사용상의주의사항

1. 경고

1) 임신 가능성이 있는 여성 환자가 이 약을 복용할 경우 반드시 피임제를 복용해야 한다. 임신 중 이 약의 복용은 자연 유산 및/또는 선천성 기형의 위험 증가와 관련이 있다. 이 약은 모유 수유 중에 복용해서는 안된다. ('7. 임부, 수유부 및 가임기 여성에 대한 투여' 항 참조)

2) 면역억제제는 감염에 대한 감수성이 증가될 수 있고 림프종과 다른 신생물로 발전할 가능성이 있다. 면역억제제와 장기 이식 수여자의 관리에 경험이 있는 의사만이 이약을 사용해야 한다. 이 약을 투여받는 환자들은 적절한 실험실과 지지요법 의학기구를 갖고 있는 시설과 인력이 관리해야 한다. 유지치료에 책임이 있는 의사는 환자의 추적조사에 대한 필요한 완전한 정보를 갖고 있어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약, 미코페놀산(mycophenoleic acid, MPA), 미코페놀레이트모페틸 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자

2) Lesch-Nyhan증후군, Kelley-Seegmiller 증후군과 같은 HGPRT(Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase) 결손증 환자[inosine monophosphate dehydrogenase(IMPDH) 저해작용에 의해 고뇨산혈증이 악화될 수 있다.]

3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

4) 수유부

5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 유당불내성 또는 포도당-유당 흡수부전 또는 Lapp lactase 결핍증 같은 유전병을 가진 환자에게 투여하지 않는다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증 신부전 환자(혈중농도가 높아져 이상반응이 나타날 수 있다.)

2) 활동성 중증 소화기계 질환 환자(증상이 악화될 수 있다.)

3) 신장이식 후 장기기능재개지연 환자(혈중농도가 높아져 이상반응이 나타날 수 있다.)

4. 이상반응

de novo 신장이식환자 423명과 안정기(6개월 초과) 신장이식환자 322명에 대해 실시한 2개의 비교임상시험(미코페놀레이트나트륨 vs 미코페놀레이트모페틸)이 실시되었다. 각 치료군 간 이상반응의 발생률은 유사하였다. 두 대조군 임상시험에서 이 약과 시클로스포린, 코르티코스테로이드와 병용하여 사용되었을 때 나타난 이상반응은 다음 표와 같다.

〈표 1〉 시클로스포린, 코르티코스테로이드와 병용투여시 나타난 이상반응. 이상반응 발현빈도는 매우 흔하게(10%≥), 흔하게(1~<10%), 흔하지 않게(0.1~<1%), 드물게(0.01~ <0.1%), 매우 드물게(<0.01%)로 구분하였다.

기관구분	발현빈도	이상반응
감염	매우 흔하게	바이러스, 세균 및 곰팡이 감염
	흔하게	요로감염, 대상포진, 구강 칸디다증, 부비동염, 상기도감염, 위장관염, 단순포진, 비인두염, 폐렴
	흔하지 않게	상처감염, 패혈증*, 골수염*
혈액 및 림프계	매우 흔하게	백혈구 감소증
	흔하게	빈혈, 혈소판감소증
	흔하지 않게	림프낭종*, 림프구감소증*, 호중구감소증*, 림프절병증*
신경계	흔하게	어지러움, 두통
	흔하지 않게	진전, 불면증*
호흡기계	흔하게	기침, 호흡곤란, 운동성호흡곤란
	흔하지 않게	치명적 폐섬유증을 포함하는 간질성폐질환, 폐울혈*, 쌕쌕거림*
소화기계	매우 흔하게	설사
	흔하게	구역, 소화불량, 구토, 변비, 복통, 복부팽만, 방귀, 묽은변, 위염, 위창자내공기참
	흔하지 않게	복부압통, 췌장염, 트림, 입냄새*, 장폐색*, 식도염*, 소화성 궤양*, 하부 장폐색*, 혀 탈색*, 위장관계 출혈, 구건*, 구순*, 이하선관 폐쇄*, 위식도 역류성질환*, 치은증식증*, 복막염*
전신 및 투여부위	흔하게	발열, 피로감, 말초부종
	흔하지 않게	인플루엔자모양 질환, 하지부종*, 통증, 오한*, 갈증*, 허약*
대사 및 영양	매우 흔하게	저칼슘혈증, 저칼륨혈증, 고뇨산혈증
	흔하게	고칼륨혈증, 저마그네슘혈증
	흔하지 않게	식욕부진, 고지혈증, 당뇨*, 고콜레스테롤혈증*, 저인산혈증
피부 및 피하조직	흔하지 않게	탈모증, 타박상*, 여드름
간-담도계	흔하게	간기능 검사 이상
심장	흔하지 않게	빈맥, 폐부종*, 심실 주기외 수축*
혈관계	매우 흔하게	고혈압
	흔하게	고혈압 악화, 저혈압
눈	흔하지 않게	결막염*, 흐려보임*
근골격 및 결합조직	흔하게	관절통, 무력증, 근육통
	흔하지 않게	관절염*, 등통*, 근육강직
양성종양 및 악성종양	흔하지 않게	피부유두종*, 기저세포암종*, 카포시육종*, 림프증식성질환, 편평세포암종*
정신계	흔하게	불안
	흔하지 않게	이상몽*, 망상지각*

