

셀십트®

캡슐 250mg

(미코페놀레이트 오페틸)

면역억제제 / 분류번호:142 / 전문의약품

작용·특성

미코페놀레이트 모페틸은 mycophenolic acid(MPA)의 2-*m*-morpholinoethyl ester입니다. MPA는 선택적, 비당경적 및 가역적인 inosine monophosphate dehydrogenase(IMPDH)의 저해제입니다. 따라서 DNA의 결합 없이 guanine nucleotide 합성 de novo pathway를 억제합니다. 다른 종류의 세포는 salvage pathway를 이용할 수 있는 반면에 T 및 B 림프구는 증식시 de novo purine 합성에 절대적으로 의존하기 때문에 MPA는 다른 세포보다 림프구에 대해 더 강한 세포독성 억제능력을 갖고 있습니다.

발암성, 돌연변이유발성, 수태능력 손상

발암 및 마우스에 대한 시험에서 미코페놀레이트 모페틸은 종양을 유발하지 않았습니다. 실험동물 모델에서 미코페놀레이트 모페틸은 돌연변이 유발작용을 보이지 않았습니다. 미코페놀레이트 모페틸은 수컷의 수태능력에 영향을 미치지 않았습니다. 암컷 랫드에 대한 수태능력과 생식시험에서 모태독성이 없는 제1세대(F1) 태자에서 기형(주로 미리와 눈)이 발생하였습니다. 약물투여 암컷(P1 암컷) 또는 다음세대 (P2 암컷 또는 수컷)의 수태능력에 아무런 영향을 미치지 않음이 확인되었습니다.

약물동력학

경구 투여 후 미코페놀레이트 모페틸은 신속하고도 광범위하게 흡수되어, 체순환 이전에 모두 활성물질인 MPA로 대사됩니다. 경구투여 후 혈장에서 미코페놀레이트 모페틸은 검출되지 않습니다. 신장이식 환자에게 미코페놀레이트 모페틸을 1.5g 용량으로 1일 2회 투여 시, 용식 실험하는 흡수 정도(MPA AUC)에 아무런 영향을 주지 않았습니다. 그러나 MPA의 최고 농도(C_{max})가 용식물도 40%정도 감소하였습니다(용법·용량 참조). MPA의 AUC를 기초로 한 경우를 미코페놀레이트 모페틸의 평균 생체이용율을 감안하여서 미코페놀레이트 모페틸의 94%였습니다.

문헌

장간 재순환으로 인해 일반적으로 약물 투여 약 6~12시간 후에 2차 혈장 MPA 농도 증가가 관찰되었습니다. 미코페놀레이트 모페틸을 클베스테라민(1g 1일 3회 투여)과 동시에 투여하였을 때 MPA AUC가 약 40% 감소하였으나 이는 상당량의 장간 재순환이 있음을 시사합니다. 임상적으로 유의한 농도에서 MPA는 94%가 혈장단백과 결합합니다. 안정 상태의 신장이식 환자에서 이식 후 관찰된 MPAG(MPA의 phenolic glucuronide)의 82%가 혈장단백과 결합합니다. 그러나 이식편 기능지연이 있는 환자 또는 중증신부전 환자에서 볼 수 있는 것과 같은 더 높은 MPAG 농도에서는 결합률(in vitro)이 62%로 감소합니다.

대사

MPA는 주로 glucuronyl transferase에 의해 약물화학적으로 비활성인 MPA의 phenolic glucuronide(MPAG) 형태로 대사됩니다.

배설

장간 재순환으로 인하여 MPA의 반감기를 측정하기가 매우 어렵습니다. 전보기 반감기는 약 16~18시간입니다. 투여량의 약 93%가 신장을 통해 대부분 MPAG로서 배설되며, 약 5.5%는 분변중으로 배설됩니다.

특수임상상태에서의 약물동력학

단회투여시험(1군당 6명)에서 중증만성신부전(사구체 여과율<25mL/min/1.73m²) 환자의 혈장 MPA AUCs는 정상 건강인 또는 신부전이 덜 심한 환자보다 28 ~ 75% 더 높았습니다. 중증신부전 환자에서 관찰된 MPA AUC의 평균증가는 미코페놀레이트 모페틸 2g에서 3g으로 증가시켰을 때 관찰된 MPA AUC의 증가 정도와 유사하였습니다. 이식후 이식편 기능지연환자에서의 평균 MPA AUC_{0-12h}는 이식편 기능지연이 없는 이식환자의 이식 후 값과 비슷하였습니다. 이식 신장이 근본적으로 기능을 하지 못하는 환자에서 혈장에 MPAG가 축적되었습니다. MPA의 축적은 종 발생한다 하더라도 훨씬 더 적은 수준이었습니다. 간부전은 약물동력학에 아무런 영향을 미치지 않습니다. 노인환자에 대한 약물동력학은 연구되지 않았습니다.

원료약품의 분량

1캡슐(378mg)중
주성분(미코페놀레이트 모페틸(평균).....250mg

성상

백색 내지 미백색의 가루가 충전된 상부 당형색, 하부 당막색의 경질캡슐제

효능·효과

신장 이식: 동종신장이식 환자에 대한 급성 장기 거부반응 방지

심장 이식: 동종심장이식 환자에 대한 급성 장기 거부반응 방지

간 이식: 동종간장이식 환자에 대한 급성 장기 거부반응 방지

이약은 신장, 심장 또는 간 이식에서 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드의 병용 투여해야 합니다.

