astellas

전문의약품

MYCAMINE®
micafungin sodium for injection

마이카민®주사 50mg
미카펑긴나트륨

정맥주사용

원료약품의 분량

이 약 1바이알(250mg) 중

유효성분	미카펑긴나트륨(별규) 50mg(역가)
안정제(동물유래)	유당수화물(소, 우유)
pH조절제	무수구연산
pH조절제	수산화나트륨

성 상

이 약은 흰색의 덩어리가 무색 투명한 바이알에 든 쓸 때 녹여쓰는 주사제이다.

효능 · 효과

이 약은 성인 및 4개월 이상 소아를 대상으로 다음과 같은 경우에 사용 한다.

1. 칸디다혈증 및 기타 칸디다속에 의한 진균감염의 치료
2. 식도칸디다증의 치료
3. 조혈모세포 이식 환자에서 칸디다속에 의한 진균감염의 예방

용법 · 용량

1. 칸디다혈증 및 기타 칸디다속에 의한 진균감염의 치료

1) 성인 : 이 약의 권장용량(역가)은 1일 미카펑긴나트륨으로서 100mg 이다.
2) 4개월 이상 소아 : 이 약의 권장용량(역가)은 1일 미카펑긴나트륨으로서 2mg/kg이며, 최대 일일 용량은 100mg이다.

이 약은 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당 주사액으로 일단 녹인 후 희석하여 1시간 이상에 걸쳐 점적정맥주사한다. (칸디다혈증 및 기타 칸디다감염을 성공적으로 치료한 환자에서 평균 치료기간은 15일(범위 10~47일))

2. 식도칸디다증의 치료

1) 성인 : 이 약의 권장용량(역가)은 1일 미카펑긴나트륨으로서 150mg 이다.
2) 4개월 이상 소아 : 이 약의 권장용량(역가)은 1일 미카펑긴나트륨으로서 체중 30kg 이하 소아의 경우 3mg/kg이고, 체중 30kg 초과 소아의 경우 2.5mg/kg이며, 최대 일일 용량은 150mg이다.

이 약은 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당 주사액으로 일단 녹인 후 희석하여 1시간 이상에 걸쳐 점적정맥주사한다. (식도칸디다증을 성공적으로 치료한 환자에서 평균 치료기간은 15일(범위 10~30일))

3. 조혈모세포 이식 환자에서 칸디다속에 의한 진균감염의 예방

1) 성인 : 이 약의 권장용량(역가)은 1일 미카펑긴나트륨으로서 50mg 이다.
2) 4개월 이상 소아 : 이 약의 권장용량(역가)은 1일 미카펑긴나트륨으로서 1mg/kg이며, 최대 일일 용량은 50mg이다.

이 약은 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당 주사액으로 일단 녹인 후 희석하여 1시간 이상에 걸쳐 점적정맥주사한다. (조혈모세포 이식환자에서 예방치료를 성공적으로 경험한 환자에서 평균 예방기간은 19일(범위 6~51일))

〈주사 용액 조제법〉

A. 용시조제액(reconsitution solution (10mg micafungin sodium/1mL))의 준비
무균상태에서 0.9% 생리식염주사액(또는 5% 포도당 주사액) 5mL을 각 50mg 바이알에 가하여 약물의 농도가 약 10mg/mL이 되도록 한다.

* 모든 비경구(주사제) 의약품과 마찬가지로, 용액과 용기가 허락되는 한, 투여 전 용시조제된 이 약에 이물질 및 변색이 없는지 육안으로 검사해야 한다. 만약 이물질이나 침전의 흔적이 있다면, 해당 약물을 사용해서는 안 된다. 이 약 자체 또는 조제용 및 희석용으로 지정된 물질 안에는 보존제나 정균제가 함유되어 있지 않으므로, 모든 취급 시에는 반드시 무균법을 엄격히 준수해야 한다.

B. 수액(dilution solution for infusion)의 조제
1) 성인 :
용시조제된 이 약을 효능효과에 따른 권장용량 만큼 0.9% 생리식염주사액(또는 5% 포도당 주사액) 100mL에 주입한다.
2) 4개월 이상 소아 :
단계1.
효능효과에 따른 소아 권장용량(mg/kg)과 환자 체중(kg)을 곱해 이 약의 mg단위 총 투여용량을 산출한다. 그리고 산출된 mg단위 투여용량을 10mg/mL로 나누어 필요한 부피용량(mL)을 구한다.
단계2.
10mg/mL 농도로 용시조제된 이 약 바이알에서 단계1에서 계산된 부피용량(mL)만큼 취하여 0.9% 생리식염주사액(또는 5% 포도당 주사액)에 주입한다. 용액의 최종농도가 0.5mg/mL~4mg/mL 범위 내에 있는지 확인한다.

* 이 약은 점적정맥주사를 통해서만 투여해야 한다. 1시간 이상에 걸쳐 점적주사 한다. 점적주사 속도가 빨라질수록 히스타민 매개성 반응이 증가할 수 있다.
또한 소아의 경우에도 이 약은 1시간 이상에 걸쳐 점적주사 해야 한다. 점적주사 반응의 위험을 최소화하기 위해, 1.5mg/mL을 초과하는 농도는 중심정맥카테터를 통해 투여되어야 한다 [4.이상반응 4)항 참조].

