astellas

전문의약품

Prograf®

프로그랍® 주사액 5mg

타크로리무스 수화물

정맥주사용

원료약품의 분량

이 약 1앰플 (1mL)중

유효성분 타크로리무스수화물(타크로리무스로서 5mg) (별규) 5.1mg
용해보조제 폴리옥시에칠렌경화피마자유 60
용제 무수에탄올

성상

점조성이 있는 무색 투명한 액이 들어있는 앰플제

효능·효과

1. 신장이식 : 동종의 신장이식 환자에 대한 거부반응 방지
2. 간장이식 : 동종의 간장이식 환자에 대한 거부반응 방지
3. 골수이식 :
   - 조직이식 거부반응 방지
   - 이식편대숙주병 (graft versus-host disease, GVHD) 방지

용법·용량

1. 신장이식
타크로리무스로서 1회 체중 kg당 0.10mg을 생리식염주사액 또는 포도당주사액으로 희석하여 24시간에 걸쳐 점적 정맥주사한다. 경구투여가 가능하게 되면 가능한 빨리 경구 투여로 전환한다.

2. 간장이식
타크로리무스로서 1회 체중 kg당 0.05mg을 생리식염주사액 또는 포도당주사액으로 희석하여 4~12시간에 걸쳐 1일 2회 점적 정맥주사한다. 경구투여가 가능하게 되면 가능한 빨리 경구투여로 전환한다.

3. 골수이식
- 골수이식후에 따르는 조직이식 거부반응과 이식편대숙주병(graft versus-host disease) :
  이식 1일전부터 타크로리무스로서 1회 체중 kg당 0.03mg을 생리식염주사액 또는 포도당 주사액으로 희석하여 24시간에 걸쳐 점적 정맥주사한다. 경구투여가 가능하게 되면 가능한 빨리 경구 투여로 전환한다.
- 이식편대숙주병 :
  발현후에 투여를 개시하는 경우에는, 타크로리무스로서 1회 체중 kg당 0.10mg을 생리식염주사액 또는 포도당 주사액으로 희석하여 24시간에 걸쳐 점적 정맥주사한다. 경구투여가 가능하게 되면 가능한 빨리 경구투여로 전환한다.
  이 약은 환자에 따라 개인차가 있으므로, 혈중농도가 높은 경우의 이상반응, 혈중농도가 낮은 경우의 거부반응 및 이식편대숙주반응 발현을 방지하기 위하여, 환자의 상황에 따라서 혈중농도를 측정하고, 최저혈중약물농도를 참고로 하여 투여량을 조절한다. 특이 이식 직후 혹은 투여 개시 직후는 자주 혈중농도 측정을 한다.

