

루코에스캡슐

(플루코나졸)

LCS 2016.07.04-00

루코에스캡슐

(플루코나졸)

【원료약품의 분량】 1캡슐 중
 플루코나졸(USP) 50mg
 첨가제(타르색소) : 적색 3호, 청색 1호
 동물유래성분 : 유당수화물 (소, 우유)

【성상】 백색분말이 충전된 상부 청색, 하부 백색의 경질캡슐제

【전 · 이】

1. 급성 또는 재발성 질환이다
2. 면역기능이 정상인 환자 및 면역기능저하 환자(조기 인두, 식도, 비침습성 기관지 폐렴염과 칸디다증, 파파청 및 만성위축성 구강칸디다증)(의치로 인한 구강내 통풍증)을 포함한 점막 칸디다증
3. 칸디다증, 침습성 칸디다증 및 그 외의 다른 침습성 칸디다감염증(폐막, 심막, 패, 뇌농양)에 증상을 포함한 전신 칸디다증
4. 면역기능이 정상인 환자 및 면역기능저하 환자(에이즈(AIDS), 장기이식 환자 등) 그 밖의 다른 면역억제요법을 받는 환자 등의 크립토코쿠스 수막염 및 패, 피부 등 신체 다른 부위의 크립토코쿠스 감염
5. AIDS 환자의 크립토코쿠스증의 재발을 방지하기 위한 유지요법으로 인해 세포독성화학요법이나 방사선요법, 글루코스테로이드에 의한 후유증으로 인해 전신감염의 위험이 있는 면역기능저하 환자의 진균감염증 예방
6. 손·발톱진균증, 주부(중부)진균증, 체부백선, 완선(발백선), 아루리가 및 피부파반드 질환을 포함한 피부진균 감염증

【용법·용량】

악물투여경로는 환자의 임상상태에 따라 결정한다.
경구제제의 흡수는 빠르고 거의 완전하게 흡수되므로, 경구제제(캡슐, 건조시럽)와 주사제제의 투여량은 같다.

- 질킨다킨다증: 플루루노아놀로서 150mg 2회 경구투여
2. 점막 칸디다증
- 1) 구강 인두 칸디다증: 이 약으로서 보통 1일 1회 500mg을 7-14일간 투여하며 위생에 따라 연장 투여할 수 있다.
 - 2) 만성 위관성 구강칸디다증(진주로 인한 구강 내 통증): 이 약으로서 보통 1일 1회 500mg을 14일간 투여하며 약제의 국소 소독을 병행해야 한다.
 - 3) 기타 점막 칸디다증(피부 칸디다증을 제외한 식도칸디다증, 비참습성 기관지 폐렴증, 칸디다노증, 좌파 점막 칸디다증 등): 이 약으로서 보통 1일 1회 500mg을 14-30일간 투여하여 난치성 점막 칸디다증의 경우에는 1일 1000mg으로 증강할 수 있다.
3. 칸디다혈증, 파생성 칸디다증 및 그 외의 감염성 칸디다 감염증(목막, 신내막, 폐, 비뇨기 등)을 포함한 전신칸디다증: 이 약으로서 보통 첫날 400mg을 1회 투여하고 다음날부터 1일 1회 200mg을 투여하며, 환자의 병상 변화에 따라 1400mg까지 증강할 수 있다. 투여기간은 임상적 반응 및 의학적 판단에 따라 결정한다.
4. 크립토кок스 수막염 및 다른 부위의 크립토кок스증: 이 약으로서 보통 첫날 400mg을 1회 투여하고 다음날부터 1일 1회 200 ~ 400mg을 투여한다. 치료 기간은 임상반응 및 진균학의 반응에 의해 결정되나 보통 최소한 6 ~ 8주간 투여해야 한다.
5. AIDS 환자의 칸디다크로수스 수막염 재발 방지를 위해서는 환자가 기초 치료를 모두 받은 후 이 약으로서 1일 1회씩 최소한 1000mg을 7주간 투여한다.
6. 세포독성 약물요법이나 방사선요법, 혈우암 치료에 의한 호중구 감소증으로 인해 전신 감염증의 위험이 있는 면역억제 환자의 전신 감염증 예방: 환자의 전신 감염증에 걸릴 위험정도에 따라 이 약으로서 1일 50 ~ 400mg을 투여하여도 한다. 전신성 전신 감염증의 위험이 매우 높은 환자, 즉 골수수집의 경우와 같이 호중구 감소증이 심하거나 호중구 감소증 기간이 길 것으로 예상되는 환자에게는 1일 400mg을 권정한다. 이러한 환자에게는 호중구 감소증이 사지되고 예상되는 5-6일전부터 400mg을 투여하여야 하며 호중구가 1,000 cells/mm³이상으로 증가된 후에도 1일 500mg을 계속 400mg을 투여하여야 한다.
- 수. 발열성 칸디다증은 1주 1회 150 mg 투여하며, 투여기간은 수, 발열이 다시 지랄 때까지 (감염되지 않은 새로운 수, 발열이 지랄 때까지) 6-12주까지, 새로운 손톱이 자라는데 개연되는 기간은 보통 3-6개월, 발열의 경우 6-12개월 정도 걸리며 성형성으로 개연되는 연령에 따라 수를 수 있다. 장기간 투여로 생균증으로 치료한 후, 때때로 수, 발열이 부분만 치료 있는 경우도 있다. 무증(생균증), 체내배출, 안내(생균), 비수분성 증상을 포함한 피부 전신감염증: 이 약으로서 보통 1일 1회 50 mg 또는 1주 1회 150mg을 2-4주간 투여한다. 그러나 무증의 경우 정맥에 따라 6주간 투여가 필요할 수도 있다. 어류에서는 1일 1회 50mg을 2-4주간 투여한다.

