

프로토픽® 연고 0.03%, 0.1%

타크로리무스 수화물

면역조절기전의 외용 아토피성피부염 전문치료제

Protopic® Ointment 0.03%, 0.1% (Tacrolimus Ointment)

전문의약품

의약품분류번호269



원료약품의 분량

프로토픽 연고 0.03% 이 약 1량 중
주성분 타크로리무스 수화물(별규) 0.306mg
(타크로리무스로서 0.3mg)

프로토픽 연고 0.1% 이 약 1량 중
주성분 타크로리무스 수화물(별규) 1.02mg
(타크로리무스로서 1.0mg)

성상

백색 내지 미황색의 연고

효능, 효과

프로토픽 연고 0.03% : 다음 환자의 중등도~중증의 아토피성 피부염의 2차치료제로서 단기 치료 또는 간헐적 치료

- 면역기능이 정상인 2세 이상의 소아 및 성인 환자
- 대체요법이나 기존치료법에 효과가 없거나 내약성이 있는 환자

프로토픽 연고 0.1% : 다음 환자의 중등도~중증의 아토피성 피부염의 2차치료제로서 단기 치료 또는 간헐적 치료

- 면역기능이 정상인 성인 환자
- 대체요법이나 기존치료법에 적절히 효과가 없거나 내약성이 있는 환자

용법, 용량

프로토픽 연고 0.03% : 성인 및 2세 이상의 소아 : 1일 2회 환부에 도포

(전신흡수를 촉진시킬 수 있는 밀봉요법은 피함.)

프로토픽 연고 0.1% : 성인 : 1일 2회 환부에 도포 (전신흡수를 촉진시킬 수 있는 밀봉요법은 피함.)

사용상의 주의사항

1. 경고

- 이 약의 장기 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인과관계가 확립되지 않았으나 이 약을 포함한 국소 칼시뉴린(calcineurin) 억제제를 사용한 환자에서 드물게 악성 종양(피부암, 림프종 등)이 보고되었다.
 - 모든 연령군의 환자에서 이 약의 지속적인 장기간 사용은 피해야 하며, 이 약은 아토피성 피부염 부위에만 국한하여 사용한다.
 - 2세 미만의 소아에게는 이 약의 사용을 금지한다.
 - 면역기능이 저하된 환자에서는 이 약을 사용해서는 안된다.
 - 6주 내에 아토피성 피부염 증상(가려움, 발진, 발적 등)이 호전되지 않는 경우에는 아토피성 피부염에 대한 확진을 받기 위해 의약품전문인으로부터 재검진을 받아야 한다.
 - 1년 이상의 간헐적 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았다.
- 지속적인 면역억제를 위하여 칼시뉴린 억제제를 장기간 전신적으로 사용한 동물실험이나 이식환자 등에서 감염, 림프종, 피부 종양의 발생 위험이 증가하였다. 이러한 위험은 면역억제의 기간 및 강도와 관련이 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 미란·궤양면이 있는 환자
- 고도의 신장장애, 고도의 고칼혈증증이 있는 환자 (신장장애, 고칼혈증증이 악화될 가능성이 있음)
- 임부 또는 임신할 가능성이 있는 부인
- 타크로리무스나 첨가물에 대하여 과민증의 기왕력이 있는 환자
- PUVA 요법 등의 자외선 요법을 실시중인 환자
- 어린이선(魚鱗)양 홍피증 질환(Netherton's Syndrome) 환자

3. 이상반응

광독성 및 광항원성은 정상지원자 각각 12명과 216명의 임상연구에서 전혀 검출되지 않았다. 198명의 정상지원자 중에서 1명이 접촉성 감각성 연구에서 감각의 증가를 보여주었다. 3가지 무작위 기제대조 연구와 2가지 장기 안전성연구에서, 각각 655명과 571명의 환자들은 이 약으로 치료받았다. 다음 표에 기재, 이 약 0.03% 및 0.1% 치료군의 환자들에 대하여 3가지 동일하게 설계된 12주 연구를 종합하여 조정된 이상반응 발생률과 2가지 1년간 장기 안전성시험의 조정하지 않은 이상반응 발생률을 시험약과의 관계에 상관없이 기재하고 있다.

