설명서작성년월일: 2006.03.25 (1 mg), 2009.8.31 (2 mg), 2012.07.30 (0.5mg)
설명서개정년월일: 2024.08.01

전문의약품

라파뮨®정 0.5 mg, 1 mg, 2 mg(시롤리무스)

Rapamune® Tablets 0.5 mg, 1 mg, 2 mg (sirolimus)

[원료약품의 분량]

0.5 mg: 1 정 (약 362 mg) 중,

- 유효성분: 시롤리무스분산용액 (시롤리무스로서 0.5 mg) (별규) ……..…3.3 mg
- 첨가제: 모노올레인산글리세린60%, 무수황산칼슘, 미결정셀룰로오스, 백당, 산화제이철갈색, 산화제이철황색, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 유당수화물, 의약용 유약(쉘락 Refined Bleached 34.8%), 카르나우바납, 탤크, 토코페롤, 포비돈K29/32, 폴리에틸렌글리콜8000, 폴리에틸렌글리콜20000

1mg: 1 정 (약 362 mg) 중,

- 유효성분: 시롤리무스분산용액 (시롤리무스로서 1.0 mg에 해당) (별규) ……..…6.6 mg
- 첨가제: 모노올레인산글리세린60%, 무수황산칼슘, 미결정셀룰로오스, 백당, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 유당수화물, 의약용 유약(쉘락 Refined Bleached 34.8%), 카르나우바납, 탤크, 토코페롤, 포비돈K29/32, 폴리에틸렌글리콜8000, 폴리에틸렌글리콜20000

2mg: 1 정 (약 362 mg) 중,

- 유효성분: 시롤리무스분산용액 (시롤리무스로서 2.0 mg에 해당) (별규) ……..13.3 mg
- 첨가제: 모노올레인산글리세린60%, 무수황산칼슘, 미결정셀룰로오스, 백당, 산화제이철갈색70, 산화제이철황색10, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 유당수화물, 의약용 유약(쉘락 Refined Bleached 34.9%), 카르나우바납, 탤크, 토코페롤, 포비돈K29/32, 폴리에틸렌글리콜8000, 폴리에틸렌글리콜20000

설명서작성년월일: 2006.03.25 (1 mg), 2009.8.31 (2 mg), 2012.07.30 (0.5mg)
설명서개정년월일: 2024.08.01

[성상]

0.5 mg: 삼각형의 옅은 갈색 당의정

1 mg: 삼각형의 백색 당의정

2 mg: 삼각형의 황색-미황색 당의정

[효능·효과]

1. 13세 이상 신장이식 환자에서의 장기 거부반응 예방

- 면역학적 위험이 낮거나 중등도인 환자: 초기에는 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드제와의 병용요법이 권장되며, 이식 후 2-4개월 이내에 사이클로스포린의 투여를 철회한다.
- 면역학적 위험이 높은 환자: 이식 후 첫 1년 동안 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드제와의 병용요법이 권장된다.
  (※ 면역학적 위험이 높은 환자: 흑인환자 또는 반복적인 신장 이식 환자로서 기존의 동종이식편을 면역학적 이유로 인해 상실하였거나 반응성 항체 패널이 높은 환자[PRA; peak Panel Reactive Antibodies level >80%]로 정의됨)

2. 신장이식 환자에서 다음과 같은 경우에는 이 약의 사용이 제한된다.

- 사이클로스포린 투여 철회는 투여 철회 이전에 Banff Grade 3의 급성 거부반응 또는 혈관 거부반응을 보인 환자로서, 투석 의존 환자, 혈청 크레아티닌이 >4.5 mg/dL인 환자, 흑인환자, 여러 장기 이식환자, 반응성 항체 패널이 높은 환자에 대해서는 연구되지 않았다.
- 면역학적 위험이 높은 환자의 경우, 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드제와의 병용요법을 1년을 초과하여 투여했을 때의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 따라서, 환자의 임상적 상태에 기초하여 이식 후 첫 12개월 이후의 면역억제요법의 변경을 고려하여야 한다.
- 소아환자의 경우, 13세 미만의 환자 또는 면역학적으로 위험이 높은 18세 미만의 신장이식환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.
- 신장이식 환자에서 사이클로스포린을 투여하지 않고 이 약을 처음으로 사용하는

것에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

- 신장이식 환자의 유지요법으로서 칼시뉴린 억제제에서 이 약으로 전환하는 것에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

3. 림프관평활근종증 환자의 치료

- 이 약은 림프관평활근종증 환자의 치료에 사용된다. 이 약을 투여받는 모든 환자에서 치료약물농도 모니터링(Therapeutic drug monitoring)이 권장된다.

[용법·용량]

이 약은 1 일 1 회 경구 투여한다. 이 약에 대한 노출 편차를 최소화하기 위해, 이 약은 일관되게 식사와 함께 투여하거나 또는 공복에 투여하도록 한다. 이 약은 부수거나 씹거나 잘라서 복용하지 않도록 한다.

1. 신장이식 환자에서 일반적인 용법

이 약의 초기 용량은 이식 후 가능한 빨리 투여해야 한다. 이 약은 사이클로스포린 경구용액 및/또는 사이클로스포린 캡슐제 투여 4 시간 후 투여하는 것이 권장된다.

이 약을 투여받는 모든 환자에 대한 치료약물농도 모니터링이 권장된다.

이 약은 반감기가 길기 때문에, 비항정상태(non-steady-state)에서의 농도를 바탕으로 이 약의 용량을 자주 설정하는 것은 용량과다 또는 용량미달을 초래할 수 있다. 일단 이 약의 유지용량이 조절되면, 혈중농도 모니터링으로 용량을 재조절하기 전에, 최소한 7-14 일 동안은 그 유지용량을 유지하도록 한다.

대부분의 환자에서의 용량조절시 다음 식을 이용할 수 있다:

· 새로운 이 약 용량 = 현재 용량 X (목표 혈중농도 / 현재의 혈중농도)

이 약의 최저 혈중농도를 상당량 증가시키고자 할 경우 새로운 유지용량 외에 부하용량도 고려해야 한다. : 이 약의 부하용량 = 3 X (새로운 유지용량 - 현재 유지용량)

이 약의 1 일 최대용량은 40 mg 을 초과해서는 안 된다. 만약 부하용량의 투여로 인해 예정된 1 일 용량이 40 mg 을 초과한다면, 부하용량을 2 일에 걸쳐 투여하도록 해야 한다. 이 약 최저농도는 부하용량 투여 후 적어도 3-4 일에 모니터링 해야 한다.

면역학적 위험이 낮거나 중등도인 환자를 대상으로 한 임상시험 결과, 이 약으로 2mg 을 복용하는 것은 시롤리무스 내복액을 2 mg 투여하는 것과 임상적으로 동등함이 입증되었으므로, 내복액과 정제를 교체하여 투여하는 것은 가능하다. 그러나 2 mg 초과의 고용량 투여시 내복액과 정제가 임상적으로 동등한 지의 여부는 알려지지 않았다

2. 면역학적 위험이 낮거나 중등도인 신장이식 환자

- 이 약과 사이클로스포린 병용요법: 이 약은 초기에 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드와 병용투여하는 것이 권장된다. 새로운 신장 이식 수여자에게는 유지용량의 3배 용량인 부하용량을 투여하여야 한다. 신장 이식 환자에 있어서 초기부하용량으로 6 mg/일, 유지용량으로 2 mg/일이 권장된다. 치료약물농도모니터링을 통해 시롤리무스 농도를 목표범위 이내로 유지한다.
- 사이클로스포린의 투여철회 후 이 약의 투여: 처음으로 사이클로스포린 투여를 철회하는 환자는 이 약과 사이클로스포린을 병용투여 하고 있는 상태이어야 한다. 사이클로스포린의 투여철회는 이식 후 2-4개월로 권장된다. 이식 후 2-4개월에, 사이클로스포린의 투여를 4-8주에 걸쳐 점차적으로 중단하여야 하며, 이식 후 최초 1년 동안 이 약의 혈중 최저농도(trough concentration)가 16-24 ng/mL (크로마토그래피법) 이내에 도달하도록 이 약의 용량을 조절해야 한다. 그 후, 이 약의 목표 혈중 농도는 12-20 ng/mL (크로마토그래피법)이어야 한다. 사이클로스포린은 이 약의 대사 및 이동을 저해하므로, 사이클로스포린의 투여를 중단했을 때 이 약의 용량을 증가시키지 않으면 이 약의 농도가 감소할 것이다. 사이클로스포린을 투여하지 않을 경우, 약동학적 상호작용(약 2배 증량 필요)이 없고 면역억제에 대한 요구가 증가(약 2배 증량 필요)되기 때문에 이 약의 용량을 약 4배로 증가시킬 필요가 있다.

