

※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 의약품과 함께 보관하십시오.

전문의약품
분류번호 629

프로나칸캡슐150밀리그램(플루코나졸)

제약품 및 그 분량 1합을 중

- 유효성분: 플루코나졸(LSC) 150mg
- 첨가제(동등유제): 유당수화물/소/우유
- 첨가제(타르색소): 적색3호, 황색203호, 청색2호
- 기타첨가제: 옥수수전분, 라우릴황산나트륨, 카복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드 성산화규소, 스타리산마그네슘, 칼슘(상부: 암황색, 하부: 담황색)

형상

흰색 내지 유색색의 분말을 함유하는 상부 암황색, 하부 담황색의 경질캡슐

효능·효과

1. 급성 또는 재발성 질칸디다증
2. 칸디다혈증, 파충성 칸디다증 및 그 외의 다른 침습성 칸디다감염증(복막, 심내막, 폐, 비뇨기계 등)을 포함한 전신 칸디다증
3. 면역기능이 정상인 환자 및 면역기능저하 환자(에이즈(AIDS), 장기이식 환자 또는 그 밖의 다른 면역억제요법을 받는 환자 등)의 크립토콕쿠스 수막염 및 폐, 피부 등 신체 다른 부위의 크립토콕쿠스증
4. AIDS 환자의 크립토콕쿠스증의 재발을 방지하기 위한 유지요법
5. 세포독성화학요법이나 방사선요법, 골수이식으로 인한 호중구감소증으로 인해 전균 감염의 위험이 있는 면역기능저하 환자의 전균감염증 예방
6. 손 · 발톱진균증, 무좀(족부백선), 체부백선 원선(살색선), 이무러기 및 피부칸디다증을 포함한 피부신균 감염증

용법·용량

약물투여경로는 환자의 임상상태에 따라 결정한다. 경구제제의 흡수는 빠르고 거의 완전하게 흡수되므로, 경구제제제, 캡슐, 건조시럽와 주사제제의 투여량은 같다.

○ 성인

1. 질칸디다증 : 플루코나졸로서 150mg 단회 경구투여
2. 칸디다혈증, 파충성 칸디다증 및 그 외의 침습성 칸디다 감염증(복막, 심내막, 폐, 비뇨기계 등)을 포함한 전신칸디다증 : 이 약으로서 보통 첫날 400mg을 1회 투여하고 다음날부터 1일 1회 200mg을 투여하며, 환자의 반응에 따라 1일 1회 400mg 까지 증량할 수 있다. 투여기간은 임상적 반응 및 의학적 판단에 따라 결정한다.
3. 크립토콕쿠스 수막염 및 다른 부위의 크립토콕쿠스증 : 이 약으로서 보통 첫날 400mg을 1회 투여하고 다음날부터 1일 1회 200~400mg을 투여한다. 치료기간은 임상적 반응에 의해 결정되나 보통 최소한 6~8주 간 투여하여야 한다.
4. AIDS 환자의 크립토콕쿠스 수막염 재발 방지를 위해서는 환자가 기초 치료제를 모두 받은 후 이 약으로서 1일 1회 씩 200mg을 투여할 수 있다.
5. 세포독성화학요법이나 방사선요법, 골수이식으로 인한 호중구 감소증으로 인해 전균 감염증의 위험이 있는 면역저하 환자의 전균 감염증 예방 : 환자의 전균 감염증에 경질 위험성도에 따라 이 약으로서 1일 1회 50~400mg을 투여하여야 한다. 전신성 전균 감염증의 위험이 매우 높은 환자, 즉 골수이식의 경우와 같이 호중구 감소증이 심하거나 호중구 감소증 기간이 길 것으로 예상되는 환자에게는 1일 1회 400mg을 권장한다. 이러한 환자에게는 호중구 감소증이 시작되리라고 예상되는 5~9일 전부터 400mg을 투여하여야 하며 호중구가 1,000cells/mm³이상으로 증가된 후에도 1주일 동안 계속 400mg을 투여하여야 한다.
6. 손 · 발톱진균증에는 1주 1회 150mg 씩 투여하며, 투여기간은 손, 발톱이 다시 자랄 때까지 (감염되지 않은 새로운 손, 발톱이 자랄 때까지) 투여한다. 새로운 손톱이 자라는데 걸리는 기간은 보통 3~6개월, 발톱의 경우 6~12개월 정도 걸리며 성 증속도는 개인별로 현저히 다를 수 있다. 장기간 투여로 성공적으로 치료한 후 때때로 손, 발톱이 손상된 채로 있는 경우도 있다. 무좀(족부백선), 체부백선, 원선(살색선), 피부칸디다증을 포함한 피부 전균감염증 : 이 약으로서 보통 1일 1회 50mg 또는 1주 1회 150mg을 2~4주 간 투여한다. 그러나 무좀의 경우 결과에 따라 6주 간 투여가 필요할 수도 있다. 어루러기는 1일 1회 50mg을 2~4주 간 투여한다.

