

니다. 이 약200mg씩 1일 1회 투여와 시사프라이드20mg 씩1일 4회 투여) 병용투여 한 통제된 임상시험에서 시사프라이드의 혈장농도 증가 및 QTc 간격 연장이 나타났습니다. 따라서 이 약과 시사프라이드를 병용투여하지 않

습니다.

-테트라나디: 테트라나디과 함께 이물게 항진균제를 투여 받는 환자에서서 QTc간격 연장에따르는 중증 심부정맥이 발생되어었으며, 약물상호작용시험이 수행되었습니다. 이 약을 1일 200mg 투여 한 시험은 QTc 간격 연장을 입증하지 못했습니다. 또 다른 시험(이 약 1일 400mg, 1일 800mg 투여은 테트라나디를 병용시 이 약 1일 400mg 또는 그 이상 용량의 투여가 테트라나디의 혈중 농도를 상당히 증가시켰을 보였습니다. 이 약 400mg 또는 그 이상 의 용량과 테트라나디를 병용투여하지 않습니다.

-아스테마졸: 이 약과 아스테마졸의 병용은 아스테마졸의 청소율을 감소시킬 수 있습니다. 아스테마졸의 혈장농도 의 증가는 QT연장 및 드물게 torsades de pointes를 일으킬 수 있습니다. 이 약과 아스테마졸을 병용투여하지 않습니다.

-피모지드: in vivo 실험은 실시되지 않았으나, 이 약과 피모지드의 병용투여가 피모지드의 대사역제를 유 발시킬 수 있습니다. 중/높은 피모지드 혈장농도는 QT연장 및 드물게 torsades de pointes를 일으킬 수 있습니다. 이 약과 피모지드는 병용투여하지 않습니다.

-퀴니딘: in vivo 및 in vitro 실험은 실시되지 않았으나, 이 약과 퀴니딘의 병용투여는 퀴니딘의 대사역제를 유발시킬 수 있습니다. 퀴니딘의 투여는 QT 연장과 드물게 torsades de pointes의 발생과 관련 있었습니. 이 약과 퀴니딘 은 병용투여하지 않습니다.

-아미레트로이신: 이 약과 아미레트로이신의 병용은 심독성QT간격 연장, torsades de pointes 및 그에 따른 급성 심정지 위험 증가시킬 가능성이 있습니다. 이 약과 아미레트로이신은 병용투여하지 않습니다.

이 약과 다음 약물을 병용투여 시 신중투여 및 용량조절이 고려됩니다.

1) 다른 약물이 플루코나졸에 미치는 영향

-히드로콜로코아티드: 건강한 자원을 대상으로 한 약물동력학적 상호작용시험에서 이 약과 다회용량의 히드 로콜로코아티드를 병용투여 시, 이 약의 혈장 농도가 40%까지 상승하였습니다. 이 정도 수준의 영향으로, 노약 자를 병용하는 환자에서 이 약의 투여량 조절은 필요하지 않습니다.

-리파미딘: 이 약과 리파미딘을 병용투여 시 이 약의 AUC가 25% 감소하고 반감기가 20% 짧아졌습니다. 그러 로 리파미딘과 병용 시 이 약의 용량을 고려해야 합니다.

2 플루코나졸이 다른 약물에 미치는 영향

이 약은 강력한 CYP2C9억제제 및 중등도의 CYP3A4억제제입니다. 아래 언급한 관찰되오 입증된 상호작용뿐만 이 나리, 이 약을 병용투여 시 CYP2C9와 CYP3A4에 의하여 대사되는 다른 약물의 혈장 농도가 증가되는 위험성이 있습니다. 따라서 아래 약물들과 병용 시 신중함이 요되며, 환자를 주의하여 모니터링 해야 합니다. 이 약의 긴 반 감기 때문에 치료 중단 후에다 플루코나졸의 혈중농도는 4-6일간 지속 됩니다.

-알벤다졸: 이 약과 알벤다졸을 병용투여 한 시험에서 알벤다졸의 반감기가 증가 및 청소율과 분포용적의 감소가 관 찰되었습니다. 이 같은 작용의 가능성은 이 약의 CYP3A4억제에 있습니다. 알벤다졸의 용량조절이 필요할 수 있 습니다.

-아미트라프틸린, 노르트리프틸린: 이 약은 아미트라프틸린과 노르트리프틸린의 효율을 증가시킵니다. 이 약과 병 용치료를 시작 시점 및 일주일 후, 노르트리프틸린5-아미트라프틸린이 축적될 수 있습니다. 필요 시 아미트라프 틸린노르트리프틸린의 용량이 조절되어야 합니다.