3. 면역학적 위험이 높은 신장이식 환자

면역학적 위험이 높은 환자는 이식 이후 12 개월 동안 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드와의 병용요법이 권장된다. 면역학적 위험이 높은 환자에게 이같은 병용요법을 1 년을 초과하여 투여했을 때의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 따라서, 환자의 임상적 상태에 기초하여 이식 후 첫 12 개월 이후의 면역억제요법의 변경을 고려하여야 한다.

이 약과 사이클로스포린을 병용하는 환자는 이식 후 당일에 15 mg 의 부하용량을 투여하여야 한다. 2 일째부터는 5 mg 의 유지용량을 투여하여야 한다. 투여 5-7 일째에 최저농도를 측정하여 이 약의 혈중 최저농도가 10-15 ng/mL (크로마토그래피법)이내에 도달하도록 이 약의 이후 용량을 조절해야 한다. 사이클로스포린의 시작용량은 7 mg/kg/day 를 분할투여 하여야 하며, 용량은 목표 전혈 최저 농도가 될 때까지 계속해서 조절하여야 한다. 목표 전혈 최저농도는 14 일까지는 200-300 ng/mL, 15 일에서 26 주까지는 150-200 ng/mL, 27 주에서 52 주까지는 100-150 ng/mL 이다. 프레드니솔론은 적어도 5 mg/day 를 투여하여야 한다. 항체 유도 요법이 사용될 수 있다.

4. 림프관평활근종증 환자에서의 용법

림프관평활근종증 환자에서 이 약의 초기 용량은 1 일 2 mg 이다. 이 약의 전혈 중 최저농도는 10-20 일차에 측정되어야 하며, 용량조절을 통해 농도가 5-15 ng/mL 내로 유지되어야 한다.

대부분의 환자에서 용량조절시 다음 식을 이용할 수 있다:

· 새로운 이 약 용량=현재 용량 X(목표 혈중농도/현재의 혈중농도).

이 약은 반감기가 길기 때문에, 비항정상태(non-steady-state)에서의 농도를 바탕으로 이 약의 용량을 자주 설정하는 것은 용량과다 또는 용량미달을 초래할 수 있다. 일단 이 약의 유지용량이 조절되면, 혈중농도 모니터링으로 용량을 재조절하기 전에, 최소한 7-14 일 동안은 해당 용량을 유지하도록 한다.

안정적인 용량이 설정되면, 적어도 3 개월에 한번씩 치료약물농도 모니터링을 실시해야 한다.

5. 용량조절

체중 40 kg 미만인 13 세 이상의 환자들의 경우 체표면적을 기본으로 하여 초기부하용량은 3 mg/m^2/일, 유지용량은 1 mg/m^2/일까지 조절한다.

간장애 환자의 경우 경도 내지 중등도 간장애 환자는 유지용량을 정상 간기능 환자의 약 2/3 용량을 투여하는 것이 권장된다. 중증 간장애 환자는 유지용량을 정상 간기능 환자의 약 1/2 용량을 투여하는 것이 권장된다. 부하용량을 변경할 필요는 없다.

신장애 환자의 경우 용량조절은 요구되지 않는다.

6. 치료약물농도모니터링 (사용상의 주의사항 중 4. 일반적 주의, 12) '크로마토그래피법 및 면역학적 분석법에서 보고된 이 약의 최저농도 차이' 참조)

이 약의 용량을 조절하는데 치료약물모니터링만을 바탕으로 해서는 안 된다. 임상적 증상/징후, 조직검사, 실험실적 요소에도 주의를 기울여야 한다. 이 약으로 혈중농도조절요법을 받고 있는 환자는 이 약의 전혈 중 최저농도를 모니터링해야 한다. 특히 약물대사가 변화될 가능성이 있는 환자, 13 세 이상의 체중이 40 kg 미만인 환자, 간장애 환자, 강력한 CYP3A4 및/또는 P-glycoprotein(P-gp) 유도제 및 억제제를 병용투여 받는 환자, 그리고/또는 사이클로스포린 용량이 크게 변동되거나 투여를 중단하는 경우 모니터링이 필요하다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 면역억제로 인해 감염에 대한 감수성 증가와 림프종 및 다른 악성종양, 특히 피부의 림프종 발생 가능성이 있을 수 있다. 과도한 면역억제는 기회감염, 패혈증 및 치명적인 감염에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다.

2) 간 이식 또는 폐 이식 환자에 대한 면역억제요법으로서의 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 사용이 권장되지 않는다.

3) 처음으로 간 이식을 받은 환자에 대한 연구에서 이 약과 타크로리무스의 병용투여는 과잉사망 및 이식실패와 관련 있는 것으로 나타났다. 이 환자들 중

다수가 사망시점에서 감염의 증거를 지니고 있었다. 처음으로 간 이식을 받은 환자에 대한 이 연구 및 또 다른 연구에서, 이 약과 사이클로스포린 또는 타크로리무스의 병용투여는 간동맥혈전증(HAT)의 증가와 관련있는 것으로 나타났다. 대부분의 경우, 이식 후 30 일 이내에 간동맥혈전증(HAT)이 발생했으며 이식실패 또는 사망을 초래했다.

4) 간 이식 환자를 대상으로, 간 이식 후 6-144 개월에 칼시뉴린 억제제에서 시롤리무스로의 전환요법 또는 칼시뉴린 억제제 지속요법을 평가한 무작위배정 임상시험에서, 통계적으로 그 차이가 유의하지는 않으나, 칼시뉴린 억제제 지속군에 비해 시롤리무스 전환군에서 증가된 사망률을 나타내었다.

5) 이 약을 면역억제요법의 일부로 폐 이식 환자에게 투여했을 때, 치명적인 기관지 문합 열개 (Bronchial Anastomotic Dehiscence)가 보고되었다.

6) 이 약과 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 의 강력한 억제제(케토코나졸, 보리코나졸, 이트라코나졸, 에리트로마이신, 텔리트로마이신, 클래리트로마이신) 또는 CYP3A4 유도제 및/또는 P-gp 의 강력한 유도제(리팜피신, 리파부틴)과의 병용투여는 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 시롤리무스나 그 유도체 또는 이 약의 첨가제에 대하여 과민증이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

1) 신장이식 환자에서 이 약의 이상반응

아래 표의 이상반응의 빈도는 사이클로스포린과 코르티코스테로이드를 이 약과 함께 병용투여한 환자에서의 이상반응을 포함한다. 일반적으로, 이 약의 투여와 관련된 이상반응은 용량/농도에 의존적이었다.

표 1의 이상반응은 각 기관계 분류(SOC) 내에서 의학적 심각도가 감소하는

순으로 제시되어 있다.

[표 1] 기관계 및 CIOMS 빈도분류에 따라 각 빈도분류 및 기관계 내에서 의학적 심각도 또는 임상적 중요도가 감소하는 순으로 나열된 이상반응 - 신장이식 환자에서 장기 거부반응의 예방 (N=1,501)

기관계	매우 흔하게 ≥ 1/10	흔하게 ≥ 1/100 - < 1/10	흔하지 않게 ≥ 1/1,000 - <1/100	드물게 ≥ 1/10,000 - <1/1,000	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
혈액 및 림프계	혈소판감소증, 빈혈, 백혈구감소증	용혈성 요독증후군, 중성구감소증	범혈구감소증, 혈전성 혈소판감소자반증		
심장	빈맥	심낭삼출			
위장관	복통, 변비, 설사, 구역	췌장염, 구내염, 복수			
전신 및 투여부위	치유장애, 부종, 말초부종, 발열, 통증				
면역계		과민증(혈관부종, 아나필락시스 반응, 아나필락시양 반응 포함)			
감염	폐렴, 진균감염, 바이러스감염, 박테리아감염, 단순포진, 요로감염증	패혈증, 신우신염, 거대세포바이러스 감염, 대상포진	미코박테리아 감염(결핵 포함), 엡스타인-바 바이러스 감염		

기관계	**매우 흔하게** **≥ 1/10**	**흔하게** **≥ 1/100 -** **< 1/10**	**흔하지 않게** **≥ 1/1,000 -** **<1/100**	**드물게** **≥ 1/10,000 -** **<1/1,000**	**빈도불명** **(기존의 자료로 평가할 수 없음)**
검사	간기능검사 이상(알라닌 아미노전달효소(ALT) 증가 및 아스파르테이트 아미노전달효소(AST) 증가), 혈중크레아티닌 증가, 혈중젖산탈수소효소(LDH)증가				
대사 및 영양	저칼륨혈증, 저인산혈증, 고지혈증(고콜레스테롤혈증), 고혈당증, 고중성지방혈증, 체액저류, 당뇨병				
근골격계, 결합조직 및 뼈	관절통	골괴사			
양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 폴립 포함)		피부의 편평세포암종, 기저세포암종	림프종, 악성흑색종, 이식후림프세포증식질환		피부의 신경내분비암종
신경계	두통				가역성 후두부 뇌병증 증후군*
신장 및 비뇨기계	단백뇨		신증후군, 국소분절사구체경화증		
생식기계 및 유방	월경장애 (무월경, 월경과다 포함)	난소낭종			

기관계	매우 흔하게 ≥ 1/10	흔하게 ≥ 1/100 - < 1/10	흔하지 않게 ≥ 1/1,000 - <1/100	드물게 ≥ 1/10,000 - <1/1,000	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
호흡기계, 흉부 및 종격		폐색전증, 간질성폐렴, 흉막삼출, 코피	폐출혈	폐포단백증	
피부 및 피하조직	발진, 여드름		탈락피부염	과민성 혈관염	
혈관	고혈압, 림프류	정맥혈전증(심부정맥혈전증 포함)	림프부종		

*시판후 보고된 이상반응

(1) 기타 이상반응

다음의 이상반응들이 다양한 임상시험에서 보고되었다.