○ 고령자

신기능이 정상인 경우에는 보통 성인 용량을 투여하여 신장장애가 있을 때에는(크레아티닌 청소율 50mL/min이하) 투여용량을 50%로 낮추거나 투여간격을 늘려야 한다.

○ 신장애 환자

이 약은 변하지 않은 채 주로 신변을 통해 배설된다. 한편만 투여하는 경우에는 용량조절이 필요 없으나 여러 번 투여해야 하는 경우에는 투여첫날에만 상용량을 투여하고 다음날부터는 다음과 같이 용량을 조절해야 한다.

크레아티닌 청소율(mL/min)	권장되는 투여용량
> 50 (투석하지 않음)	상용량의 100%
40~50 (투석하지 않음)	상용량의 50%
하액투석 환자	하액투석 후에 상용량의 100%

혈액투석을 받는 환자의 경우 하액투석 후에 상용량의 100%를 투여해야 한다. 투석을 하지 않는 날에는 크레아티닌 청소율이 따라 감량하여 투여해야 한다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 다른 부형제, 다른 아졸계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 가부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 3) 다음의 약을 투여 받고 있는 환자:
 - 다환용량산호작용시험결과에 근거하여, 이 약을 1일 당 400mg 또는 그 이상 용량을 빈번 투여 받고 있는 환자에게 테르페나딘과의 병용
 - QT 간격 연장시키는 약을 및 CYP3A4에 의해 대사되는 시사프라이드, 아스테미들, 에리트로마이신, 피모짓, 퀴니딘과의 병용
 - 에르그로딘, 디하이드에르그로딘
- 4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중하 투여할 것.

- 1) 약물과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 신장애 환자
- 3) 간장애 환자(간기능이 약해질 수 있다.)
- 4) 신장질환 또는 전하질이상 등 부형제의 기능성이 있는 환자(Torsade de Pointes 을 포함한 심실빈맥, QT연장, 심실성상, 발작진단, 서맥 등이 나타날 수 있다.)
- 5) 다음의 약을 투여 받고 있는 환자:
 - 이 약과 1일 400mg 미만 용량의 테르페나딘 병용투여 받는 환자는 신중하 모니터링 되어야 한다.
 - 헤르민트린
- 6) 이 약은 강력한 CYP2C9 및 CYP2C19 억제제이며, 중등도 CYP3A4 억제제이다. 따라서 CYP2C8, CYP2C19와 CYP3A4를 동시에 대사되는 좁은 치료영역을 가진 약물과 병용 시 환자들을 모니터링 해야 한다.

3. 이상반응

이 약은 일반적으로 내약성이 좋다.

이 약과 대조약물을 투여하는 임상시험 동안, 특히 AIDS, 임과 같이 중대한 기저 질환을 가진 일부 환자들에서 신장 및 혈액학적 기능시험 결과변화와 간장애가 관찰되었다. 임상적 유의성과 치료와의 인과관계는 확실하지 않다.

