정부공인 KGMP 우수의약품제조업체

※ 의약품을 사용하기 전에 다음 문서를 주의깊게 읽고 반드시 의약품과 함께 보관하세요.

전문의약품

엔티푸나졸 캡슐 50mg (플루코나졸)

【원료약품 및 그 분량】 1캡슐(160mg) 중

- 유효성분 : 플루코나졸 (USP)……50.0mg
- 첨가제(타르색소) : 청색1호
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소,우유)
- 기타첨가제 : 경질무수규산, 스테아르산마그네슘, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 캡슐

【성 상】 흰색의 분말이 충전된 상부 하늘색, 하부 흰색의 경질캡슐제

【효능 · 효과】

1. 급성 또는 재발성 질칸디다증
2. 면역기능이 정상인 환자 및 면역기능저하 환자의 구강 인두, 식도, 비침습성 기관지 폐감염과 칸디다뇨증, 피부점막 및 만성위축성 구강칸디다증(의치로 인한 구강내 통증)등을 포함한 점막 칸디다증
3. 칸디다혈증, 파종성 칸디다증 및 그 외의 다른 침습성 칸디다감염증(복막, 심내막, 폐, 비뇨기계 등)을 포함한 전신 칸디다증
4. 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
5. AIDS 환자의 크립토콕쿠스증의 재발을 방지하기 위한 유지요법
6. 세포독성화학요법이나 방사선요법, 골수이식으로 인한 호중구감소증으로 인해 진균감염의 위험이 있는 면역기능저하 환자의 진균감염증 예방
7. 손 · 발톱진균증, 무좀(족부백선), 체부백선, 완선(샅백선), 어루러기 및 피부칸디다증을 포함한 피부진균 감염증

【용법 · 용량】

약물투여경로는 환자의 임상상태에 따라 결정한다.

경구제제의 흡수는 빠르고 거의 완전하게 흡수되므로, 경구제제(캡슐, 건조시럽)와 주사제제의 투여량은 같다.

○ 성인

1. 질칸디다증: 플루코나졸로서 150 mg 단회 경구투여
2. 점막 칸디다증
   1) 구강 인두 칸디다증: 이 약으로서 보통 1일 1회 50 mg을 7~14일간 투여하며 의사의 판단에 따라 연장 투여할 수 있다.
   2) 만성 위축성 구강칸디다증(의치로 인한 구강 내 통증): 이 약으로서 보통 1일 1회 50 mg을 14일간 투여하며 의치의 국소 소독을 병행해야 한다.
   3) 기타 점막 칸디다증 (질칸디다증을 제외한 식도칸디다증, 비침습성 기관지 폐감염증, 칸디다뇨증, 피부점막 칸디다증 등): 이 약으로서 보통 1일 1회 50 mg을 14~30일간 투여하며 난치성 점막 칸디다증의 경우에는 1일 1회 100 mg으로 증량할 수 있다.
3. 칸디다혈증, 파종성 칸디다증 및 그 외의 침습성 칸디다 감염증(복막, 심내막, 폐, 비뇨기계 등)을 포함한 전신칸디다증: 이 약으로서 보통 첫날 400 mg을 1회 투여하고 다음날부터 1일 1회 200 mg을 투여하며, 환자의 반응에 따라 1일 1회 400 mg까지 증량할 수 있다. 투여기간은 임상적 반응 및 의학적 판단에 따라 결정한다.
4. 크립토콕쿠스 수막염 및 다른 부위의 크립토콕쿠스증: 이 약으로서 보통 첫날 400 mg을 1회 투여하고 다음날부터 1일 1회 200~400 mg을 투여한다. 치료기간은 임상반응 및 진균학적 반응에 의해 결정되나 보통 최소한 6 ~ 8주간 투여해야 한다.
5. AIDS 환자의 크립토콕쿠스 수막염 재발 방지를 위해서는 환자가 기초 치료를 모두 받은 후 이 약으로서 1일 1회씩 200 mg을 무기한 투여한다.
6. 세포독성화학요법이나 방사선요법, 골수이식으로 인한 호중구 감소증으로 인해 진균 감염증의 위험이 있는 면역부전 환자의 진균 감염증 예방: 환자의 진균 감염증에 걸릴 위험정도에 따라 이 약으로서 1일 1회 50~400 mg을 투여하여야 한다. 전신성 진균 감염증의 위험이 매우 높은 환자, 즉 골수이식의 경우와 같이 호중구 감소증이 심하거나 호중구 감소증 기간이 길 것으로 예상되는 환자에게는 1일 1회 400 mg을 권장한다. 이러한 환자에게는 호중구 감소증이 시작되리라고 예상되는 5~6일전부터 400 mg을 투여하여야 하며 호중구수가 1,000 cells/mm3이상으로 증가된 후에도 1주일 동안 계속 400 mg 을 투여하여야 한다.
7. 손 · 발톱진균증에는 1주 1회 150 mg씩 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 성장속도는 개인별로 연령에 따라 다를 수 있다. 장기간 투여로 성공적으로 치료한 후 때때로 손, 발톱이 손상된 채로 있는 경우도 있다. 무좀(족부백선), 체부백선, 완선(샅백선), 피부칸디다증을 포함한 피부 진균감염증: 이 약으로서 보통 1일 1회 50 mg 또는 1주 1회 150 mg을 2~4주간 투여한다. 그러나 무좀의 경우 경과에 따라 6주간 투여가 필요할 수도 있다. 어루러기는 1일 1회 50 mg을 2~4주간 투여한다.