신장 및 요로계	흔하게	혈중 크레아티닌 증가
	흔하지 않게	혈뇨*, 신세뇨관 괴사*, 요도협착
생식기계	흔하지 않게	발기부전*

* 372명의 환자 중 한 명의 환자에서만 보고된 이상반응

<표 2> 3% ~ 20% 미만의 환자에서 보고된 이상반응

내분비계	쿠싱양증후군, 다모증
조사	혈압 상승
대사 및 영양	저칼슘혈증, 고요산혈증, 저칼륨혈증
근골격 및 결합조직	근경련, 근육통

참고 : 신장이식 환자에게 매일 이 약 1,440 mg을 1년까지 투약하였다. 유지기에서 발생빈도가 더 낮은 경향이 나타나지만, 전반적으로 de novo 군과 안정기군 이식 모집단에서 동등한 양상이 관찰되었다.

다음의 이상반응들은 집단적 효과(class effect)로서 MPA유도체로 인한 것이다.

1) 소화기계 : 결장염, 식도염, 십이지장염(CMV -결장염, -식도염, -십이지장염 포함), CMV 위염, 췌장염, 장관천공, 위장관 출혈, 위궤양, 십이지장궤양, 장폐색

2) 감염 : 수막염, 감염성 심내막염, 결핵, 비정형성 미코박테리움 감염을 포함하는 중증, 때로는 생명을 위협하는 감염들. 폴리오마바이러스 관련 신장병증(Polyomavirus associated nephropathy, PVAN), 특히 BK 바이러스 감염으로 인한 신장병증(BK virus associated nephropathy, BKVAN). 진행성 다초점성 백질뇌병증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) 사례가 보고되었으며 이는 때때로 치명적이었다.

3) 혈액계 및 림프계 : 무과립구증, 호중구감소증, 범혈구감소증. 순수적혈구무형성증(PRCA, Pure Red Cell Aplasia)이 MPA유도체와 다른 면역억제제를 병용하여 치료받는 환자들에서 보고되었다.

4) 호흡기계 : 드물게 치명적 폐섬유증을 포함하는 간질성 폐장애가 MPA투여 후 보고되었으므로 MPA 유도체를 투여받는 이식 후 환자에서는 호흡곤란에서 호흡기능상실까지 폐증상 범위의 다른 진단을 고려해야 한다.

이 약과 타 면역억제제를 병용한 이식환자에서 기관지확장증이 보고되었다. 기침, 호흡곤란, 반복되는 호흡기 감염등의 호흡기 증상들이 나타나면 기관지확장증 진단을 고려해야한다.

5) 감염증 : B형 간염바이러스의 재활성화에 의한 간염이나 C형 간염의 악화가 나타날 수 있다. 이 약을 투여하는 경우 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상반응이 나타난 경우 감량 · 휴약, 항생제, 항바이러스제의 투여 등 적절한 처치를 한다.