소아 성인용량에 근거한 소아용량은 일반적으로 다음과 같은 기준을 적용하며, 최대 400mg 을 초과하지 않는다.

성인용량	소아용량
100 mg	3 mg/kg
200 mg	6 mg/kg
400 mg	12 mg/kg

단, 생후 6개월 미만의 영아에 대한 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다(사용상의 주의사항 참조).

- 구강 인두 투여증군 - 이 약으로 첫날 체중 6mg/kg 를 투여하고, 다음날부터 1일 1회 체중 3mg/kg 를 투여한다. 재발방지를 위해 최소 2주간 투여해야 한다.
 2. 식도 칸디다증 - 이 약으로 첫날 체중 6mg/일 이며, 다음날부터는 1일 1회 체중 3mg/kg 를 투여한다. 환자의 반응에 따라 1일 12mg 까지 증량할 수 있다. 최소 3주간, 증상 소실 후 적어도 2주간 투여한다.
 3. 칸디다증, 파충상 등을 유발 할 수 있는 다른 칸디다증 - 1일 체중 6mg/kg 를 12시간에 걸쳐 투여한다. 투여기간은 임상적 반응 및 의학적 판단에 따라 결정한다.
 4. 크립토кок스 수막염 - 이 약으로 첫날 체중 6mg/kg 를 투여하고, 다음날부터 1일 1회 체중 6mg/kg 를 투여한다. 환자의 반응에 따라 1일 체중 12mg/kg 으로 증량할 수 있다. 치료기간은 뇌척수액 배양 음성 소견이 나올 때까지 투여한다.
 5. AIDS환자의 크립토кок스 수막염의 재발방지를 위해서는 환자가 기초치료를 모두 받은 후 1일 1회 체중 6mg/kg 를 투여한다.
 6. 신장에 소량의 신장에 정도에 따라 신장 신장에 환자의 동일한 기준으로 투여 간격을 늘리고 용량을 줄여야 한다. 10mg/일 의 용량을 투여할 때는 정확한 양을 맞추기 위해 환자의 임상적 상태에 따라 시험제제를 경구투여하거나, 주사제를 정맥주사 하여야 한다.
- 고령자**
신기능이 정상인 경우에는 보통 성인 용량을 투여하며 신장장애가 있을 때에는(크레아티닌 청소율 40 ml/min/1.73m^2) 투여용량을 줄이거나 투여간격을 늘려야 한다.
- 신장에 환자**
이 약은 변화되지 않은 채 주로 소변을 통해 배설된다. 한번만 투여하는 경우에는 약용장치가 필요 없으나 여러 번 투여해야 하는 경우에는 투여할때마다 상용 용량을 투여하고 다음날부터는 다음과 같이 용량을 조절해야 한다.

크레아티닌 청소율(ml/min)	권장되는 투여용량
> 50	상용량의 100 %
< 50 (투석하지 않음)	상용량의 50%
정기적인 투석 환자	각 투석 후에 상용량의 100%

정기적인 투석을 받는 환자의 경우 각 투석 후에 상용량의 100%를 투여해야 한다. 투석을 하지 않는 날에는 크레아티닌 청소율에 따라 감량하여 투여해야 한다.