-암포테리신B: 감염치료의 정상 미루스와 연하여 억제된 미루스를 대상으로 이 약과 암포테리신B를 동시 투여했 을 때 다음과 같은 결과를 보였습니다. C. albican에 의한 전신감염에서는 항진균효과가 약간 더 관찰되었음. Cryptococcus neoformans에 의한 두개내감염에서는 약물상호작용이 관찰되지 않았음. A. fumigatus에 의한 전신 감염증에서의 두 약물의 결합작용, 이 시험에서 얻어진 결과의 임상적의 반증가는 알려진 바 없습니다.

-항응고제: 건강한 남자를 대상으로 한 약물상호작용시험에서 이 약은 와르파린 투여 후 프로트롬빈시간(PT)2%을 증가시켰습니다. 시판 후 조사형성에 다른 이물게 약물과 마찬가지로 이 약과 와르파린을 동시에 병용투여 시 프로트롬빈시간 연장으로 인한 출혈경향성, 뇌, 위장관 출혈, 혈뇨, 혈변이 보고되었습니다. 쿠민제 항응고 제를 투여 받는 환자에서서 프로트롬빈시간을 주의하여 모니터링 해야 합니다. 와르파린의 용량조절이 필요할 수 있습니다.

-아지트로마이신수화물: 18명의 건강한 자원을 대상으로 한 공개, 무작위, 3회용 교차시험에서 이 약800mg 단 회 경구투여의 약동학에 대한 아지트로마이신수화물(1200mg 단회 경구투여의 영향 범위 이하)과 아지트로마이신 수화물의 약동학에 대한 이 약의 영향이 평가되었습니다. 이 약과 아지트로마이신수화물 사이에 유의한 약동학적 상호작용은 없었습니다.

-벤조다이제핀계 약물소효성: 마취술중 투여 후, 이 약으로 인해 마디졸람의 농도와 정신운동학적 효과가 상당히 증가되었습니다. 이러한 효과는 이 약의 주사제보다 경구제에서 더 두드러졌습니다. 이 약과 벤조다이제핀계 약물의 병용이 필요 시 벤조다이제핀계 약물의 용량을 고려해야 하며, 환자를 적절히 모니터링해야 합니다. 이 약은 트 리아졸람의 대사를 저해하기 때문에 트리아졸람단회투여의 AUC를 약 50% 증가시키고 Cmax는 20-32%, 반감 기는 25-60% 증가시킵니다. 트리아졸람의 용량조절이 필요할 수 있습니다.

-카르바마제핀: 이 약은 카르바마제핀의 대사를 저해하며 카르바마제핀 혈장농도가 30% 증가됨이 관찰되었습니 다. 카르바마제핀 독성이 발생할 위험이 있습니다. 농도 측정결과에 따라 카르바마제핀의 용량조절이 필요할 수 있습니다.

-칼슘채널차단제: 특정 칼슘채널차단제니페디딘, 이소라디딘, 암로디핀, 베라파민, 플레타딘은 CYP3A4에 의해 대사 됩니다. 이 약은 칼슘채널차단제의 전신 노출을 증가시킬 가능성이 있습니다. 이상반응에 대해 빈번한 모니 터링이 권장됩니다.

-세페록시브: 이 약 1일 200mg과 세페록시브(200mg) 병용 치료 시, 세페록시브의 Cmax와 AUC는 각각 68%, 134% 증가하였습니다. 이 약과 병용 시 세페록시브의 투여는 잘분용량으로 줄이는 것이 필요할 수 있습니다.

-시클로스포린: 이 약은 시클로스포린의 AUC와 농도를 상당히 증가시킵니다. 시클로스포린 농도에 따라, 시클로 스포린 감염에 의해 이 약의 병용용량 수 있습니다.

-시클로포스파미드: 이 약과 시클로포스파미드의 병용요법 시 혈청 빌리루빈과 혈청 크레아티닌의 증가가 나타났 습니다. 혈청 빌리루빈 및 혈청 크레아티닌 상승의 위험성을 신중히 고려했을 때, 이 약과 병용할 수 있습니다.