사용상의 주의사항

1. 경고
1) 면역억제제의 사용으로 인한 감염에 대한 감수성의 증가와 림프종의 발생 가능성이 있으므로 이 약은 면역억제제의 치료에 대한 경험과 이식 환자의 치료 경험이 있는 의사만이 사용해야 한다. 또한 이 약을 투여 받고 있는 환자는 적절한 실험실과 기타 의료시설 및 의료진을 갖춘 상태에서 관찰되어야 하며 유지요법을 행하는 의사도 환자의 follow-up에 대한 모든 정보를 받아야 한다.
2) 이 약은 특히 고용량을 사용하였을 때 신경독성 및 신장독성을 유발한다. 미국과 유럽에서 실시한 무작위 시험에 의하면 신장독성은 신장이식환자의 약 52%에서 보고되었으며, 이 약을 투여 받은 간장이식 환자에서 각각 40%(미국)과 36%(유럽)에서 나타났다. 유럽에서 실시한 무작위 시험에 의하면 이 약을 투여 받은 심장이식 환자의 59%에서 신장독성이 나타났다(이상반응항 참고). 신장독성은 이식 후 초기에 보다 명백히 나타났는데, 크레아티닌의 증가와 요방출량의 감소가 특징적인 증상이다. 신장애를 가진 환자는 특히 주의깊게 관찰해야 하며 이 약의 투여 용량도 감소되어야 한다. 용량 감소 후에도 계속적으로 크레아티닌이 상승되는 환자는 다른 면역억제제로 바꾸어 치료해야 한다. 타크로리무스와 다른 신장독성이 있는 약물과 병용할 경우에는 특별한 주의가 필요하다. 특별히, 과도한 신장독성을 방지하기 위해 시클로스포린과 동시에 복용해서는 안된다. 이 약 또는 시클로스포린은 서로 전환될 경우에 각각의 약물의 최종 투여로부터 24시간이상 경과 후에 투여를 시작해야 한다. 만약 이 약이나 시클로스포린의 농도가 높은 상태라면, 약물의 투여는 더욱 지연될 것이다.
3) 미국과 유럽에서 실시한 무작위 시험에 의하면 경증~중증의 고칼륨혈증이 이 약을 투여받은 신장이식 환자에서 31% 보고되었으며, 간장이식 환자에서 각각 45%(미국)과 13%(유럽)으로 나타났고, 유럽에서 실시한 무작위 시험에 의하면 심장이식 환자에서 8%로 나타났으며, 치료가 필요할 수 있다(이상반응항 참고). 따라서 혈중 칼륨 농도를 자주 측정해야 하며 이 약 투여시 칼륨유지성 이뇨약의 병용은 하지 않아야 한다(상호작용항 참고).
4) 이 약 고용량을 사용하였을 때, 예를 들면 진전, 두통, 운동기능 및 정신상태의 변화 및 감각이상과 같은 신경독성이 2개의 무작위시험에서 약 55%의 간장이식 환자에게 나타났다(이상반응항 참고). 진전과 두통은 고용량의 타크로리무스 복용과 관련이 있으며 용량 감소에 의해 소실된다. 이 약을 투여 받은 성인과 소아에게서 경련이 나타났다(이상반응항 참고). 혼수와 정신착란 또한 고농도의 타크로리무스에서 발견되었다. 타크로리무스로 치료받는 환자에게서 후부가역뇌증증후군(PRES)이 보고되었다. PRES의 징후는 두통, 정신상태 변화, 발작, 시각장애와 고혈압을 포함하며, 방사선학적인 방법으로 진단할 수 있다. 만일 PRES가 의심이 된다든가 또는 진단된 경우에는 혈압을 잘 관리해야 하고 면역억제제를 즉시 감량할 필요가 있다. 이 증후군은 면역억제제의 감량 또는 중단에 의해서 증상이 회복되는 특징이 있다.
5) 다른 면역억제제를 복용한 환자와 마찬가지로, 이 약을 투여 받은 환자도 림프종과 기타 다른 악성 종양, 특히 피부에서 암의 발생 가능성이 증가 되었다. 이러한 위험성은 이 약 자체가 가진 위험성이라기 보다는 이 약의 강도와 지속시간에 기인한 것이다. Epstein-Barr Virus(EBV)와 관련된 림프세포증식성 질환(LPD)이 보고되었다. 이 질환의 위험성은 면역억제제 복용시 EBV 감염에 걸릴 위험성이 더 많은 소아나 장기간의 면역억제 치료 후 이 약으로 전환된 환자에게서 더 크다. 면역계의 과다억제로 말미암은 감염에 대한 감수성의 증가 위험성 때문에 이 약은 다른 면역억제제와의 병용시에는 주의하여 사용하도록 한다.
6) 면역이 억제된 환자는 잠복성 바이러스 감염을 포함한 기회 감염의 위험이 높다. 이 약을 투여받는 환자에게서 BK바이러스와 관련된 신증과 JC바이러스와 관련된 PML(진행성 다초점 백질 뇌병증, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)가 관찰되었다. 이러한 감염은 심각하고 치명적인 결과를 가져올 수 있다.
7) 이식후 당뇨병
   임상시험에서 신장이식 또는 간장이식 후 이 약을 투여받은 환자에게서 인슐린의존성 이식후 당뇨(Post-Transplant Diabetes Mellitus, PTDM)의 발병이 보고되었다. 이식 전 당뇨의 병력이 없으면서 신장이식후 타크로리무스의 일반형 제제(프로그랍 캡슐)을 치료받은 환자의 20%에서 인슐린 의존성 PTDM이 보고되었다. 이식 1년째에 인슐린 의존성은 이러한 PTDM 환자의 15%에서 가역적이었으며 2년째에는 50%의 환자에서 가역적이었다. 흑인과 히스패닉계 신장이식 환자들에게서 PTDM이 진행될 위험성이 높았다. 미국 및 유럽의 무작위 시험에서 타크로리무스의 일반형 제제(프로그랍 캡슐)로 치료받은 간이식 환자 각각의 18%와 11%에서 인슐린 의존성 PTDM이 보고되었으며, 이식후 1년째에 이러한 미국 및 유럽 환자들 각각의 45%와 31%에서 가역적이었다. 고혈당은 미국과 유럽의 무작위 시험에서 간장이식 수여자 각각의 47%와 33%에서 타크로리무스의 일반형 제제(프로그랍 캡슐)의 사용과 연관이 있었으며, 치료가 필요할 수 있다.
8) 순수적혈구무형성증(PRCA)이 이 약을 투여받은 환자에게서 보고되었으며 보고된 모든 환자는 Parvovirus B19 감염이나 기저질환 또는 PRCA와 관련된 것으로 알려진 병용약물 투여 등의 PRCA에 대한 위험요소를 가지고 있었음이 보고되었다.
9) 상호작용의 가능성을 가지고 있는 성분 – 특히 강력한 CYP3A4 저해제 (텔라프레비르, 보세프레비르, 리토나비르, 케토코나졸, 보리코나졸, 이트라코나졸, 클래리트로마이신 등) 또는 CYP3A4의 유도제 (리팜핀, 리파부틴 등) – 이 병용되는 경우, 용량을 적절히 조절하여 이 약의 노출 정도를 유지할 수 있도록 이 약의 혈중 농도를 모니터링하여야 한다. 병용 시작 후 초기 며칠 동안 신속하고 빈번한 타크로리무스의 혈중 농도 모니터링이 계속되어야 할 뿐만 아니라 CYP3A4 저해제와의 병용 시 신장기능 및 ECG의 QT 연장, 다른 이상 사례에 대한 모니터링이 강력히 권장된다(상호작용항 참고).
10) 이 약을 투여 받은 소수의 환자에서 아나필락시스가 나타났다. 이러한 반응의 정확한 원인은 알려지지 않았으나 피마자유를 함유한 제제는 소수의 환자에게서 아나필락시스 반응을 일으키는 것으로 알려져 있다. 아나필락시스에 대한 강력한 위험성 때문에 이 약은 이 약 캡슐을 투여할 수 없는 환자에게만 사용해야 한다.
11) 이 약을 투여 받은 환자들은 투여 직후 최소한 30분 이상 계속적으로 관찰되어야 하며 그 후에도 빈번한 관찰이 요구된다. 아나필락시스의 증상이나 징후가 발견되면 즉시 투여를 중지하고 에피네프린을 함유한 수용액(1:1000)이나 산소공급을 실시한다.
12) 앰플 주사제는 용기 절단시 유리파편이 혼입되어, 이상반응을 초래할 수 있으므로 사용시 유리파편 혼입이 최소화 될 수 있도록 신중하게 절단하여 사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용시에는 각별히 주의한다.
13) 이 약을 투여 받은 환자에서 위장관천공이 보고되었으나 모든 경우 이식 수술의 합병증이거나 감염, 게실 또는 악성 신생물에 동반되는 증상으로 판단되었다. 위장관천공은 생명을 위협하거나 위중한 상황으로 진행될 수 있는 의학적으로 중요한 증상이므로 위장관천공이 발생한 것으로 의심되는 증상 발현 즉시 수술을 포함한 적절한 처치가 고려되어야 한다.
14) 타크로리무스는 QT 간격을 연장시키거나 Torsade de Pointes를 유발할 수 있다. QT 연장의 위험이 있는 환자들은 주의하여 복용하여야 한다. (선천성 혹은 후천성 QT연장, QT 간격을 연장시키거나 타크로리무스 노출을 증가시키는 것으로 알려진 약물과 병용투여 등)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약 또는 마크로라이드 화합물에 과민반응 환자
2) 폴리옥시에칠렌경화피마자유에 대한 과민성을 나타내는 환자(폴리옥시에칠렌경화피마자유 함유제제에 한함.)
3) 시클로스포린 투여중인 환자(경고 및 상호작용항 참고)
4) 칼륨유지성이뇨약 투여중인 환자(경고 및 상호작용항 참고)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 본인 또는 양친, 형제가 기관지천식, 발진, 두드러기 등의 알레르기를 일으키기 쉬운 체질을 가진 환자
2) 약물 과민반응의 병력 환자
3) 간장애 환자(약물대사능이 저하하여 이 약의 혈중농도가 상승할 가능성이 있다.)
4) 신장애 환자(신장애가 악화될 수 있다.)
5) 고령자
6) 감염증 환자(감염증이 악화될 수 있다.)
7) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(임부 및 수유부에 대한 투여항 참고)