-전신: 무력증, 복부확장, 오한, 감기증상, 탈장, 권태감

-심혈관계: 심방세동, 울혈성 심부전, 출혈, 과혈량증, 저혈압, 심계항진, 말초혈관장애, 기립성 저혈압, 실신, 혈관확장

-소화기계: 소화불량, 구토, 식욕부진, 연하곤란, 트림, 식도염, 위고창(flatulence), 잇몸증식, 장폐쇄증, 구내 모닐리아증,

-내분비계: 쿠싱증후군, 당뇨

-혈액 및 림프계: 반상출혈, 백혈구증가증, 림프절병증, 적혈구증가증

-대사 및 영양: 고칼륨혈증, 체중증가, 산증, BUN증가, 크레아틴 포스포키나제 증가, 탈수, 고칼슘혈증, 저칼슘혈증, 고인산혈증, 저혈당증, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증, 체중감소

-근골격계: 관절증, 다리경련, 근육통, 골다공증, 강직

-신경계: 진전, 불안, 혼돈, 우울증, 어지러움, 감정불안정, 과다근육긴장증, 감각저하, 근육긴장저하, 불면증, 신경병증, 감각이상, 졸림

-호흡기계: 호흡곤란, 천식, 무기폐, 기침증가, 저산소증, 폐부종

-피부: 진균 피부염, 다모증, 가려움증, 피부비대, 피부궤양, 발한

-특이감각: 시력 비정상, 백내장, 난청, 이명

-비뇨기계: 배뇨곤란, 혈뇨, 물콩팥증, 발기부전, 신장통, 세뇨관 괴사, 야간뇨, 소변감소증, 농뇨, 고환장애, 독소콩팥병증, 빈뇨, 요실금, 뇨저류, 다뇨증

(2) 사이클로스포린 투여철회 후의 이 약 투여

사이클로스포린의 투여철회 후 유지요법으로 이 약을 투여한 215 명의 신장이식 환자와 이 약과 사이클로스포린을 병용투여한 215 명의 신장이식 환자에 대한 60 개월 간의 무작위, 다기관 대조 임상시험에서 이상반응을 조사했다. 모든 환자는 코르티코스테로이드를 투여받았다. 무작위 배정(사이클로스포린 투여철회 시작) 이전의 안전성 양상은 이 약 2 mg 을 투여한 3 개의 임상시험의 것과 유사했다. 무작위 배정(3 개월 시점) 이후 사이클로스포린의 투여를 중지한 환자들에서 AST/SGOT 증가 및 ALT/SGPT 증가, 간손상, 저칼륨혈증, 저혈소판증, 비정상적 치유, 여드름, 장폐쇄증, 관절장애가 유의하게 더 높은 발생률을 나타냈다. 반대로, 산증, 고혈압 발생, 사이클로스포린 독성, 크레아티닌 증가, 신기능 이상, 유해한 신병증, 부종, 고칼륨혈증, 고요산혈증, 통풍, 잇몸증식증은 사이클로스포린의 투여를 철회한 환자군보다 계속 투여한 환자군에서 유의하게 더 높게 나타났다. 사이클로스포린의 투여를 철회했을 때 평균 수축기 및 확장기 혈압이 유의하게 개선되었다.

임상시험에서, 60 개월째에, 이 약과 사이클로스포린을 계속 투여받은 환자에 비해 사이클로스포린의 투여를 철회하고 이 약을 투여받은 환자에서 대상포진 감염의 발생율이 유의하게 더 낮았다.

명백한 카테고리에 근거한 악성종양의 발현율을 다음 표 2 에 나타내었다. 림프종/림프세포증식질환의 발생률은 모든 치료군에서 유사했다. 한가지 이상의 악성종양을 가진 환자 수에 근거한 악성종양의 전체적인 발생률은 이 약과 사이클로스포린을 병용투여 받은 환자군(15.8%)에 비해 사이클로스포린의 투여를 철회한 환자군(10.7%)에서 더 낮았다.

[표 2] 임상시험에서 60 개월 째, 이식 후[a] 악성종양의 발생률 (%)

악성종양[d]	비무작위[b] (n=95)	이 약과 사이클로스포린 요법[c] (n=215)	사이클로스포린 투여철회 후 이 약 투여[c] (n=215)
림프종/림프세포증식질환	**1.1**	**1.4**	**0.5**
피부 암종			
흑색종이 아닌 피부암종	**5.3**	**8.8**	**7.0**
흑색종	0.0	0.5	0.5
기타 악성종양	**5.3**	**7.0**	**3.3**

a: 치료를 조기 중단한 환자 포함
b: 이 약, 사이클로스포린 그리고 코르티코스테로이드를 투여받은 환자
c: 이 약과 코르티코스테로이드를 투여받은 환자
d: 환자는 한 개 이상의 카테고리에서 계수될 수 있음

60 개월까지 비피부 악성종양(위 표에서 림프종/림프세포증식질환과 기타 악성종양)의 발생률은 사이클로스포린 투여를 철회한 환자군(3.8%)에 비해 사이클로스포린을 계속 투여한 환자군(8.4%)에서 유의하게 더 높았다. 피부암종에 있어서도 사이클로스포린을 계속 투여한 환자군(491 일)에 비해 사이클로스포린 투여를 철회한 환자군(1,126 일)에서 피부암종이 처음 발생한 정중기간(median time)이 유의하게 지연되었고 한 환자가 다수의 피부암종을 가질 수 있다는 것을 고려했을 때 피부암종이 발생할 상대위험도 (RR=0.346)가 유의하게 더 낮았다.

(3) 간질성 폐질환

이 외에 때로 치명적이고 감염성 병인이 확인되지 않은 간질성 폐질환(폐렴, 폐쇄성 세기관지-기질화 폐렴(BOOP) 및 폐섬유증을 포함)이 이 약을 포함한 면역억제제를 투여받은 환자에서 발생하였다. 몇몇 경우에, 이 약 투여를 중단 또는 용량을 감소했을 때 간질성 폐질환이 소실되었다. 이 약의 최저혈중 농도가 증가될 경우 위험이 증가될 수 있다.

(4) 기타 다른 임상시험 경험

이 약의 사용 후 무정자증이 보고된 바 있으나 대부분의 경우 이 약의 사용중단 후 회복되었다. *Clostridium difficile* 소장결장염이 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다.

(5) 간독성

이 약의 상승된 최저농도(trough concentration)에서 치명적인 간 괴사를 포함한 간독성이 보고되었다.

(6) 비정상적 치유

근막열개(fascial dehiscence), 절개헤르니아(incisional hernia) 및 문합파열(anastomosis disruption)을 포함하는, 이식수술 후의 비정상적 치유가 보고되었다(예; 상처부위, 혈관계, 기도계, 요로계, 담관계).

(7) 잠복성 바이러스 감염

이 약을 포함하여 면역억제제를 투여받은 신장이식 환자에서 BK 바이러스 관련 신병증 및 진행성다초점성백질뇌병증(PML)이 관찰되었다. 이 감염증은 이식편 소실을 포함한 중대하거나 치명적인 결과와 연관이 있을 수 있다.

(8) 신장이식 환자군의 유지요법을 칼시뉴린 억제제로부터 이 약으로 전환

이 약과 칼시뉴린 억제제의 병용투여는 칼시뉴린 억제제로 유도되는 용혈성 요독증후군(HUS)/혈전성 혈소판감소 자색반(TTP)/혈전성 미세혈관병증(TMA)의 위험을 증가시킬 수 있다.

신장이식 환자군의 유지요법을 칼시뉴린 억제제로부터 이 약으로 전환하는 것에 대한 안전성과 유효성이 확립되지 않았다. 신장이식 환자군의 유지요법을 칼시뉴린 억제제로부터 이 약(목표농도는 12-20 ng/mL)으로 전환(이식 후 6-120 개월)하는 것의 안전성 및 유효성을 평가하는 임상시험에서, 사구체 여과율 기준선이 40 mL/min 미만인 환자군(n=90)에서 등록이 중단되었다. 폐렴, 급성거부반응, 이식 실패 및 사망을 포함한 중대한 이상반응이 이 약 투여군에서 더 높은 비율로 나타났다(n=60, 이식 후 정중기간 36 개월).

