

	이상반응	타크로리무스(N=205)	시클로스포린(N=207)
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.

- 신경계 : 수면장애, 동요, 걱정, 혼란, 우울, 두허감, 꿈, 비정상적인 생각, 출음, 반사소실, 정서불안, 환각, 긴장감다, 초화분능, 간대상근경련 신경증, 신경장애, 정신병, 불면, 사교불능, 건망증, 어지러움, 뇌병증, 출혈성뇌졸중, 두통, 단부전마비, 신경압박, 신경질, 신경통, 감각이상, 이원마비, 사지불완전마비, 사지(麻痺)장애, 실어증
- 특수감각기계 : 시각장애, 악시, 귀울림, 백내장, 눈부신, 난청, 귀통증, 중이염
- 소화기계 : 담관염, 담낭염제산, 헐탈, 소화불량, 방기, 위장관 출혈, GGT 증가, 위장관 천공, 간염, 식욕 증가, 황달, 간손상, 경구 모낭피사증, 삼킴곤란, 식도염, 위염, 장폐색, 간기능검사이상, 직장장염, 구내염, 식욕부진, 설사, 심이치장염, 위장자내 공기참, 위식도염, 위장관 장애, 육아중간염, 구역, 구토, 궤양식도염, 궤양가성낭종
- 심혈관계 : 가슴통증, 비정상적인ECG, 출혈, 저혈압, 빈맥, 협심증, 중증혈관정맥염, 기립저혈압, 말초혈관장애, 부정맥, 심방세동, 느린맥, 심장 전열벽, 심막상실, 심혈관장애, 울혈성심장기능상실, 심부 혈전정맥염, 심장조음파이상, 심전도 QRS complex 이상, 심전도 ST complex 이상, 심장기능 상실, 심박동수 증가, 실신, 혈전증, 혈관확장
- 비뇨기계 : 혈뇨, 신부전, 방광염, 배뇨곤란, 수신증, 신관과사, 아킨디뇨증, 고름뇨, 중독성 신장병증, 급성신장기능상실, 단백뇨, BK증발병증, 방광연축, 소변감소증, 혈액요소질, 빈뇨, 요실금, 요축적, 월경 대사 이상증, 알칼리성 인산염배설소 증가, 알칼리증, 빌리루빈혈증, 치유농도, 고지혈증, 고인산혈증, 고요산혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 저단백질혈증, AST 증가, ALT 증가, 종란신나트륨감소, 탈수증, 고혈당증, 저혈당증, 유산탈수화소 증가, 체중증가, BUN증가, 부종, GGT증가, 통풍, 고칼슘혈증, 고콜레스테롤혈증, 고칼륨혈증, 혈량과다증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저인산혈증, 말초부종
- 내분비계 : 당뇨병, 쿠싱증후군
- 혈액계/림프계 : 응고장애, 반상출혈, 저색소성 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판 감소, 적혈구 증가, 메트르롬빈 감소, 혈장질 감소, 헤마토크리트증가, 헤모글로빈 이상, 백혈구증가
- 근골격계 : 관절통, 전신성 경련, 사지 경련, 근육통, 근무력증, 골다강증, 관절질환, 통증(cramps), 움직임 감소
- 호흡기계 : 천식, 기관지염, 기침 증가, 폐 질환, 폐부종, 인두염, 폐렴, 호흡장애, 비염, 부비강염, 음성 변화, 공기가슴증, 호흡곤란, 폐경기증, 말궁질증, 폐기능상, 흉막삼출
- 피부 : 발모, 단순포진, 다모, 피부질환, 염, 여드름, 진균피부염, 피부변색, 피부계양, 박탈피부염, 대상포진, 피부 양성신생물
- 기타 : 복부비대, 고름진, 오한, 탈장, 복막염, 광과민성 반응, 알레르기반응, 세포염, 인플루엔자 유사 증후군, 폐혈증, 복부통증, 우발성산, 무력증, 등통증, 연조직염, 뇨여비, 노검이상, 발열, 전신부종, 은도 못듣진, 괴양
- 국내 유해사례 보고서(1989~2010년)를 검토 분석한 결과 다른 의약품에서 발생한 유해사례보다 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 유해사건 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
 - 근골격계 : 다관통증
 - 위장관계 : 위식도류역