크레이타인 침소율(ml/min)	권장되는 투여용량
> 50 < 50 (투석하지 않음) 정기적인 투석환자	상용량의 100 % 상용량의 50% 각 투석 후에 상용량의 100%

음식의 환자사찰]
 다음을 주의해서 투여하지 말 것

- 1) 약 및 다른 부형제, 다른 아홉개 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 3) 다음의 약을 투여하고 있는 환자:
 - 다환용량산소화작용시험결과는 근거하여, 이 약을 1일 당 400mg 또는 그 이상 용량을 반복 투여 받고 있는 환자에게 테트라사이클의 병용
 - QT 간격 연장 시하는 약물 및 CYP3A4에 의해 대사되는 시사프라이드, 이스타메트, 에리트로마이신, 피모전, 퀴나딘과의 병용
 - 에레그타트, 테트라도메타이드
- 4) 이 약은 유당분해 효소인 락타아제 결핍증(galactose intolerance), 락포 유당분해소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제에 있는 환자에서 투여하면 안 된다.(유당불내제에 한함)

- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
- 1) 약물과민반응의 병력이 있는 환자
 - 2) 신장에 환자
 - 3) 간장에 환자(간기능이 악화될 수 있다.)
 - 4) 심장질환 또는 전해질이상 등 부정맥의 가능성이 있는 환자(Torsades de Pointes를 포함한 심실빈맥, QT연장, 심실세동, 방실차단, 서맥 등이 나타날 수 있다.)
 - 5) 다음의 약을 투여받고 있는 환자:
 - 이 약과 1일 400mg 미만 용량의 테르페나딘 병용투여 받는 환자는 신중히 모니터링 되어야 한다.
 - 할로페란딘
 - 6) 이 약은 강력한 CYP2C9와 CYP2C19의 억제제이며, 중증도의 CYP3A4의 억제제이다. 따라서 CYP2C9, CYP2C19와 CYP3A4를 통해서 대사되는 좁은 치료여역의 가진 약들과 병용 시 환자들을 위해 모니터링 해야 한다.

이상반응	신체계	빈도	이상반응
이 약은 일반적으로 내약성이 좋다.			
이 약과 대조약물을 투여하는 임상시험 동안, 특히 AIDS, 암과 같이 중대한 기저 질환을 가진 일부 환자들에서 신장 및 혈액학적 기능시험 결과변화와 간기능에 관찰되었으나, 임상적 유의성과 치료외의 인과관계는 확신하지 않다.			
이 약의 치료기간 동안 아래와 같은 빈도로 다음과 같은 이상반응이 관찰 및 보고되었다: 매우 흔하게 보고된($\geq 1/10$), 흔하게 보고된($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게 보고된($\geq 1/1000 \sim < 1/100$), 드물게 보고된($\geq 1/10000 \sim < 1/1000$), 매우 드물게 보고된($< 1/10000$)			
	신체계	빈도	이상반응
혈액 및 림프계 이상	드물게		무과립구증, 백혈구감소증 호중구감소증, 저혈소판증
면역계 이상	드물게		이차림프삭소, 혈관부종
대사 및 영양계 이상	드물게		고산성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저칼륨혈증
정신계 이상	흔하지 않게		불면증, 졸림
	흔하게		두통
신경계 이상	흔하지 않게		발작, 현기증, 감각이상, 미각이상
	드물게		떨림
청각 및 미로 이상	흔하지 않게		어지럼
심장계 이상	드물게		Torsade de pointes, QT연장
위장관계 이상	흔하게		복통, 설사, 오심, 구토
	흔하지 않게		소화불량, 고창, 입안건조
	흔하게		ALT(Alanine aminotransferase) 증가, AST(Aspartate aminotransferase) 증가, 혈중alkaline phosphatase 증가
간·담도계 이상 이상	흔하지 않게		담즙유출, 황달, 빌리루빈 증가
	드물게		간독성(드물게 치명적 경우 포함), 간부전, 간세포괴사, 간염, 간세포괴사
	흔하게		발진
	흔하지 않게		가려움, 두드러기, ผื่น, 피부부종, 약물발진
피부 및 피하조직 이상	드물게		중증성 표피 괴사증候, 스티븐스-존슨 증후군, 급성 범발성 발진성 농포증, 말열피부부종, 열갈부종, 탈모
근골격계, 결합조직 및 뼈이상	흔하지 않게		근육통
전신 이상 및 투여 부위 상태	흔하지 않게		피로, 권태, 무력증, 발열

소아환자
소아임상시험에서 기록된 이상반응 및 실험실검사수치 이상(laboratory abnormalities)의 패턴과 빈도는 성인에게서 보여진 바와 유사하다.

