



[원료약품 및 그 분량]

이 약 1g 중 유효성분 피메크로리무스(별규) 10mg

첨가제(보존제) : 벤질알코올(유럽약전) 10mg

기타첨가제 : 모노-디-글리세라이드, 무수구연산, 수산화나트륨, 세토스테아릴황산나트륨, 세틸알코올, 스테아릴알코올, 올레일알코올, 프로필렌글리콜, 트리글리세라이드

[성상]

백색의 크림제

[효능효과]

다음 환자의 경증 ~ 중등도 아토피 피부염의 2차치료제로서 단기 치료 또는 간헐적 장기치료

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

[용법용량]

1일 2회 환부에 얇게 도포하며 모든 피부(점막을 제외한 머리, 얼굴, 목, 간찰성 부위 등)에 사용 가능하다. 단, 환부를 밀폐시 안전성, 유효성은 조사되지 않았으므로 밀폐시키지 말아야 한다.

아토피 피부염의 장기간 치료 시 증상이 보이기 시작할 때 바로 치료를 시작해야 증상의 악화를 막을 수 있다. 증상이 지속되는 한 하루 2번씩 바른다. 6주 내에 증후와 증상이 개선되지 않거나 악화되는 경우 아토피 피부염이 맞는지 다시 검사해봐야 한다. 만약 중단 시 증후가 다시 보이면 악화를 막기 위한 치료를 다시 시작한다.



소아(2 ~ 11세), 청소년(12 ~ 17세)의 용법용량은 성인과 같으며, 2세 미만의 환자는 추가자료가 더 제공되지 않는 한 적용이 권장되지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 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. 장기 사용 시 국소 피부 면역 반응 및 피부 악성 종양 발생에 미치는 영향이 밝혀진 바 없으므로, 악성 종양 가능성이 있거나 악성 종양 전단계의 피부 병변에는 적용하지 않는다.

- 모든 연령군의 환자에서 이 약의 지속적인 장기간 사용은 피해야 하며, 이 약은 아토피 피부염 부위에만 국한하여 사용한다.

- 2세 미만의 영아에게는 이 약의 사용을 금지한다.

- 면역기능이 저하된 환자에게는 이 약을 사용해서는 안 된다.

- 1년 이상의 간헐적 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았다.

2) 지속적인 면역억제를 위하여 칼시뉴린 억제제를 장기간 전신적으로 사용한 동물실험이나 이식 환자 등에서 감염, 림프종, 피부 종양의 발생 위험이 증가하였다. 이러한 위험은 면역억제의 기간 및 강도와 관련이 있다.

2. 다음 환자 또는 다음 부위에는 투여하지 말 것.

1) 이 약, 다른 마크로락탐계 약물 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 병력이 있는 환자

2) 홍색피부증 환자(안전성이 확립되지 않았다.)

3) Netherton 증후군 환자 또는 전신흡수 증가 가능성이 있는 다른 피부질환 환자 (이 약의 조직 흡수가 증가한다.)

4) 눈과 점막 부위(만일 사고로 눈과 점막에 투여했을 경우에는 잘 닦아내거나 물로 헹구어 내야 한다.)



5) 활동성 피부 바이러스 감염 부위

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

이 약은 프로필렌글리콜, 세틸알코올 및 스테아릴알코올을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 사람을 대상으로 한 피부투여 안전성 연구들의 결과, 이 약은 접촉성 감작반응, 광독성 혹은 광 알레르기를 유발하지 않았고 그 어떤 누적 자극도 나타내지 않았다.

2) 이 약과 외용 코르티코스테로이드를 순차적으로 사용한 2 ~ 17세의 소아 환자들을 대상으로 진행한 1년간의 안전성 연구에서 연구 기간동안 코르티코스테로이드를 사용한 환자들은 이 약 그룹에서 43 %, 부형제 그룹에서 68 %였다. 이 약 그룹 환자의 34 %와 부형제 그룹 환자의 54 %가 7일 이상 동안 코르티코스테로이드제를 사용했다. 이 약만을 사용한 환자들에 비해 이 약과 코르티코스테로이드제를 순차적으로 사용한 환자들에게서 농가진, 피부감염증, 교대감염(감염된 아토피 피부염), 비염, 두드러기의 발생률이 증가한 것으로 나타났다.

3) 소아를 대상으로 실시한 무작위 추출, 이중 맹검, 부형제 대조 연구 3개와 성인을 대상으로 실시한 활성 대조 연구 1개에서 이 약 1 %로 치료를 받은 환자들은 각각 843명 및 328명이었다. 이러한 임상 연구들에서 이 약으로 치료를 받은 환자들 1,171명 중 48명(4 %)과 부형제로 치료를 받은 환자들 408명 중 13명(3 %)이 이상반응 때문에 치료를 중단했다. 치료를 중단하게 만든 이상반응은 주로 도포 부위의 반응, 피부 감염증이였다. 가장 흔히 나타난 도포 부위의 반응은 도포 부위의 작열감으로서, 이 약으로 치료를 받은 환자들의 8 ~ 26 %에서 나타났다.