이 약의 치료기간 동안 아래의 같은 빈도로 다음과 같은 이상반응이 관찰 및 보고되었다:

매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100~<1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000~<1/100), 드

물게 (≥1/10,000~<1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도불명(기존의 자료로 평가할 수 없음)

신체계	빈도	이상반응
혈액 및 림프계 이상	드물게	무과립구증, 백혈구감소증, 호중구감소증, 저혈소판증
면역계 이상	드물게	아나필락시스, 혈관부종
대사 및 영양장애 이상	드물게	고당성지장혈증, 고콜레스테롤혈증, 저알부민혈증
정신계 이상	흔하지 않게	불면증, 졸림
신경계 이상	흔하게	두통
신경계 이상	흔하지 않게	발열, 현기증, 감각이상, 마각이상
창상 및 미로 이상	흔하지 않게	이지림
심장계 이상	드물게	Torsade de pointes, QT연장
위장관계 이상	흔하게	복통, 설사, 오심, 구토
	흔하지 않게	소화불량, 교장, 입안건조
간·담도계 이상	흔하게	ALT(Alanine aminotransferase) 증가, AST(Aspartate aminotransferase) 증가, 혈중alkaline phosphatase 증가
	흔하지 않게	담낭염증, 황달, 빌리루빈 증가
	드물게	간독성드물게 지장적 경우 포함, 간부전, 간세포괴사, 간염, 간세포손상
피부 및 피하조직 이상	흔하게	발진
	흔하지 않게	가려움, 두드러기, 발진비증자, 약물발진*
피부 및 피하조직 이상	드물게	중증성 표피 괴사증候, 스티븐슨-존슨 증후군, 급성 발발성 발진성 농포증, 탈락피부병, 입술부종, 탈모
	빈도불명	홍반성구강증과 전신홍반을 동반한 약물 반응 (DRESS)
근골격계, 결합조직 및 뼈이상	흔하지 않게	근육통
전신 이상 및 투여 부위 상태	흔하지 않게	피로, 권태, 무력증, 발열

* 고장약물발진을 포함

소아환자

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

4. 일반적 주의

1) 특히 AIDS나 알과 같은 중증 기저질환이 있는 일부 환자에서 이 약의 투여기간 중 혈액학, 간장, 신장, 그 외 생화학적 기능검사에서 이상이 관찰되었다고 그 임상적 인 중요성과 이 약과의 관련성에 대해서는 확인되지 않았다.

2) 매우 드물게 이 약을 수차례 복용한 적이 있는 중증 기저질환을 가진 환자의 부검에서 간괴사가 관찰되었다. 이들 환자들은 간괴사를 유발할 수 있는 질환을 가지고 있었거나 간독성을 유발할 수 있는 잠재적인 가능성을 가진 여러 약물을 병용하고 있었지만 이 약과의 관련성도 배제할 수 없으므로, 치료 중 이들 환자의 간기능사 의미있게 증가할 경우에는 이 약 투여에 대한 위험성과 이익성을 잘 평가해야 한다.

3) AIDS 환자는 많은 약물에서 중증 부작용을 일으키기 쉽다. 이 약과 심한 표피 발발에 관련이 있다고 알려진 다른 약물을 복합 투여한 결과 소수의 AIDS 환자에서 그러한 피부반응의 증가가 확인되었다.

4) 신장애 환자에게 투여할 경우 투여 전에 크레아티닌 청소율을 측정하여, 투여량과 투여간격을 조절하는 등 주의한다.

5) 이 약 투여 전에 혈액검사, 신기능검사, 간기능검사, 혈중 전해질검사 등을 실시 하는 것을 권장한다.

6) 이 약을 투여 받는 환자에서 부신기능부전이 보고되었다.

7) 이 약을 포함한 일부 아졸계 약물은 심전도상 QT 간격 연장과 연관되었다.

이 약은 정류 칼륨선회로소(rectifier potassium channel current)를 억제하여 QT 연장을 유발한다. 다른 약물들(예, 이미오다린)에 의한 QT 연장 증상을 시트 크롬P450 3A4 억제제를 통해 증폭될 수 있다. 시판용 조사 기간 중, 이 약을 복용하는 환자에서 매우 드물게 QT 연장 및 Torsade de pointes가 있었다. 이러한 보고에는 구조적 심장질환, 전해질이상 및 영향을 미칠 수 있는 병용약물의 복용과 같은 고위험요인들을 가진 중증질환 환자들이 포함되었다. 저혈당증 및 진행성 심부전지 있는 환자를 유발하는 심실성부정맥 및 Torsade de pointes가 나타날 위험성이 높다.

이러한 잠재적 부정맥 유발 위험이 있는 환자에게 이 약 투여 시 주의해야 한다.