5. 일반적 주의

- 이 약은 첨가물로 폴리옥시에틸렌피마자유를 함유하는 의약품에서 쇼크 등의 증증의 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 정적작용 속도를 느리게 하거나 항히스타민제의 사전 투여로 경감될 수 있음이 밝혀있다.
- 이 약 치료시 고혈압이 가장 흔한 이상반응이다. 경증~중증도의 고혈압이 종종 관찰된다. 더 흔했다. 항고혈압제의 복용이 필요하다. 혈압의 조절은 어떠한 약물을 사용해도 무방하나 이 약은 고혈증혈증을 일으키기 때문에 칼륨유지성 이뇨약은 피해야 한다. 칼슘감항제가 이 약에 기인한 고혈압 치료에 유용하나 이 약의 대사에 영향을 미치므로 용량의 감소가 필요하다(상호작용항 참고).
- 미국과 유럽에서 실시한 무작위 시험에 의하면, 고혈당증이 이 약을 투여받은 간이식환자에서 각각 47%와 29% 로 나타났는데 이것은 치료가 필요하였다(이상반응항 참고).
- 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.
 - 환소를 감소의 반감기와 연관 때문에, 중증의 간장애 환자(Pugh 100이상) 는 이 약의 높은 농도가 발생할 수 있다. 혈액 농도에 대한 빈번한 모니터링이 필요하다.
- 과량 투여에 의한 이상반응의 발현 및 저용량 투여에 의한 거부반응의 발현 등을 방지하기 위해 타크로리무스의 최저혈중농도(rough 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.
- 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.
- 고혈당, 요당 등과 같은 혈당기능 장애의 발현 빈도가 높으므로 임상검사(혈액검사, 혈당, 이뇨라제, 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.
- 이 약의 투여에 의한 부신피질호르몬 유지량의 감량이 가능하나 부신피질호르몬제의 이상반응 발현에 대해서도 계속해서 충분히 관찰한다.
- 이 약의 첨가물인 폴리옥시에틸렌피마자유를 함유하는 다른 의약품에서 고지혈증이 나타났다는 보고가 있다.
- 음식물 : 자몽주스(이 약의 혈중농도가 상승하여 신장애 등의 이상반응이 발현될 가능성이 있으므로 주의한다.)
- 효소-과로에 관련한 사용상의 주의 : 글루코시드 및/또는 사의 사용에 즈음하여 HLA 적합 동포간 글루코시드에서는 이 약물 1차 선택약으로 하지 않는다.
- 용법·용량에 관련된 사용상의 주의
 - 글루코시드에서 혈중 농도가 낮은 경우에는 이식편대숙주병이 발견되고 있으므로, 이식편대숙주병이 발현하기 쉬운 시기에는 혈중 농도를 가능한 10~20 ng/mL로 한다.
 - 높은 혈중 농도가 지속되는 경우에 신장애가 발견되고 있으므로, 혈중 농도를 가능한 20 ng/mL 이하로 유지한다. 크레아티닌치가 투여전치의 25%이상 상승한 경우에는 이 약의 25% 이상의 감량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 고려한다.
 - 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.
 - 간장애 또는 신장애가 있는 환자에서는 이상반응의 발현을 방지하기 위하여 정기적으로 혈중농도를 측정하여 투여량을 조절하는 것이 바람직하다.
 - 이 약은 비스테로이드성 소염제 및/또는 스테로이드성 소염제와의 병용투여가 가능하나, 병용투여에 따른 이상반응 증가에 대한 연구가 충분히 이루어지지 않았다.
 - 외국의 시판 후 조사에서 간장이식 및 글루코시드에서는 승인된 용량과 비교하여 저용량을 투여 한 예가 있으므로 투여량 설정 시 고려한다.
- 이식편대숙주병(GVHD)이 발생하면, 가능한 빨리 치료할 것을 권장한다. 시클로스포린을 복용하면 환자의 경우, 약의 효과를 계속할 것인지 여부를 신속하게 결정하여야 하며 만약 시클로스포린에 적절하지 않다고 생각될 경우에는 즉시 그 약을 중단하고 이 약으로 대체하여야 한다.
- 감염증의 발현 또는 악화에 충분히 주의해야 한다.
- 과도한 면역억제로 감염에 대한 감수성 상승, 림프종 등의 악성종양 발생의 가능성이 있으므로 충분히 주의해야 한다.
- 이 약을 투여 중에 심부전, 부정맥, 심근경색, 협심증, 심근경색(심근지저, 벽박후를 포함) 등이 나타날 수 있으므로 (이상반응 항 참조), 투여시에는 심전도, 심एको, 흉부X선 검사를 실시하는 등 환자의 상태를 잘 관찰하여야 한다.
- 이 약은 시각 장애와 신경학적 장애를 일으킬 수 있다. 이 약이 운전 능력과 기계 조작에 미치는 영향에 관한 연구는 이루어지지 않았다.
- 안구질환