6) 면역계 이상 : 이 약을 포함한 MPA 유도체와 타 면역억제제를 병용한 환자에서 저감마글로불린혈증이 보고된 바 있다.

7) 시판 후 이상반응

(1) 국내에서 10개월 동안 188명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 9.0%(17례/188례)로 보고되었다. 감기가 4.8%(9례/188례)로 가장 많았고 백혈구감소가 1.1%(2례), 두통이 각 0.53%(1례)로 나타났다. 이 후 종전 188명을 포함한 총 645명에 대해 26개월 동안 추가 안전성 조사를 실시한 결과 이상반응의 발현율은 11.9%(77례/645례)이었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 (약물이상반응) 발현율은 7.13%(46례/645례)이었다. 백혈구감소증이 1.71%(11례/645례)로 가장 많았고, 그 다음은 바이러스 감염 1.40%(9례/645례), 음부포진 1.09%(7례/645례), 설사, 빈혈이 각 0.78%(5례/645례) 등의 순이었으며, 중대한 약물이상반응은 바이러스감염 3례, 백혈구감소증 2례, 혈중 크레아티닌 증가, 세균 감염, 폐 감염, 신세뇨관 괴사, 폐렴, 발열, 혈전증이 각 1례이었으며, 예상하지 못한 약물이상반응은 음부포진 7례, 혈전증, 심박동수 증가, 가려움 각 1례이었다.

(2) 자발보고를 통한 시판 후 경험 및 문헌사례를 통하여 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. 이 이상반응은 불분명한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로 빈도에 대한 신뢰성 있는 평가는 불가능하므로, 빈도불명으로 분류한다.

피부 및 피하조직 질환 : 발진(허가 후 임상시험, 시판 후 조사결과 및 자발적 이상반응 보고로부터 약물이상반응으로 확인됨.)

전신 장애 및 투여 부위 병태 : 새로운 퓨린 합성 억제제 관련 급성 염증 증후군

시판 후 경험에 따르면 새로운 퓨린 합성 억제제 관련 급성 염증 증후군은 미코페놀레이트모페틸 및 미코페놀산과 관련된 역설적인 염증 촉진 반응으로 발열, 관절통, 관절염, 근육통 및 염증 표지자 증가를 수반한다.

8) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석·평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 감염 : B형간염 재활성화로 인한 간실조

5. 일반적 주의

1) 이 약을 포함한 면역억제 병용요법을 받는 환자는 림프종 및 기타 악성종양(특히 피부암)의 발생 위험이 증가된다. 이 약의 임상시험에서 관찰된 발암율은 다음과 같다. : 림프구증식성 질환이나 림프종은 이 약을 1

년까지 투여받은 2명의 de novo 환자(0.9%) 및 2명의 유지기 환자(1.3%)에서 발생하였다. 비흑색종 피부암종은 이 약을 1년까지 투여받은 de novo 환자 0.9% 및 유지기 환자 1.8%에서 발생하였다. 그 외 다른 종류의 악성종양은 de novo 환자 0.5% 및 유지기 환자 0.6%에서 발생하였다.

이 위험성은 특정약제의 사용에 기인하기보다는 면역억제의 강도와 지속기간에 연관된 것으로 여겨진다. 피부암 위험을 최소화하기 위해 보호의복을 착용하고 차단지수가 높은 일광차단 크림을 사용하여 일광과 자외선 노출을 차단하여야 한다.

2) 이 약을 투여받는 환자는 감염, 예상치 않은 멍, 출혈, 또는 골수억제관련 징후가 나타나면 즉시 보고하도록 한다.

3) 과도한 면역계 억제는 기회감염, 치명적인 감염 및 패혈증과 같은 감염에 대한 감수성을 증가시킨다. 모든 이식환자들은 기회감염의 위험성이 증가되어있다. 위험성은 총 면역억제제 투여량에 비례하여 증가하였다. 신장이식 환자를 대상으로 1년간 추적한 대조 임상시험에서 이 약과 다른 면역억제제를 병용한 de novo 신장이식 환자에서 가장 흔한 기회감염은 CMV(거대세포바이러스), 칸디다증, 단순포진이었다. CMV 감염(혈청학, 바이러스혈증 또는 질환)은 de novo 신장이식 환자의 21.6%, 안정기(6개월 초과) 신장이식 환자의 1.9%에서 보고되었다.

