

기타		
감염	45	49
사자부종	36	48
무력증	34	30
복통	33	31
통증	32	30
열	29	29
요통	24	20
호흡계		
호흡곤란	22	18
기침 증가	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 같습니다.

- 가) 신경계(경골창 참고): 수면장애, 두통, 경직, 혼란, 우울, 두하강, 꿈, 비정상적인 생각, 환각, 발작성 실신, 현기증, 정신불안, 환각, 간장파도, 조혈기능, 간대성근경련 신경증, 신경장애, 정신병, 불면, 사교불능, 전정증, 간장파도
나) 특수 감각: 시각장애, 악취, 이명, 백내장, 눈부심, 난청, 귀통증, 중이염
다) 소화기계: 담관염, 담즙돌형성 황달, 소화불량, 실어증, 발기, 위장관 출혈, GGT 증가, GI 천공, 간염, 식욕 증가, 황달, 간손상, 경구 모노리리아증, 연하곤란, 식도염, 위염, 장폐색, 간기능검사에서, 직장장애, 구내염
라) 심혈관계: 흉통, 비정상적인 ECG, 출혈, 지혈안, 빈맥, 협심증, 중증혈관성경련, 기립성 저혈압, 말초혈관장애 마 비노기계: (경고항 참고) 혈소, 신부전, 방광염, 폐노란, 신손상, 신관괴사, 야간다뇨증, 뇨노, 중독성 신증
바) 내사: 산통, 알칼리성소파제 증가, 알칼리증, 빌리루빈혈증, 치유불능, 과지혈혈증, 과인산 혈증, 고노산혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 저단백혈혈증, AST(SGOT) 증가, ALT(SGPT) 증가, 중탄산나트륨삼투, 탈수증, GGT증가, 고혈당증, 저혈당증, 유산혈소효소 증가, 제2형당뇨
사) 내분비계: (일반적 주의사항 참고)당뇨병, 쿠싱증후군
아) 혈액/혈액: 고응고장애, 반상출혈, 저색소성 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판 감소, 적혈구 증가, 프로트롬빈 시간, 혈장혈액 감소
자) 근골격계: 관절통, 전신성 경련, 사지 경련, 근육통, 근육파괴, 골다공증, 관절질환
차) 호흡기계: 천식, 기관지염, 기침 증가, 폐 질환, 폐부종, 인두염, 폐렴, 호흡 장애, 비염, 부비강염, 음성 변화, 기흉
카) 피부: 발모, 단순포진, 다모, 피부질환, 탈, 여드름, 건진피부염, 피부변색, 피부괴양
타) 기타: 복부 확대, 농양, 오한, 헤르페스, 복막염, 광과민성 반응, 알레르기반응, 세포염, 유행성감염증후군, 폐렴
5) 국내 시판후 조사결과
가) 국내에서 6년 동안 604명을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과 추가로 나타난 이상반응은 다음과 같습니다: 대장포진(1.5%)
나) 이 약의 투여량이 증가할수록, 혈중농도가 높을수록 이상반응 발현율이 높은 것으로 나타났습니다.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약 치료시 고혈압이 가장 흔한 이상반응입니다(이상반응항 참고). 혈중농도의 고혈압이 심할수록 고혈압보다 더 흔했습니다. 항고혈압제의 복용이 필요합니다. 혈압의 조절은 어떠한 약물을 사용해도 무방하나 타크로리무스의 고혈압혈증을 일으키기 때문에 칼륨유지성 이뇨약은 피해야 합니다. 칼슘결핍약이 이 약에 기인한 고혈압 치료를 용이하나 타크로리무스의 대사에 영향을 미치므로 용량의 감소가 필요할지다(이상반응항 참고).