가끔 시력 손실로 전이되는 사례를 포함한 안구질환이 타크로리무스로 치료받은 환자에게서 보고되었다. 대제 면역억제제로 변경했을 때 일부사례에서는 회복이 보고되었다. 시력변화, 색각변화, 시야흐림 또는 시야결손에 대해 보고될 것이 환자에게 권고되고, 이 경우 환자는 적절한 안과 의사와제 신속한 검사를 받는 것이 권고된다.

6. 상호작용

- 병용금지
 - 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.
 - 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 칼륨보전 이뇨제(스피로락톤, 트리암테텐)의 병용 또는 칼륨의 과잉섭취는 하지 않는다. 또한 혈청 칼륨의 농도를 자주 측정하는 것이 좋다(고칼륨혈증이 나타날 수 있다.).
 - 보센탄(트라클리아) : 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.
 - 생백신 : 유사제에 의한 면역억제하에서 생백신을 접종하여 발생할 수 있는 보고가 있다. 생백신에는 줄기, 유행성 이하선염, 풍진, 경구 폴리오, BCG, 황열, TV 21a typhoid가 포함된다. 면역억제제작용으로 발병의 가능성이 증가하므로 주의하지 않는다. 또한 비활성 백신인 독감 HA 백신의 경우도 백신의 효과가 감소될 수 있으므로 주의해야 한다.
- 병용 주의
 - 이 약과 다른 약물의 상호작용은 아직 연구되지 않았다. 신기능 장애의 상승적 또는 상가적인 효과 때문에, 이 약과 다른 약물을 병용 투여할 경우에는 주의해야 한다. 이러한 약물로는 아미노글리코사이드계항생제, 암포테리진 B, 코트르복사를, 자이레시드저해제(gyrase inhibitor), 비스테로이드소염진통제(NSAID), 반코마이신, 시스플라틴, 질파메독사들/트리메토프름, 에르트로마이신(타크로리무스의 혈중 농도가 상승하여 신장애 등의 이상반응이 나타날 수 있다.)
 - 산장독성을 나타내는 약물과 병용시 주의를 요한다. 이 약을 간시를복거나 아시클로버와 같은 강력한 신장독성을 가진 약물과 병용시에는 신장독성이 증가 될 수 있다.
 - 이 약은 혈장 단백질과 강하게 결합한다. 따라서 혈장단백질과 강한 친화력을 가진 약물을 (항응고제, 경구응당노병치료제, 비스테로이드소염진통제)과 상호작용 할 가능성이 있으므로 투여시 주의해야 한다.
 - 세인트존스워트 : 간약물대사효소CYP3A4가 유도되어 이 약의 대사가 촉진되어 이 약의 혈중농도가 저하할 가능성이 있으므로 이 약을 투여시에는 세인트존스워트 함유 식물 또는 의약품을 섭취하지 않도록 주의해야 한다.
 - 면역억제작용을 가진 약물(면역억제제 : 부신피질호르몬 등, 항류마티스제(DMAPR) : 메토트렉세이트 등) : 둘 다 면역억제작용을 가지므로 과도한 면역 억제가 일어날 수 있다(일반적 주의항 참조).
 - 에플레레논(칼륨의 혈중농도가 상승할 수 있으므로 정기적인 혈중칼륨농도의 모니터링과 같은 처치를 취해야 한다.)
- 타크로리무스의 농도를 변화시키는 약물들