4) 미코페놀레이트모페틸과 이 약을 포함한 MPA 유도체를 투여받은 환자들에서 진행성 다초점성 백질뇌병증(PML) 사례가 보고되었으며 이는 때때로 치명적이었다. 미코페놀레이트모페틸은 이 약의 주성분이자 활성체인 미코페놀산으로 대사된다. 위의 사례가 보고된 환자는 일반적으로 면역억제 요법을 받거나 면역기능장애가 있는 등의 PML에 대한 위험 요소를 가지고 있었다. 면역기능이 억제된 환자에 대하여 의사는 신경학적 증상이 보고된 환자에 있어서 감별 진단을 통해 PML 인지 여부를 고려하여야 하며 임상적으로 지시된 바에 따라 신경과 전문의와의 상담을 고려하여야 한다. 폴리오마바이러스 관련 신장병증신장병증(PVAN), 특히 BK 바이러스 감염으로 인한 신장병증(BKVAN)은 신기능이 악화된 면역이 억제된 환자들에서 감별 진단에 포함되어야 한다. PML 또는 PVAN이 나타난 환자의 경우, 면역억제제의 총량을 감소하는 것을 고려하여야 한다. 그러나 이식 환자에게 면역억제제를 감량할 경우, 이는 이식편에 위험을 야기할 수 있다. 미코페놀레이트는 B-림프구와 T-림프구에 대한 세포증식 억제 효과가 있어 COVID-19의 중증도가 악화될 수 있으므로 적절한 임상적 조치를 고려해야 한다.

5) 이 약을 투여 받는 환자는 MPA 자체, 병용약물, 바이러스 감염과 관련되어 혹은 이들 원인이 복합적으로 작용하여 나타날 수 있는 혈액질환(예, 호중구감소증, 빈혈)을 모니터링 하여야 한다. MPA 투여받는 환자는 처음 한달은 매주, 그 후 2~3개월은 격주, 그 후에는 매달 한번씩 치료 1년까지 전혈구수(CBC)를 측정하여야 한다. 혈액질환이 나타나면(예, 절대호중구수 $<1.5 \times 10^3/\mu L$인 호중구감소증 또는 빈혈) 이 약을 감량 하거나, 일시 중지하고, 적절한 진단검사를 실시하여 환자를 적절히 관리하여야 한다.

6) MPA유도체는 위장관 궤양, 출혈, 천공을 포함하여 위장관 이상반응이 큰 경향이 있으므로 활동성 중증 위장관 질환을 가진 환자는 주의하여 투여한다.

7) 이 약은 임상시험에서 항흉선세포/림프구 면역글로불린, 뮤로모납-CD3, 바실릭시맙, 다클리주맙, 타크로리무스, 시클로스포린, 코르티코스테로이드 등의 다른 면역억제제와 병용하여 투여된 바 있다. 다른 면역억제제와의 병용 사용에 대한 유효성과 안전성은 확립되지 않았다.

8) 이 약과 미코페놀레이트모페틸은 각기 다른 약물동태학적 개요를 가지므로 불분명하게 호환되거나 대체될 수 없다.

9) MPA를 백신과 함께 투여할 경우 백신의 효과가 감소할 수 있다는 것을 환자에게 알려야 하며 생백신은 피해야 한다. 인플루엔자 백신은 효과적일 수 있으나 처방 시 인플루엔자 백신 가이드라인을 반드시 참고하여야 한다.

10) 순수적혈구무형성증(PRCA)이 MPA유도체와 다른 면역억제제를 병용하여 치료받는 환자들에서 보고되었다. MPA유도체가 이 약의 주성분이자 활성형인 미코페놀산으로 대사된다. 미코페놀레이트모페틸이 순수적혈구무형성증을 유발하는 기전은 알려지지 않았다. 그러나 MPA유도체가 혈액질환을 일으킬 수 있다. 순수적혈구무형성증 중 일부 사례는 MPA유도체 치료의 중단 또는 용량감소시 가역적인 것으로 알려졌다. 그러나 이식환자에서 면역억제제의 사용을 줄이는 것은 이식편에 대한 위험이 발생할 수 있다. 이 약의 치료로 변경시 이식 거부의 위험을 최소화하기 위해서 이식 수여자를 적절히 관찰하여야 한다.