4) 표 1)은 2개의 6주간 공개 연장 임상시험과 2 ~ 17세의 소아환자를 대상으로 한 1년간의 안전성 연구를 통해 얻은 이상반응 발생율을 나타냈다. 성인대상 대조약 비교 임상 시험으로부터의 데이터도 이 표에 포함되어있다. 이상반응은 연구 약물과의 상관성에 고려없이 나열되었다(표 1).

5) 피메크로리무스 크림을 사용한 환자들에서 피부 등의 림프종과 피부암을 포함한 악성 종양이 드물게 보고되었으나 그 인과관계는 확립되어 있지 않다.

6) 이 외의 피부 및 피하조직의 이상반응으로 피부감염(모낭염)이 자주(> 1 %, < 10 %) 보고되었고, 상태악화, 물사마귀, 적용부위이상(통증, 이상감각, 박리, 건조, 부종, 종기 등), 농가진, 대상포진이 때때로(1 % 미만) 보고되었다.



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

(1) 전신 : 매우 드물게 아나필락시스 반응, 안면 부종, 드물게 알코올 불내성(대부분의 경우 알코올 섭취 후 약간 시간 경과 후 홍조, 발진, 작열감, 가려움, 종창 등이 관찰됨)

(2) 감각기계 : 눈 자극(이 약을 눈꺼풀이나 눈 주위에 적용 후)

(3) 중앙 : 림프종, 기저세포암종, 편평세포암종, 악성 흑색종

(4) 피부 및 피하조직 : 드물게 알레르기 반응(발진, 두드러기, 혈관부종 등), 피부변색(색소침착저하, 과다색소침착 등)

8) 국내 시판 후 조사 결과

(1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 6,823명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응 발현율은 인과관계와 상관없이 0.53 %(36명/6,823명, 43건)로 보고되었으며, 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 0.47 %(32명/6,823명, 38건)이었다.주된 이상반응으로는 적용부위자극 0.20 %(14명/6,823명), 작열감 0.13 %(9명/6,823명), 적용부위 홍반 0.10 %(7명/6,823명), 접촉성 피부염, 각질화 각 0.03 %(2명/6,823명), 발열, 단순포진, 비적용부위 눈통증, 관절통 각 0.01 %(1명/6,823명)이었으며, 이 중 중대한 이상반응은 단순포진 1건이었고, 예상하지 못한 이상반응은 접촉성 피부염 2건, 비적용부위 눈통증 1건 이었다.

(2) 또한 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 예상치 못한 이상반응은 다음과 같으며, 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약과의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.

① 감염과 침입 : 기생충 감염, 백선 감염, 백선증

② 귀 및 내이 : 귀울림

③ 눈 : 결막충혈, 눈마름증, 눈의 이물감, 눈물흘림 증가, 눈 충혈, 시각흐림, 눈 운동 장애

④ 상처, 독성 및 처치 합병증 : 상처, 상처 분비물

⑤ 신경계 : 감각저하, 떨림

⑥ 전신 및 투여 부위 : 피로, 땀과다증



⑦ 피부 및 피하조직 : 탈모, 모발 장애, 모발 성장 이상, 각화과다증, 피부통증, 장미증

⑧ 혈액 및 림프계 : 림프구 침윤 5. 일반적 주의

1) 전암성(pre-malignant) 또는 악성 피부 상태에는 이 약의 사용을 피해야 한다. 피부 T세포 림프종(CTCL) 등과 같은 일부 악성 피부 상태는 아토피 피부염의 증상과 유사하므로 사용시 주의해야 한다.

2) 피부 연화제는 이 약 투여 후 즉시 사용할 수 있지만, 목욕 후에는 이 약 투여 전에 사용해야 한다.

3) 임상적으로 감염된 아토피 피부염의 치료에 대한 효능과 안전성이 알려져 있지 않으므로 적절한 항생제를 사용해서 감염을 치료한 후 이 약을 투여한다.

4) 아토피 피부염 환자들은 포진상 습진(카포시 수두모양 발진)을 포함하여 표재성 피부 감염증에 걸릴 소인이 있는 반면, 이 약으로 치료를 하면 수두대상포진 바이러스 감염(수두 혹은 대상포진), 단순 포진 바이러스 감염 또는 포진상 습진이 발생할 위험도가 증가할 수 있다. 이러한 피부 감염증이 나타나는 경우, 바이러스 감염이 없어질 때까지 치료를 중단해야 한다.

5) 중증의 아토피 피부염을 가진 환자는 이 약을 투여 받는 동안 피부 박테리아감염(농가진)의 위험성이 증가한다.