- 2) 미국과 유럽에서 실시한 무작위 시험에 의하면, 고혈당증이 이 약을 투여받은 간이식환자에서 각각 47%와 29%로 나타났는데 이것은 치료에 필요하였습니까(이상반응항 참고).
- 3) 신장장애 또는 신장장애를 가진 환자: 신장장애를 가진 환자에게는 용량의 감소가 필요합니다(용량항 참고). 간이 실패에도 신장장애를 나타내는 환자는 타크로리무스의 높은 혈중농도에 의한 신장장애가 나타날 가능성이 높습니다. 이러한 환자들은 주의 깊게 관찰하여야 하며 용량의 조절도 고려해야 합니다. 몇몇 연구에 의하면 이러한 환자에서는 용량의 감소가 필요합니다(용량항 참고).
- 4) 위장 부위에 의한 이상반응의 발현 및 저용량 투여에 의한 거부반응의 발현 등을 방지하기 위해 타크로리무스의 최저혈중농도(through level)를 자주 측정하여 투여량을 조절합니다. 또한 타크로리무스는 분석시 용기에 흡착(약 20%) 할 수 있으므로, 흡착에 의한 손실의 영향이 없도록 샘플을 채취할 때 측정 용기를 모두 같은 절차로 조작을 행합니다.
- 5) 신장장애의 발현 빈도가 높으므로 임상검사(크레아티닌, BUN, 크레아티닌 클리어런스 등)를 자주 하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰할 것. 특히 투여 초기에는 그 발현에 주의합니다. 또한 이 약에 기인한 신장장애의 악화는 합병증을 일으킬 수 있으므로 이상이 나타난 경우에는 검광, 휴약 등의 적절한 조치를 하여야 합니다.
- 6) 고혈압, 당뇨 등과 같은 해당 기능 장애의 발현 빈도가 높으므로 임상검사(혈압검사, 혈당, 이뇨제제, 뇨당 등)를 자주하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰합니다. 특히 투여 초기에는 그 발현에 주의하고 이상이 나타난 경우에는 검광, 휴약 등의 적절한 조치를 합니다.
- 7) 이 약의 투여에 의한 부신피질호르몬계 유지량의 감량이 가능하나 부신피질호르몬계의 이상반응 발현에 대해서도 계속해서 충분히 관찰합니다.
- 8) 음식물: 자용주식이 약의 혈중농도에 상충하여 신장장애 등의 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로 주의합니다. 전신성통, 의식장애, 착란, 언어장애, 피로등의 뇌증 증상이 나타날 경우에는 CT, MRI에 의한 화상전단과 함께 검광, 휴약등 적절한 조치를 합니다.
- 9) 효능·효과에 관련한 사용상의 주의: 글루코시데의 사용에 즈음하여 HLA 복합 동종관 글루코시데에서는 이 약의 1차 선택약으로 하지 않습니다.
- 10) 용법·용량에 관련된 사용상의 주의: 글루코시데에서 혈중 농도가 낮은 경우에는 이식된 대 숙주병이 발견되고 있으므로 이식된 대 숙주병이 발현하기 쉬운 시기에는 혈중 농도를 가능한 한 10~20ng/mL 합니다. 또한, 높은 혈중 농도가 지속되는 경우에 신장 장애가 발견되고 있으므로, 혈중 농도를 가능한 한 20ng/mL 이하로 유지합니다. 크레아티닌치가 투여전의 25% 이상 상승한 경우에는 분량약의 25% 이상의 감량 또는 휴약 등의 적절한 조치를 고려합니다.
- 11) 이식된 대 숙주병(GVHD)이 발생하면, 가능한 한 빨리 치료를 것을 권장합니다. 사이클로스포린을 복용하면 환자의 경우, 약의 복용을 계속할 것인지 여부를 신중하게 결정하여야 하며 만약 사이클로스포린이 적절한지 없다고 생각될 경우에는 즉시 그 약을 중단하고 이 약으로 대체하여야 합니다.