4. 이상반응
1) 중대한 이상반응
   (1) 쇼크 : 첨가물인 폴리옥시에칠렌경화피마자유에 대한 쇼크 발현이 드물게 보고되어 있으므로 충분히 관찰하여 혈압 강하, 흉부 불쾌감, 호흡곤란 등이 나타났을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
   (2) 순환기계 : 심근장애(ST-T변화, 심기능 저하, 심내강 확대, 심실벽의 비후 등), 때때로 심부전, 심실 및 상심실성 부정맥, 심근경색, 협심증, 심막액저류, 빈도불명으로 QT간격 연장 및 Torsade de pointes가 나타날 수 있으므로 이 약을 투여 할 때에는 심전도, 심에코, 흉부X선 검사 및 기타 다른 검사를 통하여 환자의 상태를 신중히 관찰하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 투약 중지 등의 적절한 처치를 한다.
   (3) 신장 : 때때로 급성신부전과 드물게 신증후군이 나타날 수 있으므로 임상검사(크레아티닌, BUN, 크레아티닌청소율 등)를 자주 행하고 혹은 그 외 다른 방법을 사용하여 환자를 충분히 관찰하고, 이상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다.
   (4) 혈전성미소혈관장애 : 때때로 용혈성뇨독증증후군, 혈전성혈소판감소성자반병 등의 혈전성미소혈관장애가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 하거나 혹은 적절한 다른 방법을 사용하여 환자를 충분히 관찰하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다.
   (5) 혈액계 : 때때로 범혈구감소증, 혈소판감소성자반병이 나타날 수 있으며 순수적혈구무형성증(PRCA), 무과립구증 및 용혈성빈혈 (각각, 빈도불명)이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사와 혹은 적절한 다른 방법을 이용하여 충분히 관찰하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다.
   (6) 경련 : 때때로 경련이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다.
   (7) 장폐색증 : 때때로 장폐색증이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다.
   (8) 감염증 : 세균성, 바이러스성 또는 진균, 원충성 감염증(15%이상)이 나타날 수 있으며 뿐만 아니라 예전에 존재한 감염증도 악화될 수 있다. 전신적, 국소적 감염 모두 발생할 수 있다. 시클로스포린 약물군에 비하여 이 약 약물군이 CMV감염증이 발생할 가능성이 적고 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지, 항생물질 투여 등 적절한 처치를 한다.
   (9) 림프종 등의 악성종양 : Epstein-Barr 바이러스와 관련된 림프증식성 질환 또는 림프종(5% 미만)(초기 증상 : 발열, 림프절종대 등)이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다. 특히 2세 미만의 수유례, 유아례 또는 항림프구항체의 병용례에서 발현의 가능성이 높다. 또한 과도한 면역억제로 인하여 악성종양의 발현 가능성이 높아지므로 충분히 관찰하여 이상이 확인된 경우에는 감량, 휴약 등의 적절할 처치를 한다.
   (10) 중추신경계 : 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome)을 포함한 중추신경계 장애가 일어날 수 있다. 때때로 전신경련, 의식장애, 착란, 언어장애 및 시각장애(피질맹을 포함), 반신불수 등이 외국에서 보고 된 적이 있다. 이러한 이상반응이 나타난 경우에는 신경학적 검사, CT, MRI를 이용하여 관찰하고 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다.
   (11) 뇌혈관계 : 때때로 뇌경색, 뇌출혈과 같은 뇌혈관장애 등이 일어날 수 있다. 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여중지 등의 적절한 처치를 한다.
   (12) 대사 : 때때로 당뇨병 및 당뇨병의 악화, 고혈당(15% 이상)이 발생할 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 확인된 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.
   (13) 췌장 : 때때로 췌장염이 발생할 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 확인된 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.
   (14) 피부 : 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군)이 발생할 수 있으므로 이와 같은 증상이 발생한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
   (15) 호흡기계 : 때때로 호흡곤란, 급성호흡곤란증후군이 발생할 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 확인된 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.
2) 기타의 이상반응
   다음 이상반응이 나타나는 경우 증상에 따라 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.
   (1) 신장 : 신장애(BUN상승, 크레아티닌 상승, 크레아티닌 클리어런스 저하, 단백뇨), 때때로 요량감소, 혈뇨, 다뇨, 드물게 빈뇨, 잔뇨감
   (2) 대사이상 : 고혈당(다수의 환자에서 발견; 몇몇은 인슐린치료가 필요하였음.), 뇨당, 고칼륨혈증 혹은 고뇨산혈증, 저마그네슘혈증, 때때로 산증, 고콜레스테롤혈증, 고인산혈증, 저인산혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고염소혈증, 고칼슘혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 당뇨
   (3) 순환기계 : 혈압 상승, 때때로 부종, 빈맥, 두근거림, 심전도 이상, 혈압저하 (각각 5~15% 미만), 드물게 서맥
   (4) 정신신경계 : 운동실조, 환각, 진전, 때때로 두통, 감각이상, 불안, 섬망, 불면, 저림, 드물게 눈떨림, 사지경직, 마비, 졸음, 의식혼탁, 부위 감각상실, 헛소리, 우울증, 흥분, 빈도불명의 위장관천공
   (5) 소화기계 : 가슴통증, 때때로 장관운동장애, 식욕부진, 설사, 복통, 위궤양, 십이지장궤양, 대장염, 구내염, 구역, 구토, 드물게 하혈, 빈도불명의 위장관 천공
   (6) 췌장 : 때때로 아밀라제 상승
   (7) 간장 : 간기능이상(AST상승, ALT상승, Al-P상승, LDH상승, γ-GP상승), 드물게 황달
   (8) 혈액계 : 때때로 빈혈, 혈소판 수의 증가 또는 감소, 백혈구감소증, 백혈구증대증, 드물게 림프구감소증
   (9) 피부 : 때때로 가려움, 탈모, 홍반, 발진
   (10) 기타 : 통증*, 발적, 안구통증, 땀과다, 구갈, 체온변화느낌, 시신경병증, 발열성호중구감소증 (각각 빈도불명; 자발보고로 인해 빈도산출이 불가능함), 세뇨관괴사, 비후성심근장애(특히 소아), 여성형유방, 혈관확장, 인산염의 혈중농도 감소, 때때로 흉막삼출, 복수, 천식, 발열, 체중감소, 화끈거림, 전신권태감, 월경과다 드물게 근육통, 관절통, 미각이상, 재생불량성 빈혈, 뇌경색, 대장염, 독성표피괴사용해(리엘증후군), 녹내장, 케톤증, 안구진탕증, 조증, 수막염, 거비증, 혈전성정맥염, 혈전증, 혈관염, 인후이물감 등이 보고되었다.

   * 일부 사례는 사지통증이 칼시뉴린 억제제 유도 통증 증후군(Calcineurin inhibitor induced pain syndrome,CIPS)의 일부로 보고되었고, 이는 주로 양측에 대칭적으로 심한 통증이 하지에서 타고 올라오는 것으로 나타났다.

3) 미국, 영국의 임상시험에서 나타난 이상반응

〈간장이식〉
가장 빈번히 나타나는 이상반응은 진전, 두통, 설사, 고혈압, 구역 그리고 신장기능 장애이다. 이러한 이상반응들은 타크로리무스의 경구 혹은 정맥내 투여에 의해 나타나고 용량이 감소하면 반응도 줄어든다. 설사는 때때로 구역이나 구토와 같은 위장관 이상반응과 관련이 있다.
타크로리무스의 일반형 제제(프로그랍 캡슐)을 투약받은 환자에서 고칼륨혈증과 저마그네슘혈증이 나타났다. 고혈당증이 많은 환자에서 보고되었다. 몇 명의 환자의 경우에는 인슐린 치료가 요구될 수 있다(경고항 참조). 이상반응 발현율은 간장이식 환자를 대상으로 2개의 무작위 비교 시험에서 조사되었는데, 514명은 타크로리무스와 스테로이드를 투여 받았고 515명은 시클로스포린-based regimen을 투여 받았다.
1건 이상의 이상반응이 보고된 환자는 타크로리무스군에서 99.8%였고, 시클로스포린군에서 99.6%였다. 12개월 동안 미국과 유럽에서 임상을 실시하였으며 두 연구는 서로 다른 환자 구성을 가지고 있고 서로 다른 강도의 면역억제제로 투여 받았다. 타크로리무스에서 15% 이상 보고된 이상반응은 〈표1〉과 같다.

