 감소, 새끼의 체중 및 생존 감소가 나타났다. 랫드의 기관형성이 끝난 임신기 및 수유기 동안에 다크로리무스를 경구 용량으로 1.0과 3.2 mg/kg를 투여하면 (0.5×체표면적에 근거한 추천용량과 1.5×체표면적에 근거한 추천용량과 동일) 태아의 체중감소가 나타났다. 그러나 일컷과 수컷에서 생식 능력의 감소에 대한 증거는 발견되지 않았다. 임신한 여성을 대상으로 한 연구는 아직 없었다. 다크로리무스는 태반을 통과한다. 임신시 다크로리무스를 사용하면 태아에게서 고갈형혈증 및 신기능 장애가 나타난다.
- 동물실험에서 최기형 작용, 태아 독성이 보고되어 있으므로 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 말 것.
- 2) 이 약이 근육을 피임약의 대사를 변화시킬 수 있으므로 다른 피임방법을 이용할 것.
- 3) 다크로리무스는 모유에서 분비되므로 수유중인 여성은 피할 것.

9. 소아에 대한 투

- 1) 골수이식, 신이식에서의 12세 미만의 소아 (저출생체중아, 신생아, 수유아, 유아)에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다).
- 2) 류마티스관절염에서는 18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 없다).
- 3) 루푸스신염에서는 16세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 없다).

10. 환자를 위한 정

이 약을 투여 받는 동안에 환자들은 적절한 임상검사를 반복적으로 실시하여야 한다. 환자에게 완전한 옹양 가이드라인 및 임신시 발생할 수 있는 위험성과 약에 대한 위험성의 증가에 대해 알려주어야 한다. 이 약이 당뇨병을 유발할 수 있으므로 당뇨, 다갈, 공복감이 발생할 경우 의사와 일러야 함을 권고한다. 다른 면역억제제들과 마찬가지로, 약성 피부변화의 잠재적인 위험성이 있으므로, 햇빛이나 자외선에 노출될 때에는 보호복과 자외선차단제를 사용하도록 한다.

11. 혈중농도 측정

많은 임상연구 센터에서 이 약의 혈중농도가 측정이 환자의 치료에 도움이 된다는 것을 발견하였다. 정확한 측정이 알려지지 않았었다. 이러한 혈중농도의 측정은 거부반응과 독성에 대한 임상적 평가, 용량조정, 성공도 평가에 도움을 준다. 단코리무스의 혈중농도를 측정하기 위해서 다양한 분석법이 사용된다. 발표된 문헌에서의 혈중농도와 현재의 분석법에 의해 실제 측정된 혈중농도에 대한 비교는 채택된 분석법에 대한 자세한 지식의 바탕 위에서 행해져야만 한다. 미국의 임상시험에서 얻어진 자료에 의하면, ELISA법에 의해 측정된 단코리무스의 혈중농도는 이식후 첫주에는 일정하지 않고 변화가 심하였다. 그러나 이 기간 후에, 이식수술 후 2주째부터 1년까지 일정한 간격을 두고 측정한 평균 첫주 혈중농도는 9.9ng/ml 로부터 19.4ng/ml 로 증가하였다.

12. 과량투여시의 처치

올랑파디에 대한 경험은 적다. 부리의 인하여 이 약을 과다하게 복용했을 경우, 지용용량을 복용한 후 나타나는 이상반응과 치아침이 있다. 모든 올랑파디 발생시에는 일반적인 처치법과 전신적의 치료가 행해져야 한다. 디트로리루스는 물에 대한 용해성이 낮고 적절구와 혈장 단백질에 강하게 결합되어 있으므로 아무리 심각한 경우라 할지라도 디트로리루스는 투약을 시행할 수 없다. 혈액관류에 대한 자료도 충분하지 않기 때문에 이를 이용하는 것도 정당하지 않다. 경구 투과성의 경우, 위세척이나 흡착제의 사용(예를 들면 활성탄)이 유용하다. 심경 경구독성과 급성 정맥독성 시험에서, 사망은 다음과 같은 용량 이상에서 나타났다: 성인 랫드에서, 52 X 사립의 경구 투전용량; 미성숙 랫드에서, 16 X 경구 투전용량; 성인 랫드에서, 16 X 사립의 정맥 투전용량 (모두 체표면적에 근거한 것임) 급성, 아급성, 만성식욕과 약리학적인 동물 투사시험에 의하면 이 약의 올랑파디에 영향을 받든 주되는 신장계와 회장계(Baboon, 네(넷트), 위장관 계와 신장계(개와 토끼)였다. 초기 임상시험(영국에서 (초기의 유도 용량이 현재 사용되고는 것보다 2-4배 가량 높았을 때), 올랑파디의 증상은 내부는 이상, 신장애, 신기능성, 신장질환, 고칼혈증, 고혈압 등이었다.