5. 상호작용

- 1) 병용금지
가) 임상실험 초기에 이 약과 사이클로스포린을 병용투여한 결과 상승성/상가적인 신독성이 나타났습니다. 사이클로스포린에서 이 약으로 전환하는 경우에는 사이클로스포린 최종투여부터 24시간 이상 경과 후에 이 약을 투여해야 합니다. 사이클로스포린의 농도가 상승된 상태일 경우, 투여는 더욱 지연될 것입니다.
나) 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 칼륨유지성이요약(노르마트)의 병용 또는 칼륨의 과잉섭취는 하지 않아야 합니다. 또한 혈청 칼륨의 농도를 자주 측정하는 것이 좋습니다(고칼륨혈증이 나타날 수 있습니다).
- 2) 병용 주의
가) 타크로리무스와 다른 약물의 상호작용은 아직 연구되지 않았습니다. 신기능 장애의 상승성 또는 상가적인 효과 때문에 이 약과 다른 약물을 병용 투여할 경우에는 주의해야 합니다. 이러한 약물들은 아미노글리코사이드계항생제, 암포테리신 B, 코르티코스테로이드, 가비르지제제, 비스테로이드성소염진통제, 변코마인신, 시스플라틴, 설파메톡사졸/트리메토프라임, 이부프로펜 등이 있습니다.
나) 클로르나를, 에리스로마이신(타크로리무스의 혈중 농도가 상승하여 신장장애 등의 이상반응이 나타날 수 있습니다).
다) 신독성을 나타내는 약물과 병용시 주의가 필요합니다. 이 약을 간시클로나비 아시클로비와 같은 강력한 신독성을 가진 약물과 병용시에는 신독성이 증가 될 수 있습니다.
라) 이 약은 혈청 단백질과 강하게 결합합니다. 따라서 혈장단백제와 강한 친화력을 가진 약물들(항응고제, 경구용 당뇨병치료제)과 상호작용 할 가능성이 있으므로 투여시 주의해야 합니다.
마) HIV 프로테아제 저해제: 리토나비, 사퀴나비, 델타나비.
3) 타크로리무스의 농도를 변화시키는 약물들
타크로리무스가 대부분 간의 사이토크롬 P-450 효소계에서 대사되기 때문에 이러한 효소를 억제하는 물질들은 타크로리무스의 대사를 감소시켜서 혈중농도를 상승시킵니다. 따라서 이 효소계의 반응을 유도하는 약물들은 타크로리무스의 대사를 감소시켜서 혈중농도를 상승시킬 수 있습니다. 이러한 약물들과 병용시에는 혈중농도의 적절한 용량의 조절이 반드시 필요합니다.
4) 타크로리무스의 혈중농도를 증가시키는 약물들
- 갑상선항진제: 나티리딘, 페라피딘, 딜티아제, 니페디딘, 니페디딘 등
- 항진균제: 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸 등
- 항생물질: 조사미신, 클레프록사미신, 트로메탄도마이신 등
- 위장관 운동운동제: 시사프라이드, 메토프로라이드
- 기타: 브로모크립틴, 시메티딘, 사이클로스포린, 다나졸, 에리스로마이신, 메실페르도나솔론, 메토프로라이드, 클로라페니콜, 네파조돈, 수산화그리데수-알부민, 오메프라졸 등
5) 타크로리무스의 혈중농도를 감소시키는 약물들
- 항진균제: 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인 등
- 항생물질: 리라부틴, 리라핀, 리라피딘 등
- 항고혈: 카르보렌진
- 기타: 시클로리무스
6) 기타 대사에 영향을 줄 수 있는 약물들: 바르비테이트, 코르티코스테로이드, 코르티코, 에르고타민, 에스테라스트라디올, 게스토딘, 이소니아지드, 타목시펜, 트리아세틸렌도마이신, 염산그리데수-알부민(이와 반대로

이 약은 다음과 같은 약물의 대사를 저해한다): 사이클로스포린, 코르티코, 테스토스테론, 페노바르비탈, 안티피린, 스테로이드성 피임약, 마르세 피임약 복용시 특별한 주의 필요)

7) 기타 상호작용

면역억제제는 백신의 효과를 감소시킬 수 있으므로 주의합니다. 특히 이 약 투여중에 생균백신(유시약에 의한 면역억제에서 생백신을 접종하여 방증하였다는 보고가 있습니다)의 사용은 피해야 합니다: 생균백신에는 홍역, 유행성 이하선염, 풍진, 경구 콜리, BCG, 황열, TY 21a typhoid가 포함됩니다. 또한 생백신 백신인 독감 HA 백신의 경우도 백신의 효과가 감소될 수 있으므로 주의해야 합니다.

6. 일부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 젖트와 토끼의 생식에 대한 실험에서 태아에 대한 이상반응은 주로 어머니에게 독성을 나타내는 용량 범위에서 관찰되었습니다. 토끼의 기간 형성 시기에 경구 용량으로 0.32와 1.0mg/kg의 타크로리무스를 투여하면 유산이 증가할 뿐만 아니라 어머니에게도 독성이 나타났습니다. 이러한 용량은 0.33×체표면적에 근거한 추천용량 (0.3mg/kg) 및 1.0×체표면적에 근거한 추천용량(0.3mg/kg)과 같습니다. 단지 고용량에서만 기관형성장애 및 발육장애가 증가되었습니다. 타크로리무스는 젖트의 기관형성 시기에 경구용량으로 3.2mg/kg을 투여하면 어머니에게 독성이 나타나며 높은 재흡수 증가의 원인이 되고 싶어하는 태아 발반의 감소, 새끼의 체중 및 생장 감소가 나타났습니다. 젖트의 기관형성이 끝난 임신기 및 수유기 동안에 타크로리무스를 경구 용량으로 1.0과 3.2 mg/kg를 투여하면 (0.5×체표면적에 근거한 추천용량과 1.5×체표면적에 근거한 추천용량과 동일) 태아의 체중감소가 나타났습니다. 그러나 알약과 수컷에서 생식 능력의 감소에 대한 증가는 발견되지 않았습니다.
- 2) 임신한 여성을 대상으로 한 연구는 아직 없습니다. 타크로리무스는 태반을 통과합니다. 임신시 타크로리무스를 사용하면 태아에게서 고칼륨혈증 및 신기능 장애가 나타났습니다. 동물실험에서 최기형 작용, 태아 독성이 보고되어 있으므로 일부 태는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않아야 합니다.
- 3) 이 약이 경구용 피임약의 대사를 변화시킬 수 있으므로 다른 피임방법을 이용합니다.
- 4) 타크로리무스는 모유에서 분비되므로 수유중인 여성은 피합니다.