-펜타닐: 이 약과 펜타닐의 상호작용 가능성이 있는 차등적인 사례 한 건이 보고되었습니다. 이것은 펜타닐 중독으 로 인한 사망으로 판단되었습니다. 더욱이 12명의 건강한 자원자를 대상으로 한 무작위, 교차시험에서 이 약이 펜 타닐 제거(elimination)를 상당히 지연시켰을 보였습니다. 펜타닐 농도 상승은 호흡 억제를 일으킬 수 있습니다.

-할로판토린: 이 약은 CYP3A4에 대한 억제작용 때문에 할로판토린의 혈장농도를 증가시킬 수 있습니다.

-HMG-CoA환원효소억제제: 이 약을 CYP2C9에 의해 대사에: 플루바스타틴) 또는 CYP3A4에 의해 대사에: 이토 크르스타틴, 상소스타틴)는 HMG-CoA 환원효소억제제와 병용투여 시 근육병증 및 혈관근병증의 위험성이 증 가됩니다. 병용요법이 필요한 경우 환자의 근육병증 및 혈관근병증 증상을 관찰해야 하며, 크레아티닌 카이제 (creatinine kinase)를 모니터링 해야 합니다. 근육병증/혈관근병증에 진단, 의심되거나 크레아티닌 카이제의 현 지적인 증가가 관찰된다면 HMG-CoA 환원효소억제제 투여를 중단해야 합니다.

-로사스타트: 이 약은 치료기간 동안, 로사스타틴이 인자오덴탈(수용체)합형질의 대부분을 담당하는 활성대사제(3-31 74로 대사는)는 것을 방해합니다. 환자들은 계속해서 합일을 모니터링해야 합니다.

-메사토: 이 약은 메사토의 혈장농도를 증가시킬 수 있습니다. 메사토의 용량조절이 필요할 수 있습니다.

-비스테로이드 항염증제(NSAIDs): 플루부스타틴은 단독 투여에 비해 이 약과 병용투여 시 플루부프로피의 Cmax와 AUC가 각각 23%, 81% 증가하였습니다. 이와 유사하게 라세미 이부프로펜(400mg)단회투여에 비해 이 약과 병용 시 약물학적 활성 이성체(1S+3R)이부프로펜의 Cmax와 AUC가 각각 15%, 62% 증가하였습니다.

특별히 언급된 바는 없지만, 이 약은 CYP2C9에 의해 대사는 다른 NSAIDs에: 나프록센, 네록산, 멜록시캄, 디클로페낙의 전신 노출을 증가시킬 가능성이 있습니다. 이상반응과 NSAIDs관련 독성에 대해 빈번한 모니터링 이 권장됩니다. NSAIDs의 용량조절이 필요할 수 있습니다.

-경구용 피임제: 다회용량 플루코나졸과 경구용 피임약과 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 다회용량의 플루코나졸 투여는 경구용 피임제의 효능에 영향을 끼치지 않는 것으로 보입니다.

-페니토인: 이 약은 페니토인의 간대사를 저해합니다. 이 약과 병용투여 시 페니토인 독성을 피하기 위해 페니토인 의 혈장농도를 모니터링 해야 합니다.

-프레드니솔론: 프레드니솔론을 투여 받던 간신편 환자에서서 이 약을 3개월간 치료 후 중단 시, 급성 부신피질 기 능저하가 발생했다는 사례가 보고되었습니다. 이 약의 중단에 의해 CYP3A4의 활성상성이 약되어 프레드니솔 론의 대사가 증가되어있기 때문에일 것으로 예상됩니다. 이 약과 프레드니솔론을 장기간 투여 받은 환자는 이 약의 중 단 시 부신피질 기능하에 대해 신중히 모니터링 되어야 합니다.

-리파부틴: 이 약과 리파부틴 병용 시 리파부틴의 혈청 농도가 80%까지 증가한다는 상호작용 보고가 있었습니다. 이 약과 리파부틴을 병용한 환자에서서 포도당량이 보고되었습니다. 이 약과 리파부틴을 병용 시 환자를 신중히 모니터링 해야 합니다.

-사쿠나버: 이 약은 P-glycoprotein 저해 및 CYP3A4에 의한 사쿠나버 간대사 저해에 의해 사쿠나버의 AUC와 Cmax를 각각 약 50%, 약 55% 증가시키며 사쿠나버의 청소율을 약 50% 감소시킵니다. 사쿠나버의 용량조절이 필요할 수 있습니다.

-시클리루스: 이 약은 이미다 CYP3A4와 P-glycoprotein을 통한 시클리루스의 대사를 저해하므로서 시클리루스의 혈장농도를 증가시킵니다. 효과/농도 측정에 따라 시클리루스의 용량조절을 고려하여 이 약과 병용할 수 있습니다.