5. 상호작용

(1) 이 약과 다음 약물을 병용투여하지 않는다.

(1) 시사프라이드 : 이 약과 시사프라이드 병용투여 시 Torsade de Pointes를 포함한 심혈관계 이상반응이 보고되었다. 이 약200mg 씩 1일 1회 투여와 시사프라이드(20mg 씩 1일 4회 투여) 병용투여 한 중등제 임상시험에서 시사프라이드의 혈장농도 증가 및 QTc 간격 연장이 나타났다. 따라서 이 약과 시사프라이드를 병용투여하지 않는다.

(2) 테르페나딘 : 테르페나딘과 함께 아졸계 항진균제를 투여 받는 환자에게서 QTc간격 연장에 따르는 중증 심부전증이 발생되었으며, 약물상호작용이 혐이 수행되었다. 이 약을 1일 200mg 투여 한 시험은 QTc 간 연장을 일으키지 못했다. 또 다른 시험이 약 1일 400mg, 1일 600mg 투여는 테르페나딘을 병용 시 이 약 1일 400mg 또는 그 이상 용량의 병용투여가 테르페나딘의 혈중 농도를 상당히 증가시켰음을 보였다. 이 약 400mg 또는 그 이상의 용량과 테르페나딘을 병용투여하지 않는다.

(3) 아스테미들 : 이 약과 아스테미들의 병용은 아스테미들의 청소율을 감소시킬 수 있다. 아스테미들의 혈장농도등의 증가는 QT연장 및 드물게 Torsade de Pointes를 일으킬 수 있다. 이 약과 아스테미들을 병용투여하지 않는다.

(4) 피모짓 : in vivo 및 in vitro 시험은 실시되지 않았으나, 이 약과 피모짓의 병용투여가 피모짓의 대사억제를 유발시킬 수 있다. 중대한 피모짓 혈장농도는 QT연장 및 드물게 Torsade de Pointes를 일으킬 수 있다. 이 약과 피모짓은 병용투여하지 않는다.

(5) 퀴니딘 : in vivo 및 in vitro 실험은 실시되지 않았으나, 이 약과 퀴니딘의 병용투여는 퀴니딘의 대사억제를 유발시킬 수 있다. 퀴니딘의 투여는 QT 연장과 드물게 Torsade de Pointes의 발발과 관련 있었다. 이 약과 퀴니딘은 병용투여하지 않는다.

(6) 에리트로마이신 : 이 약과 에리트로마이신의 병용은 심독성(QT간격 연장, Torsade de Pointes) 및 그에 따른 급성 심정지 위험 증가시킬 가능성이 있다. 이 약과 에리트로마이신은 병용투여하지 않는다.

2) 이 약과 다음 약물을 병용투여 시 신중하 투여한다.

(1) 이미오다린 : 이 약과 이미오다린의 병용투여는 QT 연장을 증가시킬 수 있다. 이 약과 이미오다린의 병용투여가 필요한 경우, 주의가 요구되며, 특히 이 약 고용량 (800mg)에서 더욱 주의한다.

3) 이 약과 다음 약물을 병용투여 시 신중투여 및 용량조절이 고려되어야 한다.

다른 약물이 플루코나졸에 미치는 영향

(1) 히드로콜로치미엣 : 건강한 지원자를 대상으로 한 약물동력학적 상호작용 시험에서 이 약과 다환용량의 히드로콜로치미엣을 병용투여 시, 이 약의 혈장 농도가 40%까지 상승하였다. 이 정도 수준의 영향으로, 이노제를 병용하는 한 지에서 이 약의 투여량 조절은 필요 하지 않다.

(2) 리페라신 : 이 약과 리페라신을 병용투여 시 이 약의 AUC가 25% 감소하고 반감기가 20% 짧아졌다. 그러므로 리페라신과 병용 시 이 약의 증량을 고려해야 한다.

플루코나졸이 다른 약물에 미치는 영향

이 약은 강력한 CYP2C9 및 CYP2C19 억제제이며, 중등도 CYP3A4억제제이

다. 아래 언급한 잠재되고/인증된 상호작용뿐만 아니라, 이 약을 병용투여 시 CYP2C9, CYP2C19과 CYP3A4에 의하여 대사되는 다른 약물들의 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 효소억제효과는 4~5일 간 지속 된다.