〈표1〉 간장이식 환자에서 15% 이상 보고된 이상반응 (단위 : %)

	미국 STUDY		유럽 STUDY	
	타크로리무스 (N=250)	시클로스포린 (N=250)	타크로리무스 (N=264)	시클로스포린 (N=264)
신경계				
두통 ("경고" 참고)	64	60	37	26
진전 ("경고" 참고)	56	46	48	32
불면증	64	68	32	23
감각이상	40	30	17	17
소화기계				
설사	72	47	37	27
구역	46	37	32	27
변비	24	27	23	21
좌전두횡위(LFT) 비정상	36	30	6	5
식욕부진	34	24	7	5
구토	27	15	14	11
심혈관계				
고혈압 ("일반적주의" 참고)	47	56	38	43
비뇨기계				
신장기능 이상 ("경고" 참고)	40	27	36	23
크레아티닌 증가 ("경고" 참고)	39	25	24	19
혈액요소질소(BUN)증가 ("일반적주의"참고)	30	22	12	9
요로감염	16	18	21	19
빈뇨	18	15	19	12
대사와 영양				
고칼륨혈증 ("경고" 참고)	45	26	13	9
저칼륨혈증	29	34	13	16
고혈당 ("일반적주의" 참고)	47	38	33	22
저마그네슘혈증	48	45	16	9
혈액과 림프계				
빈혈	47	38	5	1
백혈구증가증	32	26	8	8
혈소판감소증	24	20	14	19
기타				
복통	59	54	29	22
통증	63	57	24	22
발열	48	56	19	22
무력증	52	48	11	7
요통	30	29	17	17
복수	27	22	7	8
사지부종	26	26	12	14
호흡기계				
흉막삼출	30	32	36	35
무기폐	28	30	5	4
호흡곤란	29	23	5	4
피부 및 사지				
가려움	36	20	15	7
발진	24	19	10	4

〈신장이식〉
미국에서 실시된 임상시험에서 보고된 주요 이상반응은 감염, 진전, 고혈압, 신기능감소, 변비, 설사, 두통, 복부통증, 불면증이다. 타크로리무스 투약환자에서 15% 이상에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

〈표2〉 신장이식 환자에서 15% 이상 보고된 이상반응 (단위 : %)

이상반응	타크로리무스 (N=205)	시클로스포린 (N=207)
신경계		
진전 ("경고"참고)	54	34
두통 ("경고"참고)	44	38
불면증	32	30
감각이상	23	16
어지러움	19	16
소화기계		
설사	44	41
구역	38	36
변비	35	43
구토	29	23
소화불량	28	20
심혈관계		
고혈압("일반적주의"참고)	50	52
흉통	19	13
비뇨기계		
크레아티닌 증가("경고"참고)	45	42
비뇨기 감염	34	35
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
발열	29	29
요통	24	20
호흡기계		
호흡곤란	22	18
기침 증가	18	15
근골격계		
관절통	25	24
피부 및 사지		
발진	17	12
가려움	15	17

제3상 임상시험에서 타크로리무스를 투여받은 신장이식, 간장이식 환자들에서 발생한 발현률 3% 이상 15% 미만의 이상반응들은 다음과 같다.
(1) 신경계 : 수면장애, 동요, 걱정, 혼란, 우울, 도취감, 꿈, 비정상적인 생각, 졸음, 반사소실, 정서불안, 환각, 긴장과다, 조화불능, 간대성근경련 신경증, 신경장애, 정신병, 불면, 사고불능, 건망증, 어지러움, 뇌병증, 출혈성뇌졸중, 두통, 단부전마비, 신경압박, 신경질, 신경통, 감각이상, 이완마비, 사지불완전마비, 서자(書字)장애, 실어증
(2) 특수감각기계 : 시각장애, 약시, 귀울림, 백내장, 눈부심, 난청, 귀통증, 중이염
(3) 소화기계 : 담관염, 담즙울체성 황달, 소화불량, 방귀, 위장관 출혈, GGT 증가, 위장관 천공, 간염, 식욕 증가, 황달, 간손상, 경구 모닐리아증, 삼킴곤란, 식도염, 위염, 장폐색, 간기능검사이상, 직장장애, 구내염, 식욕부진, 설사, 십이지장염, 위장자내 공기참, 위식도염, 위장관 장애, 육아종간염, 구역, 구토, 궤양식도염, 췌장가성낭종
(4) 심혈관계 : 가슴통증, 비정상적인ECG, 출혈, 저혈압, 빈맥, 협심증, 중증혈관성정맥염, 기립저혈압, 말초혈관장애, 부정맥, 심방세동, 느린맥, 심장 잔떨림, 심폐정지, 심혈관장애, 울혈성심장기능상실, 심부혈전정맥염, 심장초음파이상, 심전도 QRS complex 이상, 심전도 ST complex 이상, 심장기능 상실, 심박동수 증가, 실신, 혈전증, 혈관확장
(5) 비뇨기계 : 혈뇨, 신부전, 방광염, 배뇨곤란, 수신증, 신관괴사, 야간다뇨증, 고름뇨, 중독성 신장병증, 급성신장기능상실, 단백뇨, BK콩팥병증, 방광연축, 소변감소증, 절박요실금, 빈뇨, 요실금, 요축적, 질염
(6) 대사 : 산증, 알칼리성 인산분해효소 증가, 알칼리증, 빌리루빈혈증, 치유불능, 고지질혈증, 고인산혈증, 고요산혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 저단백질혈증, AST 증가, ALT 증가, 중탄산나트륨감소, 탈수증, 고혈당증, 저혈당증, 유산탈수화효소 증가, 체중증가, BUN증가, 부종, GGT증가, 통풍, 고칼슘혈증, 고콜레스테롤혈증, 고칼륨혈증, 혈량과다증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저인산혈증, 말초부종
(7) 내분비계 : 당뇨병, 쿠싱증후군
(8) 혈액계/림프계 : 응고장애, 반상출혈, 저색소성 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판 감소, 적혈구 증가, 프로트롬빈 감소, 혈장철 감소, 헤마토크리트증가, 헤모글로빈 이상, 백혈구증가
(9) 근골격계 : 관절통, 전신성 경련, 사지 경련, 근육통, 근무력증, 골다공증, 관절질환, 통증(cramps), 움직임 감소
(10) 호흡기계 : 천식, 기관지염, 기침 증가, 폐 질환, 폐부종, 인두염, 폐렴, 호흡장애, 비염, 부비강염, 음성변화, 공기가슴증, 호흡곤란, 폐공기증, 딸국질, 폐기능감소, 흉막삼출
(11) 피부 : 탈모, 단순포진, 다모, 피부질환, 땀, 여드름, 진균피부염, 피부변색, 피부궤양, 박탈피부염, 대상포진, 피부 양성신생물
(12) 기타 : 복부비대, 고름집, 오한, 탈장, 복막염, 광과민성 반응, 알레르기반응, 세포염, 인플루엔자 유사증후군, 패혈증, 복부통증, 우발손상, 무력증, 등통증, 연조직염, 넘어짐, 느낌이상, 발열, 전신부종, 온도못견딤, 궤양
(13) 국내 유해사례 보고자료(1989-2010년)를 검토 분석한 결과 다른 의약품에서 발생한 유해사례보다 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
   - 근골격계 : 다리통증
   - 위장관계 : 위식도역류