11) 이 약을 포함하여 면역억제제를 투여 받은 환자에서 B형 간염(HBV) 또는 C형 간염(HCV)의 재활성화가 보고되고 있다. 활성 HBV 혹은 HCV 감염의 임상 및 실험실적 징후의 확인을 위하여, 감염 환자들의 모니터링이 권장된다. 면역억제제를 투여 받은 B형 간염바이러스 보균 환자에서 B형 간염바이러스의 재활성화에 의한 간염이 나타날 수 있다. HBs 항원 음성인 환자에서 면역억제제의 투여개시 후 B형 간염바이러스의 재활성화에 의한 간염이 발병한 사례가 보고되었다. 한편 C형 간염바이러스 보균 환자에서 면역억제제의 투여개시 후 C형 간염의 악화가 확인되는 경우가 있다. 간염바이러스 보균 환자에 이 약을 투여하는 경우 간기능 검사치나 간염 바이러스표지자의 모니터링을 실시하는 등 B형 간염바이러스의 재활성화나 C형 간염 악화의 징후나 증상의 발현에 주의해야 한다.

12) 중증 만성 신부전(GFR < 25 mL/min/1.73 m^2)환자는 정상의 건강한 자원자 또는 신부전 정도가 약한 환자에 비하여 혈장 MPA 및 MPAG AUCs가 상대적으로 높게 나타날 수 있다. MPAG의 높은 레벨에서 장기간 노출의 안전성에 대한 자료가 없다.

13) 이론적 근거에 기초하여, 이 약은 IMPDH 억제제이므로 Lesch-Nyhan syndrome 및 Kelley-Seegmiller syndrome과 같은 HGPRT의 유전결핍이 있는 환자에 사용은 피해야 한다.

6. 상호작용

1) 아시클로버 : 신기능장애시 MPAG(mycophenolic acid glucuronide) 및 아시클로버의 혈장농도가 상승할 수 있다. 따라서 이 두 약물이 세뇨관 분비 과정에서 서로 경쟁하여 MPAG와 아시클로버의 농도가 더 올라갈 가능성이 존재한다. 이런 상황에서 환자를 주의하여 관찰하여야 한다.

2) 위 보호 약물 :

(1) 수산화마그네슘/알루미늄 함유 제산제 : 제산제에 의하여 이 약의 흡수가 감소된다. 이 약과 수산화마그네슘 또는 수산화알루미늄 함유 제산제를 병용투여시, 이 약의 전신노출은 37%, 최고농도는 25%가 감소하므로 동시에 투여하지 않아야 한다.

(2) 프로톤펌프 억제제(proton pump inhibitor) : 건강한 지원자에게 미코페놀레이트모페틸 1000 mg과 판토프라졸 40 mg을 1일 2회 병용투여 하였을 때 MPA의 AUC가 27% 감소되었고, Cmax가 57% 감소되었다. 그러나 같은 연구에서 이 약과 판토프라졸을 병용 투여한 후 MPA의 약동학에는 어떠한 변화도 관찰되지 않았다.

3) 아자티오프린/미코페놀레이트모페틸 : 아자티오프린과 미코페놀레이트모페틸은 퓨린 대사를 억제하므로, 이 약과 동시에 투여하지 않는다.

4) 콜레스티라민과 장간순환을 방해하는 약물 : 콜레스티라민이나 약용탄은 담즙에 결합하여 다른 약물의 장간순환을 차단하는 작용으로, MPA의 생체이용률을 감소시킬 수 있다. 이 약의 유효성 저하를 일으킬 수 있으므로 콜레스티라민 계통의 장간순환을 방해하는 약물과 병용투여하지 않는다.

5) 시클로스포린 : 안정기 신장이식 환자에 대한 연구결과, 이 약이 항정상태(steady state)에 도달할 때까지 투약하여도 시클로스포린의 약물동태학은 영향을 받지 않는다. 시클로스포린과 병용하지 않거나 다른 면역반응억제제에 때문에 복용이 중단되거나 약물이 교체되었을 경우, 면역반응억제 요법의 성격에 따라 이 약의 용량이 재조정되어야 한다.