- (1) 알페타날 : 이 약과 알페타날을 병용투여 한 시험에서 알페타날의 반감기 증가 및 청소율과 분포용적의 감소가 관찰되었다. 이 같은 작용의 가능성은 이 약의 CYP3A4억제에 있다. 알페타날의 용량조절이 필요할 수 있다.
- (2) 이미트르프릴린, 노르트리프릴린 : 이 약은 이미트르프릴린과 노르트리프릴린의 효과를 증가시킨다. 이 약과 병용치로 시작 시점 및 일주일 후, 6-노르트리프릴린/5-이미트르프릴린이 측정될 수 있다. 필요 시 이미트르프릴린/노르트리프릴린의 용량이 조정되어야 한다.
- (3) 인포테라신 B : 감염상태의 정상 마우스의 면역이 억제된 마우스를 대상으로 이 약과 인포테라신 B를 동시에 투여했을 때 다음과 같은 결과를 보였다: Candida albicans에 의한 전신감염에서는 항진균효과가 약간 더 관찰되었음, Cryptococcus neoformans에 의한 두개내감염에서는 약물상호작용이 관찰되지 않았음, Aspergillus fumigatus에 의한 전신감염에서의 두 약물의 결합작용, 이 시험에서 얻어진 결과의 임상적 유의성은 알려진 바 없다.
- (4) 항응고제 : 건강한 남자를 대상으로 한 약물상호작용시험에서 이 약은 와파린 투여 후 프로트롬빈시간(2%)을 증가시켰다. 시판용 조사경험에서 다른 아졸계 약물과 마찬가지로 이 약과 와파린을 동시에 병용투여 시 프로트롬빈시간 연장으로 인한 출혈경향(명, 코피, 위장관 출혈, 혈뇨, 혈변)이 보고되었다. 쿠마린계 항응고제 또는 인데나딘은 항응고제를 투여 받는 환자에게서 프로트롬빈시간을 주의하여 모니터링 해야 한다. 이러한 항응고제의 용량조절이 필요할 수 있다.
- (5) 이지트르마이신 : 18명의 건강한 지원자를 대상으로 한 공개, 무작위, 3회항고제시험에서 이 약800mg 단회 경구투여)의 와파린에 대한 이지트르마이신 (1200mg 단회 경구투여)의 영향 뿐 아니라 이지트르마이신의 와파린에 대한 이 약의 영향이 평가되었다. 이 약과 이지트르마이신 사이에 유의한 약동학적 상호작용은 없었다.
- (6) 벤조디아제핀계 약물(숙효성) : 미다졸람 투여 후, 이 약으로 인해 미다졸람의 농도와 정신운동학적 효과가 상당히 증가하였다. 이러한 효과는 이 약의 주사제보다 경구제에서 더 두드러졌다. 이 약과 벤조디아제핀계 약물의 병용이 필요 이 약의 영향이 평가되었다. 이 약과 이지트르마이신 사이에 유의한 약동학적 상호작용은 없었다.

- (6) 벤조디아제핀계 약물(숙효성) : 미다졸람 투여 후, 이 약으로 인해 미다졸람의 농도와 정신운동학적 효과가 상당히 증가하였다. 이러한 효과는 이 약의 주사제보다 경구제에서 더 두드러졌다. 이 약과 벤조디아제핀계 약물의 병용이 필요 이 약의 영향이 평가되었다. 이 약과 이지트르마이신 사이에 유의한 약동학적 상호작용은 없었다.
- (7) 카르비마제핀 : 이 약은 카르비마제핀의 대사를 저해하여 카르비마제핀 혈청 농도가 30% 증가됨이 관찰되었다. 카르비마제핀 독성이 발생할 위험이 있다. 농도 측정/효과에 따라 카르비마제핀의 용량조절이 필요할 수 있다.
- (8) 칼슘채널차단제 : 특정 칼슘채널차단제(니페디핀, 이소라디핀, 알로디핀, 베라파밀, 플레타딘)은 CYP3A4에 의해 대사 된다. 이 약은 칼슘채널차단제의 전신 농도를 증가시킬 가능성이 있다. 이상반응에 대해 빈번한 모니터링이 권장 된다.