6) 이 약은 적용부위에 온감이나 작열감 등의 가볍고 일시적인 반응을 일으키며, 피부 발적과 같은 국소 증상을 야기한다. 국소증상은 이 약을 투약한 처음 며칠동안 대부분 발생하고 아토피 피부염 부분이 치료될 때 전형적으로 호전된다. 대부분의 적용부위 반응은 5일 이상 지속되지 않으며, 경증~중등도이며, 치료 1 ~ 5일 내에 시작되며, 적용부위 반응이 심하거나, 1주 이상일 때에는 의사에게 진찰 받아야 한다.

7) 전신흡수를 촉진시킬 수 있는 밀봉요법의 안전성은 확립되지 않았으므로 밀봉봉대요법(ODT)을 사용하는 등 이 약을 적용한 부위를 밀폐시켜서는 안된다.

8) 이 약을 피부에 도포하고 있지 않더라도, 이 약으로 치료를 받고 있는 중에는 자연광 또는 인공광 노출을 최소화하거나 피하도록 하는 것이 좋다. 이 약의 자외선 피부 손상 반응에 대한 영향은 알려진 바 없다.

9) 임상 연구들에서 이 약을 사용하는 동안에 림프절병증이 14건(0.9 %) 보고되었다. 이러한 림프절병증은 대체로 감염증과 관련되어 있고 적절한 항생제 치료를 하면 완화되는 것으로 나타났다.



이 14건 림프절병증 중에서 대다수는 분명한 원인을 갖고 있었거나 해소된 것으로 알려졌다. 림프절병증이 나타난 이 약 투여 환자들은 림프절병증 원인을 조사해봐야 했다. 림프절병증에 대한 분명한 원인이 없는 경우 또는 급성 감염성 단핵구증이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 그리고 림프절병증이 치료되었는지를 확실히 하기 위하여 이 질환이 발생한 환자들을 잘 모니터링해봐야 한다.

10) 임상연구에서 이 약을 사용하는 환자에서 피부파필로마 또는 사마귀 15건(1%)이 관찰되었다. 가장 어린 환자는 2세이고 가장 나이가 많은 환자는 12세이다. 피부파필로마가 악화되었거나 일반적인 치료에 반응하지 않은 경우 사마귀의 완전한 치료를 얻을 때까지 이 약의 중단을 고려해야 한다.

11) 자외선 발암성의 증가는 반드시 광독성기전에 의존하는 것은 아니다. 인간에서 광독성이 관찰되지 않았음에도 불구하고, 이 약은 동물 광-발암성 연구에서 피부 암 형성 시간을 단축시켰다. 그러므로 환자가 자연광이나 인공 태양광선에 대한 노출을 피하거나 최소화하는 것이 좋다.

12) 면역체계가 약화된 환자에 대한 이 약의 안전성·유효성은 연구되지 않았다.

13) 세균 또는 진균 피부 감염증이 있을 경우 적절한 항균제 치료를 실시한다. 감염증이 회복되지 않을 경우 감염증이 적절하게 조절될 때까지 이 약 사용을 중단한다.

6. 상호작용

1) 이 약과 다른 약물간의 면역반응을 포함한 상호작용은 체계적으로 평가되지 않았으며 이 약의 외용투여 후 흡수량에 기초했을 때, 이 약과 전신작용 약물의 상호작용이 발생할 가능성은 적다. 이 약은 항생제, 항히스타민제, 코르티코스테로이드제(구강투여/비강투여/흡입)와 동시에 투여할 수 있다.

2) 최대 2년까지 이 약을 투여받은 79명의 유아를 대상으로 한 연구에서 이 약의 사용은 유년기 백신접종에 대한 예방 면역반응을 방해하지 않았다. 국소반응이 지속되는 동안 백신부위에 이 약을 도포하는 것은 연구된 바 없으며 따라서 권장되지 않는다.

3) 예방 접종의 실패 위험 때문에, 백신접종은 이 약의 투여 전에 하거나 또는 적어도 이 약 투여 후 14일 간격을 둔 후 시행하여야 한다. 만일 생 백신을 접종할 경우 28일로 연장하거나, 대체 백신을 고려해야 한다.

4) 코르티코스테로이드제를 비롯한 다른 국소 항염증제와의 병용은 평가되지 않았으므로 동시에 사용할 수 없다. 아토피 피부염의 치료를 위해 UVB, UVA, PUVA, 아자티오프린, 시클로스포린A 등



의 다른 면역제제와의 병용 예는 없다.

5) 일광에 과다노출(PUVA, UVA, UVB요법 병용)을 피해야한다.

6) 광범위성 및/또는 홍색피부증 환자에게 CYP3A군 저해제를 병용투여시 주의해야 한다. 이런 약물의 예는 에리트로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 플루코나졸, 칼슘채널차단제, 시메티딘 등이다.