5. 일반적 주의
1) 이 약은 첨가물로 폴리옥시에칠렌피마자유를 함유하는 의약품에서 쇼크 등의 중증의 과민반응 발현이 보고되고 있으므로 이 약의 사용시에는 소량 주입 후 환자의 상태를 잘 관찰하여 이상이 나타난 경우에는 신속히 투여를 중지하고 적절한 처치를 하며, 동물실험에서 아나필락시스의 위험성은 이 약의 점적정주 속도를 느리게 하거나 항히스타민제의 사전 투여로 경감될 수 있음이 밝혀졌다.
2) 이 약 치료시 고혈압이 가장 흔한 이상반응이다. 경증~중등도의 고혈압이 중증 고혈압보다 더 흔했다. 항고혈압제의 복용이 필요하다. 혈압의 조절은 어떠한 약물을 사용해도 무방하나 이 약은 고칼륨혈증을 일으키기 때문에 칼륨유지성 이뇨약은 피해야 한다. 칼슘길항약이 이 약에 기인한 고혈압 치료에 유용하나 이 약의 대사에 영향을 미치므로 용량의 감소가 필요하다(상호작용항 참고).
3) 미국과 유럽에서 실시한 무작위 시험에 의하면, 고혈당증이 이 약을 투여받은 간이식환자에서 각각 47%와 29% 로 나타났는데 이것은 치료가 필요하였다(이상반응항 참고).
4) 신장애 또는 간장애를 가진 환자 : 신장애를 가진 환자에게는 용량의 감소가 필요하다. 간장이식 후에도 간장애를 나타내는 환자는 타크로리무스의 높은 혈중농도에 의한 신장애가 나타날 가능성이 높다. 이러한 환자들은 주의 깊게 관찰하여야 하며 용량의 조절도 고려해야 한다. 몇몇 연구에 의하면 이러한 환자에게는 용량의 감소가 필요하다.
   청소율 감소와 반감기의 연장 때문에, 중증의 간부전 환자(Pugh 10이상)는 이 약의 낮은 농도가 필요할 수 있다. 혈액 농도에 대한 빈번한 모니터링이 필요하다.
5) 과량 투여에 의한 이상반응의 발현 및 저용량 투여에 의한 거부반응의 발현 등을 방지하기 위해 타크로리무스의 최저혈중농도(trough level)를 자주 측정하여 투여량을 조절한다. 또한 타크로리무스는 분석시 용기에 흡착(약 20%) 할 수 있으므로, 흡착에 의한 손실의 영향이 없도록 표준 샘플 및 측정 샘플 모두 같은 정량 조작을 행한다.
6) 신장애의 발현 빈도가 높으므로 임상검사(크레아티닌, BUN, 크레아티닌 클리어런스 등)를 자주 하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰할 것. 특히 투여 초기에는 그 발현에 주의한다. 또한 이 약에 기인된 신장애의 악화는 합병증을 일으킬 수 있으므로 이상이 나타난 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 하여야 한다.
7) 고혈당, 요당 등과 같은 췌장기능 장애의 발현 빈도가 높으므로 임상검사(혈액검사, 혈당, 아밀라제, 요당 등)를 자주하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 한다. 특히 투여 초기에는 그 발현에 주의하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.
8) 이 약의 투여에 의한 부신피질호르몬제 유지량의 감량이 가능하나 부신피질호르몬제의 이상반응 발현에 대해서도 계속해서 충분히 관찰한다.
9) 이 약의 첨가물인 폴리옥시에칠렌피마자유를 함유하는 다른 의약품에서 고지혈증이 나타났다는 보고가 있다.
10) 음식물 : 자몽쥬스(이 약의 혈중농도가 상승하여 신장애 등의 이상반응이 발현될 가능성이 있으므로 주의한다.).
11) 효능~효과에 관련한 사용상의 주의 : 골수이식 때의 사용에 즈음하여 HLA 적합 동포간 골수이식시에서는 이 약을 1차 선택약으로 하지 않는다.
12) 용법 • 용량에 관련된 사용상의 주의
   (1) 골수이식에서 혈중 농도가 낮은 경우에는 이식편대숙주병이 발견되고 있으므로, 이식편대숙주병이 발현하기 쉬운 시기에는 혈중 농도를 가능한 10~20 ng/mL로 한다.
   (2) 높은 혈중 농도가 지속되는 경우에 신장애가 발견되고 있으므로, 혈중 농도를 가능한 20 ng/mL 이하로 유지한다. 크레아티닌치가 투여전의 25%이상 상승한 경우에는 이 약의 25% 이상의 감량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 고려한다.
   (3) 다른 면역억제제와의 병용으로 과도한 면역억제 가능성이 있으므로 주의해야 한다. 특히 이식에서 3 또는 4가지 면역억제제를 사용하는 다중약물병용요법을 실시하는 경우에는, 이식환자의 상태와 다른 병용 면역억제제의 종류 및 용량 등에 따라 이 약의 초기 용량이 조절되어야 한다.
   (4) 간장애 또는 신장애가 있는 환자에서는 이상반응의 발현을 방지하기 위하여 정기적으로 혈중농도를 측정하여 투여량을 조절하는 것이 바람직하다.
   (5) 이 약은 비스테로이드성 소염제 및/또는 스테로이드성 소염제와의 병용투여가 가능하나, 병용투여에 따른 이상반응 증가에 대한 연구가 충분히 이루어지지 않았다.
   (6) 외국의 시판 후 조사에서 간장이식 및 골수이식에서는 승인된 용량과 비교하여 저용량을 투여한 예가 있으므로 투여량 설정 시 고려한다.
13) 이식편대숙주병(GVHD)이 발생하면, 가능한 빨리 치료할 것을 권장한다. 시클로스포린을 복용하던 환자의 경우, 약의 복용을 계속할 것인지 여부를 신속하게 결정하여야 하며 만약 시클로스포린이 적절하지 않다고 생각될 경우에는 즉시 그 약을 중단하고 이 약으로 대체하여야 한다.
14) 감염증의 발현 또는 악화에 충분히 주의해야 한다.
15) 과도한 면역억제로 감염에 대한 감수성 상승, 림프종 등의 악성종양 발생의 가능성이 있으므로 충분히 주의해야 한다.
16) 이 약을 투여 중에 심부전, 부정맥, 심근경색, 협심증, 심근장애(심기능저하, 벽비후를 포함) 등이 나타날 수 있으므로 (이상반응 항 참조), 투여시에는 심전도, 심에코, 흉부X선 검사를 실시하는 등 환자의 상태를 잘 관찰하여야 한다.
17) 이 약은 시각 장애와 신경학적 장애를 일으킬 수 있다. 이 약이 운전 능력과 기계 조작에 미치는 영향에 관한 연구는 이루어지지 않았다.
18) 안구질환
   가끔 시력 손실로 전이되는 사례를 포함한 안구질환이 타크로리무스로 치료받은 환자에게서 보고되었다. 대체 면역억제제로 변경했을 때 일부사례에서는 회복이 보고되었다. 시력변화, 색각변화, 시야흐림 또는 시야결손에 대해 보고할 것이 환자에게 권고되고, 이 경우 환자는 적절한 안과 의사에게 신속한 검사를 받는 것이 권고된다.