-설포닐요소제: 건강한 자원자에 대해 이 약과 병용투여 시 설포닐요소제 약물예: 클로르포피마드, 글리벤크라미 드, 글리피피드, 톨루마이드)의 혈장농도가 연동해 보였습니다. 이 약과 설포닐요소제 약물 병용투여기간 동안 혈당에 대해 빈번한 모니터링과 설포닐요소제 약물의 적절한 용량이 권장됩니다.

-티크롤리루스: 이 약은 정에서 CYP3A4에 의한 티크롤리루스의 대사를 저해시킴으로서 경구 투여된 티크롤리루 스의 혈장농도를 약까지 증가시킵니다. 티크롤리루스를 정맥 내로 투여했을 때에는 유의한 약동학적 변화가 관 찰되지 않았습니다. 증가된 티크롤리루스의 농도는 신독성과 연관이 있습니다. 티크롤리루스의 농도에 따라 경구 로 투여되는 티크롤리루스의 용량을 감소시켜야 합니다.

-테오필린: 위약 대조 상호작용 시험에서 이 약 200mg를 14일 동안 투여 시 테오필린의 평균혈청농도율이 18% 감소하였습니다. 고용량의 테오필린을 투여 받거나 고용량의 독성발생 위험이 증가된 환자들은 이 약을 투여 하 는 동안 테오필린독성의 징후를 관찰해야 하며, 만약 증상 징후가 나타날 시에 치료방안은 적절히 수정되어야합 니다.

-vinc아알코올드게 약물: 연구된 바가 없으나, 이 약의 CYP3A4억제 기능성에기인하여 이 약은 vinca 알칼로이드 게 약물예: 빈크리스틴, 빈블라스틴)의 혈장농도 상승과 신독성을 일으킬 수 있습니다.

-비타민 A: 이 약과 모든 transretinoic acid(비타민 A)의 산성형질의 병용투여를 받는 환자들로부터 보고된 사례에 따르면 중추신경계(CNS)와 관련한 의외지 않았던 임상현상으로서 가장 뇌종양이 나타났으며, 그것은 이 약의 치료 중단 후에 사라졌습니다. 이 약과의 병용이 중추신경계 관련 이상반응이 있음을명상하십시오. 치료 중단: 이 약이 경구용 지도부딘의 청소율을 약 45% 감소시킴에 따라 지도부딘의 Cmax와 AUC를 각각 84%, 74% 증가시킵니다. 지도부딘의 반감기는 이 약의 병용 후에 약 128%까지 연장됩니다. 이 약과 지도부딘을 병 용투여 받는 환자들은 지도부딘 관련 이상반응 발생에 대해 모니터링되어야 합니다. 지도부딘의 용량이 고려될 수 있습니다.

-내전성스테로이드: 이 약 1일 50mg 투여는 여성의 내전성 스테로이드 농도에 영향을 주지 않았습니다. 1일 200-400mg 투여는 건강한 남성 자원자의 부신피질 자극 호르몬 자극기능이나 내전성 스테로이드 농도에 영향을 주 지 않았습니다.

-보리코나졸(CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 저해제): 이 약의 경구용 제제치핵날 400mg 투여 후, 4일 동안 24시 간마다 200mg 투여와 병용 보리코나졸치핵날 12시간마다 400mg 투여 후, 25일 동안 12시간마다 200mg 투여을 6명의 건강한 남성 피험자에게 병용투여 시 보리코나졸의Cmax와 AUC는 각각 평균적으로 57%(60% C₂₀, 107%), 79%(90% C₂₀, 129%) 증가했습니다. 이 예이 이러한 6명의 건강한 남성 피험자를 포함한 임상시험에서 보리코나졸과 플루코나졸의 투여량 감소 그리고그리고 투여량도 감소는 투여량도 감소는 없었거나 감소시키 지 못했습니다. 이 약과 보리코나졸의 병용투여는 어떠한 용량에서도 권장되지 않습니다.

-상호작용시험은 이 약의 경구제와 음식, 사제탄닌, 제제제, 글루시타에 대한 전신파사신요법과의 병용 시 임상적으 로 유의할만한 이 약의 흡수장애가 확인되지 않았음을 보였습니다.

-차량의 이는 이 약과 상호작용시험이 수행되지 않은 다른 약물들에 대해서도 상호작용이 일어날 수 있음을 인지하여 야 합니다.