- 1) 특히 AIDS와 임과 같은 중증 기저질환에는 일부 환자에서 이 약의 투여 기간 중 혈압학, 간장, 신장, 그와 생화학적 기능검사로서 이상이 관찰되었으나 그 임상적인 중요성에 이 약과의 관련성에 대해서는 확인되지 않았다.
- 2) 매우 드물게 이 약을 수송체로 복용한 적이 있는 중증 기저질환을 가진 환자의 부종에서 간헐적으로 관찰되었. 임 환자들로는 간 기능상을 유발할 수 있는 질병을 가지고 있을 때나 간독성을 유발할 수 있는 잠재적인 가능성을 가진 여러 약물을 병용하고 있었지만 이 약과의 관련성은 배제할 수 없으므로, 치료 중 이들 약물의 간혹으로 의미있게 증가할 경우에는 이 약 투여에 따른 위험성과 유익성을 잘 평가해야 한다.
- 3) AIDS 환자는 많은 약물에서 종종 피부반응을 일으키기 쉽다. 이 약과 심한 피부발달에 관련이 있다고 알려진 다른 약물들 복합 투여한 결과로서 AIDS 환자에서 그러한 피부반응의 증가가 확인되었다.
- 4) 신장에 환자에게 투여할 경우 투여 후 2시간 이내로 크레아티닌 청소율을 측정하여, 투여량과 투여기간을 조절하는 등 주의한다.
- 5) 이 약 투여 전에 혈액검사, 신기능검사, 간기능검사, 혈중 전해질검사 등을 실시하는 것을 권장한다.

상호작용

(1) 시아프라이딘을 약 200mg 씩 1일 1회 투여하고 시아프라이딘(20mg 씩 1일 4회) 병용투여한 환자에서 임상시험 시아프라이딘의 혈당농도 증가 및 QTc 간격 연장이 나타났다. 따라서 이 약과 시아프라이딘을 병용투여하지 않는다.

(2) 테르페나딘: 테르페나딘과 함께 병용투여 환자에서 투여 받는 환자에게서 QTc간격 연장에 따르는 중증 심부정맥이 발생되었으므로, 약물상호작용시험이 수행되었다. 이 약을 1일 200mg 투여 한 시험은 QTc 간격 연장을 입증하지 못했다. 또 다른 시험이 1일 400mg, 1일 800mg 투여은 테르페나딘을 병용 시 이 약 1일 400mg 또는 그 이상 용량의 투여가 테르페나딘의 혈당 농도를 상당히 증가시켰음을 보였다. 이 약 400mg 또는 그 이상의 용량과 테르페나딘을 병용투여하지 않는다.

- (3) 아스테미즐: 이 약과 아스테미즐의 병용은 아스테미즐의 청각유실을 감소시킬 수 있다. 아스테미즐의 혈장농도의 증가는 QT연장 및 드물게 Torsade de Pointes를 일으킬 수 있다. 이 약과 아스테미즐을 병용투여하지 않는다.
- (4) 피모자: in vivo 및 in vitro 실험은 실시되지 않았다. 이 약과 피모자의 병용투여가 피모자의 대사이해를 유발시킬 수 있다. 증진된 피모지 혈장농도는 QT연장 및 드물게 Torsades de Pointes를 일으킬 수 있다. 이 약과 피모지는 병용투여하지 않는다.
- (5) 퀴닌: in vivo 및 in vitro 실험은 실시되지 않았다. 이 약과 퀴닌의 병용투여는 퀴닌의 대사이해를 유발시킬 수 있다. 퀴닌의 투여는 QT 연장과 드물게 Torsades de Pointes의 발생과 관련 있었다. 이 약과 퀴닌은 병용투여하지 않는다.
- (6) 에르트로마이신: 이 약과 에르트로마이신의 병용은 심독성(QT간격 연장, Torsades de Pointes) 및 그에 따른 급성 심정지 위험을 증가시킬 가능성이 있다. 이 약과 에르트로마이신은 병용투여하지 않는다.

이 약과 다음 약물을 병용투여 시 신증투여 및 용량조절이 고려되어야 한다.

- 다른 악달이 플루코리나졸에 미치는 영향
- (1) 히드로콜로로이차에: 건강상 직접작용 대상으로 한 악달동형화적 상호작용 시험에서 이 악달과 다의용량의 히드로콜로로이차짓을 병용투여 시, 이 악달의 혈장 농도가 40%까지 상승하였다. 이 정도 수준의 영향으로, 이노제 병용하는 환자에서 악달의 투여량 조절은 필요 없다.
- (2) 리팜핀산: 이 악달과 리팜핀산을 병용투여 시 이 악달의 AUC가 25% 감소하고 반감기가 20% 짧아졌다. 그러므로 리팜핀산과 병용 시 이 악달의 증량을 고려해야 한다.

플루코나졸이 다른 약물에 미치는 영향

이 약은 강력한 CYP2C8과 CYP2C19의 억제제이며, 중증도의 CYP3A4의 억제자이다. 아래 언급한 관찰치/임증된 상호작용뿐만 아니라, 이 약을 병용하여 시 CYP2C9, CYP2C19과 CYP3A4에 의하여 대사되는 다른 약물의 혈장 농도가 증가되는 위험성이 있다. 따라서 아래 약물들과 병용 시 신중함이 요구되며, 환자를 주의하여 모니터링 해야 한다. 이 약의 긴 반감기 때문에 치료 중단 후에도 플루코나졸의 효소적효과로는 4-5일간 지속 된다.