치료를 요하는 이상반응의 발생

	12주, 무작위 이중맹검 3상임상시험 12주 조정된 발생률(%)						공개임상시험 (1년까지) 0.1% 타크로리무스연고 발생률(%)	
	성인			소아			성인	소아
	기제 n=212	0.03%연고 n=210	0.1%연고 n=209	기제 n=116	0.03%연고 n=118	0.1%연고 n=118	n=316	n=255
피부자극감 ↑	26	46	58	29	43	47	47	26
가려움 ↑	37	46	46	27	41	25	25	25
감기양증상 ↑	19	23	31	25	28	22	35	35
알러지반응	8	12	6	8	4	22	15	9
피부홍반	20	25	28	13	12	12	19	19
두통 ↑	11	20	19	8	5	10	18	18
피부감염증	11	12	5	14	10	11	11	11
발열	4	4	1	13	21	2	18	8
감염증	1	1	2	9	7	14	8	8
기침증가	2	1	1	14	18	3	15	15
천식	4	6	4	6	6	5	16	5
단순포진	4	4	4	2	0	12	5	0
포진성습진	0	1	1	0	2	2	0	0
인두염	3	3	4	11	6	5	10	12
사고 외상	4	3	6	3	6	4	8	8
농포성 발진	2	3	4	0	2	6	8	8
모낭염 ↑	1	6	4	3	2	11	2	2
비염	4	3	2	2	6	5	5	5
중이염	4	0	1	6	12	1	7	7
부비강염 ↑	1	4	2	8	3	4	6	7
설사	3	3	4	2	5	4	6	6
두드러기	3	3	6	1	1	5	5	5
악취부족	1	1	0	1	1	10	2	2
기관지염	0	2	2	3	3	3	6	6
구토	0	1	1	7	6	1	5	5
반창구진성발진	2	2	2	3	0	4	3	3

	12주, 무작위 이중맹검 3상임상시험 12주 조정된 발생률(%)						공개임상시험 (1년까지) 0.1% 타크로리무스연고 발생률(%)	
	성인			소아			성인	소아
	기제 n=212	0.03%연고 n=210	0.1%연고 n=209	기제 n=116	0.03%연고 n=118	0.1%연고 n=118	n=316	n=255
발진 ↑	1	5	2	4	2	2	2	5
복통	3	1	1	2	3	1	1	5
진균성 피부염	0	2	1	3	0	2	6	6
위장염	1	2	2	3	0	4	2	2
알콜과민성 ↑	0	3	7	0	0	6	0	0
어드름 ↑	2	4	7	1	0	2	4	4
일광화상	1	2	1	0	0	4	4	4
피부질환	2	2	1	1	4	1	4	4
결막염	0	2	2	2	1	4	2	2
동통	1	2	1	0	1	4	3	3
대수포성발진 ↑	3	3	2	0	4	2	2	2
입파절증	2	2	1	0	3	2	3	3
오심	4	3	2	0	1	1	2	2
피부자극 ↑	2	3	8	1	2	2	1	1
얼굴부종	2	2	1	2	1	3	1	1
소화불량 ↑	1	1	4	0	0	1	4	4
피부건조	7	3	3	0	1	0	1	1
지각과민 ↑	1	3	7	0	0	3	0	0
양성피부염 ↑	1	1	1	0	0	2	3	3
오름 ↑	0	2	2	1	1	3	1	1
말초부종	2	4	3	0	0	2	1	1
수두/대상포진 ↑	0	1	0	0	5	1	3	3
접촉성피부염	1	3	3	3	4	1	1	1
무력증	1	2	3	0	0	2	1	1
폐렴	0	1	1	2	0	1	2	0
습진	2	2	2	0	0	3	0	0
불면	3	4	3	1	1	1	0	0
백반성피부염	3	3	1	0	0	0	2	2
월경불순	2	4	4	0	0	0	2	2
치주농양	1	0	1	0	0	3	0	0
근육통 ↑	0	3	2	0	0	1	0	0
남포 ↑	0	1	3	0	0	0	0	0

↑ 이 약의 사용과 어느 정도 관련이 있을 수 있다.