7. 임부에 대한 투여

1) 동물실험에서 이 약은 피부에 도포하였을 때 임신 및 배·태자 발달, 출산 또는 출생후의 발달에 직간접적인 해로운 영향을 미치지 않았으나 독성 용량을 전신 투여한 후 생식독성이 나타났다. 다만, 이 약을 국소적용하는 경우 소량만이 흡수되므로, 사람에게 대한 위험성은 제한적일 것으로 생각된다. 또한 남성 및 여성의 생식능력에 대한 이 약의 영향을 입증하는 임상자료는 없다.

2) 임부에 대한 이 약의 적절한 데이터는 없으며, 사람에서의 잠재적 위험성은 알려지지 않았다. 따라서 이 약은 임부에게 투여하지 않는다.

3) 기형발생피부도포 배태자발생연구에서, 랫트에게 10 mg/kg/day(1 % 피메크로리무스 크림, 신체피부면적을 근거로 한 사람의 최대권장용량의 0.14배) 용량을 투여하고, 토끼에게 10 mg/kg/day (1 % 피메크로리무스 크림, AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대권장용량의 0.65배) 용량을 투여하여 시험한 결과, 모체 또는 태자에 대한 독성은 전혀 관찰되지 않았다.

4) 경구투여 수정능력과 배태자 발생에 관한 복합적인 연구를 랫트에서 시행하였고 경구투여 배태자 발생연구를 토끼에서 시행하였다. 이 약은 기관형성기(랫트는 교미 전 2주부터 임신 16일, 토끼는 임신 6 ~ 18일)에 랫트에서는 최대 45 mg/kg/day용량으로, 토끼에서는 최대 20 mg/kg/day용량으로 각각 투여되었다. 모체에 대한 독성 없이, 배태자 독성의 징후(착상후 유실 및 동복자 크기 감소)가 랫트에 대한 연구에서 45 mg/kg/day(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 38배)용량에서 관찰되었다. 그리고 이 연구에서 45 mg/kg/day 투여시 태아기형은 전혀 관찰되지 않았다. 토끼에 대한 경구투여 배태자 발생 독성 연구에서 연구 중 가장 고농도인 20 mg/kg/day(AUC를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 3.9배) 용량을 투여한 결과, 어떤 모체 독성, 배자독성, 기형발생도 일어나지 않았다. 랫트에 대한 두번째 배태자발생독성연구에서, 랫트의 기관형성기 동안(임신 6 ~ 17일) 이 약 2, 10 및 45 mg/kg/day용량을 투여하였다. 45 mg/kg/day(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 271배)용량에서 모체에 대한 독성, 배자사망 및 태자에 대한 독성이 관찰되었다. 이 용량에서 골화 지연의 징후인 골격 형성 이상이 경미하게 나타났다. 10 mg/kg/day용량 (AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 16배)에



서는 모체에 대한 독성, 배자 사망 또는 태자에 대한 독성이 관찰되지 않았다. 이 실험에서는 어떤 시험용량에서도 기형발생이 관찰되지 않았다. 토끼에 대한 두번째 경구투여 배태자 발생 독성 연구에서, 토끼의 기관형성기 동안 (임신 7 ~ 20일) 이 약 2, 6 및 20 mg/kg/day 용량을 투여하였다. 20 mg/kg/day(AUC를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 12배) 용량에서 모체에 대한 독성 및 배태자에 대한 독성이 관찰되었다. 또한, 이 용량에서 골화 지연의 징후인 골격 형성 이상이 경미하게 나타났다. 6 mg/kg/day 용량(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 5배)에서는 모체에 대한 독성 및 배태자 독성이 관찰되지 않았다. 이 실험에서는 어떤 시험용량에서도 기형발생이 관찰되지 않았다.

5) 임신한 암컷 랫트에 대한 출생 전후 발생독성실험결과, 40 mg/kg 투여군 22마리 중 20마리에서 배태자가 흡수되고 2마리만 새끼를 낳는 배태자독성이 나타났다. 출생 후 생존율, F1세대의 성장발달, 이후 성숙 및 수태력은 이 연구에서 평가된 가장 고용량인 10 mg/kg/day(AUC비교를 근거로 한 사람의 최대권장용량의 12배)에서 어떤 영향도 나타나지 않았다.

6) 이 약은 경구 랫트, 토끼 배태자 발생 연구에서 태반을 통해 전달되었다.

8. 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 국소적용 후 모유로의 이행여부는 알려져 있지 않지만 많은 약들이 모유로 이행되므로 수유부에 투여 시 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할 지 약물을 중단할 지를 결정하여야 한다. 그러나 피부도포 후 이 약의 적은 양만이 흡수되는 것에 근거하면 사람에게 대한 잠재적 위험성은 제한적일 것으로 생각된다.

2) 영아에 의한 이 약의 우발적인 경구 섭취를 피하기 위하여 수유부는 이 약을 유방에 적용하면 안 된다.

9. 소아에 대한 투여

1) 2세 미만의 영아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다. 영아의 면역기계 발달에 미치는 이 약의 영향은 알려져 있지 않다.