타크로리무스가 대부분 간의 CYP3A4 효소계에서 대사되기 때문에 이러한 효소를 억제하는 물질은 타크로리무스의 대사를 감소시켜서 혈중농도를 상승시킨다. 이러한 약물을 병용하여 사용하는 경우, 혈중 농도 증가 뿐만 아니라 QT 연장에 대한 심전도 모니터링, 신장기능과 다른 이상반응에 대한 면밀한 모니터링이 강하게 권장된다. 이러한 약물들과 병용시에는 혈중농도의 모니터링과 적절한 용량의 조절이 반드시 필요하다. 또한 이 효소계의 반응을 유도하는 약물들은 타크로리무스의 대사를 증가시켜서 혈중농도를 감소시킬 수 있다.

 - 타크로리무스의 혈중농도를 증가시킬 수 있는 약물들 및 생약요법
 - 칼슘길항제 : 니카르디핀, 베라파밀, 딜티아졸, 니페디핀, 날파티딘 등
 - 항진균제 : 플로트리마졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 플루코나졸 등
 - 항생물질 : 조사마이신, 클라트리도마이신, 트로레안도마이신, 에르트로마이신 등
 - 위장관 운동운동 촉진제 : 시사프라이드, 메도클로프라마이드
 - 아미오다론
 - HIV 프로테아제 저해제 : 리노바비르, 사퀴나비르, 넬비나비르 등

- HCV 프로테아제 저해제 : 텔라프레비르, 보세프레비르, 그리고 다사부비르 유유와 상관없이 음비타스비르와 파리티프레비르를 리토나비르와 병용, 약동학 개선제 코비시스타드 및 디로신 키나아제 억제제 니올타닐과 이메타닐 등
- 오미자 추출액
- 기타 : 브로모크립틴, 시메티딘, 시클로스포린, 다나졸, 에티날에스트라디올, 메칠프레드니솔론, 클로람페니콜, 네파조돈, 수산화마그네슘-알루미늄, 오메프라졸, 란소프라졸, 단백분해효소 억제제, 레테르모비르 등
- 타크로리무스의 혈중농도를 감소시키는 약물들
 - 항진간제 : 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인 등
 - 항생물질 : 리파부딘, 라팜린, 라팜신, 카스포편진 등
 - 생약제제 : St. John's Wort
 - 기타 : 시클로리무스
- 기타 대사에 영향을 줄 수 있는 약물들 : 바르비트레이트, 코르티코스테로이드, 코르티손, 에르고타민, 에티날에스트라디올, 게스토티, 이소니아지드, 타목시펜, 트리아세틸로펜도마이신, 염산마그네슘-알루미늄(이와 반대로 이 약은 다음과 같은 약물의 대사를 저해한다. : 시클로스포린, 코르티손, 테스토스테론, 페노바르비탈, 안티피란, 스테로이드 피임약, 따라서 피임약 복용시 특별한 주의가 필요하다.)
- 미코페놀산의 장간순환을 저해하는 시클로스포린에서 이러한 저해 영향이 없는 타크로리무스로 병용 요법으로 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.