6) 간시클로버 : 간시클로버와의 병용투여로 MPA와 MPAG의 약물동태학이 영향을 받지 않는다. MPA 치료용량에 의해 간시클로버의 청소율이 변화되지 않는다. 그러나, 신기능 장애 환자에게 이 약과 간시클로버를 병용투여시 간시클로버의 권장용량을 준수하고 환자를 주의하여 모니터링하여야 한다.

7) 경구 피임제 : 이 약은 글루쿠로닐화(glucuronidation)에 의하여 대사되는 반면 경구 피임제는 산화(oxidation) 대사를 거친다. 경구 피임제가 이 약과 약물동태학에 임상적으로 유의한 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다. 그러나 약물-약물 상호작용연구에서, 미코페놀레이트모페틸과의 병용투여시 평균 레보노르게스테롤 AUC가 15% 감소되었다. 그러므로 경구 피임제를 이 약과 병용투여시 주의하여야 하고, 다른 피임 방법도 고려하여야 한다.

8) 생백신 : 생약독화백신(live attenuated vaccines)은 면역반응이 손상된 환자에게 투여하지 말아야 한다. 다른 백신에 대한 항체반응은 감소될 수 있다.

9) 타크로리무스 : 안정기 신장이식 환자를 대상으로 한 calcineurin cross-over study에서, 이 약의 항정상태의 약동력이 시클로스포린 마이크로에멀젼 및 타크로리무스의 투여 중에 측정되었다. 평균 MPA의 AUC가 19% 더 높았고 Cmax는 약 20% 더 낮았다. 반대로 평균 MPAG의 AUC 및 Cmax는 타크로리무스 투여군이 시클로스포린 마이크로에멀젼 투여군과 비교하여 약 30% 더 낮았다.

7. 임부, 수유부 및 가임기 여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임신 중 이 약의 투여는 자연 유산 및 선천성 기형 발생의 위험성 증가와 관련이 있다. 이 약을 가지고 임부에 대한 적절하고 잘 조절된 임상시험이 수행되지 않았으나, US National Transplant Pregnancy Registry (NTPR)의 자료에 따르면 NTPR에 등록된 이식환자 중 면역억제제를 투여한 임부에서는 일반적으로 4-5%의 기형이 나타난 반면 미코페놀레이트모페틸과 다른 면역억제제를 투여한 경우 선천성 기형이 22%로 나타났다(18명의 출생아 중 4명). 미코페놀레이트모페틸 투여에 따른 선천성 기형은 구순열, 구개열을 포함한 외이와 기타 얼굴이상, 선천성가로막탈장, 식도, 신장, 사지말단과 심장의 이상 등이다. 또한 임신 중 미코페놀레이트모페틸의 복용은 자연유산의 위험성을 증가시키는 것과 관련있다고 보고된 바 있다. 미코페놀레이트모페틸은 경구나 정맥투여 후 MPA로 변환되므로 이 약에서도 위의 위험성을 고려하여야 한다. 동물시험에서 MPA의 최기형성이 관찰되었다. 이 약의 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 경우에만 임부에 투여한다. 임신검사가 음성으로 판정되기 전에 이 약 치료를 시작하지 말아야 한다. 임신이 되면 환자는 즉각적으로 의사에게 자문을 구하여야 한다.

랫드를 대상으로 한 기형학 연구에서, 기관 형성기에 미코페놀레이트나트륨을 투여한 결과, 1mg/kg/day의 낮은 경구 용량에서 무안구증, 뇌탈출증, 제대 탈장을 포함한 기형이 나타났다. 이 용량에서의 전신 노출은 이 약 1440mg/day인 MRHD(인체 최대 권장 용량)에서의 임상적 노출의 0.05배에 해당한다.

랫드에서 수행한 출생 전후 발달 연구에서, 임신과 수유 중에 미코페놀산(나트륨 염으로써)을 경구 투여한 결과, 최고 용량인 3mg/kg에서 발달 지연(여성에서는 동공 반사 이상 및 남성에서는 포피 분리)을 유발하였고, 이 용량은 체표면적에 기반한 MRHD보다 낮았다.