○ 소아

성인용량에 근거한 소아용량은 일반적으로 다음과 같은 기준을 적용하며, 최대 400 mg 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).

1. 구강 인두 칸디다증

   이 약으로서 첫날 체중 kg당 6 mg을 투여하고, 다음날부터 1일 1회 체중 kg당 3 mg을 투여한다. 재발방지를 위해 최소 2주간 투여해야 한다.
2. 식도 칸디다증

   이 약으로서 첫날 체중 kg당 6 mg이며, 다음날부터는 1일 1회 체중 kg당 3 mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 1일 1회 체중 kg당 12 mg까지 증량할 수 있다. 최소 3주간, 증상 소실 후 적어도 2주간 투여한다.
3. 칸디다혈증, 파종성 칸디다증 및 그 외의 다른 침습성 칸디다 감염증(복막, 심내막, 폐, 비뇨기계 등)을 포함한 전신 칸디다증 1일 1회 체중 kg당 6~12 mg의 용량을 투여한다. 투여기간은 임상적 반응 및 의학적 판단에 따라 결정한다.
4. 크립토콕쿠스 수막염

   이 약으로서 첫날 체중 kg당 12 mg을 투여하고, 다음날부터 1일 1회 체중 kg당 6 mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 1일 1회 체중 kg당 12 mg으로 증량할 수 있다. 치료기간은 뇌척수액 배양 음성 소견이 있은 후 10~12주간 동안 투여한다.
5. AIDS환자의 크립토콕쿠스 수막염의 재발방지를 위해서는 환자가 기초치료를 모두 받은 후 1일 1회 체중 kg당 6 mg을 투여한다.
6. 신장애 소아는 신장애 정도에 따라 성인 신장애 환자와 동일한 기준으로 투여간격을 늘리고 용량을 줄여야 한다. 10 mg미만의 용량을 투여할 때는 정확한 양을 맞추기 위해 소아의 임상적 상태에 따라 시럽제를 경구투여하거나, 주사제를 정맥주사 하여야 한다.

○ 고령자

신기능이 정상인 경우에는 보통 성인 용량을 투여하며 신장애가 있을 때에는(크레아티닌 청소율 50 mL/min이하) 투여용량을 줄이거나 투여간격을 늘려야 한다.