신장 이식 후 3-5 개월 사이에 타크로리무스에서 이 약(시롤리무스)으로 전환하거나 타크로리무스군에 남아 있는 신장 이식 환자의 신 기능 개선을 평가하기 위한 임상시험에서 2 년 시점에서의 신 기능은 유의한 차이가 없었다. 타크로리무스군에 비해 이 약으로 전환한 시험군에서 더 많은 이상사례와 이상사례로 인한 치료 중단(이 약 26.7%, 타크로리무스군

4.1%)이 보고되었으며, 생검 확진 급성 거부 반응(BCAR) 발생률(8.4%, 1.6%)과 당뇨병의 신규 발생률(18.3%, 5.6%)이 더 높게 나타났다.

(9) 면역학적 위험이 높은 신장이식 환자

이 약을 1 회 이상 투여받은 448 명의 면역학적 위험이 높은 환자를 대상으로 한 대조임상시험에서, 이 약과 사이클로스포린 병용투여군 224 명에 대하여 안전성이 평가되었다. 전반적으로 이상반응 발현율과 종류는 과거 이 약의 병용 임상시험에서 보여진 것과 유사하였다. 이 약과 사이클로스포린 병용투여군에서 고혈압, 심장비대, 림프류, 크레아티닌 증가, 여드름, 비뇨기계이상, 난소낭종, 칼시뉴린 억제제 독성이 더 유의하게 높게 나타났다. 발암율은 12 개월에 1.3%이었다.

[표 3] 20% 이상의 투여시 발현한 이상반응을 보고한 피험자수(%)

이상반응 종류	이 약과 사이클로스포린 요법 (n=224)
전신	
통증	88(39.3)
발열	90(40.2)
복통	73(32.6)
무력증	67(29.9)
두통	57(25.4)
림프류	59(26.3)
심혈관계	
고혈압	130(58.0)
빈맥	48(21.4)
소화기계	
설사	80(35.7)
오심	99(44.2)
변비	75(33.5)
구토	73(32.6)
복부 팽만	45(20.1)
혈액 및 림프계	

빈혈	137(61.2)
백혈구감소증	78(34.8)
혈소판감소증	55(24.6)
대사 및 영양계	
말초 부종	156(69.6)
고지질혈증	97(43.3)
저인산혈증	78(34.8)
크레아티닌 증가	89(39.7)
고혈당증	65(29.0)
고칼륨혈증	71(31.7)
부종	59(26.3)
저마그네슘혈증	50(22.3)
저칼륨혈증	53(23.7)
산증	54(24.1)
고콜레스테롤혈증	58(25.9)
치유 이상	49(21.9)
체중 증가	45(20.1)
근골격계	
관절통	47(21.0)
신경계	
떨림	35(15.6)
불면	45(20.1)
호흡기계	
호흡곤란	75(33.5)
비염	48(21.4)
기침 증가	46(20.5)
비뇨생식기계	
신세뇨관 괴사	103(46.0)
혈뇨	49(21.9)
기타 요인과 관련 있는 투여시 발현한 이상반응	

수술에 대한 국소반응	133(59.4)

2) 림프관평활근종증 환자

89 명의 림프관평활근종증 환자에 대한 대조 임상시험에서 안전성이 평가되었으며, 이중 46 명이 이 약을 투여받았다. 이 시험에서 관찰된 이상반응은 위약에 비해 이 약에서 체중감소가 더 높은 빈도로 보고된 것을 제외하면, 이 약을 투여한 신장이식 환자들에서 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다. 이 약 투여군에서 20%이상의 빈도로 나타난, 위약에 비해 높은 빈도의 이상반응은 다음과 같다: 구내염, 설사, 복통, 구역, 코인두염, 여드름, 가슴통증, 말초부종, 상기도감염, 두통, 어지러움, 근육통증, 고콜레스테롤혈증

림프관평활근종증 환자의 11%가 이상반응으로 투약을 중단하였으며, 이 약 투여중, 1 명 이상의 환자에서 투여중단을 일으킨 단일 이상반응은 없었다.

3) 이 약의 한국인에서의 이상반응

한국인 신장이식 환자 79 명을 대상으로 한 13 개월간의 다기관, 비대조 임상시험에서 이상반응 발현률은 다음과 같았다. 모든 환자들은 사이클로스포린과 코르티코스테로이드를 투여받았고 이식 후 2-4 개월 때 사이클로스포린의 투여를 점차적으로 중단하였다. 이 약 투여군(N=79)에서 20%이상의 발현률을 나타내는 이상반응(감염 제외)은 변비(37.97%(30/79 명), 35 건), 혈중콜레스테롤 상승(36.71%(29/79 명), 31 건), 수술 부위 통증(30.38%(24/79 명), 26 건), 설사(27.85%(22 명/79 명), 29 건), 고콜레스테롤혈증(24.05%(19/79 명), 19 건), 빈혈(24.05%(19/79 명), 19 건), 혈중 크레아티닌 상승(22.78%(18/79 명), 23 건), 여드름(22.78%(18/79 명), 20 건)등으로 모두 알려진 이상반응이었다. 중대한 이상반응으로는 크레아티닌 상승(12.66%(10/79 명), 12 건), 림프류(7.59%(6/79 명), 8 건), 대상포진(7.59%(6/79 명), 6 건), 폐렴(6.33%(5/79 명), 5 건), 요로감염(2.53%(2/79 명), 2 건), 고혈당증(2.53%(2/79 명), 2 건) 등이 보고되었다.

이 약 투여군(N=79)에서 62 명의 피험자가 143 건의 감염을 보고하여 감염 발현율은 78.48%로 나타났다. 가장 많이 보고된 이상반응은 상기도 감염(32.91%(26/79 명), 43 건)이었고, 그 다음으로 비인두염(15.19%(12/79 명), 18 건), 대상포진(15.19%(12/79 명), 12 건) 등의 순으로 조사되었다. 이 외에, 요로

감염(10.13%(8/79 명), 9 건), 폐렴(6.33%(5/79 명), 5 건), 위염(6.33%(5/79 명), 5 건) 등이 보고되었다.

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 9 년 6 개월 동안 209 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 54.07%(113/209 명, 211 건)로 보고되었다. 중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.66%(16/209 명, 총 28 건)로 질소혈증 1.91%(4/209 명, 4 건), 설사, 이식거부, 폐렴 각 0.96%(2/209 명, 2 건), 장폐쇄 0.48%(1/209 명, 2 건), 감염감수성증가, 고혈압, 골절, 과립백혈구감소증, 농양, 담관염, 대상포진, 방광염, 방광요관역류, 복수, 부감상샘항진증, 접촉성피부염, 폴리오마바이러스감염, 호흡곤란, 혈장삼투질농도증가, 협심증악화 각 0.48%(1/209 명, 1 건)가 보고되었다.

이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 2.87%(6/209 명, 총 9 건)로, 질소혈증 1.44%(3/209 명, 3 건), 설사 0.96%(2/209 명, 2 건), 감염감수성증가, 담관염, 폐렴, 대상포진 각 0.48%(1/209 명, 1 건)가 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.35%(7/209 명, 8 건)로 보고되었으며, 골절 0.96%(2/209 명, 2 건), 담관염, 방광요관역류, 부감상샘항진증, 신장동맥폐색, 충치, 협심증악화 각 0.48%(1/209 명, 1 건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 0.96%(2/209 명, 2 건)로, 담관염, 신장동맥폐색 각 0.48%(1/209 명, 1 건)이 보고되었다.

※ 재심사 이상사례 분석평가 결과

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

· 소화기계: 궤양성구내염

4. 일반적 주의

1) 아나필락시스/아나필락시양 반응, 혈관부종, 탈락피부염, 그리고 과민성 혈관염을 포함한 과민반응이 이 약 투여와 관련되어 있다.

2) 지질: 아자티오프린 또는 위약 대조군과 비교할 때, 치료를 요할 수 있는 혈청 콜레스테롤 및 중성지방의 증가가 이 약 투여군에서 더 자주 나타났다.

신장이식 환자들에게 이 약 사용은 치료를 요하는 혈청콜레스테롤과 중성지방 상승과 관련이 있었다. 이 약에 대한 3 상 임상시험에서 시험 시작시 공복 총 혈청콜레스테롤이 정상치(공복 혈청콜레스테롤<200 mg/dL)였던 새 신장이식 환자 중 이 약 2 mg, 5 mg 을 투여 받은 환자들에서 위약과 아자티오프린 투여 환자들에 비해 고콜레스테롤혈증(공복 혈청콜레스테롤>240 mg/dL) 발생률이 증가되었고, 시험 시작시 공복 총 혈청 중성지방이 정상치(공복 혈청중성지방<200 mg/dL)였던 새 신장이식 환자 중 이 약 2 mg, 5 mg 을 투여받은 환자들에서 위약과 아자티오프린 투여 환자들에 비해 고중성지방혈증(공복 혈청중성지방>500 mg/dL) 발생률이 증가되었다.