13. 적용상의 주의

〈 캡셀제 〉

- 1) 몇몇 간 이식 환자의 경우에 칼슘의 내용물을 물에 녹여 비강, 위장관 연결튜브를 통하여 치료를 시작하기도 한다. 칼슘은 액체와 함께 복용을 해야만 하는데 이때 물이 가장 좋다. 최대 흡수 효과를 기대하기 위해서는 식사 1시간 전이나 식사 2-3시간 후인 공복에 복용해야 한다.
- 2) 약제 교부시 : 피티피 포장의 약제는 피티피 판으로부터 꺼내서 복용하도록 지도한다(피티피 판을 잘못 복용하여 딱딱하고 예리한 부분이나 식도 점막을 손상시키고, 심지어 천공을 유발하여 종격동염 등의 중대한 합병증을 유발한다고 보고되어 있다). 이 약은 PVC 플라스틱병에 배합되어 있다. 이 약 복용을 위한 용기도 PVC를 함유하여서는 안된다.

14. 기타

- 발암성, 변이원성, 생식성에
잠시이식후 면역억제제의 합병증으로 종양발생이 증가한다. 가장 흔한 형태는 후지키림프종과 피부암이다. 다른 면역억제제로 치료할
때와 마찬가지로 이 약을 투여받은 환자들도 정상인이나 건강한 사람들에 비해 악성종양이 발생할 가능성이 높다. Epstein-Barr Virus와
관련한 림프세포 종성성 질환도 발견되나 면역억제제의 복용감소나 중단에 의해 종양이 소실된다고 보고되어 있다. 배타리이션(세포몰
락, 대장균) 또는 포유류성(chineses hamster lung-derived cell) in vitro 변이원성 시험, in vitro CHO/HGPRT 변이원성 시험, in vitro육색
인식 유발성 시험이 Mice를 대상으로 시행되었으나 유전독성은 발견되지 않았다; 테크노리무스는 설치류의 간세포에서 DNA 합성에
영향을 미치지 않았다. 알컷 ~ 3주 려트와 마우스에서 발암성 연구가 진행되었다. 80주 마우스 실험과 104주 랫드 실험에서 테크노리
무스의 용량과 종양발생의 개수는 없음이 확인되었다. 마우스와 랫드 시험에서 사용된 최고용량은 체표면에 근거한 권장 임상용량인
0.1~0.2mg/kg/day와 0.8~2.5배(마우스), 3.5~7.1배(랫트)였다. 알컷과 실험 랫드 실험에서는 생식장애가 발견되지 않았다. 테크노리무스
를 경구 용량으로 1.0mg/kg(0.5x 체표면적)에 근거한 추천용량을 수컷과 알컷 실험에서 교배 전과 교배 중에도 종이에 투여하였고 발란 아니
라 어머니에, 임신기와 수유기에 투여한 결과 태아 사망과 알컷의 생식능력의 장애가 나타났다. 알컷의 생식능력(발란)에 미치는 효과
와 태아 사망에 대한 효과는 착상 전의 산란이 높은 비율로 나타났고 착상 위치까지 도달하지 않거나 새끼의 사망도 증가하였다.
3.2mg/kg(1.5 x 체표면적)에 근거한 추천용량)을 투여하였을 때 테크노리무스는 모체 뿐아니라 부처에게도 독성을 나타내었고 발정기,
분만,태아 발육장애 등의 이상반응을 포함한 생식독성을 나타내었다.
- 랫트에게 5mg/kg을 2주간 경구투여한 약리시험에서 내담능의 저하 및 체장, 인슐린 함량의 저하가 나타났다.
- 15. 배란 및 최란성의 연구사항**
- 1 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2 다른 용기에 옮겨 부어 넣는 것은 수화열이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

【장 방법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관
【포장 단위】 100캡슐
【소비자 상담 창구】 제품문의 및 궁금하신 사항이 있으시면 전화 및 이메일을 주십시오.
 TEL : (02) 3489-6114 홈페이지 : <http://www.hanlim.com>
【반송 및 교환】 제품은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유통기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 의약품은 공정거래위원회가 고시한 “소비자 분쟁해결기준”에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불받을 수 있습니다.

본 설명서 작성년월일 (2011. 05. 30)이후의 변경된 내용은 당사 홈페이지나 상담전화를 통하여 확인하실 수 있습니다.

어린이의 손이 닿지 않는곳에 보관 하십시오. 설명서 작성년월일 : '11. 05. 30