- (4) 알렌달타: 이 약과 알테라마제핀 병용 투여 한 시험에서 알테라마제핀의 반감기 증가 및 청소율과 부수작용의 감소가 관찰되었다. 이 같은 작용의 기작은 증가 이 약의 CYP3A4억제에 있다. 알테라마제핀의 용량조절이 필요할 수 있다.
- (5) 이미트리프틴, 노르트리프틴: 이 약은 이미트리프틴과 노르트리프틴의 효력을 증가시킨다. 이 약과 병용치료 시작 시점 및 일주일 후, 5-노르트리프틴/5-이미트리프틴의 농도가 이미트리프틴에 비해 5배 이상 증가된다. 이미트리프틴/노르트리프틴의 용량이 조정되어야 한다.
- (6) 암포테리신 B: 암포테리신 B의 정상 마우스와 면역이 약화된 마우스를 대상으로 이 약과 암포테리신 B를 같이 투여했을 때 다음과 같은 결과를 보였다. *C. albicans*: 의한 전신감염에서 항진균작용이 약감다. 더 관찰되었음, *Cryptococcus neoformans*에 의한 두개내감염에서 악성종양 호작용이 관찰되지 않았음, *Aspergillus fumigatus*에 의한 전신감염에서 두 약의 길항작용. 이 시험에서 얻어진 결과의 임상적 유의성은 알라진다.
- (7) 항응고제: 건강한 남자들을 대상으로 한 악성종양작용시험에서 이 약과 피린 투여 후 노르트리프틴(12%)을 증가시켰다. 피린 후 조사정확도를 시 다른 이종제 악물과 마카지기로 이 약과 외과마비, 동시에 병용투여 시 노르트리프틴이나 정장으로 인한 출혈경향형, 코피, 등상관 출혈, 혈소, 혈변이 보고 되었다. 쿠마린계 항응고제를 투여 받는 환자에서 노르트리프틴을 주의하여 모니터링 해야 한다. 외과마비의 용량조절이 필요할 수 있다.
- (8) 아지트로마이신: 18명의 건강한 자원자를 대상으로 한 공개, 무작위, 3병항 교차시험에서 이 약(800mg) 단독 경구투여의 약동학에 대한 아지트로마이신(1200mg) 단독 경구투여의 영향 뿐 아니라 아지트로마이신의 약동학에 대한 이 약의 영향이 평가되었다. 이 약과 아지트로마이신 사이에 유의한 약동학적 상호작용은 없었다.
- (9) 벤조디아제핀계 약물(숙소산): 미다졸람 투여 후, 이 약으로 인해 미다졸람의 농도와 정돈은 독성학 효과와 상당히 유사하였다. 이러한 관측은 이 약의 주사제보다 경구제에서 더 두드러졌다. 이 약과 벤조디아제핀계 약물의 병용이 필요 시 벤조디아제핀계 약물의 감량을 고려해야 하며, 환자를 적절히 모니터링해야 한다. 이 약의 트리azol람의 대사를 저해하기 때문에 트리azol람(만회투여)의 AUC를 약 50% 증가시키고 Cmax는 20~32%, 반감기는 25~50% 증가시킨다. 트리azol람의 용량조절이 필요할 수 있다.
- (10) 카르바마제핀: 이 약은 카르바마제핀의 대사를 저해하며 카르바마제핀 혈장농도가 30% 증가됨이 관찰되었다. 카르바마제핀 독성시 발생될 위험이 있다. 농도 측정/회과에 따라 카르바마제핀의 용량조절이 필요할 수 있다.
- (11) 칼슘채널차단제: 특정 칼슘채널차단제(니페디핀, 이소라딘, 칼슘디핀, 베라파민, 페르다민)는 CYP3A4에 의해 대사 된다. 이 약은 칼슘채널차단제의 전신 노출을 증가시킬 가능성이 있다. 이상반응에 대해 일반적인 모니터링이 권장된다.
- (12) 세파록시드: 이 약(일일 200mg)과 세파록시드(200mg) 병용 치료 시, 세파록시드의 Cmax와 AUC는 각각 68%, 134% 증가되었다. 이 약과 병용 시 세파록시드의 투여는 절반량으로 줄이는 것이 필요할 수 있다.
- (13) 사이클로소포린: 이 약은 사이클로소포린의 AUC와 농도를 상당히 증가시킨다. 사이클로소포린 농도에 따라, 사이클로소포린 감량에 의해 이 약과 병용할 수 있다.
- (14) 사이클로소포린: 이 약과 사이클로소포린의 병용일 경우, 혈청 빌리루빈과 혈청 크레아티닌의 증가가 나타났다. 혈청 빌리루빈 및 혈청 크레아티닌 상승의 위험성을 신중히 고려해야 하며, 이 약과 병용할 수 있다.
- (15) 펜타닐: 이 약과 펜타닐의 상호작용 가능성이 있는 치명적인 사례 한 건이 보고되었다. 이것은 펜타닐 중독으로 인한 사망으로 판정되었다. 더하여 12 명의 건강한 자원자를 대상으로 한 무작위, 교차시험에서 이 약의 인체 제거(elimination)를 상당히 지연시킴을 보였다. 펜타닐 농도 상승은 호흡 억제를 일으킬 수 있다.
- (16) 할로판트란: 이 약은 CYP3A4에 대한 억제작용 때문에 할로판트란의 혈장농도를 증가시킬 수 있다.