이 약은 트리아졸람의 대사를 저해하기 때문에 트리아졸람(단회투여)의 AUC를 약 50% 증가시키고 C_{max}는 20~32%, 반감기는 25~50% 증가시킨다. 트리아졸람의 용량조절이 필요할 수 있다.

- (7) 카르비마제핀 : 이 약은 카르비마제핀의 대사를 저해하여 카르비마제핀 혈청 농도가 30% 증가됨이 관찰되었다. 카르비마제핀 독성이 발생할 위험이 있다. 농도 측정/효과에 따라 카르비마제핀의 용량조절이 필요할 수 있다.
- (8) 칼슘채널차단제 : 특정 칼슘채널차단제(니페디핀, 이소라디핀, 알로디핀, 베라파밀, 플레타딘)은 CYP3A4에 의해 대사 된다. 이 약은 칼슘채널차단제의 전신 농도를 증가시킬 가능성이 있다. 이상반응에 대해 빈번한 모니터링이 권장 된다.
- (9) 세페록시브 : 이 약(1일 200mg)과 세페록시브(200mg) 병용 치료 시, 세페록시브의 C_{max}와 AUC는 각각 68%, 134% 증가하였다. 이 약과 병용 시 세페록시브의 투여는 절반용량으로 줄이는 것이 필요할 수 있다.
- (10) 사이클로소포린 : 이 약은 사이클로소포린의 AUC와 농도를 상당히 증가시킨다. 사이클로소포린 농도에 따라, 사이클로소포린 감량에 의해 이 약과 병용할 수 있다.

(11) 시클로포스파미드 : 이 약과 시클로포스파미드의 병용요법 시 혈청 빌리루빈과 혈청 크레아티닌의 증가이 나타났다. 혈청 빌리루빈 및 혈청 크레아티닌 상승의 위험성을 신중하 고려했을 때, 이 약과 병용할 수 있다.

(12) 펜타닐 : 이 약과 펜타닐의 상호작용 가능성이 있는 잠재적인 사례 한 건이 보고되었다. 낮은 펜타닐 중독으로 인한 사망으로 판단되었다. 더욱이 12 명의 건강한 지원자를 대상으로 한 무작위, 교차시험에서 이 약이 펜타닐 제거(elimination)를 상당히 지연시켰음을 보였다. 펜타닐 농도 상승은 호흡 억제 를 일으킬 수 있다.

(13) 할로프란트 : 이 약은 CYP3A4에 대한 억제작용 때문에 할로프란트의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

(14) HMG-CoA환원효소억제제 : 이 약을 CYP2C9에 의해 대(예 : 플루바스타틴) 또는 CYP3A4에 의해 대(예 : 이토비스타틴, 심바스타틴)되는 HMG-CoA 환원효소억제제에 병용투여 시 근육병증 및 혈관근병증의 위험성이 증가된다. 병용요법이 필요한 경우 환자의 근육병증 및 혈관근병증 증상을 관찰해야 하며, 크레아틴 키나아제(creatin kinase)를 모니터링 해야 한다. 근육병증/혈관근병증이 진단, 의심되거나 크레아틴 키나아제의 현저한 증가가 관찰된다면 HMG-CoA 환원효소억제제 투여를 중단해야 한다.

(15) 로피란 : 이 약은 치료기간 동안, 로피란이 인조오랜산수해제 길항작용의 대부분을 담당하는 황산화제(-C=O 3) 74로 대사되는 것을 방해한다. 환자들은 계속해서 혈당을 모니터링해야 한다.

(16) 피사돈 : 이 약은 피사돈의 혈청농도를 증가시킬 수 있다. 피사돈의 용량조절이 필요할 수 있다.

(17) 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs) : 플루비프로펜 단독 투여에 비해 이 약과 병용투여 시 플루비프로펜의 C_{max}와 AUC가 각각 23%, 8% 증가하였다. 이와 유사하게 라세미 이부프로펜(400mg)단독투여에 비해 이 약과 병용 시 약동학적 활성 이성체인 (S-+)-이부프로펜의 C_{max}와 AUC가 각각 15%, 82% 증가하였다.