7. 입부 및 수유부에 대한 투여

- 타크로리무스는 태반을 통과할 수 있고 자궁 내에서 타크로리무스에 노출되었던 영아는 조속, 선천성 기형, 저체중출산, 태아가사(fetal distress)를 겪을 위험이 있다는 것을 알 수 있었다. 임신 중 타크로리무스 사용시 초기분만, 신생아 고칼륨혈증 및 신기능장애 등이 유발될 수 있다.
- 타크로리무스는 당뇨(임신성 당뇨 포함)가 있는 임부의 고혈당상태를 증가시킬 수 있다. 추가적으로 혈당 상태를 모니터링 해야 한다. 또한 타크로리무스는 임부의 고혈압을 더 악화시킬 수 있고, 전자간증(pre-eclampsia)을 증가시킬 수 있다. 모니터링과 혈압 관리는 치료 시작 전 적절한 피임 수단을 고려해야한다. 임부에게 타크로리무스의 치료는 다른 안전한 대체 치료가 없거나 태어에게 미치는 잠재적 위험성보다 임부가 얻는 유익성이 더 클 때에만 투여가 고려될 수 있다.
- 젖과 토기를 사용한 시험에서 타크로리무스는 모체독성을 나타내지 않았다. 태아 독성을 나타내었다.
- 타크로리무스는 모유로 이행되므로 태어에서의 약역학을 배제할 수 없다. 이 약을 투여하는 동안 모유수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

글루코시드, 신이식에서 12세 미만의 소아(저체중출산아, 신생아, 영·유아)에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다.).

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 일반적으로 생리기능(신기능, 감기능, 면역기능 등)이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

10. 임상검사치에의 영향

혈중농도 측정 : 많은 임상연구 센터에서 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 측정된 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. 과량투여에의 처치

용량과다에 대한 경험은 적다. 부주의로 인하여 이 약을 과다하게 복용했을 경우, 치료용량을 복용한 후 나타났던 이상반응과 유사점이 없다. 모든 과량투여 발생시에는 일반적인 처치법과 특이적인 치료가 행해져야 한다. 타크로리무스는 혈액에 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, 활성탄)이 유용하다. 급성 경구독성과 급성 정맥독성 시험에서, 사망은 다음과 같은 용량 이상에서 나타났다: 인간 렫트에서, 52 × 사람의 경구 추천용량; 미성숙 렫트에서, 16 × 경구 추천용량; 성인 렫트에서, 16 × 사람의 정맥 추천용량 (모두 체표면적에 근거한 것임)

- 급성, 이급성, 만성시험과 약리학적인 동물 독성시험에 의하면 이 약의 과량투여 시 영향을 받는 주된 정기는 신장계와 배장계(젓트와 Baboon), 눈(젓트), 위장관계와 신장계(개와 토끼)였다. 초기 임상시험(영국에서 신장)의 유도 용량이 현재사용되는 것보다 2~4배 가량 높았을 때), 용량과다의 증상은 내당능 이상, 신장애, 신기능이상, 심장질환, 고혈압증, 고혈압 쇼크였다.
- 적응상의 주의**
 - 조제시 : 이 약은 알칼리성으로 분해되기 쉬우므로 특히 용액시 강알칼리성을 나타내는 약물(아시클로비, 간시클로비)과는 배합하지 않아야 한다.
 - 혈액 절단시 유리파면이 혼입되어 오염되는 것을 방지하기 위해 개봉 전 일교를 면봉으로 염소를 닦을 것을 권장한다.
 - 안정성 : 이 약 주사제는 차광상태인 25℃ 이하에서 보관하고 일단 염액을 개봉한 후에는 내용물을 즉시 사용해야 한다. 희석할 때에는 생리식염 주사액 혹은 5% 포도당 주사액에 희석시켜 사용해야 한다. 냉장보관(10℃이하)으로 폴리옥시에틸렌경화피마자유60이 응고되면 용액 후 사용한다. 희석된 용액은 용액, 용기에발생한 용기에 보관해야 하며, 24시간이 지나면 이 용액은 사용하지 수 없다. 희석된 용액은 안정성을 감소시키고 탈산열이 용해되어 나올 수 있으므로 PVC 용기를 사용해서는 안되며, 이 약을 투여하기 위해 사용된 튜브, 주사기 그리고 이러한 장비에도 PVC를 함유하고 있는 것에는 사용하지 수 없다. 또한 폴리우레탄(PU) 재질의 수액세트 사용시 흡착되므로, PU 재질의 수액세트의 사용은 피하는 것이 좋다. 비경구투여에는 용액에 미립자와 변색 여부를 눈으로 검사해야 한다. 투명하고 무색의 용액만을 사용해야 한다.
 - 정맥주입임프를 사용할 경우의 주의사항 : 이 약의 투여를 위해서는 주사기/펌프(syringe pump) 또는 흐름조절주입펌프(flow-controlled infusion pump)의 사용이 권장된다. 정맥조절주입펌프(drip-controlled infusion pump) 사용시 실 주입액의 흐름이 설정량 보다 낮았음이 보고되었다. 따라서 정확한 투여를 위해서는 유속이 적절히 조정되어야 하며이 약의 첨가제인 폴리옥시에틸렌경화피마자유60의 표면활성효과에 의해 점적 실린더의 방출 크기가 감소할 수 있음을 고려한다.).