○ 신장애 환자

이 약은 변화되지 않은 채 주로 소변을 통해 배설된다. 한번만 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	상용량의 100 %
≤ 50 (투석하지 않음)	상용량의 50%
혈액투석 환자	각 혈액투석 후에 상용량의 100%

혈액투석을 받는 환자의 경우 각 혈액투석 후에 상용량의 100%를 투여해야 한다. 투석을 하지 않는 날에는 크레아티닌 청소율에 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) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

3) 다음의 약을 투여받고 있는 환자:
- 다회용량상호작용시험결과에 근거하여, 이 약을 1일 당 400 mg 또는 그 이상 용량을 반복 투여 받고 있는 환자에게 테르페나딘과의 병용
- QT 간격 연장 시키는 약물 및 CYP3A4에 의해 대사되는 시사프라이드, 아스테미졸, 에리트로마이신, 피모짓, 퀴니딘과의 병용
- 에르고타민, 디히드로에르고타민

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 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 약물과민반응의 병력이 있는 환자

2) 신장애 환자

3) 간장애 환자(간기능이 악화될 수 있다.)

4) 심장질환 또는 전해질이상 등 부정맥의 가능성이 있는 환자(Torsade de Pointes를 포함한 심실빈맥, QT연장, 심실세동, 방실차단, 서맥 등이 나타날 수 있다.)

5) 다음의 약을 투여받고 있는 환자:
- 이 약과 1일 400 mg 미만 용량의 테르페나딘 병용투여 받는 환자는 신중히 모니터링 되어야 한다.
- 할로판트린

6) 이 약은 강력한 CYP2C9 및 CYP2C19 억제제이며, 중등도 CYP3A4 억제제이다. 따라서CYP2C9, CYP2C19과 CYP3A4를 통해서 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, 암과 같이 중대한 기저 질환을 가진 일부 환자들에서 신징 및 혈액학적 기능시험 결과변화와 간장애가 관찰되었으나, 임상적 유의성과 치료와의 인과관계는 확실하지 않다.

이 약의 치료기간 동안 아래와 같은 빈도로 다음과 같은 이상반응이 관찰 및 보고되었다.:
매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100~<1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000~<1/100), 드물게(≥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 영양계 이상	드물게	고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저칼륨혈증
정신계 이상	흔하지 않게	불면증, 졸림
신경계 이상	흔하게	두통
	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
간 · 담도계 이상	흔하게	ALT(Alanine aminotransferase) 증가, AST(Aspartate aminotransferase) 증가, 혈중alkaline phosphatase 증가
	흔하지 않게	담즙울체, 황달, 빌리루빈 증가
	드물게	간독성(드물게 치명적 경우 포함), 간부전, 간세포괴사, 간염, 간세포손상
피부 및 피하조직 이상	흔하게	발진
	흔하지 않게	가려움, 두드러기, 땀분비증가, 약물발진[a]
	드물게	중독성 표피 괴사용해, 스티븐슨-존슨 증후군, 급성 범발성 발진성 농포증, 탈락피부염, 얼굴부종, 탈모
	빈도불명	호산구증가증과 전신증상을 동반한 약물반응 (DRESS)
근골격계, 결합조직 및 뼈이상	흔하지 않게	근육통
전신 이상 및 투여 부위 상태	흔하지 않게	피로, 권태, 무력증, 발열

[a] 고정약물발진을 포함

소아환자

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

4. 일반적 주의

1) 특히 AIDS나 암과 같은 중증 기저질환이 있는 일부 환자에서 이 약의 투여기간 중 혈액학, 간장, 신장, 그 외 생화학적 기능검사에서 이상이 관찰되었으나 그 임상적인 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 간효소가 의미있게 증가할 경우에는 이 약 투여에 따른 위험성과 유익성을 잘 평가해야 한다.

3) AIDS 환자는 많은 약물에서 중증 피부반응을 일으키기 쉽다. 이 약과 심한 표피박탈에 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 실시하는 것을 권장한다.

6) 이 약을 투여받는 환자에서 부신기능부전이 보고되었다.