특별히 언급된 바는 없지만, 이 약은 CYP2C9에 의해 대사되는 다른 NSAIDs(예 : 나프록센, 로낙시판, 멜록시판, 다로메파린)의 전신 노출을 증가시킬 가능성이 있다. 이상반응과 NSAIDs관련 독성에 대해 빈번한 모니터링이 권장 된다. NSAIDs의 용량조절이 필요할 수 있다.

(18) 올라파틴 : 이 약과 같은 중등도의 CYP3A4 억제제는 올라파틴의 혈장 농도를 증가시키므로, 병용투여가 권장되지 않는다. 병용투여를 피할 수 없는 경우, 올라파틴 투여량은 1일 2회 200mg으로 제한한다.

(19) 경구용 피임제 : 다환용량 플루코나졸과 경구용 피임제와 병용에 관해 두 가지의 역동학적 연구가 수행되었다. 이 약 1일 200mg 투여 시 ethinyl estradiol과 levonorgestrel의 AUC가 각각 40%, 24% 중대한 반면, 이 약 50mg을 투여한 연구에 있어서는 호르몬 수치에 관련된 영향을 끼치지 않 있었다. 따라서 위의 용량과 같은 다환용량의 플루코나졸 투여는 경구용 피임제의 효능에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

(20) 페니토인 : 이 약은 페니토인의 간대사를 저해한다. 이 약과 병용투여 시 페니토인 독성을 피하기 위해 페니토인의 혈청농도를 모니터링 해야 한다.

(21) 프록시미솔론 : 프록시미솔론을 투여 받은 간기능 환자에게서 이 약을 3개월 간 치료 후 중단 시, 급성 부신피질 기능저하가 발생했다는 사례가 보고되었다. 이 약의 중단에 의해 CYP3A4의 활성화성이 이어지므로 프록시미솔론의 대사가 증가되기에 때문일 것으로 예측된다. 이 약과 프록시미솔론을 장기투여 받은 환자는 이 약의 중단 시 부신피질 기능저하에 대해 신중하 모니터링 되어야 한다.

(22) 리파부틴 : 이 약과 리파부틴 병용 시 리파부틴의 혈청 농도가 80%까지 증가한다는 상호작용을 보고가 있었다. 이 약과 리파부틴을 병용한 환자에서 포도당피임이 보고되었다. 이 약과 리파부틴을 병용 시 환자를 신중하 모니터링 해야 한다.

(23) 사쿠비비르 : 이 약은 P-glycoprotein 저해 및 CYP3A4에 의한 사쿠비비르 간대사 저해에 의해 사쿠비비르의 AUC와 C_{max}를 각각 약 50%, 약 55% 증가시키며 사쿠비비르의 청소율을 약 50% 감소시킨다. 사쿠비비르의 용량조절이 필요할 수 있다.

(24) 시클리루스 : 이 약은 이미도 CYP3A4와 P-glycoprotein을 통한 시클리루스의 대사를 저해하므로써 시클리루스의 혈청농도를 증가시킨다. 효과/농도 측정에 따른 시클리루스의 용량조절을 고려하여 이 약과 병용할 수 있다.

(25) 설포닐요소계 : 건강한 지원자에 대해 이 약과 병용투여 시 설포닐요소계 약물(예 : 클로프로파미드, 글리베팔라미드, 글리피지트, 플루비타이드)의 혈청반감기 연장을 보였다. 이 약과 설포닐요소계 약물 병용투여기간 동안 혈당에 대한 빈번한 모니터링과 설포닐요소계 약물의 적절한 감량이 권장된다.

(26) 타크롤리루스 : 이 약은 투여된 CYP3A4에 의한 타크롤리루스의 대사를 저해시킴으로서 경구 투여된 타크롤리루스의 혈청농도를 6배까지 증가시킨다. 타크롤리루스를 정맥 내로 투여했을 때에는 유의한 약동학적 변화가 관찰되지 않았다. 중대한 타크롤리루스의 농도는 신독성과 연관이 있다. 타크롤리루스의 농도에 따라 경구로 투여되는 타크롤리루스의 용량을 감소시켜야 한다.

(27) 티오알비르 : 위약 대조 상호작용 시험에서 이 약 200mg을 14일 동안 투여 시 티오알비르의 평균 혈장정체율이 18% 감소하였다. 고용량의 티오알비르를 투여 받기 때미론 독성발생 위험이 증가된 환자들은 이 약을 투여 받는 동안 티오알비르독성의 징후를 관찰해야 하며, 만약 독성 징후가 나타나 시 치료 방법을 적절하 수정되어야 한다.