※ 소아 12주 연구에서 4례의 수두, 성인 12주시험에서 입술에 포진 1례, 공개 소아 시험에서 수두 7례 및 대상포진 1례, 공개 성인시험에서 대상포진 2례

※ 일일반적으로 "사마귀"

임상시험에서 1%이상 발생된 다른 이상반응들은 다음을 포함한다 :

원형탈모증, ALT 또는 AST 증가, 아나필락시스 반응, 협심증, 혈관부종, 식욕결핍, 불안, 빈맥, 관절통, 관절염, 발리루빈혈증, 유선통, 붓기와적열, 뇌혈관발작, 구순염, 오한, 변비, 크레아티닌 증가, 탈수, 우울, 졸음, 호흡곤란, 이통, 반상출혈, 부종, 비출혈, 치료받지 않은 병소의 악화, 안질환, 안통, 절종증, 위염, 탈장, 과혈당증, 고혈압, 저혈당증, 저산소증, 후두염, 백혈구증가증, 백혈구감소증, 간기능 검사이상, 폐질환, 권태, 편두통, 목의 통증, 신경염, 심계항진, 감각이상, 말초혈관질환, 광과민성반응, 치치에 수반하는 합병증, 통상적인 수술, 피부발작, 발한, 미각도착증, 치과질환, 예기치 않은 임신, 질 모노리아증(칸디다증), 혈관확장, 현훈.

시판후 조사에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. 다만, 이러한 이상반응은 불특정 규모의 자발적 보고인 관계로 발생빈도의 예측 신뢰성이나 약물과의 인과관계의 확증이 가능한 것은 아니다.

- 중추신경계 : 발작
- 종양 : 림프종, 기저세포암종, 편평세포암종, 악성 흑색종
- 감염 : 대수포성 농가진, 골수염, 패혈증
- 신장 : 신장에, Netherton's Syndrome을 동반하거나 동반하지 않은 급성 신부전
- 피부 : 주사국 (酒瘡, rosacea)

4. 일반적 주의

- 전암성(pre-malignant) 또는 악성 피부 상태에는 이 약의 사용을 피해야 한다. 피부 T세포 림프종(CTCL) 등과 같은 일부 악성 피부 상태는 아토피성 피부염의 증상과 유사하므로 사용시 주의해야 한다.
- 연구들은 임상적으로 감염된 아토피성피부염의 치료에서 이 약의 안전성과 유효성을 평가하지 않았다. 이 약으로 치료를 개시하기 전에, 치료부위의 임상적인 감염이 제거되어야 한다.
- 아토피성피부염을 가진 환자들은 포진성습진(카포시 수두양발진증)을 포함한 표재성 피부감염에 노출되어 있는 반면, 이 약의 치료는 바리셀라 조스터 바이러스 감염(수두 또는 대상포진), 단순포진 바이러스감염, 또는 포진성습진의 증가된 위험과 관련이 있을 수 있다. 이러한 감염의 존재 하에서, 이 약의 사용과 관련한 위험과 유익성의 균형이 판단되어야한다.
- 임상연구에서, 33케이스의 입파절증(0.8%)이 보고되었고, 대개 감염과 관련되어 있으며(특히 피부에), 적절한 항생제치료를 관해한다고 알려져 있다. 이들 33 케이스중에서, 대부분은 분명한 병인을 갖고 있거나 치료할 수 있는 것으로 알려져 있다. 면역억제제(예를 들면 전신용 타크로리무스)를 투여받고 있는 이식환자들은 입파절증으로 발전할 위험성이 증가되어 있다. 따라서, 이 약을 투여 받고 입파절증으로 발전하는 환자들은 그들의 입파절증의 병인을 조사받아야 한다. 입파절증에 대한 분명한 병인이 없거나 급성 감염성 단핵세포증이 존재하는 경우에는 이 약의 사용 중단이 고려되어야 한다. 입파절증으로 발전하는 환자들은 입파절증이 관해하는 것을 확실히 하기 위해 모니터링해야한다.
- 자외선 압원성의 증가가 반드시 광독성 기전에 의존하는 것은 아니다. 사람에서 관찰된 광독성이 없음에도 불구하고(이상반응 참조), 이 약은 동물 광원성연구에서 피부종양 형성 시간을 단축시켰다(암원성, 돌연변이원성, 태아독성을 참조). 따라서, 환자들은 자연광이나 인공광의 노출을 피하거나 최소화하도록 하는 것이 좋다.
- 이 약의 사용은 피부 화끈거림(자열감, 콧물, 찢는 느낌, 통증) 또는 가려움 같은 국소증상을 일으킬 수 있다. 국소화된 증상은 이 약을 사용한 처음 며칠간 가장 흔하며 전형적으로 아토피성 피부염 병소치 치유됨에 따라 개선된다. 이 약 0.1%로, 피부 화끈거림 증상의 90%는 2분에서 3시간 지속한다(평균 15분), 가려움의 90%는 3분에서 10시간(평균 20분) 지속한다.
- Netherton's Syndrome 환자 또는 전신성 홍피증 환자에서 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다. 전신성 홍피증 환자에서 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다.
- 전신성 홍피증 환자에서 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다. 전신성 홍피증 환자에서 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다.
- 면역체계가 약화된 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 연구되지 않았다.