새롭게 발생한 고콜레스테롤혈증 중 지질저하제의 치료가 필요했던 환자률이 위약 투여군에서 16%, 아자티오프린 투여군에서 22%이었던 반면, 이 약 투여군에서는 42-52%였다.

이 약과 사이클로스포린 병용투여 후 사이클로스포린 투여를 철회한 3 상 임상시험에서, 무작위 배정 전에 평균 공복 혈청 콜레스테롤치 및 중성지방치가 빠르게 증가했고 2 개월째에 평균 콜레스테롤치가 >240 mg/dL 이고 중성지방치가 >250 mg/dL 로 최고치를 나타냈다. 무작위 배정 후, 이 약과 사이클로스포린 병용투여군에 비해 사이클로스포린의 투여를 철회한 군에서의 평균 콜레스테롤치 및 중성지방치가 더 높았다.

신장이식 환자들은 임상적으로 유의한 고지혈증을 일으키기 쉽다. 따라서 기존의 고지혈증 환자들에게 이 약을 포함하여 면역억제 요법을 시작하기 전에 위험성과 유익성을 신중하게 고려하여야 한다.

이 약의 사용으로 혈중 콜레스테롤과 중성지방이 증가될 수 있으며 이는 치료를 필요로 할 수 있다. 이 약을 투여받은 모든 환자들에 대해 실험실 검사로 고지혈증에 대한 관찰을 실시하여야 하고 만약 고지혈증이 관찰되면 식이요법, 운동, 지질저하제와 같은 후속 조치를 취해야 한다.

3) 임상시험에서, 이 약과 HMG-CoA 환원효소억제제와/또는 피브레이트 제제를 병용투여한 경우 내약성은 좋았다. 이 약과 사이클로스포린을 병용투여 또는 병용투여하지 않고 치료받는 환자는 지질 상승을 모니터링해야 하며, 이들 환자에게 HMG-CoA 환원효소억제제와/또는 피브레이트 제제를 같이 투여할 경우에는 횡문근융해증 발생 및 이 제제들 각각의 사용상의 주의사항에 명시된 다른 이상반응에 대해 관찰해야 한다.

4) 신기능: 이 약과 사이클로스포린을 병용투여한 3 상 임상시험(임상시험 1, 2)에서, 사이클로스포린과 위약 또는 아자티오프린을 병용투여한 대조군과 비교했을 때 이 약과 사이클로스포린 병용투여군에서 높은 평균 혈청 크레아티닌 수치와 낮은 평균 사구체여과율을 나타냈다. 신기능 감소율은 대조군과 비교할 때 이 약과 사이클로스포린을 병용투여한 환자군에서 더 컸다.

장기간의 투여는 신기능의 악화와 관련될 수 있으므로, 이 약과 사이클로스포린을 병용투여하는 동안에 신기능을 정밀하게 모니터링해야 한다. 혈청크레아티닌 농도가 증가되었거나 증가하는 환자에 대해서는 이 약과/또는 사이클로스포린의 투여중지를 포함한 면역억제요법의 적절한 조치를 고려해야 한다. 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물(예: 아미노글리코사이드, 암포테리신 B)을 복용할 때는 주의를 기울여야 한다.

5) 사이클로스포린 투여 철회후의 이 약 투여

이 약과 사이클로스포린을 병용투여한 군과 이식 후 2-4 개월에 사이클로스포린 투여를 철회한 군을 비교하는 시험에서, 사이클로스포린 투여를 철회하지 않은 군은 12-60 개월 시점에서 유의하게 더 높은 혈청 크레아티닌 수치와 유의하게 더 낮은 사구체 여과율을 나타냈고 의뢰자가 피험자에게 이 약과 사이클로스포린 병용투여군에서의 지정된 치료를 중단시키기로 결정한 시점인 48 개월에는 유의하게 더 낮은 이식 생존을 나타냈다. 임상시험계획서가 개정되었을 때 모든 피험자들은 48 개월 시점에 도달했고 몇몇은 60 개월의 시험을 완결하였다.

경도에서 중등도의 면역학적 위험성이 있는 환자에게 사이클로스포린과의 병용요법을 이식 후 4 개월 이상 지속하는 것은 병용요법의 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 고려하여야 한다.

이식 조직의 기능이 지연된 환자에서 이 약은 신기능 회복을 지연시킬 수 있다.

6) 단백뇨: 요단백 배설의 주기적인 정량적 모니터링을 권장한다. 이식 후 6-120 개월된 신장이식 환자들의 유지요법을 칼시뉴린 억제제로부터 이 약으로 전환하는 것을 평가하는 시험에서 요단백 배설의 증가는 칼시뉴린 억제제 지속(12.8%)의 경우보다 이 약으로 전환(23.6%) 후 6 개월부터 24 개월까지 흔히 관찰되었다. 이 약으로 전환 이전에 소변 중 단백질 배설의 증가가 가장 높은 사분위수(highest quartile)의 환자들(소변 중 단백질 대 크레아티닌 비율 ≥0.27)은 전환 이후에 단백질 배설의 증가가 가장 많았다. 새로 발병한 신장증(신증후군)도 임상시험의 2%의 환자들에게서 보고되었다. 이 약의 투약을 중지한 환자들에게서 요단백 배설의 감소가 보고되었다. 신장이식 환자들의 유지요법을 칼시뉴린 억제제로부터 이 약으로 전환하는 것에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7) 사구체 여과율이 40 mL/min 이하인 환자들에서의 이 약으로의 전환

이식 후 6-120 개월된 신장이식 환자들의 유지요법을 칼시뉴린 억제제(CNI)로부터 이 약으로 전환하는 것을 평가하는 시험에서 사구체 여과율이 40 mL/min 미만인 이 약 치료군에서 폐렴, 급성거부반응, 이식편 상실, 사망을 포함하는 중대한 이상반응의 발생비율이 더 높았다.

8) 칼시뉴린 억제제(CNI)를 투여하지 않은 이 약의 *de novo* 사용: 신장이식 환자에서 칼시뉴린 억제제 없이 이 약을 de novo 사용하는 것에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 두개의 다기관 임상시험에서 칼시뉴린 억제제, 미코페놀레이트 모페틸(MMF), 스테로이드, 그리고 IL-2 수용체 길항제를 투여한 *de novo* 신이식 환자에 비해 이 약, 미코페놀레이트 모페틸(MMF), 스테로이드, 그리고 IL-2 수용체 길항제를 투여한 *de novo* 신이식 환자에서 유의하게 더 높은 급성 거부율 및 수치적으로 더 높은 사망률을 나타냈다. 칼시뉴린 억제제 없이 이 약을 *de novo* 사용한 치료군에서 신기능 보호에 대한 유익성이 명백하지 않았다. 두 시험 중 한 개의 시험에서 단축된 다클리주맙 투여 스케줄이 사용되었음을 주목해야 한다.

9) 상처치료 및 체액 축적: 이 약을 복용한 환자들에게 림프류 및 벌어진 상처를 포함한 상처 치유의 장애 또는 지연이 보고된 바 있다. 시롤리무스와 같은 mTOR 억제제는 *in vitro* 에서 혈관형성, 섬유아세포 증식, 혈관 투과성에 영향을 줄 수 있는 특정한 성장인자의 생성을 억제하였다. 신이식 후 발생하는 외과적 합병증으로 알려진 림프류가 이 약으로 치료받은 환자에서 용량 상관성 있게

유의하게 자주 나타났다. 이러한 합병증을 최소화하기 위하여 적절한 처치가 고려되어야 한다. 의학 문헌에 보고된 자료에 따르면 체질량지수가 30 kg/m2 이상인 환자들에게 비정상적 상처치유의 위험이 증가될 수 있다.

이 약을 복용한 환자들에게서 말초 부종, 림프부종, 흉막삼출, 심낭삼출(소아 및 성인에서 유의한 혈역학적 삼출을 포함)을 포함한 체액 축적이 보고되었다.

10) 심한 간장애 환자에 대해서는 이 약의 약동학이 연구된 바 없다. 이 약의 혈중 농도가 증가된 경우, 치명적인 간괴사를 포함한 간독성이 보고되었다. 따라서, 간장애 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 이 약의 전혈 중 최저농도(trough concentration)를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.

11) 항균예방법을 받지 않은 이식 환자들에게서 *Pneumocystis carinii* 폐렴이 보고되었다. 따라서, 이식 후 1 년 동안 *Pneumocystis carinii* 폐렴에 대한 항균예방법을 실시하도록 한다. 사이토메갈로바이러스(CMV) 예방법은 특히 사이토메갈로바이러스 질환 발생 위험이 높은 환자들에게 이식 후 3 개월 동안 실시하는 것이 권장된다.