6. 상호작용
1) 병용금지
   (1) 이 약과 시클로스포린은 CYP3A4로 대사되므로 병용시 경합적 길항으로 시클로스포린의 대사가 저해된다. 임상실험 초기에 타크로리무스와 시클로스포린을 병용투여한 결과 상승적/상가적인 신독성이 나타났다. 시클로스포린에서 이 약으로 전환하는 경우에는 시클로스포린 최종투여로부터 24시간 이상 경과 후에 이 약을 투여해야 한다. 시클로스포린의 농도가 상승된 상태일 경우 투여는 더욱 지연될 것이다.
   (2) 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 칼륨보전 이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌)의 병용 또는 칼륨의 과잉섭취는 하지 않는다. 또한 혈청 칼륨의 농도를 자주 측정하는 것이 좋다 (고칼륨혈증이 나타날 수 있다.).
   (3) 보센탄(트라클리어) : 이 약과 보센탄은 약물대사효소 CYP3A4에서 대사되기 때문에 병용으로 보센탄의 혈중농도가 상승할 가능성이 있다. 또한 보센탄은 CYP3A4에서 대사되고 또한 CYP3A4 유도작용도 가지고 있기 때문에 병용으로 이 약의 혈중농도가 변동할 가능성이 있다.
   (4) 생백신 : 유사약에 의한 면역억제하에서 생백신을 접종하여 발병하였다는 보고가 있다. 생균백신에는 홍역, 유행성 이하선염, 풍진, 경구 폴리오, BCG, 황열, TY 21a typhoid가 포함된다. 면역억제제작용으로 발병의 가능성이 증가하므로 병용하지 않는다. 또한 비활성 백신인 독감 HA 백신의 경우도 백신의 효과가 감소될 수 있으므로 주의해야 한다.
2) 병용 주의
   (1) 이 약과 다른 약물과의 상호작용은 아직 연구되지 않았다. 신기능 장애의 상승적 또는 상가적인 효과 때문에, 이 약과 다른 약물을 병용 투여할 경우에는 주의해야 한다. 이러한 약물로는 아미노글리코사이드계항생제, 암포테리신 B, 코트리목사졸, 자이레이스저해제(gyrase inhibitor), 비스테로이드소염진통제(NSAID), 반코마이신, 시스플라틴, 설파메톡사졸/트리메토프림, 이부프로펜 등이 있다.
   (2) 플루코나졸, 에리트로마이신(타크로리무스의 혈중 농도가 상승하여 신장애 등의 이상반응이 나타날 수 있다.)
   (3) 신장독성을 나타내는 약물과 병용시 주의를 요한다. 이 약을 간시클로버나 아시클로버와 같은 강력한 신장독성을 가진 약물과 병용시에는 신장독성이 증가 될 수 있다.
   (4) 이 약은 혈장 단백질과 강하게 결합한다. 따라서 혈장단백질과 강한 친화력을 가진 약물들 (항응고제, 경구용당뇨병치료제, 비스테로이드소염진통제)과 상호작용 할 가능성이 있으므로 투여시 주의해야 한다.
   (5) 세인트존스워트 : 간약물대사효소CYP3A4가 유도되어 이 약의 대사가 촉진되어 이 약의 혈중농도가 저하할 가능성이 있으므로 이 약을 투여시에는 세인트존스워트 함유 식품 또는 의약품을 섭취하지 않도록 주의해야 한다.
   (6) 면역억제작용을 가진 약물(면역억제제 : 부신피질호르몬 등, 항류마티스제(DMARD) : 메토트렉세이트 등) : 둘 다 면역억제작용을 가지므로 과도한 면역 억제가 일어날 수 있다(일반적 주의항 참조).
   (7) 에플레레논(칼륨의 혈중농도가 상승할 수 있으므로 정기적인 혈중칼륨농도의 모니터링과 같은 처치를 취해야 한다.)
3) 타크로리무스의 농도를 변화시키는 약물들
   타크로리무스가 대부분 간의 CYP3A4 효소계에서 대사되기 때문에 이러한 효소를 억제하는 물질은 타크로리무스의 대사를 감소시켜서 혈중농도를 상승시킨다. 특히 텔라프레비르와 같은 강력한 CYP3A4 억제제와 병용시에는 타크로리무스의 혈중 노출량을 유지하기 위해 유의한 타크로리무스 용량 감소 및 투여간격의 연장이 필요할 수 있다. 강력한 CYP3A4 억제제인 클래리트로마이신과 병용 시 타크로리무스의 용량을 즉시 감소시켰음에도 불구하고 타크로리무스의 농도가 1~3일 이내에 가파르게 상승하였다는 사례가 보고되었다. 이러한 약물을 병용하여 사용하는 경우, 병용 시작 후 초기 며칠 동안 신속하고 연속된 주기적 타크로리무스의 혈중 농도 검사뿐만 아니라 QT 연장에 대한 심전도 모니터링, 신장기능과 다른 이상반응에 대한 면밀한 모니터링이 강력히 권장된다. 또한 이 효소계의 반응을 유도하는 약물들은 타크로리무스의 대사를 증가시켜서 혈중농도를 감소시킬 수 있다. 이러한 약물과 병용 시 혈중 농도 모니터링과 적절한 용량 조절이 필요하다.
4) 타크로리무스의 혈중농도를 증가시킬 수 있는 약물들 및 생약요법
   (1) 칼슘길항제 : 니카르디핀, 베라파밀, 딜티아젬, 니페디핀, 닐바디핀 등
   (2) 항진균제 : 클로트리마졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 플루코나졸 등
   (3) 항생물질 : 조사마이신, 클래리트로마이신, 트로레안도마이신, 에리트로마이신 등
   (4) 위장관 연동운동 촉진제 : 시사프라이드, 메토클로프라마이드
   (5) 아미오다론
   (6) HIV 프로테아제 저해제 : 리노타비르, 사퀴나비르, 넬피나비르 등
   (7) HCV 프로테아제 저해제: 텔라프레비르, 보세프레비르, 그리고 다사부비르 유무와 상관없이 옴비타스비르와 파리타프레비르를 리토나비르와 병용, 약동학 개선제 코비시스타트 및 티로신키나아제 억제제 니올티닙과 이매티닙 등
   (8) 오미자 추출액
   (9) 기타 : 브로모크립틴, 시메티딘, 시클로스포린, 다나졸, 에티닐에스트라디올, 메칠프레드니솔론, 클로람페니콜, 네파조돈, 수산화마그네슘-알루미늄, 오메프라졸, 란소프라졸, 레테르모비르 등
5) 타크로리무스의 혈중농도를 감소시키는 약물들
   (1) 항전간제 : 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인 등
   (2) 항생물질 : 리파부틴, 리팜핀, 리팜피신, 카스포펀진 등
   (3) 생약제제 : St. John's Wort
   (4) 기타 : 시롤리무스
6) 기타 대사에 영향을 줄 수 있는 약물들 : 바르비트레이트, 코르티코스테로이드, 코르티손, 에르고타민, 에티닐에스트라디올, 게스토딘, 이소니아지드, 타목시펜, 트리아세틸로렌도마이신, 염산마그네슘-알루미늄(이와 반대로 이 약은 다음과 같은 약물의 대사를 저해한다. : 시클로스포린, 코르티손, 테스토스테론, 페노바르비탈, 안티피린, 스테로이드 피임약. 따라서 피임약 복용시 특별한 주의가 필요하다.)
7) 미코페놀산의 장간순환을 저해하는 시클로스포린에서 이러한 저해 영향이 없는 타크로리무스로 병용요법으로 전환할 경우 주의가 필요한데, 이는 미코페놀산 노출의 변화를 초래할 수 있기 때문이다. 미코페놀산의 장간순환을 저해하는 약물은 미코페놀산의 혈장수치를 낮추어 미코페놀산의 효능을 낮출 가능성이 있다. 따라서, 시클로스포린에서 타크로리무스로 전환하거나, 타크로리무스에서 시클로스포린으로 전환할 때 미코페놀산의 혈중 농도에 대한 모니터링이 권장된다.
8) 직접 작용 항바이러스제(DAA: direct-acting antiviral)의 영향: HCV 바이러스 제거와 관련된 직접 작용 항바이러스제를 투여하는 동안 간기능의 변화로 인해 타크로리무스의 약동학에 영향이 있을 수 있다. 지속적으로 유효성과 안전성을 보장하기 위해 타크로리무스의 면밀한 모니터링과 용량 조절이 수행되어야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 타크로리무스는 태반을 통과할 수 있고 자궁 내에서 타크로리무스에 노출되었던 영아는 조숙, 선천성 기형, 저체중출산, 태아가사(fetal distress)를 겪을 위험이 있다는 것을 알 수 있었다. 임신 중 타크로리무스 사용시 조기분만, 신생아 고칼륨혈증 및 신기능장애 등이 유발될 수 있다.
2) 타크로리무스는 당뇨(임신성 당뇨 포함)가 있는 임부의 고혈당상태를 증가 시킬 수 있다. 주기적으로 혈당 상태를 모니터링 해야 한다. 또한 타크로리무스는 임부의 고혈압을 더 악화시킬 수 있고, 전자간증(pre-eclampsia)을 증가시킬 수 있다. 모니터링과 혈압 관리가 필요하다.
3) 생식능력이 있는 여성 및 남성이 타크로리무스로 치료를 시작할 때에는 치료 시작 전 적절한 피임수단을 고려해야한다. 임부에게 타크로리무스의 치료는 다른 안전한 대체 치료가 없거나 태아에게 미치는 잠재적 위험성보다 임부가 얻는 유익성이 더 클 때에만 투여가 고려될 수 있다.
4) 랫드와 토끼를 사용한 시험에서 타크로리무스는 모체독성을 나타내는 용량에서 배태자 독성을 나타내었다.
5) 타크로리무스는 모유로 이행되므로 태아에서의 악영향을 배제할 수 없다. 이 약을 투여하는 동안 모유수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여
골수이식, 신이식에서 12세 미만의 소아(저체중출산아, 신생아, 영 • 유아)에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다.).