2) 이 약은 2세 이상의 소아에게 사용된다. 3개의 3상 소아 임상시험이 2 ~ 7세 1,114명의 소아를 대상으로 실시되었다. 2개의 연구는 20주 공개시험단계를 갖는 6주 무작위 위약대조 연구이고 1개는 외용 코르티코이드 사용의 선택을 갖는 위약대조 장기(1년 이상) 안전성 연구이다. 542명(49%)은 2~ 6세였다. 단기연구에서 이 약 투여군의 11%는 이 연구들을 끝마치지 못했고, 1.5%는 이상반응으로 중단했다. 1년 연구에서 이 약 투여군의 32%는 이 연구들을 끝마치지 못했고



3 %는 이상반응으로 중단했다. 대부분의 중단은 불만족스런 치료효과 때문이었다.

3) 2 ~ 17세 소아에서의 이 약 투여와 관련된 단기 연구에서 가장 일반적인 국소 이상반응은 적용부위 발적감(10 % 대 13 % 매개체)이다. ; 장기연구에서의 발생은 피메크로리무스 9 % 대 매개체 7 % 였다. 단기 치료에서 매개체와 비교해서 이 약으로 치료한 환자에서 가장 빈번한 이상반응은 두통(14% 대 9 %)이었다. 코인두염(26 % 대 21 %), 인플루엔자(13 % 대 4 %), 인두염(8 % 대 3 %), 바이러스 감염(7 % 대 1 %), 발열(13 % 대 5 %), 기침(16 % 대 11 %), 두통(25 % 대 16 %)이 1년 안전성 연구에서 매개체 이상으로 증가하였다. 이 약으로 치료받는 2 ~ 17세의 843 명의 환자에서 9건(0.8 %)의 포진성 습진(이 약을 단독 사용한 5명과 빈번한 코르티코스테로이드와 함께 사용한 4명) 이 관찰되었다. 매개체 단독 투여한 211명의 환자에서 포진성 습진은 한 건도 관찰되지 않았다. 이상반응의 대부분은 경증 ~ 중등도였다.

4) 2상의 연구 3개가 3개월 ~ 23개월 동안 436명의 유아를 대상으로 실시되었다. 첫번째는 6주 무작위 위약대조 연구 후 20주 공개시험연구이고, 둘째는 장기 안전성 연구였다. 6주 연구에서 이 약 투여군의 11 %와 위약 투여군의 48 %가 연구를 끝마치지 못했다 ; 어떤 환자도 이상반응 때문에 중단한 것은 아니다. 이 약 투여시 유아는 위약과 비교 시 약간의 이상반응 발생이 증가하였다. 6주 위약대조 연구에서 이상반응은 발열(32 % 대 13 %), URI(24 % 대 14 %), 코인두염(15 % 대 8%), 위장염(7 % 대 3 %), 중이염(4 % 대 0 %), 설사(8 % 대 0 %) 등이다. 6개월 안전성시험에서 이 약 투여군의 16 %와 대조약 투여군의 35 %는 초기에 중단하였고 이 약 투여군 1.5 %와 대조약 투여군의 0 %는 이상반응 때문에 중단하였다. 이 약 투여군에서 유아는 매개체와 비교 시 이상반응 발생이 약간 더 컸다. 이것은 발열(30 % 대 20 %), URI(21 % 대 17 %), 기침(15 % 대 9 %), 과민반응(8 % 대 2 %), 생치(27 % 대 22 %), 구토(9 % 대 4 %), 비염(13 % 대 9 %), 바이러스 발적(4 % 대 0 %), 비루(4 % 대 0 %), 천명(4 % 대 0 %) 등이다.

10. 고령자에 대한 투여

3상 시험에 65세 이상 환자 9명이 포함되었다. 이 약의 임상연구는 65세 환자에 대한 충분한 수를 포함하지 않으므로 유효성과 안전성을 평가할 수 없다.

11. 과량투여시의 처치 과량투여에 대한 예가 없다.

12. 적용상의 주의

1) 이 약의 지속적인 장기간 사용은 피해야 한다. 단기간 또는 간헐적으로 아토피 피부염 부위에만 국한하여 사용한다.



- 2) 환자의 증상을 조절하기 위한 필요 최소량만 사용한다.
- 3) 환자는 의사의 지시에 따라 이 약을 사용해야 한다. 손이 치료영역이 아닌 환자나 치료해주는 사람은 다른 외용약물처럼 투약 후 손을 씻어야 한다.
- 4) 아토피 피부염의 증상 및 증후가 소실되면 이 약의 사용을 중단하며, 환자 및 보호자는 아토피 피부염의 증상이 재발할 경우 취해야 할 조치에 대하여 교육받도록 한다.