용법·용량

거부반응의 방지

신장, 심장 또는 간 이식 후 가능한 빨리 이 약 경구 투여를 시작하여야 합니다.

신장이식

• 성인: 1일 2g(1g씩 1일 2회) 투여 시 치료상의 유익성-위험 비율이 가장 우수하였습니다. 따라서 일반적으로 신장이식 환자에게 1일 2g 용량이 권장됩니다. 좀 더 높은 수준의 면역억제 요법이 요구되는 환자에게는 1일 3g(1.5g씩 1일 2회) 투여 시 사용은 가능한 치료상 유익성이 확립되지는 않았습니다.

• 소아 및 청소년
이 약(250mg 캡슐)은 체표면적이 1.25m² 이상의 환자에게 투여합니다. 1.25~1.5m²: 1회 750mg(3캡슐), 1일 2회(1일 1.5g) 1.5m² 이상: 1.0g(4캡슐), 1일 2회(1일 2g) 성인 및 비표 소아 및 청소년에서 이상반응이 더 빈번하게 발생하므로, 일시적인 용량 감소나 중단이 필요할 수 있습니다. 캡슐제를 개봉하거나 분쇄해서는 안됩니다(각용량의 주의항 참조).

• 소아(2세이하): 2세 이하의 환자에 대한 안전성과 유효성 데이터는 제한적이므로 이 약의 사용은 권장되지 않습니다.

심장이식

• 성인: 심장이식 환자에 대한 권장용량으로는 1.5g을 1일 2회 투여합니다(1일 용량 3g).

간이식

• 성인: 간이식 환자에 대한 권장용량은 1.5g씩 1일 2회(1일 3g) 경구투여합니다.

이 약은 신장, 심장 또는 간 이식 환자에게 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드의 병용투여해야 합니다.

특수용법·용량

중증만성신부전(사구체 여과율 < 25mL/min/1.73m²) 환자는 이식수술 직후가 아니면 이 약 1g을 1일 2회를 초과하여 투여하지 않습니다. 이식수술 후 이식편기능이 지연되는 환자에서 용량을 조절할 필요는 없습니다. 중증 만성신부전이 있는 신장 이식 환자에 대한 데이터는 없습니다. 이런 환자에서는 예상되는 유익성이 가능한 위험성을 상회하는 경우에만 약물을 사용할 수 있습니다. 노인 환자의 경우 간장 용량인 신장 이식 후 1g을 1일 2회, 신장 이식 후 1.5g을 1일 2회 투여로 치료할 수 있습니다. 그러나 일반적으로 이들 노인 환자군에서는 이상반응의 위험이 증가할 수 있습니다. 다른 면역억제제와 이 약을 병용 투여하는 환자에서도 이상반응의 위험이 증가할 수 있습니다 (이상반응항 참조). 중증의 간 실질부와 질환이 있는 신장 이식 환자에서는 용량을 조절할 필요가 없습니다. 중증의 간 실질부와 질환이 있는 부장 이식 환자에서 신장 이식 후 1.5g을 1일 2회 투여로 치료할 수 있습니다. 그러나 신장 이식 후 1.5g을 1일 2회 투여로 치료할 수 있습니다. 신장 이식 거부 반응은, 용량을 감소시키거나 또는 약물을 투여를 중지해야만 하는 미코페놀린산(MPA)의 약물동력학적 인 변화와는 연관하지 않습니다.

사용상의 주의사항

1.다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 이 약, 미코페놀산, 또는 이 약의 구성성분에 과민증 환자(이 약에 대한 알러지 반응이 관찰되었습니다)

2.다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

1) 중증 신기능 장애환자

2) 활동성 중증 소화기계 질환이 있는 환자

3) Lesch-Nyhan증후군, Kelley-Seegmiller증후군과 같은 HGPRT(Hypoxanthine e-guanine phosphoribosyl transferase)결손증 환자 [inosine monophosphate dehydrogenase(IMPDH) 저해작용에 의해 코노산혈증이 악화될 수 있습니다.]

3.이상반응

1) 기저질환에 의한 영향이나 환자들이 대개 여러 약제를 병용하기 때문에 면역억제제에 의한 이상반응을 감별하기가 어려운 경우가 종종 있습니다. 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드와 병용한 이 약 투여와 관련한 주요 이상반응은 설사, 백혈구감소증, 폐렴증 및 구토입니다. 그리고 결핵, 비정형 마이코박테리아 감염증과 같은 일부 감염증의 발생빈도가 증가된다는 증거가 있습니다. 수막염과 감염성 심내막염과 같은 중증의 생명을 위협하는 감염증이 때때로 보고되었습니다.

2) 중앙: 병용 약제를 포함한 면역억제요법을 실시하고 있는 환자에서와 마찬가지로 면역억제제의 하나로 이 약을 투여받고 있는 환자는 림프종 및 기타 악성종양, 특히 피부 악성종양 발생위험이 증가합니다. 신장, 심장 및 간이식환자에 대한 임상시험에서 이식 후 1년 이상 추적한 결과 다른 면역억제제와 이 약 (1일 2g 또는 3g)을 병용투여 받은 환자의 0.4~1%에서 림프종증식성 질환이나 림프종이 나타났습니다. 비흑색종 피부 종양의 발생률은 1.6~4.2%이었습니다. 그 외의 중앙 발생률은 0.7~2.1%이었습니다 신장 및 심장 이식환자에 대한 3년간 추적 안전성 자료에 의하면 중앙 발생률에 있어서 1년간 추적 결과와 차이가 없었습니다. 난치성 신장거부 반응의 치료에 대한 임상시험에서 림프종 발생률은 평균 42개월 추적기간 동안 3.9%이었습니다.