- (4) HMG-CoA 환원효소소역제제: 이 약은 CYP2C9에 의해 대사(예: 플루비다졸) 또는 CYP3A4에 의해 대사(예: 아토르바스타틴, 시바스타틴)되는 HMG-CoA 환원효소억제제와 병용되어 시 근육병 및 혈중근농도의 위험성이 증가한다. 병용요법이 필요할 경우 환자의 근육병 및 혈중근농도를 중상을 관찰해야 하며, 크레아티닌 키나아제(creatinine kinase)를 모니터링 해야 한다. 근육병/혈중근농도가 risen, 약식피로, 환자를 모티니더 키아제의 현저한 증가가 관찰되면 HMG-CoA 환원효소억제제 투여를 중단해야 한다.
- (15) 대마초: 이 약은 치과기간 동안, 로자틴이 오피오이드나수용체길항작용의 대부분을 담당하는 황산다사타르(31 74)로 대치되는 것을 방해한다. 환자들은 계속해서 해마를 모니터링해야 한다.
- (16) 메사돈: 이 약은 대마초의 혈청농도를 증가시킬 수 있다. 메사돈의 용량조정이 필요할 수 있다.
- (17) 비스테로이드성 항염증제제(NSAIDs): 플루비프로펜 단독 투여에 비해 이 약과 병용되어 시 플루비프로펜의 Cmax와 AUC가 각각 23%, 81% 증가하였다. 이 유사제제 라세믹 이부프로펜(400mg)단독투여에 비해 이 약과 병용 시 약물학적 활성 이성체인 (S-)-이부프로펜의 Cmax와 AUC가 각각 15%, 82% 증가하였다. 특별히 연구된 바는 없지만, 이 약은 CYP2C9에 의해 대치되는 다른 NSAIDs(예: 나프록센, 도록시카, 밀룩시카, 디클로페낙)의 전신 노출을 증가시킬 가능성이 있다. 이상반응과 NSAIDs관련 독성에 대해 빈번한 모니터링이 권장된다. NSAIDs의 용량조정이 필요할 수 있다.
- (18) 경구용 피임제: 디호왕형 플루비다졸과 경구용 피임제와 병용에 관해 두 가지의 약학적 연구가 수행되었다. 이 약 1회 200mg 투여 시 ethinyl estradiol과 levonorgestrel에 AUC가 각각 40%, 24% 증가한 반면, 이 약 50mg을 투여한 연구에 있어서는 호르몬 수치에 관련 현 영향을 끼치지 않았다. 따라서 위의 용량과 같은 디호왕형의 플루비다졸 투여는 경구용 피임제의 효능에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.
- (19) 페티도인: 이 약은 페티도인의 간대사를 저해한다. 이 약과 병용되어 시 페티도인 독성을 피하기 위해 페티도인의 혈청농도를 모니터링 해야 한다.
- (20) 프레드니솔론: 프레드니솔론 투여 후 변인 환자에서 이 약을 3개월간 치료 후 중단 시, 급성 부신염 가능성에 발생해서 는 사례가 보고되었다. 이 약의 중단에 의해 CYP3A4의 활성성분이 약이되어 프레드니솔론의 대사가 억제되기 때문에일 것으로 예측된다. 이 약과 프레드니솔론을 장기간 투여 받은 환자는 이 약의 중단 시 부신피질 기능저하에 대해 신중히 모니터링 해야 한다.
- (21) 리부마프: 이 약과 리부마프 병용 시 리부마프의 혈청 농도가 80%까

지 증가한다는 상호작용 보고가 있었다. 이 약과 리파아제를 병용한 환자에서 포도당치가 보고되었다. 이 약과 리파아제를 병용 시 환자를 신중히 모니터링 해야 한다.