7) 이 약을 포함한 일부 아졸계 약물은 심전도상 QT 간격 연장과 연관되었다.
이 약은 정류 칼륨채널흐름(rectifier potassium channel current: Ikr)을 억제하여 QT 연장을 유발한다. 다른 약물들(예, 아미오다론)에 의한 QT 연장은 시토크롬P450 3A4 억제를 통해 증폭될 수 있다. 시판후 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 교란위험요인들을 가진 중증질환 환자들이 포함되었다. 저칼륨혈증 및 진행성 심부전이 있는 환자는 생명을 위협하는 심실성부정맥 및 Torsade de pointes가 나타날 위험성이 높다. 이러한 잠재적 부정맥 유발 위험이 있는 환자에게 이 약 투여시 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 약(200 mg씩 1일 1회 투여)과 시사프라이드(20 mg씩1일 4회 투여) 병용투여 한 통제된 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 심부정맥이 발생되었으므로, 약물상호작용시험이 수행되었다. 이 약을 1일 200mg 투여 한 시험은 QTc 간격 연장을 입증하지 못했다. 또 다른 시험(이 약 1일 400 mg, 1일 800 mg 투여)은 테르페나딘을 병용 시 이 약 1일 400 mg 또는 그 이상 용량의 투여가 테르페나딘의 혈중 농도를 상당히 증가시킴을 보였다. 이 약 400 mg 또는 그 이상의 용량과 테르페나딘을 병용투여하지 않는다.

(3) 아스테미졸: 이 약과 아스테미졸의 병용은 아스테미졸의 청소율을 감소시킬 수 있다. 아스테미졸의 혈장농도의 증가는 QT연장 및 드물게 Torsade de Pointes를 일으킬 수 있다. 이 약과 아스테미졸을 병용투여하지 않는다.

(4) 피모짓: in vivo 및 in vitro 시험은 실시되지 않았으나, 이 약과 피모짓의 병용투여가 피모짓의 대사억제를 유발시킬 수 있다. 증가된 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 발생과 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 신중히 투여한다.

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

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

다른 약물이 플루코나졸에 미치는 영향

(1) 히드로클로로치아짓: 건강한 지원자를 대상으로 한 약물동력학적 상호작용시험에서 이 약과 다회용량의 히드로클로로치아짓을 병용투여 시, 이 약의 혈장 농도가 40%까지 상승하였다. 이 정도 수준의 영향으로, 이뇨제를 병용하는 환자에서 이 약의 투여량 조절은 필요 하지 않다.

(2) 리팜피신: 이 약과 리팜피신을 병용투여 시 이 약의 AUC가 25% 감소하고 반감기가 20% 짧아졌다. 그러므로 리팜피신과 병용 시 이 약의 증량을 고려해야 한다.

플루코나졸이 다른 약물에 미치는 영향

이 약은 강력한 CYP2C9 및 CYP2C19 억제제이며, 중등도 CYP3A4억제제이다. 아래 언급한 관찰되고/입증된 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 4~5일간 지속 된다.

(1) 알펜타닐: 이 약과 알펜타닐을 병용투여 한 시험에서 알펜타닐의 반감기 증가 및 청소율과 분포용적의 감소가 관찰되었다. 이 같은 작용의 가능성은 이 약의 CYP3A4억제에 있다. 알펜타닐의 용량조절이 필요할 수 있다.

(2) 아미트리프틸린, 노르트리프틸린: 이 약은 아미트리프틸린과 노르트리프틸린의 효과를 증가시킨다. 이 약과 병용치료 시작 시점 및 일주일 후, 5-노르트리프틸린/5-아미트리프틸린이 측정될 수 있다. 필요 시 아미트리프틸린/노르트리프틸린의 용량이 조절되어야 한다.

(3) 암포테리신 B: 감염상태의 정상 마우스와 면역이 억제된 마우스를 대상으로 이 약과 암포테리신 B를 동시 투여했을 때 다음과 같은 결과를 보였다.; *Candida albicans*에 의한 전신감염에서는 항진균효과가 약간 더 관찰되었음. *Cryptococcus neoformans*에 의한 두개내감염에서는 약물상호작용이 관찰되지 않았음. *Aspergillus fumigatus*에 의한 전신감염에서의 두 약물의 길항작용. 이 시험에서 얻어진 결과의 임상적 유의성은 알려진바 없다.