13. 기타

- 환자를 위한 정보
 - 이 약을 투여 받는 동안에 환자들은 적절한 임상검사를 반복적으로 실시하여야 한다. 환자에게 완전한 용량 가이드라인 및 임신시 발생할 수 있는 위험성과 임신에 대한 위험성의 증가에 대해 알려주어야 한다.
 - 이 약이 당뇨병을 유발할 수 있으므로 다뇨, 다갈, 공복감이 발생할 경우 의사에게 알려야 함을 경고한다.
 - 다른 면역억제제들과 마찬가지로, 악성 피부변화의 잠재적인 위험성이 있으므로, 햇빛이나 자외선에 노출될 때에는 보호복과 자외선차단제를 사용하도록 한다.
- 발열성, 변이원성, 생식장애
 - 장기이식후 면역억제제의 합병증으로 종양발생이 증가한다. 가장 흔한 형태는 호지킨림프종과 피부암이다. 다른 면역억제제로 치료할 때와 마찬가지로 이 약을 투여받은 환자들도 정상이나 건강한 사람들에 비해 악성종양이 발생할 가능성이 높다. Epstein-Barr Virus와 관련된 림프세포 종식성 질환도 발견되나 면역억제제의 복용감소나 종양에 의해 종상이 소실된다고 보고되어 있다.
 - 변이원성(발암)효과와 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.
 - 알약-수컷 렫트와 마우스에서 발암성 연구가 진행되었다. 80주 마우스실험과 104주 렫트 실험에서 타크로리무스의 용량과 종양발생의 관계는 없음이 확인되었다. 마우스와 렫트 실험에서 사용된 최고용량은 체표면에 근거한 권장 임상용량인 0.1~0.2 mg/kg/day의 0.8~2.5배(마우스), 3.5~7.1배(렫트)였다.
 - 타크로리무스를 수컷 렫트에게 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 고배 전 또는 고배 중인 암컷 및 수컷 렫트에게 경구투여 하였고, 마찬가지로 임신/수유 중인 암컷에게도 동일하게 투여하였다. 이 때 생은 비율의 착상후 유산과 출산하지 못하거나 생존하지 못한 새끼 수의 증가는 타크로리무스가 배아 치사 및 알착 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, 분란, 새끼 생존, 새끼의 기능장애에 대한 두드러진 부작용을 포함한 생식독성뿐만 아니라 모체 및 부처 독성과도 관련성이 있었다.
- 렫트에 5 mg/kg을 2주간 경구투여한 악리시험에서 내당능의 저하 및 체장 인슐린 함량의 저하가 나타났다.

포장단위	
10mg/ml(1mL/mg/ml) / Box	
저장방법	
차광 밀봉용기, 실온보관	
사용기간	
제조일로부터 24개월	
◆ 용법, 용량 등 제품에 관련된 문서는 당사 고객센터전화로 연락 주십시오. ◆ 약국 등의 개설자에 한하여 사용가능한 이경되었거나, 변질, 변태, 오염 또는 손상된 의약품은 당사에서 교환하여 드립니다. ◆ 이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.astellas.com/kr)에서 확인하실 수 있습니다.	
작성일 : 2019년 8월 26일	
제품관련 문의로는 한국아스텔라스제약㈜ 고객센터전화로 연락 주십시오 수신자부담전화 : 080-920-5388	

제조자:	Astellas Ireland Co., Ltd. Killorglin, Co. Kerry, Ireland
수입자:	한국아스텔라스제약㈜ 서울시 강남구 학동로 401 금하빌딩 6층

159467	
159467.indd 2	