(22) 시쿠리비루딘: 이 약은 P-glycoprotein 저해 및 CYP3A4에 의한 시쿠리비루딘의 간대사 저해에 의해 시쿠리비루딘의 AUC와 Cmax를 각각 약 50%, 약 55% 증가시킨다. 시쿠리비루딘의 정소율을 약 50% 감소시킨다. 시쿠리비루딘의 용량조절이 필요할 수 있다.

(23) 시틀리루마스: 이 약은 아마도 CYP3A4와 P-glycoprotein을 통한 시틀리루마스의 대사를 저해함으로써 시틀리루마스의 혈장농도를 증가시킨다. 효과는 독성에 따른 비전형한 시틀리루마스의 용량조절을 고려하여 이 약과 병용할 수 있다.

(24) 셀로닐요소게: 건강한 자원자에 대해 이 약과 병용하여 시 셀로닐요소게 약물에: 클로로프로미드, 글리벤클라미드, 글리피지드, 톨부타미드와 혈장반감기 연장을 보였다. 이 약과 셀로닐요소게 약물의 병용투여기간 동안 혈당에 대한 비전형한 모니터링과 셀로닐요소게 약물의 적절한 감람이 권장된다.

(25) 테크롤리루마스: 이 약은 정서서 CYP3A4와 의한 테크롤리루마스의 대사를 저해하기때문에 경구 투여된 테크롤리루마스의 혈장농도를 5배까지 증가시킨다. 테크롤리루마스를 정맥 내로 투여했을 때에는 유사한 약동학적 변화가 관찰되지 않았다. 증가된 테크롤리루마스의 농도는 신독성과 연관이 있다. 테크롤리루마스의 농도에 따라 경구로 투여하는 테크롤리루마스의 용량을 감소시켜야 한다.

(26) 테오필린: 위약 대조 상호작용 시험에서 약 200mg을 14일 동안 투여 시 테오필린의 평균 혈장농도가 약 18% 감소하였다. 고용량의 테오필린을 투여하거나 테오필린 독성발생 위험이 증가된 환자들은 이 약을 투여 하여 테오필린 대사의 정향성을 주의할 필요가 하며, 만약 독성징후가 나타날 시에 치료반응은 적절한 수평이여야 한다.

(27) 토파시티딘: 토파시티딘은 중독도의 CYP3A4억제작용 및 강력한 CYP2C19 억제작용을 지니는 약제 (예: 플루로키모딘) 병용투여 시 토파시티딘의 노출이 증가된다. 토파시티딘에 대한 용량 조절이 필요할 수 있다.

(28) Vinca 알칼로이드에 약물: 연한 환자 없으나, 이 약의 CYP3A4억제 기능성에 기인하여 이 경우 Vinca 알칼로이드계 약물(예: 빈크리스틴, 빈블라스틴)의 혈장농도 상승과 신독성을 일으킬 수 있다.

(29) 비타민 A: 이 약과 모든 trans-retinoic acid (비타민 A의 산성형)의 병용투여를 받는 환자들보다 비로 보된 사례에 따른 중추신경계(CNS)와 관련되지 않았던 이성반응으로서 가성 뇌출혈이 나타났으며, 그것은 이 약의 치료 중독 현상이라 생각된다. 이 약과의 병용이 중추신경계 관련 이성반응이 있음을 명심해야 한다.

(30) 지도부마: 이 약은 경구 지도부마의 청소율을 약 45% 감소시킴에 따라 지도부마의 Cmax와 AUC를 각각 84%, 74% 증가시킨다. 지도부마의 반감기는 이 약과의 병용 후 약 128%까지 연장된다. 이 약과 지도부마를 병용하여 받는 환자들은 지도부마 관련 이성반응 발생에 대해 모니터링하여야 한다. 지도부마의 감람이 고려될 수 있다.

(31) 나리나스트로이드: 이 약 1일 50mg 투여는 여성의 내인성 스테로이드 농도에 영향을 주지 않는다. 1일 200-400mg 투여는 건강한 남성 지도부마의 정상수치 범위 초르는 자극받았으나 내인성 스테로이드 농도에 영향을 주지 않는다.

(32) 보리코나올(CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 저해제): 이 약의 경우용 제제(제정량 400 mg 투여 후, 4일 동안 24시간 마다 200 mg 투여)와 경구용 보리코나올(제정량 12시간마다 400 mg 투여 후, 2.5일 동안 12시간마다 200 mg 투여)를 병용한 건강한 남성 피험자에게 병용투여 시 보리코나올의Cmax와 AUC는 각각 평균값으로 57%/90% C₂₀, 107%, 79%/90% C₄₀, 123%) 증가했다. 이에 이환의 8명의 건강한 남성 피험자를 포함한 임상시험에서 보리코나올과 플루로키모날의 투여량 간에 그리고또는 투여빈도 감소는 이러한 작용을 일으키지 감소시키지 못했다. 이 약과 보리코나올의 병용투여는 어떠한 용량에서든 견딜성이 없었다. 상호작용 시험은 이 약의 경구제제, 즉, 시메티딘, 제산제, 골수억제에 대한 전신생리작용과의 병용 시 임상적용 시 유의한 이 약의 흡수속도가 일어나지 않음을 보였다. 처방의는 이 약과 상호작용작용이 수행되어 많은 다른 약물에 대해서도 상호작용이 일어날 수 있음을 인정하여야 한다.