3) 기회 감염: 모든 환자에서 기회감염의 위험이 증가하며, 이런 위험은 투여용량이 높을수록 증가합니다. 임상 시험에서 1년 이상 추적 관찰한 결과 다른 면역억제제와 이 약(1일 2g 또는 3g)을 병용투여 받은 환자에서 가장 빈번하게 발생하는 것은 결막피부의 칸디다증(candida mucocutaneous), 사이토메갈로바이러스혈증(CMV viraemia) 및 단순헤르페스였습니다. 사이토메갈로바이러스혈증/증후군(CMV viraemia /syndrome)의 발생률은 13.5%이었습니다.

4) 소아(3개월~18세)

3개월에서 18세까지 환자를 대상으로 이 약 600mg/m²을 1일 2회 경구투여한 임상시험에서의 이상반응 종류 및 빈도는 이 약 1g을 1일 2회씩 투여한 성인환자에서 나타난 결과와 유사하였습니다. 하지만, 다음의 투여 관련 이상반응들은 소아에서 10%이상의 빈도로 나타났으며 특히 6세 이하의 소아에서 더 자주 발생합니다. : 설사, 백혈구감소증, 폐렴증, 감염, 빈혈

5) 고령자 (65세 이상)

면역억제 병용요법의 하나로 이 약을 투여 받은 고령 환자는 젊은 환자들에 비해 사이토메갈로바이러스 조직 침습증(cytomegalovirus tissue invasive disease)을 포함한 감염, 위장 출혈 또는 대 부종의 위험성이 증가할 수 있습니다.

6) 신장, 심장, 간 이식후 거부반응 방지에 대한 대조연구에서 이 약으로 치료받은 환자로부터 보고된 이상반응은 다음 표1, 표2와 같습니다.

표 1. 사이클로스포린, 코르티코스테로이드와 병용하여 이 약 치료를 받은 환자의 10% 이상에서 보고된 이상반응

신체 기관	신장 이식 연구에서 보고된 이상반응(n=991)	심장 이식 연구 MYCS 1864에서 보고된 이상반응(n=289)	간 이식연구에서 보고된 이상반응(n=277)
전신	무력(16.1%), 발열(23.3%), 두통(21.1%), 감염(20.9%), 흉통(13.4%), 복통(27.6%), 요(배)통(12.1%), 부정동(33.0%), 부종(12.5%), 폐렴(19.7%), 말초부종(28.6%)	무력(43.3%), 발열(47.4%), 두통(54.3%), 감염(25.6%), 흉통(26.3%), 복통(33.9%), 요(배)통(34.6%), 부정동(75.8%), 부종(62.5%), 폐렴(18.7%), 말초부종(64.0%)	복수(24.2%), 무력(35.4%), 요한(10.8%), 복부팽만(18.8%), 발열(52.3%), 두통(53.8%), 헤르페스(11.6%), 감염(27.1%), 복통(62.5%), 요(배)통(46.6%), 흉통(15.0%), 부종(28.2%), 폐렴(10.1%), 폐렴(27.4%), 부정동(74.0%), 말초부종(18.4%)
혈액 및 림프계	빈혈(25.8%), 저색소성 빈혈(11.5%), 백혈구증가증(10.9%), 백혈구감소증(34.5%), 혈소판감소증(10.1%)	빈혈(42.9%), 저색소성 빈혈(24.6%), 백혈구증가증(40.5%), 백혈구감소증(30.4%), 혈소판감소증(23.5%), 반상출혈(16.6%)	빈혈(43.0%), 저색소성빈혈(13.7%), 백혈구증가증(22.4%), 백혈구감소증(45.8%), 혈소판감소증(38.3%), 반상출혈(16.6%)
비노생식 기계	요로감염증(15.5%), 혈뇨(14.0%), 세뇨관 괴사(10.0%)	요로감염증(13.2%), 신기능 저하(21.8%), 궤양(14.2%)	요로감염증(18.1%), 신기능 저하(25.6%), 신장 괴사(17.0%)
심혈 관계	고혈압(32.4%)	고혈압(77.5%), 부정맥 (19.0%), 서맥(17.3%), 저혈압(32.5%), 급성심부전 (11.8%), 심막 삼출 (15.9%), 심혈관질환(23.6%), 빈맥(20.1%)	고혈압(62.1%), 저혈압(18.4%), 빈맥(22.0%)
대사/ 영양계	고콜레스테롤혈증(12.8%), 고혈당증(12.4%), 고칼륨혈증(10.3%), 저칼륨혈증(10.1%), 저인산혈증(15.8%)	고콜레스테롤혈증(41.2%), 고혈당증(16.7%), 고칼륨혈증 (14.5%), 저칼륨혈증(31.8%), 산중(14.2%), 빌라루빈혈증 (18.9%), BUN상승(34.6%), 크레아티닌 상승(39.4%), 효소수치 상승: LDH(23.2%), AST (17.3%), ALT(15.6%), 고지혈증 (10.7%), 고요산혈증 (16.3%), 과혈당증(16.6%), 저마그네슘혈증(18.3%), 저나트륨혈증(11.1%), 체중증가(15.6%)	빌라루빈혈증(14.4%), BUN 상승(10.1%), 크레아티닌 상승(19.9%), 치유력 이상(10.5%), 고혈당증(43.7%), 고칼륨혈증(22.0%), 저칼륨혈증(30.0%), 저칼륨혈증(37.2%), 저혈당증(10.5%), 저마그네슘혈증(39.0%), 저인산혈증(14.4%), 저단백혈증(13.4%), 담관염(11.1%), 담즙출제성 황달(11.9%), 감염(13.0%), 간기능검사 수치의 비정상(24.9%)
위장관계	변비(22.9%), 설사(36.1%), 소화불량(17.6%), 구강모니터이증(12.1%), 구역(23.6%), 구토(13.6%)	변비(11.2%), 설사(15.3%), 소화불량(18.7%), 구강모니터이증(11.4%), 구역(54.0%), 구토(33.9%), 교착(13.8%)	식욕부진(25.3%),변비(37.9%), 설사(51.3%), 소화불량(22.4%), 구강모니터이증(54.5%), 구토(32.9%), 구강모니터이증(10.1%)
호흡기계	기침증가(15.5%), 호흡곤란(17.3%), 인두염(11.2%), 기관지염(11.9%), 폐렴(10.6%), 감염(23.9%)	기침증가(31.1%), 호흡곤란 (36.7%), 인두염 (18.3%), 천식(11.1%), 비염(19.0%), 흉막삼출(17.0%), 부비동염(26.0%), 폐렴(10.7%), 감염(37.0%), 폐질환(30.1%)	무기체(13.0%), 기침증가(13.0%), 호흡곤란(31.0%), 인두염(14.1%), 유행성(34.3%), 폐렴(13.7%), 부비동염(11.2%), 폐질환(22.0%)
피부 및 부속기	여드름(10.1%), 단순 포진 감염(18.2%)	여드름(12.1%), 단순 포진 감염 (20.1%), 대상포진 감염(10.7%), 발진(22.2%)	소양증(14.1%), 발진(17.7%), 발한(10.8%)
신경계	현기증(11.2%), 수면장애(11.8%), 진전(11.8%)	현기증(28.7%), 수면장애(40.8%), 진전(24.2%), 불안(28.1%), 초조(13.1%), 착각(13.5%), 우울(13.6%), 긴장항진(15.6%), 감각이상(20.8%), 기면(11.1%)	불안(19.5%), 혼돈(17.3%), 우울증(17.3%), 현기증(16.2%), 불면증(52.3%), 감각이상(15.2%), 진전(33.9%)
근골격계		다려경련(16.6%), 근육통(12.5%), 근무력증(12.5%)	—
감각기		약시(14.9%)	—