9. 고령자에 대한 투여
고령자는 일반적으로 생리기능(신기능, 간기능, 면역기능 등)이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

10. 임상검사치에의 영향
혈중농도 측정 : 많은 임상연구 센타에서 이 약의 혈중농도 측정이 환자의 치료에 도움이 된다는 것을 발견하였다. 정확한 관계가 알려지지는 않았으나, 이러한 혈중농도의 측정은 거부반응과 독성에 대한 임상적 평가, 용량조절, 순응도 평가에 도움을 준다. 타크로리무스의 혈중농도를 측정하기 위해서 다양한 분석법이 사용된다. 발표된 문헌에서의 혈중농도와 현재의 분석법에 의해 실제 측정한 혈중농도에 대한 비교는 채택된 분석법에 대한 자세한 지식의 바탕 위에서 행해져야만 한다.
미국의 임상시험에서 얻어진 자료에 의하면, ELISA법에 의해 측정된 타크로리무스의 혈중농도는 이식후 첫주에는 일정하지 않고 변화가 심하였다. 그러나 이 기간 후에, 이식수술 후 2주째부터 1년까지 일정한 간격을 두고 측정한 평균 최저혈중농도는 9.8 ~ 19.4 ng/mL이었다.

11. 과량투여시의 처치
용량과다에 대한 경험은 적다. 부주의로 인하여 이 약을 과다하게 복용했을 경우, 치료용량을 복용한 후 나타났던 이상반응과 차이점이 없다. 모든 과량투여 발생시에는 일반적인 처치법과 전신적인 치료가 행해져야 한다. 타크로리무스는 물에 대한 용해성이 낮고 적혈구와 혈장 단백질에 강하게 결합되어 있으므로 아무리 심각한 경우라 할지라도 타크로리무스는 투석을 시행할 수 없다. 혈액관류에 대한 자료도 충분하지 않기 때문에 이를 이용하는 것도 적당하지 않다. 경구 중독인 경우, 위세척이나 흡착제의 사용(예, 약용탄)이 유용하다. 급성 경구독성과 급성 정맥독성 시험에서, 사망은 다음과 같은 용량 이상에서 나타났다: 성인 랫드에서, 52 × 사람의 경구 추전용량; 미성숙 랫드에서, 16 × 경구 추천용량; 성인 랫드에서, 16 × 사람의 정맥 추천용량 (모두 체표면적에 근거한 것임)
급성, 아급성, 만성시험과 약리학적인 동물 독성시험에 의하면 이 약의 과량투여 시 영향을 받는 주된 장기는 신장계와 췌장계(랫드와 Baboon), 눈(랫드), 위장관계와 신장계(개와 토끼)였다. 초기 임상시험(영국)에서 (초기의 유도 용량이 현재 사용되는 것보다 2 ~ 4배 가량 높았을 때), 용량과다의 증상은 내당능 이상, 신장애, 신경이상, 심장질환, 고칼륨혈증, 고혈압 등이었다.