- 배우, 수유부, 가임여성에 대한 투여**
- 임신** 첫3개월(1st trimester)에 플루코나졸 200mg의 일회 용량 (한 회 또는 반 회)에 매일경기의 임신부나 수유부의 자모에 대하여, 이 약으로 인해 태아에게 발생할지 않은 영향은 없었다. 복시디오미데스진중독에 대해 3주 정도 또는 그 이상의 기간 동안 고용량의 플루코나졸(일회 400~800mg)을 투여 받은 임신자의 경우, 영아에서 다발성 선천성 기형이 보고 되었다. 플루코나졸의 사용과 이러한 부작용 발생 사이의 상관성은 명확하지 않다. 동물에서는 모체로 독성이 나타날 정도의 고용량에서만 태자에 대한 부작용이 확인되었다. 5mg/kg 또는 10mg/kg의 용량은 태자에 영향을 끼치지 않았다. 25mg/kg, 50mg/kg 및 그 이상의 용량에서 태아의 해부학적 변형 (귀농능, 신수확장) 중기 및 골화 지연이 관찰되었다. 80%의 배아착상 전 정양율의 약 20~60배) - 320mg/kg의 용량범위에서 캣츠의 배사자간 (embryomortality)가 증가하였으나 파행능, 구개열, 비정상적인 두개안면 부 골화를 포함한 태아의 기형이 있었다. 이러한 영향들은 캣츠에서의 예스 트로겐 합성 억제 시 동일하게 나타나며, 임신, 가임할성, 분만 시는 예스트로겐 농도가 낮아짐으로 인함 이 알려져 있는 결과 때문일 수 있다. 발표된 몇몇의 증례보고에 임신 첫 3개월 (1st trimester)의 모든 또는 대부분의 기간 동안 고용량의 플루코나졸(일회 400-800 mg)을 투여 받은 임신부의 영아에서 두드러지고 드물게 형태의 출생기형(birth defects)이 나타남을 기술하고 있다. 이러한 영아에서 발견되는 특징은 모체를 포함한다); 남근비대증, 비정상적 얼굴, 비정상적 머리뼈뼈는 발달, 구개열, 대두부 헬름(mammary), 얇은 갈비뼈, 긴박, 관절염증소, 선천적 심장 질환
- 임부에 대한 투여**
- 수유부는 이 약은 혈장과 비슷한 농도로 유방에서 발견되었다. 따라서 수유부에게 이 약을 투여하지 않는다.
- 아이에 대한 투여**
- 6개월 미만인 영아에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 확립되지 않았다. 그러나 유아 소(수생후 12월부터 6개월까지의 29명)의 영아에서 이 약이 안전 계 사용되었다는 결과가 있다. 이 약의 투여가 꼭 필요하다고 판단되는 유래만 투여한다.
- 전신과 가까운 조직 농축에 미치는 영향**
- 전신 및 기계 조직 시 때때로 한가지 및 발치이 없어질 수 있으므로 주의해야 한다.
- 당뇨병에서의 처치**
- 이 약을 과량복용 시 혈당, 편지적 행동이 나타났다는 보고가 있었다. 과량투여 시 저혈당증(떨소 시 지지요법 및 위세척)이 적절할 수 있다. 이 약은 대부분 소변으로 배설되므로 소변검을 증가시키면 이 약의 배설을 증가시킬 것이다. 3시간동안 혈액투석을 하면 혈당농도가 거의 50%정도 감소한다.

방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【단위】 30캡슐/병, 100캡슐/병

【의뢰자】 (주)인트로팜텍 (경기도 평택시 서탄면 마두길 104-12)(031-647-6502)

[주] 구주제약(주) (경기도 화성시 정남면 덕절제기길 5)

[자] 우리들제약주) (경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 50)

본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 본 제품을 구입시 유효기한

입하신 약국을 통하여 교환해 드립니다.

이 설명서의 개정일자 2016년 07월 04일 이후 변경된 내용은 본사 홈페이지(www.woordulpharm.com) 또는 소비자상담실(080-080-4211)에서 확

온라인의약품도서관(<http://drug.mfds.go.kr>)의약품 정보를 참조하십시오.

의사나 약사의 지시에 따라 사용하십시오.

LCS 2016.07.04-00