표 2. 사이클로스포린, 코르티코스테로이드와 병용하여 이 약 치료를 받은 환자의 10% 미만, 3% 이상에서 보고된 이상반응

신체 기관	신장 이식 연구에서 보고된 이상반응(n=991)	심장 이식 연구 MYCS 1864에서 보고된 이상반응(n=289)	간 이식연구에서 보고된 이상반응(n=277)
전신	복부팽만, 낭포 형성 (림프종, 수종 포함), 인플루엔자 증상, 안면 부종, 출혈, 권태감, 골반통, 헤르니아	복부팽만, 낭포 형성 (림프종, 수종 포함), 인플루엔자 증상, 안면 부종, 출혈, 권태감, 골반통, 헤르니아, 붓기와적열, 경부통, 광배	농양, 봉와직염, 낭포형성 (림프종, 수종포함), 인플루엔자 증상, 출혈, 권태감, 경부통
혈액 및 림프계	반상출혈, 다혈구증	점상출혈, 프로트롬빈 상승, 드롬보플라스틴 시간 연장	반상출혈, 백혈구감소증, 프로트롬빈시간 연장
비노생식 기계	폐요곤란, 발기부전, 요의 빈삭, 단뇨, 수신증, 신우신염	폐요곤란, 발기부전, 요의 빈삭, 혈뇨증, 야뇨증, 신부전, 요실금, 요저류	급성신부전, 폐요곤란, 혈뇨, 음낭부종, 빈뇨, 요실금
심혈관계	협심증, 심방세동, 체위성 저혈압, 서맥판, 빈맥, 혈전증, 혈관확장, 심계항진	협심증, 심방세동, 체위성 저혈압, 부정맥(심실상부 및 심실 기외수축, 심방세동, 심실상부 및 심실 빈박 포함), 심박동 정지, 만성 심부전, 폐성 고혈압, 실신, 혈관경련, 경맥압 상승	동맥혈전증, 심방세동, 부정맥, 서맥, 혈관확장, 실신
대사/ 영양계	탈수, 과혈당증, 저칼륨혈증, 저혈당증, 저단백혈증, 신증, 효소 수치 상승 (γ-GT, LDH, AST, ALT, ALP), 크레아티닌 상승, 고칼륨혈증, 고지혈증, 고요산혈증, 체중증가	ALP 상승, 탈수, 과혈당증, 저칼륨혈증, 저단백혈증, 저지혈, 치유력 저하, 약기리움, 동통, 저염소혈증, 저인산혈증, 저산소증, 호흡산증, 각증, 제동 감소, 고요산혈증, 체중증가	대사성 산증, 호흡성 산증, 탈수, 효소수치상승(ALT, AST, ALP), 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고인산혈증, 과혈당증, 저나트륨혈증, 저산소증, 혈액량감소, 체중증가, 체중감소
위장관계	식욕부진, 치은염, 치은출식, 위장관염, 간기능 저하, 식도염, 구내염, 위장염, 고창, 위장관 출혈, 위장관 칸디다증, 간염, 장폐색증, 감염, 위염	식욕부진, 치은염, 치은출식, 위장관염, 위장염, 간기능 저하, 식도염, 구내염, 연하곤란, 황달, 혈변	악화구관, 위염, 위장관출혈, 장폐색, 혈변, 구강개양, 식도염, 적장이상, 위개양, 황달
호흡기계	폐부종, 천식, 흉막 삼출, 비염, 부비동염, 폐렴	폐부종, 무호흡, 무기체, 기관지염, 비출혈, 객혈, 폐출혈, 중양, 기흉, 객담 증가, 목소리 변화	천식, 기관지염, 비출혈, 과호흡, 기흉, 폐부종, 호흡기 모니터이증, 비염
피부 및 부속기	양성 피부 종양, 피부암, 진균성 피부 질환, 피부 비대, 소양증, 발한, 피부 궤양, 탈모, 대상 포진, 남성형 다모증, 발진	양성 피부 종양, 피부암, 진균성 피부 질환, 피부 비대, 소양증, 발한, 피부 궤양, 출혈	여드름, 진균성 피부염, 출혈, 단순포진, 대상포진, 다모증, 피부양성종양, 피부궤양, 수포성 과진
신경계	불안, 우울, 긴장 항진, 감각이상, 기면	불안, 감정 불안정, 환각, 신경병증, 사교 이상, 어지러움	초조, 경련, 설암, 구내전증, 신경항진, 감각포진, 신경병증, 정신병, 기면, 비정상적 사고
근골격계	관절통, 다리 경련, 근육통, 근무력증	관절통	관절통, 다리경련, 근육통, 근무력증, 골다공증
감각기	결막염, 약시, 색내장	결막염, 시력 이상, 청력소실, 이통, 안출혈, 이명	시력이상, 약시, 결막염, 난청
내분비계	당뇨병, 부갑상선 기능이상	당뇨병, 쿠싱 증후군, 갑상선기능 저하증	당뇨병