13. 취급 및 보관상의 주의사항

- 1) 25 °C 이하에 보관하고 열지 않도록 한다.
- 2) 개봉 후에는 1년 이내에 사용한다.
- 3) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 4) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 기타

- 1) 이 약이 운전이나 기계조작의 능력에 영향을 미치지 않는다.
- 2) 발암성, 변이원성, 생식독성

(1)랫트에 대한 2년간 피부도포 발암성시험결과, 저농도인 2 mg/kg/ day(0.2 % 피메크로리무스 크림) 용량의 수컷 투여군에서 갑상선의 소포성 세포선종이 관찰되었고, 중간 농도인 6 mg/kg(0.6% 피메크로리무스 크림)과 고농도인10 mg/kg/day(1 % 피메크로리무스 크림) 용량에서 통계학적으로 유의하게 증가하였다.수컷 랫트에 대한 경구투여 발암성연구에서는 10 mg/kg/day (AUC비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 66배) 용량까지 투여결과 갑상선 소포성 세포 선종 발생율이 증가하지 않았다.

(2)마우스에 대한 경구투여 발암성 시험 결과, 45 mg/kg/day(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 258 ~ 340배) 암수 투여군에서 림프종의 발생빈도가 통계학적으로 유의하게 증가되는 것이 관찰되었다. 마우스를 대상으로 한 경구투여 발암성 시험에서, 15 mg/kg/day 용량(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 60 ~ 133배)에서는 약물과 연관된 종양은 관찰되지 않았다. 또한, 랫트에 대한 경구투여 발암성시험결과, 랫트의 10 mg/kg/ day이상 용량을 투여한 암수에서 양성 흉선종 발생빈도가 통계학적으로 유의하게 증가되는 것이 관찰되었다. 랫트에 대한 또 다른



경구투여 발암성 시험에서는 5 mg/kg/day 용량을 투여한 수컷에서 양성 흉선종 발생빈도가 통계학적으로 유의하게 증가되는 것이 관찰되었다. 랫트를 대상으로 한 경구투여 발암성 시험에서, 수컷에서의 1 mg/kg/day 용량(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 1.1배)과 암컷에서의 5 mg/kg/day 용량(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 21배)에서는 약물과 연관된 증상은 관찰되지 않았다.

(3) 에탄올 용액에 들어 있는 이 약을 마우스의 피부에 바른 뒤 나타나는 발암 현상에 관한 연구 결과, 최대 4 mg/kg/day(AUC비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 27배, 0.32 %의 피메크로리무스 에탄올 용액) 용량까지 투여했을 때에도 피부나 다른 기관에서 신생물의 발생률이 전혀 증가하지 않은 것으로 나타났다. 그러나, 에탄올에 들어 있는 이 약 25 mg/kg/day(AUC비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 47배) 용량을 이용하여 쥐를 대상으로 실시한 13주간의 반복 투여 피부 독성 연구에서는 림프구 증식성 변화(림프종을 포함)가 나타났다. 이 연구에서 10 mg/kg/day(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 17배) 용량을 이용했을 때에는 그러한 림프구 증식성 변화가 전혀 나타나지 않았다. 그러나, 림프종이 형성되기까지 걸린 잠복기는 에탄올에 녹아 있는 이 약을 100 mg/kg/day의 용량(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 179 ~ 217배)으로 피부에 투여한 후에 8주로 단축되었다.

(4) 52주 피부-광-발암성연구에서 누드마우스에 대한 일반적인 피부용량 투여 후 UV광선에 노출시켰을 때 (40주 투여후 12주 관찰) 피메크로리무스 크림 매개체 투여 시 피부 암 형성 개시의 평균시간이 감소하였다.

(5) Ames실험, 생쥐 림포마 L5178Y분석과 V79 Chinese 햄스터 세포에 대한 염색체이상연구를 포함한 체내 마우스 소핵실험은 약물의 변이원성 또는 염색체이상 유발 잠재력에 대한 어떤 관련된 증거도 나타나지 않았다.

(6) 쥐에서의 경구투여 수정능력과 배태자 발생에 관한 복합적인 연구에서 45 mg/kg/day 용량(AUC비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 38배)을 투여했을 때 발정주기 장애, 착상 후 사망 및 한뼉속 새끼수의 감소현상이 나타났다. 암컷 쥐의 수정능력에는 10 mg/kg/day(AUC비교를 근거로 한 최대 권장용량의 12배) 용량 투여시 어떤 영향도 미치지 않았고, 수컷 쥐의 수정능력에도 45 mg/kg/day(AUC비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 23배) 용량 투여시 어떤 영향도 없었다.

(7) 원숭이에 대한 39주간의 경구독성실험 결과 15 mg/kg/day(AUC 비교를 근거로 한 사람 권장용량의 31배)의 용량부터 용량 연관적인 lymphocryptovirus에 의한 IRLD (Immunosuppressiverelated lymphoproliferative disorder)와 기타 기회감염이 관찰되었다. 45 mg/kg/day(AUC 비교를 근거로



한 사람권장용량의 104배)의 용량에서는 IRLD와 함께 사망/빈사상태, 음식물 섭취량 및 체중의 감소, 약물관련성 면역억제로 인한 병리학적 변화들이 나타났다. 약물 투여 중단 시 이러한 증상으로부터의 회복 또는 적어도 부분적인 가역성이 관찰되었다.

