

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

5. 상호작용

○ 이 약과 다음 약물들 병용투여하지 않습니다.

- 시사프라이드: 이 약과 시사프라이드 병용투여 시 Torsade de Pointes를 포함한 심혈관계 이상반응이 보고되었습니다. 이 약(200mg씩 1회 1회 투여)과 시사프라이드(20mg 씩 1일 4회 투여) 병용투여 한 통제된 임상시험에서 시사프라이드의 혈장농도 증가 및 QTc 간격 연장 이 나타났습니다. 따라서 이 약과 시사프라이드를 병용투여하지 않습니다.
- 테르페나딘: 테르페나딘과 함께 아울러게 환자관계로 투여 받는 환자에서 QTc간격 연장에 따른 중증 심부정맥이 발생되었으므로, 약물 상호작용시험이 수행되었습니다. 이 약을 1일 200mg 투여 한 시험은 QTc 간격 연장을 입증하지 못했습니다. 또 다른 시험(이 약 1일 400 mg, 1일 800mg 투여)은 테르페나딘을 병용 시 이 약 1일 400mg 또는 그 이상 용량의 투여가 테르페나딘의 혈장 농도를 상당히 증가시킬 을 보였습니다. 이 약 400mg 또는 그 이상의 용량과 테르페나딘을 병용투여하지 않습니다.
- 아스테미졸: 이 약과 아스테미졸의 병용은 아스테미졸의 청소율을 감소시킬 수 있습니다. 아스테미졸의 혈장농도의 증가는 QT연장 및 드물게 torsade de pointes를 일으킬 수 있습니다. 이 약과 아스테미졸을 병용투여하지 않습니다.
- 피모자: in vivo 및 in vitro 시험은 실시되지 않았으나, 이 약과 피모자의 병용투여가 피모자의 대사억제를 유발시킬 수 있습니다. 증가된 피모자 혈장농도는 QT연장 및 드물게 torsades de pointes를 일으킬 수 있습니다. 이 약과 피모자는 병용투여하지 않습니다.
- 퀴니딘: invivo 및 in vitro 시험은 실시되지 않았으나, 이 약과 퀴니딘의 병용투여는 퀴니딘의 대사억제를 유발시킬 수 있습니다. 퀴니딘의 투여는 QT 연장과 드물게 torsades de pointes의 발생과 관련 있었습니다. 이 약과 퀴니딘은 병용투여하지 않습니다.
- 에리트로마이신: 이 약과 에리트로마이신의 병용은 심독성(QT간격 연장, torsades de pointes) 및 그에 따른 급성 심정지 위험 증가시킬 가능성이 있습니다. 이 약과 에리트로마이신은 병용투여하지 않습니다.

○ 이 약과 다음 약물들 병용투여 시 신중투여 및 용량조절이 고려됩니다.

1) 다른 약물들이 플루코나졸에 미치는 영향

- 히드로콜로치아짓: 건강한 지원자를 대상으로 한 약물동력학적 상호작용시험에서 이 약과 다화용량의 히드로콜로치아짓을 병용 투여 시, 이 약의 혈장 농도가 40%까지 상승하였습니다. 이 정도 수준의 영향으로, 이노제를 병용하는 환자에서 이 약의 투여량 조절은 필요하지 않습니다.
- 리팜피신: 이 약과 리팜피신을 병용투여 시 이 약의 AUC가 25% 감소하고 반감기가 20% 짧아졌습니다. 그러므로 리팜피신과 병용 시 이 약의 증량을 고려해야 합니다.