7) 이 외에 사이클로스포린, 코르티코스테로이드와 병용하여 이 약으로 치료를 받은 환자에서 모니터이증, 전혈전질환, 출혈성심부전, 미각장애, 유무장애 등이 보고되었습니다.

8) 신장 이식 후 거부반응 방지에 대한 비교 연구에서 미코페놀레이트모페틸을 1일 2g 복용한 환자들은 3g을 복용한 환자에 비해 전반적인 안전성 양상이 더 우수한 것으로 나타났습니다. 신장 이식 환자에서 대조군에 비해 이 약으로 치료한 환자에서의 폐렴률(일반적으로 사이토메갈로바이러스에 의한) 발생률이 약간 더 높았으며, 1일 2g 투여에 비해 3g 투여한 경우에 그 빈도가 더 높았습니다.

소아(2~18세) 92명 신장이식 환자에게 체표면적 당 600mg/m²을 1일 2회 경구투여한 임상시험에서 이상반응 양상은 설사, 폐렴증, 백혈구감소증, 빈혈이 발생 비율이 더 높은 것을 제외하고, 1g을 1일 2회 투여받은 성인 환자에서 관찰된 이상반응과 유사하였습니다.

9) 신장 이식 비교연구에서는 이 약, 대조군 사이에서 폐렴증 발생률 상의 차이가 관찰되지 않았습니다. 신장, 심장 이식을 받은 환자에서의 위장관계 이상반응 중 아자티오프린이나 플라스미보에 비해 이 약 치료 시 설사가 더 많이 발생하였습니다. 구토 역시 이들 두 환자군에서 약간 더 높게 나타났습니다. 이들 위장관계 이상반응은 1일 3g을 복용한 환자에 비해 3g을 복용한 환자에서 더 자주 발생하였습니다.

10) 비노생식 감염은 아자티오프린이나 플라스미보에 비해 이 약 치료 시 더 자주 발생하였지만 모든 치료군에서 신장 이식 후에 자주 관찰되었습니다.

11) 백혈구 감소증도 대조군에 비해 이 약을 복용한 신장 이식 환자에서 더 자주 발생하였습니다. 이 이상반응은 미코페놀레이트모페틸 1일 3g을 복용한 환자에서 가장 많이 발생하였습니다. 그러나 이와 대조적으로 심장 이식 환자에서의 백혈구 감소증은 이 약 투여군보다 아자티오프린 투여군에서 더 자주 발생하였습니다.

12) 이식거부반응 방지에 대한 임상시험에서 침습성 사이토메갈로바이러스 질환은 미코페놀레이트모페틸 1일 2g 또는 대조군 환자에서 보다 미코페놀레이트모페틸 1일 3g 투여 환자군에서 더 자주 발생하였습니다. 마찬가지로 칸디다혈증, 조직침습성 칸디다 및 침습성 아스페로길루스증의 발생빈도는 대조군 환자에서 보다 이 약 투여군 환자에서 다소 높았습니다.

13) 신장 이식환자에서의 진체적인 기회감염 발생률이 이 약 치료군에서 아자티오프린 투여군에 비해 약 10% 가량 높았습니다.