5. 상호 작용

이 약을 사용하여 공식적인 외용제 상호작용 연구는 실시되지 않았다. 이 약은 거의 흡수되지 않기 때문에, 이 약과 전신투여약과의 상호작용은 일어날 것 같지 않지만 배제할 수는 없다. 범위가 넓은 및/또는 중증 질환을 가진 환자에서 기존의 CYP3A4 억제제의 동시투여는 주의깊게 행하여야 한다. 그러한 약물의 몇가지 예는 에리스로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 플루코나졸, 칼슘제일억제제 및 시메티딘이다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에서 타크로리무스를 국소투여하는 적절하고 잘 컨트롤된 연구는 없었다. 임부에 의해 사용되는 이 약의 경험은 너무 제한적이어서 임신중 사용시의 안전성을 분석할 수가 없다.
- 2) 랫트와 토끼의 생식에 대한 실험에서, 태아에 대한 이상반응은 주로 어미에게 독성을 나타내는 용량 범위에서 관찰되었다. 토끼의 기관 형성 시기에 경구 용량으로 0.32와 1.0mg/kg의 타크로리무스를 투여하면 유산이 증가할 뿐 아니라 어미에게도 독성이 나타난다. 이러한 용량은 0.04×체표면적에 근거한 추천용량(0.32mg/kg) 및 0.12×체표면적에 근거한 추천용량(1.0mg/kg)과 같다. 단지 고용량에서만 기관형성장애 및 발육장애가 증가되었다. 타크로리무스는 랫트의 기관형성 시기에 경구 용량으로 3.2mg/kg을 투여하면 어미에게 독성이 나타나며 늦은 재흡수 증가의 원인이 되고 살아있는 태아 분만의 감소, 새끼의 체중 및 생존 감소가 나타났다. 랫트의 기관형성이 끝난 임신기 및 수유기 동안에 타크로리무스를 경구 용량으로 1.0과 3.2 mg/kg을 투여하면 (0.04×체표면적에 근거한 추천용량과 0.12×체표면적에 근거한 추천용량과 동일) 태아의 체중감소가 나타났다. 그러나 암컷과 수컷에서 생식 능력의 감소에 대한 증거는 발견되지 않았다.
- 3) 임부에서 전신투여된 타크로리무스에 대한 적절한 잘 컨트롤된 연구는 없다. 타크로리무스는 태반을 통과한다. 임신중 전신투여된 타크로리무스의 사용은 신생아의 고칼혈혈중과 신기낭장애와 관련이 있었다. 이 약은 임부에 대한 이익이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 임신중에 사용되어야 한다.
- 4) 이 약의 외용 적용후 타크로리무스의 전신흡수가 전신투여에 비하여 최소화되더라도, 타크로리무스는 모유로 분비된다고 알려져 있다. 타크로리무스를 수유중 섭취한 유아에서의 중대한 이상반응이 일어날 가능성 때문에, 수유부에게 약물의 중요성을 설명하고 수유를 중단할지 아니면 약물투여를 중단할 지를 결정해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