(표 1) 피메크로리무스 투여군에서 발생한 이상반응(≥ 1%)

	소아환자 위약투여군 (6주)		소아 환자 공개 시험군 (20주)	소아 환자 위약투여군 (1년)		성인 활성 비교군 (1년)
	피메크로리무스 (n = 267) n (%)	위약 (n = 136) n (%)	피메크로리무스 (n = 335) n (%)	피메크로리무스 (n = 272) n (%)	위약 (n = 75) n (%)	피메크로리무스 (n = 328) n (%)
최소한 한가지 이상반응	182 (68.2%)	97 (71.3%)	240 (72.0%)	230 (84.6%)	56 (74.7%)	256 (78.0%)
감염과 침입						
상기도 감염 NOS	38 (14.2%)	18 (13.2%)	65 (19.4%)	13 (4.8%)	6 (8.0%)	14 (4.3%)
비인두염	27 (10.1%)	10 (7.4%)	32 (19.6%)	72 (26.5%)	16 (21.3%)	25 (7.6%)
피부감염 NOS	8 (3.0%)	9 (5.1%)	18 (5.4%)	6 (2.2%)	3 (4.0%)	21 (6.4%)
인플루엔자	8 (3.0%)	1 (0.7%)	22 (6.6%)	36 (13.2%)	3 (4.0%)	32 (9.8%)
귀 감염 NOS	6 (2.2%)	2 (1.5%)	19 (5.7%)	9 (3.3%)	1 (1.3%)	2 (0.6%)
중이염	6 (2.2%)	1 (0.7%)	10 (3.0%)	8 (2.9%)	4 (5.3%)	2 (0.6%)
농가진	5 (1.9%)	3 (2.2%)	12 (3.6%)	11 (4.0%)	4 (5.3%)	8 (2.4%)
박테리아 감염	4 (1.5%)	3 (2.2%)	4 (1.2%)	3 (1.1%)	0	6 (1.8%)
모낭염	3 (1.1%)	1 (0.7%)	3 (0.9%)	6 (2.2%)	3 (4.0%)	20 (6.1%)
부비동염	3 (1.1%)	1 (0.7%)	11 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (1.3%)	2 (0.6%)
페렴 NOS	3 (1.1%)	1 (0.7%)	5 (1.5%)	0	1 (1.3%)	1 (0.3%)
인두염 NOS	2 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (0.9%)	22 (8.1%)	2 (2.7%)	3 (0.9%)
연쇄상구균성 인두염	2 (0.7%)	2 (1.5%)	10 (3.0%)	0	<1%	0
전염성연속종	2 (0.7%)	0	4 (1.2%)	5 (1.8%)	0	0
포도상구균성 감염	1 (0.4%)	5 (3.7%)	7 (2.1%)	0	<1%	3 (0.9%)
기관지염 NOS	1 (0.4%)	3 (2.2%)	4 (1.2%)	29 (10.7%)	6 (8.0%)	8 (2.4%)
단순포진	1 (0.4%)	0	4 (1.2%)	9 (3.3%)	2 (2.7%)	13 (4.0%)
편도선염 NOS	1 (0.4%)	0	3 (0.9%)	17 (6.3%)	0	2 (0.6%)
바이러스 감염 NOS	2 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	18 (6.6%)	1 (1.3%)	0
위장염 NOS	0	3 (2.2%)	2 (0.6%)	20 (7.4%)	2 (2.7%)	6 (1.8%)
수두	2 (0.7%)	0	3 (0.9%)	8 (2.9%)	3 (4.0%)	1 (0.3%)
피부 유두종	1 (0.4%)	0	2 (0.6%)	9 (3.3%)	<1%	0
급성 편도선염 NOS	0	0	0	7 (2.6%)	0	0
바이러스성 상기도감염NOS	1 (0.4%)	0	3 (0.9%)	4 (1.5%)	0	1 (0.3%)
단순포진 피부염	0	0	1 (0.3%)	4 (1.5%)	0	2 (0.6%)
급성 기관지염 NOS	0	0	0	4 (1.5%)	0	0
눈 감염 NOS	0	0	0	3 (1.1%)	<1%	1 (0.3%)
일반이상과 투약부위상태						
적용부위 발적	28 (10.4%)	17 (12.5%)	5 (1.5%)	23 (8.5%)	5 (6.7%)	85 (25.9%)
발열	20 (7.5%)	12 (8.8%)	41 (12.2%)	34 (12.5%)	4 (5.3%)	4 (1.2%)
적용부위 반응 NOS	8 (3.0%)	7 (5.1%)	7 (2.1%)	9 (3.3%)	2 (2.7%)	48 (14.6%)
적용부위 자극	8 (3.0%)	8 (5.9%)	3 (0.9%)	5 (1.1%)	3 (4.0%)	21 (6.4%)
인플루엔자 유사 증상	1 (0.4%)	0	2 (0.6%)	5 (1.8%)	2 (2.7%)	6 (1.8%)
적용부위 홍반	1 (0.4%)	0	0	6 (2.2%)	0	7 (2.1%)
적용부위 소양증	3 (1.1%)	2 (1.5%)	2 (0.6%)	5 (1.8%)	0	18 (5.5%)
호흡기, 흉부, 종격						
기침	31 (11.6%)	11 (8.1%)	31 (9.3%)	43 (15.8%)	8 (10.7%)	8 (2.4%)
비충혈	7 (2.6%)	2 (1.5%)	6 (1.8%)	4 (1.5%)	1 (1.3%)	2 (0.6%)
비루	5 (1.9%)	1 (0.7%)	3 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (1.3%)	0
천식	4 (1.5%)	3 (2.2%)	13 (3.9%)	3 (1.1%)	1 (1.3%)	0
부비동충혈	3 (1.1%)	1 (0.7%)	2 (0.6%)	<1%	<1%	3 (0.9%)
비염	1 (0.4%)	0	5 (1.5%)	12 (4.4%)	5 (6.7%)	7 (2.1%)
천명	1 (0.4%)	1 (0.7%)	4 (1.2%)	2 (0.7%)	<1%	0
천식 NOS	2 (0.7%)	1 (0.7%)	11 (3.3%)	10 (3.7%)	2 (2.7%)	8 (2.4%)
비출혈	0	1 (0.7%)	0	9 (3.3%)	1 (1.3%)	1 (0.3%)
호흡근관 NOS	0	0	0	5 (1.8%)	1 (1.3%)	2 (0.6%)