(4) 항응고제: 건강한 남자를 대상으로 한 약물상호작용시험에서 이 약은 와파린 투여 후 프로트롬빈시간(12%)을 증가시켰다. 시판 후 조사경험에서 다른 아졸계 약물과 마찬가지로 이 약과 와파린을 동시에 병용투여 시 프로트롬빈시간 연장으로 인한 출혈경향(멍, 코피, 위장관 출혈, 혈뇨, 혈변)이 보고 되었다. 쿠마린계 항응고제 또는 인데인디아온 항응고제를 투여 받는 환자에게서 프로트롬빈시간을 주의하여 모니터링 해야 한다. 이러한 항응고제의 용량조절이 필요할 수 있다.

(5) 아지트로마이신: 18명의 건강한 지원자를 대상으로 한 공개, 무작위, 3방향 교차시험에서 이 약(800 mg 단회 경구투여)의 약동학에 대한 아지트로마이신(1200 mg 단회 경구투여)의 영향 뿐 아니라 아지트로마이신의 약동학에 대한 이 약의 영향이 평가되었다. 이 약과 아지트로마이신 사이에 유의한 약동학적 상호작용은 없었다.

(6) 벤조디아제핀계 약물(속효성): 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 시 벤조디아제핀계 약물의 감량을 고려해야 하며, 환자를 적절히 모니터링해야 한다. 이 약은 트리아졸람의 대사를 저해하기 때문에 트리아졸람(단회투여)의 AUC를 약 50% 증가 시키고 Cmax는 20~32%, 반감기는 25~50% 증가시킨다. 트리아졸람의 용량조절이 필요할 수 있다.

(7) 카르바마제핀: 이 약은 카르바마제핀의 대사를 저해하여 카르바마제핀 혈청농도가 30% 증가됨이 관찰되었다. 카르바마제핀 독성이 발생될 위험이 있다. 농도 측정/효과 에 따라 카르바마제핀의 용량조절이 필요할 수 있다.

(8) 칼슘채널차단제: 특정 칼슘채널차단제(니페디핀, 이스라디핀, 암로디핀, 베라파밀, 펠로디핀)은 CYP3A4에 의해 대사 된다. 이 약은 칼슘채널차단제의 전신 노출을 증가시킬 가능성이 있다. 이상반응에 대해 빈번한 모니터링이 권장된다.

(9) 쎄레콕시브: 이 약(1일 200 mg)과 쎄레콕시브(200 mg) 병용 치료 시, 쎄레콕시브의 Cmax와 AUC는 각각 68%, 134% 증가하였다. 이 약과 병용 시 쎄레콕시브의 투여는 절반용량으로 줄이는 것이 필요할 수 있다.

(10) 사이클로스포린: 이 약은 사이클로스포린의 AUC와 농도를 상당히 증가시킨다. 사이클로스포린 농도에 따라, 사이클로스포린 감량에 의해 이 약과 병용할 수 있다.

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

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

(13) 할로판트린: 이 약은 CYP3A4에 대한 억제작용 때문에 할로판트린의 혈장농도를 증가시킬 수 있다.

(14) HMG-CoA환원효소억제제: 이 약을 CYP2C9에 의해 대사(예: 플루바스타틴) 또는 CYP3A4에 의해 대사(예: 아토르바스타틴, 심바스타틴)되는 HMG-CoA 환원효소억제제와 병용투여 시 근육병증 및 횡문근융해의 위험성이 증가한다. 병용요법이 필요할 경우 환자의 근육병증 및 횡문근융해 증상을 관찰해야 하며, 크레아틴 키나아제(creatine kinase)를 모니터링 해야 한다. 근육병증/횡문근융해가 진단, 의심되거나 크레아틴 키나아제의 현저한 증가가 관찰된다면 HMG-CoA 환원효소억제제 투여를 중단해야 한다.

(15) 로자탄: 이 약은 치료기간 동안, 로자탄이 안지오텐신II수용체길항작용의 대부분을 담당하는 활성대사체(E-31 74)로 대사되는 것을 방해한다. 환자들은 계속해서 혈압을 모니터링해야 한다.