이식거부반응 방지에 대한 임상시험에서 치명적 감염증은 다른 면역억제제와 이 약 병용투여 또는 대조약 병용투여한 군에서 비슷하게 발생< 1%하였습니다.

신장이식 거부반응 방지에 대한 비교임상시험에서 치명적 감염증 또는 폐렴증은 이 약 치료 환자의 1.7%, 아자티오프린 투여군의 3.8%에서 발생하였으며, 두 약물 모두 다른 면역억제제와 병용하여 투여하였으나,

11) 이식거부반응을 방지할 위해 이 약을 투여한 신장이식 환자의 1.5%에서 중증 호중구 감소증(절대 호중구수 < 500/ μ m³)이 나타났습니다.

심장이식 후 이식거부반응을 방지할 위해 이 약을 1일 1g 투여한 환자에서는 중증 호중구감소증이 2.8%까지 관찰되었고 아지티오프린 치료군에서는 관찰되지 않았습니다.

15) 이 약의 시판 후 경험은 신장, 심장 이식 연구에서의 경우와 유사하였습니다.

외국의 시판후 임상경험

- 소화기계: 대장염(원인은 때때로 사이토메갈로바이러스(CMV)), 해장염, 장내 용모위축(intestinal villous atrophy)

- 면역반응이상: 수막염, 감염성 심내막염과 같은 중증 감염증이 때때로 보고되었습니다. 그리고 결핵과 비정형 미코박테리아 감염증을 포함하는 몇몇 감염 질환의 발생빈도가 더 높게 나타난다는 증거도 있습니다. 무과립구증과 일부 치명적인 재생불량성빈혈 및 골수억제도 보고되었습니다.

- 괴진반응: 혈관부종, 아나필락시스를 포함하는 괴진반응이 일부 보고되었습니다.

- 호흡기계: 치명적인 폐성유증을 포함하는 간직성 폐장애가 드물게 보고되었습니다.

16) 국내에서 6년 동안 730명을 대상으로 실시한 시판후 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 51.02%(379명/730명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 관계있는 것으로 조사된 것은 42.88%(313명/730명)입니다. 대상포진이 7.12%(52명)로 가장 많았고, 그 다음은 설사 4.53%(36명), 소화불량과 복통이 3.70%(27명)의 순으로 나타났습니다. 심각한 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 치통, 외생식기 가려움, 회음부 우종(사마귀)이 각 1례씩 보고되었습니다.

4. 일반적주의

1) 병용 약물을 포함한 면역억제요법을 실시하고 있는 환자에서와 마찬가지로 면역억제요법의 하나로 이 약을 투여받고 있는 환자는 림프종 및 기타 악성종양, 특히 피부 악성종양 발생위험이 증가합니다(이상반응항 참조). 그러므로, 옷이나 차단지수가 높은 자외선 차단크림 등으로 햇빛이나 자외선으로부터 보호하여야 합니다.

2) 이 약을 투여하는 환자들은 감염, 예상치 못한 타박상, 출혈 또는 골수억제의 증상이 나타나면 즉시 보고하여야 합니다.

3) 면역계의 과다억제는 기회감염이나 치명적인 감염 및 폐혈증을 포함하여 감염율을 증가시킬 수 있습니다(이상반응항 참조).

4) 이 약을 투여하는 동안 백신의 효과는 떨어질 수 있으며, 약독화 생백신을 사용해서는 안됩니다. 인플루엔자 백신은 사용할 수 있으며 담당의는 인플루엔자 백신의 국가규정을 참고하여야 합니다.

5) 이 약을 투여하는 동안 소화기계 이상반응(예: 소화기계 장애, 출혈 및 천공)이 증가할 수 있으므로, 활동성 소화기계 질환이 있는 환자에는 주의하여야 합니다.

6) 중증의 만성 신부전 환자는 1g씩 1일 2회 이상 복용하지 않도록 합니다.

7) 신장이식후 이식편 기능지연이 있는 환자에 대한 통발조절은 필요치 않으나 주의깊은 관찰이 요구됩니다. 중증 신부전 이 있는 심장 또는 간이식 환자에 대한 데이터는 없습니다.

8) 고령자는 젊은 사람과 비교하여 이상반응의 위험이 증가할 수 있습니다.

9) 임상시험자: 이 약의 투여 후 림프구감소, 호중구감소(500/ μ m³ 미만), 무과립구증, 백혈구감소, 혈소판감소, 빈혈 등 혈액학적 이상이 나타날 수 있으므로 치료 최초 1개월 동안은 매주, 2개월 및 3개월 때에는 매월 2회, 그 이후 처음 1년 동안은 매월 전혈구 검사를 실시하여야 합니다. 특히, 이 약을 투여받고 있는 환자는 호중구 감소증에 대한 관찰이 요구됩니다. 호중구 감소증은 이 약이나 병용약품, 바이러스감염 또는 이들의 복합적인 원인과 연관이 있을 수 있습니다. 호중구 감소증(ANC < 1300/ μ m³) 등 혈액학적 이상이 나타나면 이 약 투여를 중단하거나 감량하는 등 적절한 조치를 취하며, 환자를 주의깊게 관찰하여야 합니다.

10) 신장이식환자에게 마이크로네레이트포페틸을 1회 1.5g, 1일 2회 투여하였을 때 마이크로네레이트포페틸이 흡수되는 정도(MPA AUC)는 음식물의 영향을 받지 않았습니다. 그러나 MPA의 최고혈중농도(C_{max})는 음식물의 영향으로 40% 감소하였습니다.