- 1) 2세 미만의 소아에게는 이 약의 사용을 금지한다. 이 약의 안전성과 유효성은 2세 미만의 소아 환자에서는 확립되어 있지 않다.
- 2) 이 약 0.03%는 2세 이상의 소아환자에서 사용될 수 있다. 2개의 3상 소아연구가 2-15세의 환자 606명에서 수행되었다: 하나는 12주 무작위 기제대조 연구였고 다른 하나는 1년 공개 장기간 안전성 연구였다. 이 환자들중 330명이 2-6세였다. 소아환자에서 이 약의 적용과 관련된 가장 흔한 이상반응은 피부자극감과 가려움이었다(이상반응 참조). 피부자극감과 가려움에 추가로, 덜 흔한 이상반응(5% 미만)은 바리셀라 조스터(대개 수두), 대소포상성 발진으로 기제에 비해 이 약 0.03%로 치료받은 환자에서 더 자주 일어났다. 이 약을 사용하는 225명의 소아환자 등을 포함한 장기간 1년 안전성연구에서, 감염을 포함한 이상반응 발생률은 시험약의 투여기간이나 사용된 연고량의 증가로 증가하지는 않았다. 이 약을 투여 받은 491명의 소아환자들에서 3명(0.6%)이 포진성접진으로 발전했다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자 25명이 3상 임상에서 이 약을 투여 받았다. 이들 환자에 대한 이상반응 프로파일은 다른 성인환자들과 유사했다.

9. 과량투여시의 처리

이 약은 경구용이 아니다. 이 약을 경구섭취한 경우 타크로리무스의 전신투여와 관련된 이상반응이 일어날 수 있다. 경구섭취시 의사와 상의하도록 한다.

10. 적응상의 주의

- 1) 단기간 또는 간헐적으로 아토피성 피부염 부위에만 국한하여 사용할 것. (이 약의 지속적인 장기간 사용은 피해야 한다.)
- 2) 이 약을 사용하기 전에 손을 씻을 것.
- 3) 의사가 습진으로 진단한 환부에만 이 약을 얇게 펴서 바른다. 환자의 증상을 조절하기 위한 최소 필요량을 사용할 것. (튜브에서 짜낸 원두통 크기 정도의 양은 지름 약 5cm 크기의 면적을 바를 수 있는 양이다.)
- 4) 1일 2회 12시간 간격으로 바를 것.
- 5) 목욕이나 샤워 후 이 약을 바르기 전에 피부가 완전히 다 말랐는지 확인할 것.
- 6) 약을 바른 부위에 밴드, 드레싱 또는 랩으로 밀봉하지 말 것. (의사가 따로 지시하지 않았다면, 이 약을 바른 위에 다른 타입의 피부제품을 바르지 말 것. 하지만 평상복은 입을 수 있다.)
- 7) 이 약을 바른 후에 곧바로 목욕, 샤워, 수영하지 말 것. (연고가 씻겨나갈 수 있다.)
- 8) 환자에게 이 약을 발라주는 보호자나 또는 손을 치료할 필요가 없는 환자는 이 약을 바른 후 비누와 물로 손을 씻을 것. 손에 남아있는 모든 연고를 제거할 것.
- 9) 피부에만 이 약을 사용할 것. 이 약을 삼키지 말 것.
- 10) 햇빛, 일광 램프, 선풍, UVA나 UVB광선요법을 피할 것. 이 약을 바른 후 실외로 나갈 일이 있을 때는 햇빛을 입을 입어 햇빛으로부터 환부를 보호할 것. 더불어, 환자는 사용해야 할 햇빛 차단제의 종류를 의사에게 물어볼 것.
- 11) 아토피성 피부염의 증상 및 증후가 소실되면 이 약의 사용을 중단할 것
- 12) 다음의 경우 의사나 약사와 상의할 것.
 - (1) 이 약 사용중에 다른 새로운 약을 사용하기 시작할.
 - (2) 피부에 다른 연고, 로션 또는 크림을 사용하기 시작할.
 - (3) 다른 처방약, 비처방약, 또는 영양제를 사용하는 경우
 - (4) 피부에 광선요법(Phototherapy, UVA 또는 UVB)을 받는 경우
 - (5) 다른 종류의 피부약을 사용하는 경우
 - (6) 임신중이거나 임신을 계획하고 있는 경우
- 13) 이 약의 가장 흔한 이상반응들은 이 약의 적용부위에 국한되는 가려움, 통증, 화끈거리는 느낌 또는 피부가려움이다. 이 이상반응들은 대개 경도 또는 중등도로 치료 시작 처음 며칠간 가장 흔하며 전형적으로 피부가 개선됨에 따라 줄어든다.