(16) 메사돈: 이 약은 메사돈의 혈청농도를 증가시킬 수 있다. 메사돈의 용량조절이 필요할 수 있다.

(17) 비스테로이드성 항염증제제(NSAIDs): 플루비프로펜 단독 투여에 비해 이 약과 병용투여 시 플루비프로펜의 Cmax와 AUC가 각각 23%, 81% 증가하였다. 이와 유사하게 라세믹 이부프로펜(400mg)단독투여에 비해 이 약과 병용 시 약물학적 활성 이성체인 [S-(+)-이부프로펜]의 Cmax와 AUC가 각각 15%, 82% 증가하였다.
특별히 연구된 바는 없지만, 이 약은 CYP2C9에 의해 대사되는 다른 NSAIDs(예: 나프록센, 로녹시캄, 멜록시캄, 디클로페낙)의 전신 노출을 증가시킬 가능성이 있다. 이상반응과 NSAIDs관련 독성에 대해 빈번한 모니터링이 권장된다. NSAIDs의 용량조절이 필요할 수 있다.

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

(19) 경구용 피임제: 다회용량 플루코나졸과 경구용 피임제와 병용에 관해 두 가지의 약동학적 연구가 수행되었다. 이 약 1일 200mg 투여 시 ethinyl estradiol과 levonorgesterol의 AUC가 각각 40%, 24% 증가한 반면, 이 약 50mg을 투여한 연구에 있어서는 호르몬 수치에 관련된 영향을 끼치지 않았다. 따라서 위의 용량과 같은 다회용량의 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) 프레드니솔론: 프레드니솔론을 투여 받던 간이식 환자에게서 이 약을 3개월간 치료 후 중단 시, 급성 부신피질 기능저하가 발생했다는 사례가 보고되었다. 이 약의 중단에 의해 CYP3A4의 활성상승이 야기되어 프레드니솔론의 대사가 증가되었기 때문일 것으로 예측된다. 이 약과 프레드니솔론을 장기간 투여 받은 환자는 이 약의 중단 시 부신피질 기능저하에 대해 신중히 모니터링 되어야 한다.

(22) 리파부틴: 이 약과 리파부틴 병용 시 리파부틴의 혈청 농도가 80%까지 증가한다는 상호작용 보고가 있었다. 이 약과 리파부틴을 병용한 환자에게서 포도막염이 보고되었다. 이 약과 리파부틴을 병용 시 환자를 신중히 모니터링 해야 한다.

(23) 사퀴나비르: 이 약은 P-glycoprotein 저해 및 CYP3A4에 의한 사퀴나비르 간대사 저해에 의해 사퀴나비르의 AUC와 Cmax를 각각 약 50%, 약 55% 증가시키며 사퀴나비르의 청소율을 약 50% 감소시킨다. 사퀴나비르의 용량조절이 필요할 수 있다.

(24) 시롤리무스: 이 약은 아마도 CYP3A4와 P-glycoprotein을 통한 시롤리무스의 대사를 저해하므로서 시롤리무스의 혈장농도를 증가시킨다. 효과/농도 측정에 따른 시롤리무스의 용량조절을 고려하여 이 약과 병용할 수 있다.

(25) 설포닐요소계: 건강한 지원자에 대해 이 약과 병용투여 시 설포닐요소계 약물(예: 클로르프로파미드, 글리벤클라미드, 글리피짓, 톨부타미드)의 혈청반감기 연장을 보였다. 이 약과 설포닐요소계 약을 병용투여기간 동안 혈당에 대한 빈번한 모니터링과 설포닐요소계 약물의 적절한 감량이 권장된다.

(26) 타크롤리무스: 이 약은 장에서 CYP3A4에 의한 타크롤리무스의 대사를 저해시킴으로서 경구 투여된 타크롤리무스의 혈청농도를 5배까지 증가시킨다. 타크롤리무스를 정맥 내로 투여했을 때에는 유의한 약동학적 변화가 관찰되지 않았다. 증가된 타크롤리무스의 농도는 신독성과 연관이 있다. 타크롤리무스의 농도에 따라 경구로 투여되는 타크롤리무스의 용량을 감소시켜야 한다.