(28) 토피시타린 : 토피시타린은 중등도의 CYP3A4억제작용 및 CYP2C19 억제작용을 가지는 약물 (예 : 플루코나졸)과 병용투여 시 토피시타린의 노출이 증가된다. 토피시타린에 대한 용량 조절이 필요할 수 있다.

- (29) Vincalinal테르티드계 약물 : 연구된 바가 없으나, 이 약의 CYP3A4억제 가능성이 기인하여 이 약은 vincalinal테르티드계 약물(예 : 빈크리스틴, 빈블라스틴)의 혈장농도 상승과 신독성을 일으킬 수 있다.
- (30) 비타민 A : 이 약과 모든 trans-retinoic acid (비타민 A의 산성형)의 병용투

여를 받는 환자들로부터 보고된 사례에 따르면 중추신경계(CNS)와 관련해 의도하지 않았던 이상반응으로서 가장 불용함이 나타났다. 그것은 이 약의 치료 중단 후에 사라졌다. 이 약과의 병용이 중추신경계 관련 이상반응이 있음을 명심해야 한다.

(31) 지도부딘 : 이 약이 경구용 지도부딘의 청소율을 약 48% 감소시킴에 따라 지도부딘의 C_{max}와 AUC를 각각 84%, 74% 증가시킨다. 지도부딘의 반감기는 이 약과의 병용 후에 약 128%까지 연장된다. 이 약과 지도부딘을 병용투여 받는 환자들은 지도부딘 관련 이상반응 발생에 대해 모니터링되어야 한다. 지도부딘의 감량이 고려될 수 있다.

(32) 내인성스테로이드 : 이 약 1일 50mg 투여는 여성의 내인성 스테로이드 농도에 영향을 주지 않았다. 1일 200~400mg 투여는 건강한 남성 지원자의 부신 피질 자극 호르몬 자극기능이나 내인성 스테로이드 농도에 영향을 주지 않았다.

(33) 보리코나졸(CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 저해제) : 이 약의 경구용 제제(첫 첫날 400mg 투여 후, 4일 동안 24시간 마다 200mg 투여)와 경구용 보리코나졸(첫째날 12시간마다 400mg 투여 후, 25일 동안 12시간마다 200mg 투여)을 8명의 건강한 남성 피험자에게 병용투여 시 보리코나졸의 C_{max}와 AUC는 각각 평균적으로 57%(90% C_i : 20%, 107%), 70%(90% C_i : 40%, 129%) 증가했다. 이에 이어진 8명의 건강한 남성 피험자를 포함한 임상시험에서 보리코나졸과 플루코나졸의 투여량 감소 그리고/또는 투여빈도 감소는 이러한 작용을 없애거나 감소시키지 못했다. 이 약과 보리코나졸의 병용투여는 이러한 용량에서도 권장되지 않는다.

상호작용시험은 이 약의 경구제와 음식, 시메티딘, 제산제, 골수이식)에 대한 전신반사선조영술의 병용 시 임상적으로 유의할만한 이 약의 흡수장애가 일어나지 않음을 보였다.

처방의는 이 약과 상호작용시험이 수행되지 않은 다른 약물들에 대해서도 상호작용이 일어날 수 있음을 인지하여야 한다.

6. 일부, 수유부에 대한 투여

1) 일부

가임 여성은 효과적인 피임법을 고려해야 하며, 이 약 투여기간 및 마지막 용량 투여 후 약 1개월 간은 피임해야 한다.

임신 첫 3개월 안에 이 약 150mg을 단회 또는 빈번 투여한 일부에서 자연유산 및 영아의 선천성결함이 보고되었다.

목시디오테스산전증후에 대해 3개월 또는 그 이상의 기간 동안 고용량의 플루코나졸(1일 400~800mg)을 투여 받은 임신부의 경우, 영아에서 다발성 선천성 기형이 보고되었다.

플루코나졸의 사용과 이러한 부작용 발생 사이의 상관성은 명확하지 않다. 동물에서는 도미에 독성이 나타날 정도의 고용량에서만