7. 12세 미만의 소아에 대한 투여

글루코시데, 신이식에서의 소아에 대한 안정성은 확립되어 있지 않습니다(사용경험이 적습니다).

8. 환자용 주의 정보

이 약을 투여 받는 동안에 환자들은 적절한 임상검사를 반복적으로 실시하여야 합니다. 환자에게 완전한 용량 기드라임 및 임신시 발생할 수 있는 위험성과 함께 위험성의 증가에 대해 알려주어야 합니다. 이 약이 당뇨병을 유발할 수 있으므로 다, 다갈, 공복감이나 발열한 경우 의사에게 알려야 함을 권고합니다. 다른 면역억제제들과 마찬가지로, 약성 피부변화의 잠재적인 위험성이 있으므로, 햇빛이나 자외선에 노출될 때에는 보호복과 자외선 차단제를 사용하도록 합니다.

9. 혈중농도 측정

많은 임상연구 센터에서 이 약의 혈중농도 측정이 환자의 치료에 도움이 되는 것을 발견하였습니다. 정확한 관계가 알려지지 않았으나, 이러한 혈중농도의 측정은 거부반응과 독성에 대한 임상적 평가, 용량조절, 순응도 평가에 도움을 줍니다. 타크로리무스의 혈중농도를 측정하기 위해 다양한 분석법이 사용됩니다. 발표된 문헌에서의 혈중농도와 현재의 분석법에 의해 실제 측정된 혈중농도에 대한 비교는 채택된 분석법에 대한 자세한 지식의 바탕 위에서 행해져야만 합니다.

미국의 임상시험에서 얻어진 자료에 의하면, ELISA법에 의해 측정된 타크로리무스의 혈중농도는 이식후 첫주에는 일정하지 않고 변화가 심하였습니다. 그러나 이 기간 동안, 이식수술 후 2주째부터 1년까지 일정한 간격을 두고 측정된 평균 최저혈중농도는 9.8ng/mL로부터 19.4ng/mL였습니다.

10. 임상투여에서의 차이

용량과에 대한 경험은 적습니다. 부주의로 인하여 이 약을 과다하게 복용했을 경우, 치료용량을 복용한 후 나타날 이상반응을 차이점이 없습니다. 모든 용량과에 발생시에는 일반적인 치료법과 전신적인 치료가 행해져야 합니다. 타크로리무스는 용에 대한 용해성이 낮고 적혈구와 혈장 단백질에 강하게 결합하여 있으므로 아무리 심한 경우라도 혈장보다 타크로리무스는 투석을 시행할 수 없습니다. 혈액투석에 대한 치료도 충분하지 않기 때문에 이를 이용하는 것도 적당하지 않습니다. 경구 복용된 경우, 위내역이나 흡착제의 사용(예를 들면 활성탄)이 유용합니다. 급성 경구독성과 급성 혈액독성 시험에서, 사망은 다음과 같은 용량 이상에서 나타났습니다: 성인 메트에서, 52 X 사람의 경구 추천용량; 미성년 메트에서, 16 X 경구 추천용량; 성인 메트에서 16 X 사람의 정맥 추천용량 (25 배표면적에 근거한 정량) 급성, 아급성, 만성시험과 약리학적인 동물 독성시험에 의하면 이 약의 용량과에 영향을 받는 주된 장기는 신장, 폐, 폐장(메트와 Baboon), 눈(메트), 위장관계와 신장(제와 토끼)였습니다. 초기 임상시험(원격에서)에서 (3가지)의 유독 용량이 현재 사용되는 것보다 2-4배 가량 높았을 때, 용량과와 중독은 내장능 이상, 신장, 신기능 이상, 심장질환, 고칼륨혈증, 고혈압 등이었습니다.