2) 플루코나졸이 다른 약물에 미치는 영향

- 이 약은 강력한 CYP2C9억제제 및 중증도의 CYP3A4억제제입니다. 아래 언급한 관찰효과/입증된 상호작용뿐만 아니라, 이 약을 병용투여 시 CYP2C9와 CYP3A4에 의하여 대사가 되는 다른 약물들의 혈장 농도가 증가되는 위험성이 있습니다. 따라서 아래 약물들과 병용 시 신중함이 요구되며, 환자를 주의하여 모니터링 해야 합니다. 이 약의 긴 반감기 때문에 치료 중단 후에도 플루코나졸의 효소억제효과는 4-5일간 지속 됩니다.
- 알펜탈닐: 이 약과 알펜탈닐을 병용투여 한 시험에서 알펜탈닐의 반감기 증가 및 청소율과 분포용적의 감소가 관찰되었습니다. 이 같은 작용의 가능성은 이 약의 CYP3A4억제에 기인합니다. 알펜탈닐의 용량조절이 필요할 수 있습니다.
- 이미트리프틸린, 노르트리프틸린: 이 약은 이미트리프틸린과 노르트리프틸린의 효과를 증가시킵니다. 이 약과 병용치료 시작 시점 및 일주일 후, 5-노르트리프틸린/5-이미트리프틸린이 측정될 수 있습니다. 필요 시 이미트리프틸린/노르트리프틸린의 용량이 조절되어야 합니다.
- 알코테리나신 B: 감염상태의 정상 마우스와 면역이 억제된 마우스를 대상으로 이 약과 알코테리나신 B를 동시 투여했을 때 다음과 같은 결과를 보였습니다: C, albican에 의한 전신감염에서는 항진균효과가 약간 더 관찰되었음, Cryptococcus neoformans에 의한 두개내감염에서는 약물상호작용이 관찰되지 않았음, A. fumigatus에 의한 전신감염에서의 두 약물의 길항작용. 이 시험에서 얻어진 결과의 임상적 유의성은 알려진 바 없습니다.
- 항응고제: 건강한 남자를 대상으로 한 약물상호작용시험에서 이 약은 와파린 투여 후 프로트롬빈시간(12%)을 증가시켰습니다. 시판 후 조사경험에서 다른 이들에 약물과 마찬가지로 이 약과 와파린을 동시에 병용투여 시 프로트롬빈시간 연장으로 인한 출혈경향(명, 코피, 위장관 출혈, 혈뇨, 혈변)이 보고 되었습니다. 쿠마린계 항응고제를 투여 받는 환자에서 프로트롬빈시간을 주의하여 모니터링 해야 합니다. 와파린의 용량조절이 필요할 수 있습니다.
- 아지트로마이신: 18명의 건강한 지원자를 대상으로 한 공개, 무작위, 3방향 교차시험에서 이 약(800mg 단회 경구투여)의 약동학에 대한 아지트로마이신(1200mg 단회 경구투여)의 영향 뿐 아니라 아지트로마이신의 약동학에 대한 이 약의 영향이 평가되었습니다. 이 약과 아지트로마이신 사이에 유의한 약동학적 상호작용은 없었습니다.
- 벤조디아제핀계 약물(숙호성): 미다졸람 투여 후, 이 약으로 인해 미다졸람의 농도와 정신운동학적 효과가 상당히 증가하였었습니다. 이러한 증가는 이 약의 주사제보다 경구제에서 더 두드러졌습니다. 이 약과 벤조디아제핀계 약물의 병용이 필요 시 벤조디아제핀계 약물의 감량을 고려해야 하며, 환자를 적절히 모니터링해야 합니다.
- 이 약은 트리아졸람의 대사를 저해하기 때문에 트리아졸람(단회투여)의 AUC를 약 50% 증가시키고 Cmax는 20-32%, 반감기는 25-50% 증가시킵니다. 트리아졸람의 용량조절이 필요할 수 있습니다.