덜 흔한 이상반응들은 여드름, 부종, 또는 모낭 감염, 두통, 뜨겁거나 차가운 온도에 대한 피부의 과민성 증가, 또는 감기 유사증상(감기와 코막힘)이다. 어떤 사람들은 피부가 따끔따끔 쓰시거나 위부불쾌감, 허피스(수두 또는 대상포진), 또는 근육통을 일으킬 수 있다. 이 약 사용중에 술을 마시면 피부나 얼굴이 빨개지거나 또는 빨개지고 뜨거운 느낌이 올 수 있다. 이상반응이 계속되거나 문제가 되면 의사와 상의할 것.

11. 취급 및 보관상의 주의사항

- 1) 실온(15°C-30°C)에 보관할 것.
- 2) 옮겨나 더운 날씨에 차안에 이 약을 두지말 것.
- 3) 튜브의 뚜껑이 잘 닫혀있는지 확인할 것.
- 4) 아이들의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.

12. 기타

- 1) 발암성, 변이원성, 생식장애 세균(살모넬라와 대장균) 또는 포유동물(차이니스 햄스터 폐유체 세포)을 이용한 in vitro 변이원성 시험, in vitro CHO/HGPRT 변이원성 시험, 또는 마우스에서 수행된 in vivo 염색체이상 유발성 시험에서 유전독성의 증거는 보이지 않았다. 타크로리무스는 설치류의 간세포에서 DNA합성에 영향을 미치지 않았다.
- 경구(feed) 암원성 시험이 자웅 랫트와 마우스에서 타크로리무스를 전신투여하여 수행되었다. 80

주 마우스시험과 104주 랫트 시험에서 각각 1일량 3mg/kg (9×AUC비교에 근거한 추천용량)과 5mg/kg (3×AUC비교에 근거한 추천용량)에서 타크로리무스 용량에 대한 암발생의 관계는 발견되지 않았다.

104주 동안의 피부암원성 시험이 타크로리무스 연고로 마우스에서 타크로리무스양으로 1.1-118mg/kg/일 또는 3.3-354mg/m/일로 수행되었다(0.03% - 3%).

그 연구에서, 피부암 발생은 최소화였고 타크로리무스 국소적용은 주위의 실내광하에서 피부암 발생과 관련이 없었다. 그러나, 마우스 피부 암원성 시험에서 고용량 수컷(25/50)과 암컷 동물(27/50)에서 다형태성 임파종의 발생이 통계적으로 유의하게 증가했고 고용량 암컷 동물(13/50)에서 미분화 임파종의 발생의 증가가 관찰되었다.

마우스 피부 암원성 시험에서 임파종이 일일용량 3.5mg/kg(0.1%타크로리무스연고)(26× AUC 비교에 근거한 추천용량)에서 관찰되었다. 마우스 피부 암원성 시험에서 일일용량 1.1mg/kg(0.03% 타크로리무스연고)(10×AUC비교에 근거한 추천용량)에서는 약물관련 종양은 관찰되지 않았다.