11) 감염의 감수성과 림프종 발생 가능성의 증가는 면역억제로부터 기인할 수 있습니다. 이 약은 신장, 심장 또는 간이식 환자의 면역억제 요법과 관리에 경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 합니다. 이 약을 투여받는 환자는 적절한 실험실과 의학적 지원시설 및 직원을 갖추어 관리하여야 합니다. 유지치료를 담당하는 의사는 환자의 추적조사에 필요한 완벽한 정보를 갖추어야 합니다.

5. 약물상호작용

1) 이 약과 아자티오프린과의 병용투여는 이 두 약물이 골수억제를 유발할 수 있으며 이 두 약물에 대한 병용투여가 연구된 바가 있으므로 권장되지 않습니다.

2) 아시클로버: 이 약과 아시클로버 병용투여 했을 때 각 약물 단독투여시 보다 MPAG (8.6%) 및 아시클로버 (17.4%) 혈장농도(AUC)가 더 높게 나타났습니다. 신부전 존재시에는 MPAG 및 아시클로버 혈장농도가 증가하므로 두 약물의 세노산 분비가 경쟁적으로 이루어질 가능성이 있습니다. 따라서 두 약물의 농도가 더 증가할 수 있습니다.

3) 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄 함유 제산제: 제산제와 병용투여 시 이 약의 흡수가 감소되었습니다.

4) 콜레스티라민: 콜레스티라민 4g을 1일 3회씩 1일간 투여한 건강한 자에게 이 약 1.5g을 투여한 경우 MPA AUC가 40% 감소하였습니다. 이 약 또는 장간순환을 저해하는 약제와 병용투여시 주의하여야 합니다.

5) 사이클로스포틴: 사이클로스포틴의 약물동력학은 이 약에 의해 영향을 받지 않았습니다.

6) 간시클로버: 이 약과 정맥주사용 간시클로버를 단독 투여한 시험결과나 이들 약물의 신부전 환자에서의 약물동력학적 특성을 근거로 할 때 병용투여하면 MPAG와 간시클로버 농도가 증가할 것으로 예상됩니다. MPA의 약물속도는 변경되지 않으며 이 약의 용량감소도 필요하지 않습니다. 이 약과 간시클로버 또는 전구체인 발간시클로버를 병용투여하는 신부전 환자는 주의깊게 모니터링하여야 합니다.

7) 경구용 피임약: 이 약은 경구피임약의 약동력에 영향을 미치지 않았습니다. 이 약(1g을 1일 2회씩 투여)을 에티닐에스트라디올(0.02~0.04mg)과 레보노르게스트렐(0.05mg~0.20mg), 데소게스트렐(0.15mg) 또는 게스토넨(0.05~0.10mg)을 함유한 복합경구 피임약과 함께 건선을 가진 18명의 여성에게 월경 3주기 동안에 걸쳐 병용투여한 연구에서 이 약은 프로게스테론, LH 및 FSH의 혈청치에 영향을 미치지 않았으며 이는 이 약이 경구피임약의 배란억제작용에 영향을 미치지 않음을 의미합니다. 그러나 이 약을 경구용 피임약과 병용투여시 주의하여야 하며 추가적인 피임법이 고려되어야 합니다.

8) 트라마도프린/실파메복사졸: MPA의 생체이용률에 아무런 영향을 미치지 않았습니다.

9) 타크로리무스

- 신장이식 환자: 이 약(1g씩 1일 2회)과 사이클로스포틴을 투여 받은 신장환자에서 MPA 혈중 AUC의 약 30% 증가가 나타났으며 사이클로스포틴을 타크로리무스로 대체하였을 때 MPAG 혈중 AUC의 약 20% 감소가 나타났습니다. MPA최고농도에는 영향을 미치지 않았지만 MPAG 최고농도는 약 20% 감소하였습니다. 이 결과의 기전은 정확히 밝혀지지는 않았습니다. MPA를 장간순환의 증가와 수반되는 MPAG 당중분비의 증가는 부분적으로 이 결과와 관련이 있을 수 있습니다. 왜냐하면 타크로리무스 투여와 연관된 MPA농도의 증가는 농도-시간 양상의 후반부(투여 4~12 시간 후)에서 더 현저히 나타났기 때문입니다. 타크로리무스 투여환자에서는 이 약을 1g씩 1일 2회 투여를 초과해서는 안됩니다. 환자들은 주의깊게 관찰되어야 하고 적절하게 관리되어야 합니다. 또 다른 연구에서는 이 약은 타크로리무스 농도에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났습니다.

- 간 이식환자: 간 이식환자를 대상으로 이 약과 타크로리무스 병용투여시 MPA AUC에 대한 약물동력학적 자료는 매우 적습니다. 간 이식환자에서 타크로리무스의 약동력에 대한 이 약의 작용을 평가한 연구에서 타크로리무스를 투여받은 환자에게 이 약을 1.5g씩 1일 2회 투여시 타크로리무스 AUC의 약 20% 증가가 나타났습니다.

10) 기타: 원승이에 프로베네시드와 이 약을 병용투여시 혈장 MPAG AUC가 3배, MPA AUC가 2배 증가하였습니다. 따라서 신세노산 분비를 일으키는 것으로 알려진 다른 약물들은 MPAG와 경쟁적으로 작용할 수 있으며 이에 따라 MPAG 또는 세노산 분비를 일으키는 다른 약물들의 혈장농도를 증가시킵니다. 위장내 세균총을 바꾸는 약제는 장간 재순환을 중단시켜 이 약과 상호작용할 수 있습니다. MPAG 가수분해의 간접은 MPA의 흡수이용을 저하시킬 수 있습니다.