- 카르바마제핀: 이 약은 카르바마제핀의 대사를 저해하며 카르바마제핀 혈청농도가 30% 증가됨이 관찰되었습니다. 카르바마제핀 독성이 발생할 위험이 있습니다. 농도 측정/효과에 따라 카르바마제핀의 용량조절이 필요할 수 있습니다.
- 칼슘채널차단제: 특정 칼슘채널차단제(니페딘, 이소라딘, 알로딘, 베라파민, 펠로디핀)은 CYP3A4에 의해 대사 됩니다. 이 약은 칼슘채널차단제의 전신 노출을 증가시킬 가능성이 있습니다. 이상반응에 대해 빈번한 모니터링이 권장됩니다.
- 세레록시브: 이 약(1일 200mg)과 세레록시브(200mg) 병용 치료 시, 세레록시브의 Cmax와 AUC는 각각 68%, 134% 증가하였습니다. 이 약과 병용 시 세레록시브의 투여는 절반용량으로 줄이는 것이 필요할 수 있습니다.
- 사이클로스포린: 이 약은 사이클로스포린의 AUC와 농도를 상당히 증가시킵니다. 사이클로스포린 농도에 따라, 사이클로스포린 감량에 의해 이 약과 병용할 수 있습니다.
- 시클로포스파미드: 이 약과 시클로포스파미드의 병용요법 시 혈청 빌리루빈과 혈청 크레아티닌의 증가가 나타났습니다. 혈청 빌리루빈 및 혈청 크레아티닌 상승의 위험성을 신중히 고려했을 때, 이 약과 병용할 수 있습니다.
- 펜타닐: 이 약과 펜타닐의 상호작용 가능성이 있는 치명적인 사례 한 건이 보고되었습니다. 이것은 펜타닐 중독으로 인한 사망으로 판단되었습니다. 더욱이 12 명의 건강한 지원자를 대상으로 한 무작위, 교차시험에서 이 약이 펜타닐 제거(elimination)를 상당히 지연 시킴을 보였습니다. 펜타닐 농도 상승은 호흡 억제제를 일으킬 수 있습니다.
- 할로판트린: 이 약은 CYP3A4에 대한 억제작용 때문에 할로판트린의 혈장농도를 증가시킬 수 있습니다.
- HM-CoA환원효소억제제: 이 약을 CYP2C9에 의해 대사(예: 플루바스타틴) 또는 CYP3A4에 의해 대사(예: 아토르바스타틴, 심바스타틴)되는 HM-CoA 환원효소억제제와 병용투여 시 근육병증 및 횡문근융해의 위험성이 증가됩니다. 병용요법이 필요할 경우 환자의 근육병증 및 횡문근융해 증상을 관찰해야 하며, 크레아티닌 키나아제(creatinine kinase)를 모니터링 해야 합니다. 근육병증/횡문근융해가 진단, 의심되나 크레아티닌 키나아제의 현저한 증가가 관찰된다면 HM-CoA 환원효소억제제 투여를 중단해야 합니다.
- 로지탄: 이 약은 치료기간 동안, 로지탄이 인자오렌신수용체길항작용의 대부분을 담당하는 활성대사체(E-31 74)로 대치되는 것을 방해합니다. 환자들은 계속해서 할람을 인지하지 못하여 투여해야 합니다.
- 메사돈: 이 약은 메사돈의 혈청농도를 증가시킬 수 있습니다. 메사돈의 용량조절이 필요할 수 있습니다.
- 비스프로미드형 항염증제(NSAIDs): 클루비프로펜 단독 투여에 비해 이 약과 병용 시 클루비프로펜의 Cmax와 AUC가 각각 23%, 81% 증가하였습니다. 이와 유사하게, 라플리비프로펜(400mg)단독투여에 비해 이 약과 병용 시 클루비프로펜의 활성 이성체인 [S-(+)-이부프로펜]의 Cmax와 AUC가 각각 15%, 82% 증가하였습니다. 특별히 연구된 비는 없지만, 이 약은 CYP2C9에 의해 대사되는 다른 NSAIDs(예: 나프록센, 로낙시카, 멜록시카, 디클로페낙)의 전신 노출을 증가시킬 가능성이 있습니다. 이상반응과 NSAIDs관련 독성에 대해 빈번한 모니터링을 권합니다. NSAIDs의 용량조절이 필요할 수 있습니다.