12) 크로마토그래피법 및 면역학적 분석법에서 보고된 이 약의 최저농도 차이

이 약의 용법용량에서 권장한 최저 혈중 농도 범위값은 크로마토그래피법에 따른 것이다. 현재 임상에서, 이 약의 혈중 농도는 크로마토그래피법 및 면역학적 분석법으로 측정되고 있으며, 평균적으로, 크로마토그래피법(HPLC UV 또는 LC/MS/MS)으로 측정한 결과는 전혈 농도 측정을 위한 면역학적 분석법 결과보다 약 20% 더 낮다. 시롤리무스의 전혈 농도는 사용된 분석법에 따라 다르게 측정되므로, 각기 다른 분석방법으로 측정된 값들은 서로 호환성이 없다. 따라서 이 약의 목표혈중농도로의 조정을 위해서는 이 약의 최저 혈중농도(trough concentration)를 측정하기 위해 사용된 분석법과 동일한 분석법을 사용하여야 한다. 발표된 문헌 내 농도와 현재의 분석법을 사용한 개개의 환자 농도 사이의 비교는 사용된 분석법에 대한 자세한 지식을 바탕으로 이루어져야 한다. (Clinical Therapeutics, Volume 22, Supplement B, April 2000 참조)

이 약과 사이클로스포린을 병용투여한 임상시험에서 이식 후 12 개월까지 크로마토그래피법으로 측정한 이 약의 평균 혈중 최저농도는 이 약 2 mg/일 투여군에서 7.2 ng/mL (3.6-11.2 ng/mL [10th-90th percentile])이었고, 이 약 5 mg/일 투여군에서 13.6 ng/mL (8.0-22.4 ng/mL [10th-90th percentile]) 이었다. (보고된 이

약의 모든 농도는 크로마토그래피법을 이용하여 측정되었거나 크로마토그래피법과 동등한 수치로 변환된 것이다.)

사이클로스포린 투여를 철회한 임상시험에서 이식 후 4-12 개월 동안 크로마토그래피법 단위로 표현된 이 약의 평균 혈중 최저농도는 이 약과 사이클로스포린을 병용투여한 군(n=205)에서 8.6 ng/mL (5.0-12.7 ng/mL [10th-90th percentile])이었고, 사이클로스포린 투여를 철회한 군(n=201)에서 18.6 ng/mL (13.6-22.4 ng/mL [10th-90th percentile])이었다.

이 약과 사이클로스포린을 병용투여한 군(n=135)에서, 3 년까지 이 약의 평균 혈중 최저농도가 9.1 ng/mL (5.4-13.9 ng/mL [10th-90th percentile])로 안정하게 유지되었다. 사이클로스포린 투여를 철회한 군(n=140)에서, 3 년까지 이 약의 평균 혈중 최저농도는 16.3 ng/mL (11.2-21.9 ng/mL [10th-90th percentile]) 이었다.

고위험군환자를 대상으로 한 농도-대조 임상시험에서, 이식 후 9-12 개월에 이 약과 타크로리무스 투여군에서 이 약의 평균 전혈 최저농도는 크로마토그래피법으로 측정시, 10.7 ng/mL (5.6-15.1 ng/mL [10th-90th percentile]) (n=117)이었고 타크로리무스의 전혈최저농도는 5.3 ng/mL (3.0-8.6 ng/mL [10th-90th percentile])이었다. 이 약과 사이클로스포린 투여군에서 이 약의 평균 전혈 최저농도는 11.2 ng/mL (6.8-15.9 ng/mL [10th-90th percentile]) (n=127)이었고 사이클로스포린의 전혈 최저농도는 133 ng/mL (54-215 ng/mL [10th-90th percentile])이었다.

13) 면역억제로 인해 감염에 대한 감수성 증가와 림프종 및 다른 악성종양, 특히 피부의 림프종발생 가능성이 있을 수 있다. 피부암의 위험이 증가된 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 보호복 착용 및 차단지수가 높은 자외선차단크림을 사용하여 일광과 자외선노출을 제한하여야 한다.

14) 면역억제 치료와 장기 이식 환자 치료 경험이 있는 의사에 한해서 신장이식 환자에서의 장기 거부반응의 예방목적에 이 약을 사용하도록 한다. 이 약을 투여받는 환자들은 적절한 실험실과 의료진이 갖추어진 의료기관에서 치료받도록 한다. 유지치료 담당 의사는 환자 사후관리에 요구되는 완벽한 정보를 갖고 있어야 한다.

15) 이 약은 임상시험에서 사이클로스포린과 코르티코스테로이드 제제와 병용 투여하였다. 그 외의 다른 면역억제제와 병용 투여시의 유효성과 안전성은 평가된 바 없다.

16) 잠복성 바이러스 감염: 이 약을 포함하여, 면역억제제를 투여받은 환자에서 잠복성 바이러스 감염의 활성화를 포함한 기회감염의 위험이 증가된다. BK 바이러스 관련 신병증 및 JC 바이러스 관련 진행성다초점성백질뇌병증(PML)이 신장이식에서 관찰된 이러한 기회감염 증상들 중의 하나이다. 이 감염증은 흔히 높은 총 면역억제 부담과 관련되어 있으며, 이식편 소실을 포함하는 중대하거나 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 의료인은 신장기능이 악화되거나 신경학적 증상이 있는 면역억제 환자에서 감별진단 시 잠복성 바이러스 감염을 고려하여야 한다.

17) 혈관부종: 이 약은 혈관부종 발생과 관련이 있다. 이 약과 혈관부종을 일으키는 것으로 알려진 의약품(예, ACE 억제제 등)의 병용 투여시 혈관부종 발생 위험이 증가할 수 있다. 시롤리무스의 농도 상승(ACE 억제제 병용투여와 관계없이) 또한 혈관부종을 발생시킬 수 있다(5. 상호작용 2) 항 참조). 일부 사례에서, 이 약의 투여중단 또는 용량감소로 혈관부종이 해소되었다.

18) 칸나비디올과 병용투여시, 이 약의 혈중 농도가 증가했다는 보고가 있다. 칸나비디올과 이 약을 병용 투여할 때 주의해야 하며, 이 약의 혈중 농도와 이 약의 독성을 나타내는 이상반응을 면밀히 모니터링해야 한다.

5. 상호작용

1) 이 약은 약물대사효소 CYP3A4 및 P-gp 에 대한 기질로 알려져 있다. 이 약과 병용투여되는 약물과의 약동학적 상호작용이 아래 기술되어 있다. 아래 기술된 약물 이외의 약물에 대한 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

(1) 딜티아젬: 딜티아젬은 CYP3A4 및 P-gp 의 기질이자 억제제이다. 딜티아젬을 함께 투여하고자 할 경우, 이 약에 대한 모니터링을 해야 하고 용량조절이 필요할 수 있다. 이 약 10 mg 과 딜티아젬 120 mg 을 18 명의 건강한 지원자들에게 동시 투여하였을 때 이 약의 생체이용률에 유의한 변화가 있었다. 이 약의 C_{max}, t_{max}, AUC 가 각각 1.4, 1.3, 1.6 배 증가하였다. 이 약은

딜티아젬 또는 그 대사체인 데스아세틸딜티아젬과 데스메틸딜티아젬의 약동학에는 영향을 미치지 않았다.

(2) 케토코나졸: 케토코나졸은 CYP3A4 와 P-gp 의 강력한 억제제이다. 이 약과 케토코나졸의 병용투여는 권장되지 않는다. 24 명의 건강한 지원자들을 대상으로 한 임상시험에서 케토코나졸을 반복투여가 이 약의 흡수율과 흡수범위 및 노출에 유의한 영향을 미쳤다. 이 약의 C_{max}, t_{max}, AUC 가 각각 4.3 배, 38%, 10.9 배 증가하였다. 그러나 이 약의 배설 반감기(terminal $t_{1/2}$)는 변하지 않았다. 이 약의 1 회 투여는 케토코나졸의 12 시간 항정상태 혈중농도에 영향을 미치지 않았다.

(3) 리팜피신: 리팜피신은 CYP3A4 와 P-gp 의 강력한 유도제이다. 이 약과 리팜피신의 병용투여는 권장되지 않는다. 14 일 동안 600 mg/일 리팜피신을 먼저 투여한 14 명의 건강한 지원자에게 이 약 20 mg 을 1 회 투여 시 이 약의 경구 용량 청소율이 5.5 배(2.8-10 배) 증가하였으며 이것은 AUC 와 C_{max} 가 각각 약 82%, 71% 감소한다는 것을 말해준다. 리팜피신의 투여가 지시된 환자에게는 효소유도의 잠재력이 더 낮은 대체 치료제를 고려해야 한다.

(4) 에리트로마이신: 에리트로마이신은 CYP3A4 및 P-gp 의 기질이자 억제제이다. 이 약과 에리트로마이신의 병용투여는 권장되지 않는다. 24 명의 건강한 지원자에게 매일 시롤리무스내복액 2 mg 과 에리트로마이신 에틸숙신산정으로서 에리트로마이신 800 mg 을 8 시간마다 항정상태로 경구투여 하였더니 이 약과 에리트로마이신의 생체이용률에 영향이 있었다. 이 약의 C_{max} 와 AUC 가 각각 4.4 배 및 4.2 배 증가했고 t_{max} 는 0.4 시간 증가했다. 에리트로마이신의 C_{max} 와 AUC 는 각각 1.6 배 및 1.7 배 증가했고 t_{max} 는 0.3 시간 증가했다.