6. 일부 및 수유부에 대한 투여

임부

임신 첫 3개월(1sttrimester)에 플루코나졸 200mg 이하 용량(단회 또는 빈복투여)으로 치료받은 임신부 수백명의 자료 에 의하면, 이 약으로 인해 태아에게 바람직하지 않은 영향은 없었습니다. 콕스다요테이션전공부에 대해 3개월 또는 그 이상의 기간 동안 고용량의 플루코나졸(1일 400-800mg)을 투여 받은 임 신부의 경우, 양에서 다발성 선천성 기형이 보고되었습니다. 플루코나졸의 사용과 이러한 부작용 발생 사이의 상관관계는 명확하지 않습니 다. 동물에서는 모체에 독성이 나타날 정 도의 고용량이나 태자에 대한 부작용이 확인되었습니다. 5mg/kg 또는 10mg/kg의 용량은 태자에 영향을 끼치지 않 았습니다. 25mg/kg, 50mg/kg 및 그 이상의 용량에서 태아의 해부학적인 변화(과잉능률, 신장확장 증가 및 골화 지 연)이 관찰되었습니다. 80mg/kg(사람 권장용량의 약 20-60배) - 320mg/kg의 용량범위에서 태트의 배자치사 (embryofetality)가 증가하였으며 파형능률, 구개열, 비정상적인 두개안면부 골화를 포함한 태아의 기형이 있었습니다. 이러한 영향들은 랫드에서의 에스트로겐 합성 억제 시 동일하게 나타나며, 임신 기간발생, 분만 사는 에스트로겐 농 도가 낮아짐으로 인한 0미 일러져 있는 결과 때문일 수 있습니다. 발표된 몇몇의 증례보고는 임신 첫 3개월(1sttrimester)의 모든 또는 대부분의 기간 동안 고용량의 플루코나졸(1일 400-800 mg)을 투여 받은 임신부의 양에서 두드러지고 드문 형태의 출생 결함(h defects)이 나타남을 기술하고 있습니다. 이러한 양에서 발견되는 특징은 다음을 포함합니다.)* 납작머리증, 비정상적 얼굴, 비정상적 머리덮개뼈 발달, 구개열, 태아부 thermalformal, 잃은 갈비뼈, 간배, 관절결손증, 선천적 심장질환

임부에 대한 이 약의 투여는 피해야 합니다.

수유부

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

7. 소아에 대한 투여

생후 6개월 미만의 양에 대해 이 약의 안전성, 유효성은 확립되지 않았습니다. 그러나 일부 소수(생후 1일부터 6개 월까지의 3명의 양)에서 이 약이 안전하게 사용되었다는 자료가 있으므로, 이 약의 투여가 꼭 필요하다면 판단되는 경우에만 투여합니다.

8. 운전과 기계 조작 능력에 미치는 영향

운전 및 기계 조작 시 때때로 현기증 및 발작성 일어날 수 있으므로 주의해야 합니다.

9. 광량투여시의 처리

1) 이 약을 광량복용 시 환자, 편집적 행동이 나타났다는 보고가 있었습니다. 2) 광량투여 시 대증요법으로 시자지오범 및 위약까지 적용할 수 있습니다. 3) 이 약은 대부분 소변으로 배설되므로 소변량을 증가시키면 이 약의 배설물이 증가할 것입니다. 3시간동안 혈액투석 을 하면 혈장농도가 거의 50%정도 감소됩니다.

저장방법:

기밀용기: 실온(1~30℃)보관

포장단위: 30캡슐, 10캡슐

※ 이 약물을 복용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고, 첨부문서를 이 약물과 함께 보관하여야 합니다.	
※ 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.	
※ 사용기간이 지난의 약물을 사용하지 않도록 합니다.	
※ 이 첨부문서 최초 작성일자(2013년 03월 25일) 이후 변경된 내용은 "이더드레(edrugs.meds.go.kr)"에서 확인 할수 있습니다.	
※ 제품 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드며, 재정정제 사용기간은 "소자지회해소규정" 의거 소비자정당한 피해는 보상하여 드립니다.	

제 조 자: 대한뉴림(주) / 경기도 화성시 함남읍 제곡동단1길 66

제조의뢰 판 매 원:	KOMP퍼제이엔씨 WITHS+ WITHE PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tel. 02-3486-7474
----------------	--

개정년월일: 2013년 10월 28일
5410200-V-001