(27) 테오필린: 위약 대조 상호작용 시험에서 이 약 200 mg를 14일 동안 투여 시 테오필린의 평균 혈장청소율이 18% 감소하였다. 고용량의 테오필린을 투여 받거나 테오필린 독성발생 위험이 증가된 환자들은 이 약을 투여 하는 동안 테오필린독성의 징후를 관찰해야 하며, 만약 독성 징후가 나타날 시에 치료방법은 적절히 수정되어야 한다.

(28) 토파시티닙: 토파시티닙은 중등도의 CYP3A4억제작용 및 CYP2C19 억제작용을 가지는 약물 (예: 플루코나졸)과 병용투여 시 토파시티닙의 노출이 증가된다. 토파시티닙에 대한 용량 조절이 필요할 수 있다.

(29) Vinca알칼로이드계 약물: 연구된 바가 없으나, 이 약의 CYP3A4억제 가능성에 기인하여 이 약은 vinca 알칼로이드계 약물(예: 빈크리스틴, 빈블라스틴)의 혈장농도 상승과 신독성을 일으킬 수 있다.

(30) 비타민 A: 이 약과 모든 trans-retinoic acid (비타민 A의 산성형)의 병용투여를 받는 환자들로부터 보고된 사례에 따르면 중추신경계(CNS)와 관련돼 의도하지 않았던 이상반응으로서 가성뇌종양이 나타났으며, 그것은 이 약의 치료 중단 후에 사라졌다. 이 약과의 병용이 중추신경계 관련 이상반응이 있음을 명심해야 한다.

(31) 지도부딘: 이 약이 경구용 지도부딘의 청소율을 약 45% 감소시킴에 따라 지도부딘의 Cmax와 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 50 mg 투여는 여성의 내인성 스테로이드 농도에 영향을 주지 않았다. 1일 200 - 400 mg 투여는 건강한 남성 지원자의 부신피질 자극 호르몬 자극반응이나 내인성 스테로이드 농도에 영향을 주지 않았다.

(33) 보리코나졸(CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 저해제): 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 8명의 건강한 남성 피험자에게 병용투여 시 보리코나졸의Cmax와 AUC는 각각 평균적으로 57%(90% CI: 20%, 107%), 79%(90% CI: 40%, 128%) 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 어떠한 용량에서도 권장되지 않는다. 상호작용시험은 이 약의 경구제와 음식, 시메티딘, 제산제, 골수이식에 대한 전신방사선요법과의 병용 시 임상적으로 유의할만한 이 약의 흡수장애가 일어나지 않음을 보였다. 처방약는 이 약과 상호작용시험이 수행되지 않은 다른 약물들에 대해서도 상호작용이 일어날 수 있음을 인지하여야 한다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

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

임신 첫 3개월안에 이 약 150 mg을 단회 또는 반복 투여한 임부에서 자연유산 및 영아의 선천성 이상이 보고되었다.

콕시디오이데스진균증에 대해 3개월 또는 그 이상의 기간 동안 고용량의 플루코나졸(1일 400-800 mg)을 투여 받은 임산부의 경우, 영아에서 다발성 선천성 기형이 보고 되었다.

플루코나졸의 사용과 이러한 부작용 발생 사이의 상관성은 명확하지 않다. 동물에서는 모체에 독성이 나타날 정도의 고용량에서만 태자에 대한 부작용이 확인되었다. 5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 용량은 태자에 영향을 끼치지 않았다.; 25 mg/kg, 50 mg/kg 및 그 이상의 용량에서 태자의 해부학적인 변형(과잉늑골, 신우확장) 증가 및 골화 지연이 관찰되었다. 80 mg/kg(사람 권장용량의 약 20~60배) - 320 mg/kg의 용량범위에서 랫트의 배자치사(embryolethality)가 증가하였으며 파형늑골, 구개열, 비정상적인 두개안면부 골화를 포함한 태아의 기형이 있었다. 이러한 영향들은 랫트에서의 에스트로겐 합성 억제 시 동일하게 나타나며, 임신, 기관발생, 분만 시는 에스트로겐 농도가 낮아짐으로 인한 이미 알려져 있는 결과 때문일 수 있다.