(5) 베라파밀: 베라파밀은 CYP3A4 와 P-gp 의 기질이자 억제제이다. 이 약의 농도를 모니터링해야 하며 용량조절이 필요할 수 있다. 26 명의 건강한 지원자에게 매일 시롤리무스내복액 2 mg 과 베라파밀 180 mg 을 12 시간마다 항정상태로 경구투여 하였더니 이 약과 베라파밀의 생체이용률에 영향이 있었다. 이 약의 C_{max} 와 AUC 가 각각 2.3 배 및 2.2 배 증가했고 t_{max} 는 실질적인 변화가 없었다. 베라파밀의 약리학적 활성 S(-)이성질체의 C_{max} 와 AUC 는 모두 1.5 배 증가했으며 t_{max} 는 1.2 시간 감소했다.

2) 케토코나졸, 보리코나졸, 이트라코나졸, 에리트로마이신, 텔리트로마이신, 또는 클래리트로마이신과 같은 CYP3A4 및/또는 P-gp 의 강력한 억제제 또는 리팜핀 또는 리파부틴과 같은 CYP3A4 및/또는 P-gp 의 강력한 유도제와 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다. 이 약은 장벽과 간에서 CYP3A4 동위효소에 의해 광범위하게 대사되며, P-gp 약물유출 펌프에 의해서 소장의 장세포로부터 소화관 강으로 역수송된다. CYP3A4 에 의한 지속적인 대사를 위해, 이 약은 잠재적으로 소장세포과 소화관 강 사이에서 재순환된다. 따라서, 전신적으로 흡수된 이 약의 흡수 및 배설은 이들 단백질에 작용하는 약물에 의해 영향을 받을 수 있다. CYP3A4 및 P-gp 의 강력한 억제제는 이 약의 대사를 유의하게 감소시켜 이 약의 혈중농도를 증가시키는 반면에, CYP3A4 및 P-gp 의 강력한 유도제는 이 약의 대사를 증가시켜 이 약의 혈중농도를 감소시킨다.

CYP3A4 의 강력한 억제제 또는 유도제의 투여가 지시된 환자의 경우, CYP3A4 의 억제 또는 유도의 잠재력이 더 낮은 대체 치료제를 고려해야 한다.

(1) 이 약의 혈중농도를 증가시킬 수 있는 약물

-칼슘통로 차단약물: 딜티아젬, 니카르디핀, 베라파밀

-항진균제: 클로트리마졸, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸

-항생제: 클래리트로마이신, 에리트로마이신, 텔리트로마이신, 트롤레안도마이신

-위장관 운동 개선제: 시사프라이드, 메토클로프라마이드

-기타: 브로모크립틴, 시메티딘, 사이클로스포린, 다나졸, 레테르모비르, HIV- 또는 C 형 간염- 프로테아제 억제제 (예: 리토나비어, 인디나비어, 보세프레비어, 텔라프레비어), 자몽주스

(2) 이 약의 혈중농도를 감소시킬 수 있는 약물

-항경련제: 카르바마제핀, 페노바비탈, 페니토인

-항생제: 리파부틴, 리팜피신, 리파펜틴

-생약제제: St. John‘s Wort(*Hypericum perforatum*, hypericin)

3) 용량 조절없이 병용투여 가능한 약물들

아래 나열된 약물에 대한 시험에서 임상적으로 유의한 약동학적 약물 상호작용은 관찰되지 않았다. 각 약물에 대해 실시된 시험의 개요는 다음과 같다. 이 약과 다음 약물들은 용량 조절없이 병용투여 할 수 있다.

(1) 아시클로버: 20 명의 건강한 성인 지원자에게 아시클로버 200 mg 을 3 일 동안 1 일 1 회 투여하고 시롤리무스 내복액 10 mg 을 3 일째 단회투여 했다.

(2) 디곡신: 24 명의 건강한 지원자에게 디곡신 0.25 mg 을 8 일 동안 투여하고 시롤리무스 내복액 10 mg 을 8 일째 단회투여 했다.

(3) 글리부라이드: 24 명의 건강한 지원자에게 글리부라이드 5 mg 과 시롤리무스 내복액 5 mg 을 단회투여 했다. 이 약은 글리부라이드의 혈당강하 작용에 영향을 미치지 않았다.

(4) 니페디핀: 24 명의 건강한 지원자에게 니페디핀 60 mg 과 시롤리무스 내복액 10 mg 을 단회투여 했다.

(5) 노르게스트렐/에티닐에스트라디올: 노르게스트렐/에티닐에스트라디올을 복용하고 있는 21 명의 건강한 여성 지원자에게 시롤리무스 내복액 2 mg 을 7 일간 매일 투여하였다.

(6) 프레드니솔론: 프레드니솔론(5-20 mg/일)과 시롤리무스 내복액(12 시간 마다 0.5-5 mg/m^2)을 단회투여 또는 반복투여 받은 42 명의 안정적인 신장이식 환자로부터 약동학적 자료를 얻었다.

(7) 설파메톡사졸/트리메토프림: 매일 이 약(8-25 mg/m^2)을 투여받고 있는 15 명의 신장이식 환자에게 설파메톡사졸(400 mg)/트리메토프림(80 mg)을 경구로 단회투여하였다.

(8) 아토르바스타틴: 23 명의 건강한 지원자에게 아토르바스타틴 20 mg 을 10 일 동안 투여하고 시롤리무스내복액 2 mg 과 아토르바스타틴 20 mg 을 5 일 동안 병용투여하였다.

4) P-gp 기질

이 약은 소장에 존재하는 다양한 약물 유출 펌프인 P-gp 에 대한 기질이다. 따라서, 전신으로 흡수된 이 약의 흡수 및 소실은 P-gp 에 영향을 끼치는 약물에 의해 좌우될 수 있다.

5) 사이클로스포린

사이클로스포린은 CYP3A4 및 P-gp 의 기질이자 억제제이다.

시롤리무스와 사이클로스포린을 함께 복용하는 환자에서는 횡문근변성의 발생을 모니터링 하여야 한다. 사이클로스포린 투여 4 시간 후에 시롤리무스를 투여하는 것이 권장된다.

(1) 이 약: 1 회 투여 시 약물간의 상호작용 시험에서, 24 명의 건강한 지원자들에게 이 약 10 mg 을 사이클로스포린 연질캡슐(modified) 300 mg 과 동시에 또는 투여 4 시간 후에 투여하였다. 동시에 투여한 경우, 이 약 단독 투여와 비교시 평균 C_{max} 와 AUC 가 각각 512%와 148% 증가하였다. 그러나 사이클로스포린 투여 4 시간 후 투여한 경우, 이 약 단독 투여시와 비교시 이 약의 C_{max} 와 AUC 가 모두 33% 증가하였다.

(2) 사이클로스포린 경구용액: 건선환자 150 명을 대상으로 한 반복 투여 시험에서 이 약 0.5, 1.5, 3 mg/m²/일을 사이클로스포린 경구용액 1.25 mg/kg/일과 동시에 투여하였을 때, 이 약 평균 최저농도가 단독투여시보다 67-86% 증가하였다. 이 약 최저 농도의 피험자간 변화범위(%CV)는 39.7-68.7%였다. 이 약의 반복 투여는 사이클로스포린의 최저 농도에 유의한 변화를 주지 않았지만, 피험자간 변화범위(% CV)는 기존 시험에서보다 높았다(85.9-165%).

사이클로스포린 경구용액은 사이클로스포린 캡슐과 생물학적으로 동등하지 않으므로 사이클로스포린 캡슐과 교체 사용할 수 없다.

6) 칸나비디올

칸나비디올과 병용투여시, 이 약의 혈중 농도가 증가했다는 보고가 있다. 칸나비디올과 이 약을 병용 투여할 때 주의해야 하며, 이 약의 혈중 농도와 이 약의 독성을 나타내는 이상반응을 면밀히 모니터링해야 한다.

7) HMG-CoA 환원효소 억제제, 피브레이트 제제

이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제 및/또는 피브레이트 제제를 병용투여한 환자는 횡문근변성 발생에 대해 모니터링해야 한다.

8) 안지오텐신 전환효소(ACE) 억제제

이 약과 안지오텐신 전환효소(ACE) 억제제의 병용투여는 혈관신경 부종 형태의 반응을 초래했다.

9) 예방접종

면역억제는 예방접종 반응에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 이 약의 투여기간 동안에는 예방접종효력이 떨어질 수 있다. 이 약으로 치료받는 동안 생백신의 투여는 피하도록 한다.