11. 적응증의 주의

[참고사항]

- 1) 몇몇 간 이식 환자의 경우에 접종의 내용물을 물에 녹여 비강, 위장관 연결투박을 통하여 치료를 시작하기도 합니다. 접종은 역행의 함께 복용을 해야만 하는데 이때 물이 가장 좋습니다. 최대 흡수 효과를 기대하기 위해서는 식사 1시간 전이나 식사 2-3시간 후빈 공복에 복용해야 합니다.
- 2) 약제 교부시: 피리피 포장의 약제는 피리피 판으로 개해서 복용하도록 지도합니다(피리피 판을 잘못 복용하여 딱딱하고 예리한 부분이 식도 점막을 손상시키고, 심지어 천공을 유발하여 종격동염 등의 중대한 합병증을 유발한다고 보고되어 있습니다). 이 약은 PVC 클러스터릭에는 배합하지 않습니다. 이 약 복용을 위한 용기도 PVC를 함유해서는 안됩니다.

12. 기타

- 1) 발한성, 변이원성, 생식장애
장기이식후 면역억제제의 합병증으로 종양발생이 증가합니다. 가장 흔한 형태는 호지킨림프종과 피부암입니다. 다른 면역억제제로 치료할 때와 마찬가지로 이 약을 투여받은 환자들도 종양이나 건강한 사람들에 비해 악성종양이 발생할 가능성이 높습니다. Epstein-Barr Virus와 관련한 림프세포 증식성 질환도 발견되나 면역억제제의 복용감소나 종양에 의해 중독이 소실된다고 보고되어 있습니다.
박테리아성(살모넬라, 대장균) 또는 포유류성(chinese hamster lung-derived cell) in vitro 변이원성 시험, in vitro CHO/HGPRT 변이원성 시험, In vitro면역체 이상 유발성 시험이 Mice를 대상으로 시행되었으나 유전독성은 발견되지 않았습니다. 타크로리무스는 생식세포의 간세포에서 DNA 합성에 영향을 미치지 않았습니다. 알약·수컷 메트와 마우스에서 발한성 연구가 진행되었습니다. 80주 마우스 시험과 104주 메트 시험에서 타크로리무스의 용량과 종양발생의 관계는 입증은 확인되었습니다. 마우스와 메트 시험에서 사용된 최고용량은 체표면에 근거한 권장 용량(0.1~0.2mg/kg/day)의 0.8~2.5배(마우스), 3.5~7.1배(메트)였습니다. 알약과 수컷 메트 시험에서는 생식장애가 발견되지 않았습니다. 타크로리무스를 경구 용량으로 1.0mg/kg(0.5 X 체표면적에 근거한 추천용량)을 수컷과 알약의 메트에게 고배와 교배 중간에 투여하였고 뿐만 아니라 어머니에게 임신기와 수유기에 투여한 결과 태아 사망과 알약의 생식능력의 장애가 나타났습니다. 알약의 생식능력(태반에 미치는 효과와 태아 사망에 대한 효과는 복상 전의 실험이 높은 비율로 나타났고 항상 위까지 도달하지 않으나)새끼의 사망도 증가하였습니다. 3.2mg/kg(1.5 X 체표면적에 근거한 추천용량)을 투여하였을 때 타크로리무스는 모체 뿐 아니라 부배에도 독성을 나타내었고, 발경, 분만, 태아 발육장애 등의 이상반응을 포함한 생식독성을 나타내었습니다.
- 2) 메트에서 5mg/kg을 2주간 경구투여한 임상시험에서 내장능의 저하 및 폐장 인출된 함량의 저하가 나타났습니다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

주 의: 1. 개봉후에는 타제품과의 혼입 및 혼용이 되지 않도록 주의하십시오.
2. 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.
3. 제품 개봉시 또는 취급시 포자제(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

저 장 방 법 : 기밀용기에 넣어 실온(10~30℃)에 보관하십시오.

포 장 단 위	타크로리무스 캡슐	0.25mg	0.5mg	1mg	50캡슐	50캡슐	100캡슐
---------	-----------	--------	-------	-----	------	------	-------

구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오손된 제품은 사용하지 마시고 구입하신 곳에서 교환하십시오.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관해야 합니다.

KGMP(우의약품) 제조 및 품질관리 기준 제2차 개정 제2종

® = Registered trademark

102 - 012006



중 군 당

본사: 서울특별시 서대문구 충정로 37가 368
공정: 충남 천안시 선거읍 오성리 15-20
소외자 상담실: 080-6776-080(수신자 부담)