12. 적용상의 주의
1) 조제시 : 이 약은 알칼리성으로 분해되기 쉬우므로 특히 용해시 강알칼리성을 나타내는 약물(아시클로버, 간시클로버)과는 배합하지 않아야 한다.
2) 앰플 절단시 유리파편이 혼입되어 오염되는 것을 방지하기 위해 개봉 전 알코올 면봉으로 앰플을 닦을 것을 권장한다.
3) 안정성 : 이 약 주사제는 차광상태인 25℃ 이하에서 보관하고 일단 앰플을 개봉한 후에는 내용물을 즉시 사용해야 한다. 희석할 때에는 생리식염 주사액 혹은 5% 포도당 주사액에 희석시켜 사용해야 한다. 냉장보관(10℃이하)으로 '폴리옥시에칠렌경화피마자유60'이 응고되면 용해 후 사용한다. 희석된 용액은 유리, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 용기에 보관해야 하며, 24시간이 지나면 이 용액은 사용할 수 없다. 희석된 용액은 안정성을 감소시키고 탈산염이 용해되어 나올 수 있으므로 PVC 용기를 사용해서는 안되며, 이 약을 투여하기 위해 사용된 튜브, 주사기 그리고 어떠한 장비에도 PVC를 함유하고 있는 것과는 사용할 수 없다. 또한 폴리우레탄(PU) 재질의 수액세트 사용시 흡착되므로, PU 재질의 수액세트의 사용은 피하는 것이 좋다. 비경구제제는 투여 전에 미립자와 변색 여부를 눈으로 검사해야 한다. 투명하고 무색의 용액만을 사용해야 한다.
4) 정맥주입펌프를 사용할 경우의 주의사항 : 이 약의 투여를 위해서는 주사기펌프(syringe pump) 또는 흐름조절주입펌프(flow-controlled infusion pump)의 사용이 권장된다. 점적조절주입펌프(drip-controlled infusion pump) 사용시 실 주입액의 볼륨이 설정량 보다 낮았음이 보고되었다. 따라서 정확한 투여를 위해서는 유속이 적절히 수정되어야 한다(이 약의 첨가제인 폴리옥시에틸렌경화피마자유60의 표면활성효과에 의해 점적 실린더의 방울 크기가 감소할 수 있음을 고려한다.).
5) 타크로리무스의 면역억제 효과로 인해, 타크로리무스를 함유한 주사액을 조제할 때에는 피부 또는 점막에 직접 닿거나 흡입하지 않도록 주의한다. 이러한 경우가 발생하면 눈이나 피부를 즉시 씻어야 한다.

13. 기타
1) 환자를 위한 정보
   (1) 이 약을 투여 받는 동안에 환자들은 적절한 임상검사를 반복적으로 실시하여야 한다. 환자에게 완전한 용량 가이드라인 및 임신시 발생할 수 있는 위험성과 암에 대한 위험성의 증가에 대해 알려주어야 한다.
   (2) 이 약이 당뇨병을 유발할 수 있으므로 다뇨, 다갈, 공복감이 발생할 경우 의사에게 알려야 함을 권고한다.
   (3) 다른 면역억제제들과 마찬가지로, 악성 피부변화의 잠재적인 위험성이 있으므로, 햇빛이나 자외선에 노출될 때에는 보호복과 자외선차단제를 사용하도록 한다.
2) 발암성, 변이원성, 생식장애
   (1) 장기이식후 면역억제제의 합병증으로 종양발생이 증가한다. 가장 흔한 형태는 호지킨림프종과 피부암이다. 다른 면역억제제로 치료할 때와 마찬가지로 이 약을 투여받은 환자들도 정상인이나 건강한 사람들에 비해 악성종양이 발생할 가능성이 높다. Epstein-Barr Virus와 관련한 림프세포 증식성 질환도 발견되나 면역억제제의 복용감소나 중단에 의해 증상이 소실된다고 보고되어 있다.
   (2) 박테리아성(살모렐라, 대장균) 또는 포유류성(chineses hamster lung-derived cell) in vitro 변이원성 시험, in vitro CHO/HGPRT 변이원성 시험, in vitro염색체 이상 유발성 시험이 마우스를 대상으로 시행되었으나 유전독성은 발견되지 않았다; 타크로리무스는 설치류의 간세포에서 DNA 합성에 영향을 미치지 않았다.
   (3) 암컷·수컷 랫드와 마우스에서 발암성 연구가 진행되었다. 80주 마우스실험과 104주 랫드 실험에서 타크로리무스의 용량과 종양발생의 관계는 없음이 확인되었다. 마우스와 랫드 실험에서 사용된 최고용량은 체표면에 근거한 권장 임상용량인 0.1~0.2 mg/kg/day의 0.8~2.5배(마우스), 3.5~7.1배(랫드)였다.
   (4) 타크로리무스를 수컷 랫드에게 2~3mg/kg/day(체표면적 기반으로 임상 용량 범위의 1.6~6.4배)를 피하 투여하였을 때 용량 의존적으로 정자 수가 감소하였다. 타크로리무스 1.0mg/kg(체표면적 기반으로 임상 용량 범위의 0.8~2.2배)를 교배 전 또는 교배 중인 암컷 및 수컷 랫드에게 경구투여 하였고, 마찬가지로 임신/수유 중인 암컷에게도 동일하게 투여하였다. 이 때 높은 비율의 착상후 유산과 출산하지 못하거나 생존하지 못한 새끼 수의 증가는 타크로리무스가 배아치사 및 암컷 생식 능력에 대한 부작용에 연관이 있다는 점을 시사한다.
   3.2mg/kg(체표면적 기반으로 임상 용량 범위의 2.6~6.9배)로 투여하였을 때에는 발정 주기, 분만, 새끼 생존, 새끼의 기능장애에 대한 두드러진 부작용을 포함한 생식독성뿐만 아니라 모체 및 부체 독성과도 관련성이 있었다.
3) 랫드에 5 mg/kg을 2주간 경구투여한 약리시험에서 내당능의 저하 및 췌장 인슐린 함량의 저하가 나타났다.

포장단위

10앰플(1mL/앰플) / Box

저장방법

차광 밀봉용기, 실온보관

사용기간

제조일로부터 24개월

◈ 용법, 용량 등 제품에 관련된 문의는 당사 고객상담전화로 연락 주십시오.
◈ 약국 등의 개설자에 한하여 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 당사에서 교환하여 드립니다.
◈ 이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.astellas.com/kr)에서 확인하실 수 있습니다.

작성일 : 2021년 2월 1일

제품관련 문의는 한국아스텔라스제약㈜ 고객상담전화로 연락 주십시오
수신자부담전화 : 080-920-5388

제조자 : Astellas Ireland Co., Ltd.
Killorglin, Co. Kerry, Ireland

수입자 : 한국아스텔라스제약㈜
서울시 강남구 테헤란로 521 파르나스타워 7층

162418