- 경구용 피임제: 모니토링과 플루코나졸과 CYP3A4에 의한 피임제의 병용에 관해 두 가지의 약동학적 연구가 수행되었습니다. 이 약 1일 200mg 투여 시 ethinyl estradiol과 levonorgestrel의 AUC가 각각 40%, 24% 증가한 반면, 이 약 50mg를 투여한 연구에 있어서는 호르몬 수치에 관련된 영향을 끼치지 않았습니다. 따라서 위의 용량과 같은 다화용량의 플루코나졸 투여는 경구용 피임제의 효능에 영향을 미치지 않는 것으로 보입니다.
- 페니토인: 이 약은 페니토인의 간대사를 저해합니다. 이 약과 병용투여 시 페니토인 독성을 피하기 위해 페니토인의 혈청농도를 모니터링 해야 합니다.
- 프레드니솔론: 프레드니솔론을 투여 받던 간이스 환자에서 이 약을 3개월간 치료 후 중단 시, 급성 부신피질 기능저하가 발생했다는 사례가 보고되었습니다. 이 약의 중단에 의해 CYP3A4의 활성증상이 야기되어 프레드니솔론의 대사가 증가되었기 때문일 것으로 예측됩니다. 이 약과 프레드니솔론을 장기 투여 받은 환자는 이 약의 중단 시 부신피질 기능저하에 대해 신중히 모니터링 되어야 합니다.
- 리파부틴: 이 약과 리파부틴 병용 시 리파부틴의 혈청 농도가 80%까지 증가한다는 상호작용 보고가 있었습니다. 이 약과 리파부틴을 병용한 환자에서 포도당염이 보고되었습니다. 이 약과 리파부틴을 병용 시 환자를 신중히 모니터링 해야 합니다.
- 사쿠나비르: 이 약은 P-glycoprotein 저해 및 CYP3A4에 의한 사쿠나비르 간대사 저해에 의해 사쿠나비르의 AUC와 Cmax를 각각 약 50%, 약 55% 증가시키며 사쿠나비르의 청소율을 약 50% 감소시킵니다. 사쿠나비르의 용량조절이 필요할 수 있습니다.
- 시롤리무스: 이 약은 아마도 CYP3A4와 P-glycoprotein을 통한 시롤리무스의 대사를 저해함으로써 시롤리무스의 혈장농도를 증가시킵니다. 효과/농도 측정에 따른 시롤리무스의 용량조절을 고려하여 이 약과 병용할 수 있습니다.
- 설포닐요제: 건강한 지원자에 대해 이 약과 병용투여 시 설포닐요제 약물(예: 클로르포파미드, 글리벤클라미드, 글리피지, 톨부타미드)의 혈청반감기 연장을 보였습니다. 이 약과 설포닐요제 약물 병용투여기간 동안 혈당에 대한 빈번한 모니터링과 설포닐요제 약물의 적절한 감량이 권장됩니다.
- 타크롤리무스: 이 약은 장에서 CYP3A4에 의한 타크롤리무스의 대사를 저해함으로써 경구 투여된 타크롤리무스의 혈청농도를 5배까지 증가시킵니다. 타크롤리무스를 정맥 내로 투여했을 때에는 유의한 약동학적 변화가 관찰되지 않았습니다. 증가된 타크롤리무스의 농도는 신독성과 연관이 있습니다. 타크롤리무스의 농도에 따라 경구로 투여되는 타크롤리무스의 용량을 감소시켜야 합니다.
- 테오필린: 위약 대조 상호작용 시험에서 이 약 200mg를 14일 동안 투여 시 테오필린의 평균혈청청소율이 18% 감소하였습니다. 고용량의 테오필린을 투여 받거나 테오필린 독성발생 위험이 증가된 환자들은 이 약을 투여 하는 동안 테오필린독성의 징후를 관찰해야 하며, 만약 독성 징후가 나타나 시에 치료방범은 적절히 수정되어야 합니다.