증례보고는 임신 첫 3개월(1st trimester)의 모든 또는 대부분의 기간 동안 고용량의 플루코나졸(1일 400 - 800 mg)을 투여 받은 임산부의 영아에서 두드러지고 드문 형태의 출생기형(birth defects)이 나타남을 기술하고 있다. 이러한 영아에서 발견되는 특징은 다음을 포함한다.; 납작머리증, 비정상적 얼굴, 비정상적 머리덮개뼈 발달, 구개열, 대퇴부 휨(femoral bowing), 얇은 갈비뼈, 긴뼈, 관절굽음증, 선천적 심장 질환 임부에 대한 이 약의 투여는 피해야 한다.

2) 수유부

이 약은 혈장과 비슷한 농도로 모유에서 발견되었다. 따라서 수유부에 대해 이 약을 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

생후 6개월 미만의 영아에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 확립되지 않았다. 그러나 일부 소수(생후 1일부터 6개월까지의 29명)의 영아에서 이 약이 안전하게 사용되었다는 자료가 있으므로, 이 약의 투여가 꼭 필요하다고 판단되는 경우에만 투여한다.

8. 운전과 기계 조작 능력에 미치는 영향

운전 및 기계 조작 시 때때로 현기증 및 발작이 일어날 수 있으므로 주의해야 한다.

9. 과량투여시의 처치

1) 이 약을 과량복용 시 환각, 편집적 행동이 나타났다는 보고가 있었다.

2) 과량투여 시 대증요법(필요 시 지지요법 및 위세척)이 적합할 수 있다.

3) 이 약은 대부분 소변으로 배설되므로 소변양을 증가시키면 이 약의 배설율이 증가할 것이다. 3시간동안 혈액투석을 하면 혈장농도가 거의 50%정도 감소된다.

10. 의약품동등성시험 정보[주1]

가. 시험약 플루코나졸캡슐50밀리그램[성원애드콕제약(주)]과 대조약 디푸루칸캡슐50밀리그람(플루코나졸)[한국화이자제약(주)]을 2×2 교차시험으로 각 2캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 25명의 혈중 플루코나졸을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0-144hr}$ (μg · hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	디푸루칸캡슐50밀리그람 (플루코나졸) [한국화이자제약(주)]	67.59 ± 12.73	2.08 ± 0.54	1.00 (0.50~4.00)	35.40 ± 5.92
시험약	플루코나졸캡슐50밀리그램 [성원애드콕제약(주)]	66.56 ± 14.82	2.05 ± 0.40	1.00 (0.50~4.00)	36.52 ± 7.65
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9222 ~ 1.0288	log 0.9005 ~ 1.0873	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n = 25)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

[주1] 이 약은 성원애드콕제약(주) 플루코나졸캡슐50밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 성원애드콕제약(주)에 위탁 제조하였음.

【포장단위】 30캡슐/병, 100캡슐/병

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【사용기간】 제조일로부터 36 개월

- ※ 의약품을 사용하시기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
- ※ 본 의약품은 KGMP적격업체에서 제조하여 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 경과 되었거나 변질 · 변패 또는 오염 및 손상된 제품이 발견될 경우 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.
- ※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.
- ※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)의 의약품 정보를 참조하십시오.
- ※ 기타 자세한 사항이나 문서의 작성일자 이후 변경된 내용은 소비자상담실(063-853-8110)로 문의하시기 바랍니다.
- ※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

【제조자】 성원애드콕제약(주) / 경기도 김포시 양촌읍 김포대로1644번길 54

【제조위탁자】 한국신텍스제약(주) / 전라북도 익산시 삼기면 산단오룡길 106

설명서 작성일자 : 2020.01.15