52주 광암원성 시험에서, 피부암 형성이 시작되는 median time(중앙시간)은 0.1%이상의 타크로리무스 연고와 동시에 UV 조사(40주 치료후 12주 관찰)에 노출시키고 만성 반복 도포시 제모 마우스에서 감소했다.

생식독성연구는 외용 타크로리무스로는 시행되지 않았다. 경구 타크로리무스의 시험에서 자웅 랫트에서 생식장애는 전혀 보이지 않았다. 타크로리무스를 경구용량으로 1.0mg/kg (0.12×체표면적에 근거한 추천용량)을 수컷과 암컷 랫트에게 교배전과 교배중간에 투여 하였고 뿐만 아니라 어미에게 임신기와 수유기에 투여한 결과, 태아사망과 암컷의 생식 능력에 대한 이상반응과 관련이 있었다. 암컷 생식 능력(분만)에 미치는 영향과 태아 사망에 대한 효과는 착상전의 상실이 높은 비율로 나타났고 착상 위치까지 도달하지 않거나 새끼의 사망도 증가하였다. 3.2mg/kg (0.43×체표면적에 근거한 추천용량)을 투여하였을 때 타크로리무스는 모체 뿐만 아니라 부채에서도 독성을 나타내었고 발정기, 분만, 태아 생존능 및 태아 발육 장애에 대한 이상반응을 포함한 생식독성을 나타내었다.

2) 약물동력학

49명의 성인 아토피성 피부염 환자들을 대상으로 한 2개의 약물동력학 연구의 종합결과는 타크로리무스가 이 약 0.1%의 국소 도포 후 흡수된다는 것을 가리킨다. 타크로리무스 최고혈중농도는 이 약 0.1%를 단위 또는 반복도포후 볼검출부터 20ng/ml의 범위이며, 49명중 45명의 최고혈중농도는 5ng/ml 미만이었다.

20명의 소아 아토피성 피부염 환자들(6-13세)에서 이 약 0.1%의 약물동력학 연구로부터의 결과는 모든 환자에서 타크로리무스 최고 혈중농도가 1.6ng/ml 미만임을 보여준다.

1년까지 간헐적으로 국소도포해도 전신적으로 타크로리무스가 축적한다는 혈중농도에 근거한 증거는 없었다. 국소 타크로리무스의 절대 생체이용률은 알려져 있지 않다.

비교를 위해 IV자료를 사용하여, 아토피성 피부염 환자에서 이 약으로부터 타크로리무스의 생체이용률은 0.5%미만이다. 체표면적의 평균 53%를 치료받은 성인에서, 이 약으로부터 타크로리무스의 노출(예를 들면, AUC)은 신장 및 간장기능이상환자들에서 경구 면역억제 용량에서 보이는 것의 약 30배 전신효과가 관찰될 수 있는 가장 낮은 타크로리무스 혈중농도는 알려져 있지 않다.

저장방법

기밀봉기, 실온보관

사용기간

제출일부터 24개월

포장단위

프로토펙트 연고 0.03% : 10그램, 10그램 × 10

프로토펙트 연고 0.1% : 10그램, 10그램 × 10

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 사용기간 또는 유통기간이 경과되었거나 유통과정 중 변질 또는 파손된 제품을 구입하였을 경우에는 구입한 약국, 도매상, 병의원을 통하여 즉시 교환하여 드립니다.

기타 자세한 문의사항은 당사 프로토펙트(전화번호 02-3448-0504)으로 문의하여 주시기 바랍니다.

제조사

Astellas Pharma Manufacturing, Inc

3125 Staley Road, Grand Island, NY14072, USA

수입 · 판매원

한국아스텔라스제약(주)

서울특별시 강남구 청담동 41-2 금하빌딩 6층

판매원

 **동이제약주식회사**

서울특별시 동대문구 용두동 252