- Vinca알칼로이드계 약물: 연구된 바가 없으나, 이 약의 CYP3A4억제 가능성에 기인하여 이 약은 vinca 알칼로이드계 약물(예: 빈크리스틴, 빈블라스틴)의 혈장농도 상승과 신독성을 일으킬 수 있습니다.
- 비터닌 A: 이 약과 모든 trans-retinoic acid (비타민 A의 산성형)의 병용투여를 받는 환자들로부터 보고된 사례에 따르면 중추신경계(CNS)와 관련해 의도하지 않았던 이상반응으로서 가성 뇌종양이 나타났으며, 그것은 이 약의 치료 중단 후에 사라졌습니다. 이 약과의 병용이 중추신경계 관련 이상반응이 있음을 명심하십시오.
- 지도부딘: 이 약이 경구용 지도부딘의 청소율을 약 45% 감소시킴에 따라 지도부딘의 Cmax와 AUC를 각각 84%, 74% 증가시킵니다. 지도부딘의 반감기는 이 약과의 병용 후에 약 128%까지 연장되었습니다. 이 약과 지도부딘을 병용투여 받는 환자들은 지도부딘 관련 이상반응 발생에 대해 모니터링되어야 합니다. 지도부딘의 감량이 고려될 수 있습니다.
- 내인성스테로이드: 이 약 1일 50mg 투여는 여성의 내인성 스테로이드 농도에 영향을 주지 않았습니다. 1일 200-400mg 투여는 건강 한 남성 지원자의 부신피질 자극 호르몬 자극능이나 내인성 스테로이드 농도에 영향을 주지 않았습니다.
- 보리코나졸(CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 억제제): 이 약의 경구용 제제(첫째날 400 mg 투여 후, 4일 동안 24시간 마다 200 mg 투여)와 경구용 보리코나졸(첫째날 12시간마다 400 mg 투여 후, 2.5일 동안 12시간마다 200 mg 투여)을 6명의 건강한 남성 피험자에게 병용투여 시 보리코나졸의Cmax와 AUC는 각각 평균적으로 57%(90% CI: 20%, 107%), 79%(90% CI: 40%, 128%) 증가했습니다. 이에 이어진 8명의 건강한 남성 피험자를 포함한 임상시험에서 보리코나졸과 플루코나졸의 투여량 감소 그리고/또는 투여빈도 감소는 이러한 작용을 얻거나 남성이 사지마비(embryolethality)가 증가하였으며 파형골, 구개열, 비정상적인 두개안면부 골화를 포함한 태아의 기형이 있었습니다. 이러한 영향들은 랫트에서 에스트로겐 합성 억제 시 동일하게 나타나며, 임신, 기관발생, 분만 시는 포스트나태의 농도가 낮아짐으로 인한 이미 알려져 있는 결과 때문일 수 있습니다.
- 발표된 몇몇의 중재보고는 임신 첫 3개월 (1sttrimester)의 모든 또는 대부분의 기간 동안 고용량의 플루코나졸(1일 400-800 mg)을 투여 받은 임신부의 영아에서 두드러지고 드문 형태의 출생기형(birth defects)이 나타남을 기술하고 있습니다. 이러한 영아에서 발견되는 특징은 다음을 포함합니다: 납작머리증, 비정상적 얼굴, 비정상적 머리덮개 발달, 구개열, 대퇴부 휨(femoral bowing), 앞은 갈비뼈, 긴배, 관절염증, 선천적 심장 질환.
- 임부에 대한 이 약의 투여는 피해야 합니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