10) 생약제제

St. John's Wort(*Hypericum perforatum*)는 CYP3A4 와 P-gp 를 유도한다. 이 약은 약물대사효소 CYP3A4 및 P-gp 모두의 기질이므로, 이 약을 투여받고 있는 환자에 대한 St. John's Wort 의 투여는 이 약의 농도 감소를 초래할 수 있다.

11) 칼시뉴린 억제제

이 약과 칼시뉴린 억제제를 병용투여한 환자에서 칼시뉴린 억제제로 유도되는 용혈성 요독증후군(HUS)/혈전성 혈소판감소 자색반(TPP)/혈전성 미세혈관병증(TMA)이 보고되었다.

12) 음식

자몽주스는 CYP3A4 를 매개로 한 이 약의 대사를 감소시키며, 소장의 장세포에서 P-gp 를 매개로 한 약물의 역이동을 강화시키므로 자몽주스와 함께 사용하거나 이 약을 희석하는데 사용하지 않도록 한다. 이 약의 혈중농도 변화를 최소화하기 위해 이 약을 투여할 때는 일관되게 음식과 같이 복용하거나 또는 음식과 같이 복용하지 않아야 한다.

6. 소아에 대한 투여

1) 신장이식

(1) 13 세 미만의 소아환자에 대한 이 약의 유효성과 안전성은 확립되지 않았다.

(2) 면역학적으로 경도 내지 중등도의 위험성이 있는 것으로 판단되는 13 세 이상의 신장이식을 받은 소아환자에 장기 거부반응의 예방목적으로서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되었다. 소아 신장이식 환자에서의 추가적인 약동학적 자료와 성인을 대상으로 한 시롤리무스 내복액의 적절하고 잘 조절된 시험의 결과가 13 세 이상의 소아에 대한 이 약의 사용을 뒷받침한다.

(3) 면역학적으로 높은 위험성(한번 이상의 급성 거부 에피소드의 병력 및/또는 만성 동종이식 신장병증의 존재)이 있는 것으로 판단되는 소아 및 청소년(18 세 미만) 신장 이식 환자들을 대상으로 한 대조 임상시험에서 얻어진 안전성 및 유효성 정보는 칼시뉴린 억제제 및 코르티코이드와 이 약의 장기간 병용투여를 뒷받침하지 못한다. 급성 거부반응, 이식 생존 또는 환자 생존을 고려한 유익성은 증가하지 않고, 이들 면역억제요법과 관련하여 지질이상 및 신장기능 악화의 위험성이 증가했기 때문이다.

2) 림프관평활근종증

만 18 세 미만의 소아환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 젊은 환자들과 비교시 고령자에게서 유효성과 안전성 차이가 있는지를 평가할 만한 충분한 수의 65 세 이상 환자들이 포함되지 않았다. 이 약의 최저 농도 관련 자료를 볼 때 고령의 신장 환자들에 있어서 나이를 근거로 한 용량조절은 필요하지 않다.

8. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) Pregnancy Category C: 이 약은 0.1 mg/kg 이상(체표면적에 따른 임상용량의 0.2-0.5 배)의 용량에서 랫드에게 배태자 독성을 나타냈다. 배태자 독성은 사망 및 태아 체중감소(골격의 골화 지연과 관련)였다. 그러나, 최기형성은 명백하지 않았다. 이 약의 단독투여와 비교할 때, 사이클로스포린과의 병용 투여 시 랫드에서의 배태자의 사망률이 증가되었다. 모체 독성 용량인 0.05 mg/kg(체표면적에 따른 임상용량의 약 0.3-0.8 배)에서 토끼 발달에 대한 영향은 없었다. 임부에 대하여 적절하게 대조된 임상시험은 없다. 이 약 투여 전, 투여 중 및 투여 중지 후 12 주 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 한다. 임신 중에는 이 약 사용의 잠재적 이점이 배태자에 대한 잠재적 위험성을 상회할 경우에만 사용하도록 한다.

2) 이 약은 수유 랫드의 모유에 미량 배설되었다. 이 약의 인체 모유로의 배설 여부는 알려지지 않았다. 유아에서의 이 약의 약동학과 안전성 프로파일에 대한 자료는 없다. 많은 약물들이 인체 모유로 배설되고, 이 약이 유아에게서

이상반응을 일으킬 가능성이 있으므로 모체에 대한 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나, 약물 투여를 중단하도록 한다.

9. 과량투여

이 약의 과량투여에 대한 보고서는 있으나, 경험은 한정적이다. 일반적으로, 과량투여로 인한 이상반응은 "3. 이상반응"항에 나열된 것과 부합하였다.

모든 과량투여의 경우에는 일반적인 보조요법이 행해져야 한다. 이 약의 낮은 수용성과 적혈구 및 혈장 단백에 대한 고결합력을 기초로 할 때, 이 약은 대부분의 경우 투석 불가능할 것으로 예상된다. 마우스와 랫드에 있어서 급성 경구 치사량 LD_{50}은 800 mg/kg 이상이었다.

10. 적용상의 주의

이 약은 피부를 통해 흡수되지 않으므로 특별한 주의사항은 없다. 그러나 피부 또는 점막에 직접 닿았을 경우에는 비누와 물로 완전히 씻어내고, 깨끗한 물로 눈을 헹군다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

3) 20-25℃에서 습기를 피하여 차광하여 보관한다.

12. 기타

1) 전임상 안전성 자료

(1) 변이원성

이 약은 *in vitro* 박테리아 복귀돌연변이시험, Chinese Hamster Ovary 세포 염색체 이상 시험, 마우스 림프종 세포전방 변이시험 또는 *in vivo* 마우스 소핵 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

(2) 발암성

발암성시험은 마우스 및 랫드를 대상으로 실시되었다.

0, 12.5, 25, 50/6 mg/kg/일(면역억제에 따른 2차 감염으로 인해 31주에 50 mg/kg/일에서 6 mg/kg/일로 용량 감소)을 투여한 86주간의 암컷의 마우스 시험에서 대조군에 비해 모든 용량군(체표면적에 따른 임상용량의 약 16-135배 용량)에서 통계학적으로 유의한 악성림프종 증가를 보였다.

두 번째 마우스 시험에서 0, 1, 3, 6 mg/kg/일(체표면적에 따른 임상용량의 약 3-16배)의 용량에서 간세포성 선종 및 암종(수컷)이 이 약과 관련되는 것으로 여겨졌다.

0, 0.05, 0.1, 0.2 mg/kg/일(체표면적에 따른 임상용량의 약 0.4-1배 용량)을 투여한 104주간의 랫드 시험에서, 0.2 mg/kg/일군에서 고환 암종이 통계학적으로 유의한 증가를 보였다.

(3) 생식 발생독성

이 약은 0.1 mg/kg 및 그 이상(체표면적에 따른 임상용량의 약 0.2-0.5배)의 용량에서 쥐에 대한 배태자 독성이 나타났다. 배태자 독성은 치명적인 것으로 나타났으며, 태아의 체중을 감소(골격형성의 골화 지연과 관련)시켰다. 그러나, 최기형성은 명확하게 관찰되지 않았다. 이 약의 단독 사용에 비해, 사이클로스포린과 병용할 경우 쥐에게서의 배태자 독성이 증가했다. 모체에 대한 독성 용량인 0.05 mg/kg(체표면적에 따른 임상용량의 약 0.3-0.8배)에서 토끼 발생에 대한 영향은 없었다.

이 약을 암컷 랫드에게 0.5 mg/kg(체표면적에 따른 임상용량의 약 1-3배 용량)까지 투여하였을 때 수태능에 대한 영향은 없었다. 수컷 랫드에게 2 mg/kg(체표면적에 따른 임상용량의 약 4-11배 용량)을 투여하였을 때 대조군에 비해 수태율에 유의한 차이가 없었다. 이 약 0.65 mg/kg (체표면적에 따른 임상용량의 약 1-3배 용량) 이상 투여한 랫드에서와 0.1 mg/kg(체표면적에 따른 임상용량의 약 0.4-1배) 이상 투여한 원숭이에게서 고환의 무게 감소 및/또는 조직학적 병변(예; 정세관위축, 정세관내 대세포 증가) 등이 관찰되었다. 이 약을 13주 동안 6 mg/kg(체표면적에 따른 임상용량의 약 12-32배 용량)을 투여한 랫드에게서 정자수가 감소되었으나 투여 중지 후 3개월에 개선되었다.

설명서작성년월일: 2006.03.25 (1 mg), 2009.8.31 (2 mg), 2012.07.30 (0.5mg)
설명서개정년월일: 2024.08.01

[포장단위]

0.5 mg: 100 정/블리스터

1 mg: 100 정/블리스터

2 mg: 100 정/블리스터

[저장방법]

밀폐용기, 차광하여 실온보관 (20-25℃)

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오.

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.>

* 제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

설명서작성년월일: 2006.03.25 (1 mg), 2009.8.31 (2 mg), 2012.07.30 (0.5mg)

설명서개정년월일: 2024.08.01

[제조자]

제조자:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Little Connell, Newbridge, County Kildare, Ireland

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층