	소아환자 위약투여군 (6주)		소아 환자 공개 시험군 (20주)	소아 환자 위약투여군 (1년)		성인 활성 비교군 (1년)
	피메크로리무스 (n = 267) n (%)	위약 (n = 136) n (%)	피메크로리무스 (n = 335) n (%)	피메크로리무스 (n = 272) n (%)	위약 (n = 75) n (%)	피메크로리무스 (n = 328) n (%)
소화기계						
상복통	11 (4.1%)	6 (4.4%)	10 (3.0%)	15 (5.5%)	5 (6.7%)	1 (0.3%)
인후통	9 (3.4%)	5 (3.7%)	15 (5.4%)	22 (8.1%)	4 (5.3%)	12 (3.7%)
구토 NOS	8 (3.0%)	6 (4.4%)	14 (4.2%)	18 (6.6%)	6 (8.0%)	2 (0.6%)
설사 NOS	3 (1.1%)	1 (0.7%)	2 (0.6%)	18 (6.6%)	4 (5.3%)	7 (2.1%)
구역	1 (0.4%)	3 (2.2%)	4 (1.2%)	11 (4.0%)	5 (6.7%)	6 (1.8%)
복통 NOS	1 (0.4%)	1 (0.7%)	5 (1.5%)	12 (4.4%)	3 (4.0%)	1 (0.3%)
치통	1 (0.4%)	1 (0.7%)	2 (0.6%)	7 (2.6%)	1 (1.3%)	2 (0.6%)
변비	1 (0.4%)	0	2 (0.6%)	10 (3.7%)	<1%	0
똥은 변	0	1 (0.7%)	4 (1.2%)	<1%	<1%	0
생식기와 유방						
월경곤란증	3 (1.1%)	0	5 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (1.3%)	4 (1.2%)
눈						
결막염 NOS	2 (0.7%)	1 (0.7%)	7 (2.1%)	6 (2.2%)	3 (4.0%)	10 (3.0%)
피부와 피하 조직						
담마진	3 (1.1%)	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	<1%	3 (0.9%)
여드름 NOS	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (1.5%)	<1%	6 (1.8%)
면역계						
과민반응 NOS	11 (4.1%)	6 (4.4%)	16 (4.8%)	14 (5.1%)	1 (1.3%)	11 (3.4%)
손상과 중독						
사고성 NOS	3 (1.1%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	<1%	1 (1.3%)	0
열상	2 (0.9%)	1 (0.7%)	5 (1.5%)	<1%	<1%	0
근골격계, 연결조직, 뼈						
등의 통증	1 (0.4%)	2 (1.5%)	1 (0.3%)	<1%	0	6 (1.8%)
관절통	0	0	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (1.3%)	5 (1.5%)
귀와 미로						
이통	2 (0.7%)	1 (0.7%)	0	8 (2.7%)	2 (2.7%)	0
신경계						
두통	37 (13.9%)	12 (8.8%)	38 (11.3%)	69 (25.4%)	12 (16.0%)	23 (7.0%)

[저장방법] 기밀용기, 25°C이하 보관

[포장단위] 10g/튜브, 30g/튜브

[개정년월일] 2017.06.01