○ 임부

- 임신 첫3개월(1st trimester)에 플루코나졸 200mg 이하 용량 (단회 또는 반복투여)으로 치료받은 임신부 수백명의 자료에 의하면, 이 약으로 인해 태아에게 비정상적이지 않은 영향은 없었습니다.
- 복식도미아데신중증에 대해 3개월 또는 그 이상의 기간 동안 고용량의 플루코나졸(1일 400-800mg)을 투여 받은 임신부의 경우, 영아에서 다발성 선천성 기형이 보고 되었습니다.
- 플루코나졸의 사용과 이러한 부작용 발생 시의 상관성은 명확하지 않습니다. 동물에서는 모체에 독성이 나타날 정도의 고용량에서만 태자에 대한 부작용이 확인되었습니다. 5mg/kg 또는 10mg/kg의 용량은 태자에 영향을 끼치지 않았습니다. 25mg/kg, 50mg/kg 및 그 이상의 용량에서 태자의 해부학적인 변형(과잉골, 선우확장) 증가 및 골화 지연이 관찰되었습니다. 80mg/kg(사람 권장용량의 약 20-60배) - 320mg/kg의 용량범위에서 랫트의 배지치사(embryolethality)가 증가하였으며 파형골, 구개열, 비정상적인 두개안면부 골화를 포함한 태아의 기형이 있었습니다. 이러한 영향들은 랫트에서 에스트로겐 합성 억제 시 동일하게 나타나며, 임신, 기관발생, 분만 시는 포스트나태의 농도가 낮아짐으로 인한 이미 알려져 있는 결과 때문일 수 있습니다.
- 발표된 몇몇의 중재보고는 임신 첫 3개월 (1sttrimester)의 모든 또는 대부분의 기간 동안 고용량의 플루코나졸(1일 400-800 mg)을 투여 받은 임신부의 영아에서 두드러지고 드문 형태의 출생기형(birth defects)이 나타남을 기술하고 있습니다. 이러한 영아에서 발견되는 특징은 다음을 포함합니다: 납작머리증, 비정상적 얼굴, 비정상적 머리덮개 발달, 구개열, 대퇴부 휨(femoral bowing), 앞은 갈비뼈, 긴배, 관절염증, 선천적 심장 질환.
- 임부에 대한 이 약의 투여는 피해야 합니다.

○ 수유부

- 이 약은 혈청과 비슷한 농도로 모유에서 발견되었습니다. 따라서 수유부에 있어 이 약의 투여하지 않습니다.

7. 소아에 대한 투여

- 생후 6개월 미만의 영아에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 확립되지 않았습니다. 그러나 일부 소수(생후 1일부터 6개월까지의 29명)의 영아에서 이 약이 안전하게 사용되었다는 자료가 있으므로, 이 약의 투여가 꼭 필요하다고 판단되는 경우에만 투여합니다.
- 8. 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향
- 운전 및 기계 조작 시 때때로 현기증 및 발작이 일어날 수 있으므로 주의해야 합니다.
- 9. 과량투여시의 처치
- 1) 이 약을 과량복용 시 환각, 편집적 행동이 나타났다는 보고가 있었습니다.
- 2) 과량투여 시 대소변으로 배출 시 지지요법 및 위세척이 적합합니다.
- 3) 이 약은 대부분 소변으로(필요시 대변으로 소변양을 증가시키면 이 약의 배설율이 증가할 것입니다. 3시간동안 혈액투석을 하면 혈장농도가 거의 50%정도 감소됩니다.

■ 저장방법: 밀폐하여, 실온(1~30℃)보관 ■ 포장단위: 30C, 100C ■ 제조자: 동성제약(주), 충청남도 아산시 둔포면 관대안길 45
※ 본 약품은 우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)에 따라 엄격한 품질검사를 필한 제품입니다.
민약 구입시 사용(유효기간)이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 약품을 구입하였을 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

문안작성일 : 2013년 6월 12일

이 설명서 작성일자 2013년 6월 12일 이후 변경된 내용은 www.ajupharm.co.kr에서 확인하실 수 있습니다.