11) 생백신: 생백신은 면역반응이 손상된 환자에게 투여해서는 안됩니다. 다른 백신에 대한 항체반응이 감소될 수 있습니다.

6. 림프 및 수유부에 대한 투여

1) 임신한 랫드 및 토끼의 기관형성이 동안 투여한 시험에서 태자발달(기형포함)에 대한 이상반응이 나타났습니다. 이 반응은 모체독성보다 낮은 용량에서 발생하였으며, 신장, 심장 또는 간이식환자의 권장용량보다 낮은 용량이었었습니다. 2) 임신한 여성에서의 시험자료는 없으나 이 약은 동물시험에서 기형형성이 나타났으므로 임신한 여성에게 투여했을 때 태자 손상을 유발할 수 있습니다. 따라서, 이 약은 치료상의 유익성이 태자에게 잠재적 위험성을 상회할 경우가 아니면 임신부에 투여해서는 안됩니다.

3) 가임 여성은 치료개시전 1주일이내에 50mIU/mL 이상의 고감도 혈청 또는 뇨 임신진단시험을 하여야 합니다. 담당 의사는 임신이 아닌 것이 확인될 때까지 이 약을 처방해서는 안됩니다.

4) 이 약을 투여전, 투여기간 및 투약후 3주까지는 2가지 방법 이상의 효과적인 피임을 반드시 해야 합니다. 만약, 약물 투여중 임신사실이 확인되었을 경우, 임신을 계속 유지할 것인지를 의사와 상의하여 결정해야 합니다.

5) 이 약물이 모유를 통해 배출되는지는 아직 알려져 있지 않으나, 많은 약물이 모유를 통해 배출되고 있고 뱃트를 이 용한 실험에서 이 약물이 유즙을 통해 배출되는지는 아직 알려져 있지 않으며 이 약물도 심각한 이상반응을 나타낼 가능성이 있으므로, 수유부에 투여할 경우 수유를 중단할 것인지 또는 약물투여를 중단할 것인지를 결정해야 합니다.

7. 소아에 대한 투여

1) 2세~18세 소아 신장 이식 환자의 임상시험에서 셀셉트 현탁액 제제(Celcept oral suspension)를 체표면적 당 1회 600mg/m², 1일 2회(1일 최대 2g/10mL)를 투여받은 환자에서 이 약의 안전성과 유효성이 확립되었으며 2세 미만의 소아 환자에 대한 안전성과 유효성 데이터는 제한적이므로 2세 이하에서의 사용은 권장 되지 않습니다.

2) 심장 또는 간 이식 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았습니다.

8. 고령자에 대한 투여

노인 환자는 젊은 환자에 비해 감염증(사이토메갈로바이러스(CMV)조직 침습증을 포함)과 위장관 출혈 및 폐부종 발생 위험이 더 증가할 수 있습니다. 이런 위험은 이 약을 면역억제제 병용요법의 일부분으로 투여할 때 더 심합니다(용법용량 항 참조). 노인 신장 이식환자에서 병백이 더 높은 빈도로 발생한 기타 이상반응은 백혈구감소증, 혈청 크레아티닌 상승 및 호흡곤란이 있었습니다. 그러나 이들의 발생률은 아자티오프린 치료군과 비교하여 이 약 치료군에서 더 높지 않았습니다. 이 연령대의 신장 이식환자에서 종양이나 사망률의 증가는 관찰되지 않았습니다.

9. 과량투여시의 처리

사람에 대한 이 약의 과량투여는 보고되지 않았습니다.

Mycophenolic acid (MPA) 및 mycophenolic acid glucuronide (MPAG)는 혈액부적으로 제거되지 않습니다. 그러나 고농도의 mycophenolic acid glucuronide (MPAG) 현상농도 (> 100μg/mL)하에서 소량의 MPAG는 제거될 수 있습니다. 콜레스티라민과 같은 담즙산 제거제는 이 약의 배설을 증가시켜 MPA를 제거시킬 수 있습니다.

10. 격음성의 주의

이 약은 랫드와 토끼에서 기형발생 작용이 나타났으므로 정제를 분쇄해서는 안되며 캡슐제도 개봉하거나 분쇄해서는 안 됩니다. 캡슐속에 들어있는 분말의 흡입 또는 피부나 점막과의 직접 접촉을 피해야 합니다. 만일 접촉했을 경우에는 물과 비누로 완전히 씻어 내고 눈은 깨끗한 물로 세정하여야 합니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 습기를 피하여 30℃이하에서 보관합니다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

저장방법

기밀용기, 습기를 피하여 30℃이하에서 보관

포장단위

셀셉트 캡슐 250mg..... 100 캡슐

* 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변색, 오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환 하여 드립니다.

* 이 첨부문서 작성일자(2006년11월) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr)또는 의학정보실에서 확인할 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관해야 합니다.

최초작성년월 : 2006년 11월

2006-11-30-P-1

제조사

Shanghai Roche Pharmaceuticals Ltd.
1100 Longdong Ave. Shanghai 201203, P. R. China

수입·판매원

주식회사 한국로슈

서울 강남구 대치동 946-1(Tel:02-3451-3600)