2) 수유부에 대한 투여

랫드와 마우스를 대상으로 여러차례의 실험 결과 MPA가 유즙을 통해 이행된다는 사실이 밝혀졌다. 이 약이 사람의 모유 중으로 분비되는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 이 약이 모유수유한 아이 혹은 모유 생성에 미

치는 영향에 대한 자료는 없다. 많은 약이 모유 중에 분비되고 수유 영아에서 이 약으로 인한 심각한 이상반응의 가능성이 존재하므로, 모체에 대한 이 약의 중요성을 고려하여, 치료 중 또는 치료 후 6주까지는 약물을 중단하거나 수유를 중단하여야 한다. ('1.경고' 항 참조)

3) 가임기 여성에 대한 투여

이 약은 임신 검사 결과가 음성으로 나오기 전까지 복용을 시작해서는 안된다. 가임기 여성은 치료개시전, 치료중, 그리고 치료 후 6주까지 효과적인 피임(임신률 1% 미만의 피임방법)을 하여야 한다.

4) 남성의 경우 이 약의 치료 중 및 마지막 복용 이후 13주 동안 피임기구를 사용하도록 권고된다. 가임기 남성은 아이를 가지는 것 혹은 정자를 기증하는 것에 대한 잠재적인 위험을 인지하고 있어야 하며, 의료 전문가와 논의해야한다. 또한 이 약을 복용하는 남성의 상대 여성들의 경우 이 약의 치료 중 및 마지막 복용 이후 13주 동안 효과적인 피임(임신률 1% 미만의 피임방법)을 하도록 권고된다.

5) 이 약이 인간의 생식 능력에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 미코페놀레이트나트륨은 최대 40mg/kg/day, 20mg/kg/day의 경구 용량에서 각각 수컷과 암컷 랫드의 생식 능력에는 영향을 미치지 않았으며, 이는 이 약 1440mg/day인 MRHD에서의 임상적 노출의 9배와 4.5배에 해당한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하 환자에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 일반적으로 면역억제로 인한 약물 이상반응 위험이 더 클 수 있다. 면역억제 병용요법의 일부로 노인환자에게 이 약을 투여한 임상시험결과 젊은 사람과 비교하여 약물 이상반응 위험이 증가되지 않았다. 일반적으로 고령자의 용량은 높은 빈도의 감소된 간장, 신장, 또는 심장 기능, 공존질환 또는 다른 약물 치료를 반영하여 신중히 결정하여야 한다.

10. 과량 투여시의 처치

1) 이 약의 사고 또는 투약 오류로 인한 과량투여시, 모든 환자가 이와 연관된 이상반응을 겪은 것은 아니었다. 보고된 이상반응은 동일 계열 약물에서 알려진 안전성 양상에 포함되었다. 이 약의 과량투여는 면역체계를 과도하게 억제할 가능성이 있으며, 치명적인 감염, 패혈증 및 기회감염을 포함한 감염에 대한 민감성을 증가시킬 수 있다. 만약 호중구감소증이나 빈혈 등의 혈액 질환이 발생한다면, 이 약의 투여를 일시중단하거나 멈추는 것이 적절할 수 있다.

2) 투석을 이용하여 비활성 대사산물인 mycophenolic acid glucuronide(MPAG)를 제거할 수 있지만, 활성성분인 mycophenolic acid(MPA)를 임상적으로 유의한 양만큼 제거할 것으로 예상되지 않는다. 이는 매우 많은 양(97%)의 MPA가 혈장단백질과 결합하여 존재하기 때문이다. MPA의 장간순환을 방해하는 콜레스티라민 같은 담즙제거제(bile acid sequestrant)를 이용하여 MPA 전신노출을 감소시킬 수 있다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 랫드와 토끼에서 기형발생작용이 나타났으므로 장용제피를 유지하기 위해서 분쇄하여서는 안된다.

2) 필요에 의해 분쇄할 경우 가루를 흡입하거나 피부, 점막에 직접 접촉하는 것을 피해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.