사용상의 주의사항

1. 경고
이 약을 투여 받은 환자 중 소수에서 쇼크를 포함한 아나필락시스반응 및/또는 아나필락시스양반응이 보고되었다. 만약, 이러한 반응이 발생할 경우, 즉시 이 약의 투여를 중지하고 적절히 처치한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 다른 에치노칸딘계 약물의 성분에 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 약물 과민증 기왕력이 있는 환자
2) 중증의 간장애 환자(간장애를 악화시킬 수 있음)

4. 이상반응
침습성칸디다증, 식도칸디다증, 예방 임상시험을 비롯한 46건의 임상시험에서 성인 및 소아환자 3,227명과 자원자 520명을 대상으로 이 약의 전반적인 안전성을 평가하였다. 피험자들은 단회 또는 반복하여 이 약을 투여 받았고 용량 범위는 소아환자의 경우 0.75mg/kg~10mg/kg, 성인환자의 경우 1일 12.5mg~150mg 또는 그 이상이었다.
매우 다양한 건강상태 하에서 임상시험이 진행되었기 때문에, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 발생률과 직접 비교할 수 없고 실제 치료현장에서 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수도 있다. 임상시험으로부터 얻은 이상반응에 대한 정보는 약물 사용과 관계가 있는 것으로 보이는 이상반응을 파악하고 그 발생률을 어림잡기 위한 근거를 제시해준다.

1) 성인 대상 임상시험
이 약의 모든 임상시험에서, 2497/2748명(91%)의 성인 환자들이 치료 후 1건 이상의 이상반응(Treatment Emergent Adverse Reactions)을 경험하였다.

① 칸디다혈증 및 기타 칸디다속에 의한 진균감염 관련
칸디다혈증 및 기타 칸디다속에 의한 진균감염의 치료를 위한 무작위, 이중맹검시험에서, 이 약 100mg/day를 투여받은 환자 중 183/200명(91.5%), 이 약 150mg/day를 투여받은 환자 중 187/202명(92.6%), caspofungin(70mg 초회량 투여 후 1일 50mg)을 투여받은 환자 중 171/193명(88.6%)이 이상반응(Treatment Emergent Adverse Reactions)을 발현하였다. 환자들 중 5% 이상의 빈도로 발생하고, 이 약 투여군에서 보다 빈번하게 발생한 선별된 이상반응 (Selected Treatment Emergent Adverse Reactions)은 다음과 같다.

이상반응*†	Mycamine 100mg/day n (%)	Mycamine 150mg/day n (%)	Caspofungin‡ n (%)
환자 수	200	202	193
위장장애	81 (41)	89 (44)	76 (39)
설사	15 (8)	26 (13)	14 (7)
오심	19 (10)	15 (7)	20 (10)
구토	18 (9)	15 (7)	16 (8)
대사 및 영양 이상	77 (39)	83 (41)	73 (38)
저혈당	12 (6)	14 (7)	9 (5)
고나트륨혈증	8 (4)	13 (6)	8 (4)
고칼륨혈증	10 (5)	8 (4)	5 (3)
일반적 이상 및 적용부위 상태	59 (30)	56 (28)	51 (26)
발열	14 (7)	22 (11)	15 (8)
실험실적 검사	36 (18)	49 (24)	37 (19)
혈중 알칼리인산분해효소 증가	11 (6)	16 (8)	8 (4)
심장 이상	35 (18)	48 (24)	36 (19)
심방세동	5 (3)	10 (5)	0

환자 : 무작위 배정을 받아 임상시험약을 적어도 1번 이상 투여 받은 모든 환자
* : IV치료기간 + 3일
† : 한 가지 기관별 분류 내에서, 환자들은 1건 이상의 이상반응을 경험할 수 있다.
‡ : 1일째 70mg 초회량 투여 후 1일 50mg 투여

두 번째로 칸디다혈증 및 기타 칸디다속에 의한 진균감염 치료를 위한 보조적인 무작위, 이중맹검 시험에서, 이 약(100mg/day)를 투여받은 환자 중 245/264명(92.8%), 암비솜(3mg/kg/day)를 투여받은 환자 중 250/265명(94.3%)이 이상반응(Treatment Emergent Adverse Reactions)을 발현하였다. 16세 이상의 이 약을 투여받은 환자들에서 주목할 만한 이상반응(Treatment Emergent Adverse Reactions)은 이 약 및 암비솜 투여군 각각에 대하여 다음과 같다: 오심 (10% vs. 8%); 설사 (11% vs. 11%); 구토 (13% vs. 9%); 간기능 이상 검사 (4% vs. 3%), 아스파테이트 아미노전이효소 증가 (3% vs. 2%), 혈중 알칼리인산분해효소 증가 (3% vs. 2%)

② 식도칸디다증 치료 관련
식도칸디다증의 치료를 위한 무작위, 이중맹검 시험에서, 이 약 150mg/day를 투여받은 환자 중 202/260명(77.7%), 정맥주사로 fluconazole 200mg/day를 투여받은 환자 중 186/258명(72.1%)이 이상반응을 경험하였다. 이상반응(Treatment Emergent Adverse Reactions)으로 치료를 중단한 환자는 이 약 투여군 및 fluconazole 투여군에서 각각 17명(6.5%), 12명(4.7%)이 보고되었다. 환자들 중 5% 이상의 빈도로 발생하고, 이 약 투여군에서 보다 빈번하게 발생한 선별된 이상반응 (Selected Treatment Emergent Adverse Reactions)은 다음과 같다.

이상반응*†	Mycamine 150 mg/day n (%)	Fluconazole 200 mg/day n (%)
환자 수	260	258
위장장애	84 (32)	93 (36)
설사	27 (10)	29 (11)
오심	20 (8)	23 (9)
구토	17 (7)	17 (7)
일반적 이상 및 적용부위 상태	52 (20)	45 (17)
발열	34 (13)	21 (8)
신경계 이상	42 (16)	40 (16)
두통	22 (9)	20 (8)
혈관이상	54 (21)	21 (8)
정맥염	49 (19)	13 (5)
피부 및 피하조직 이상	36 (14)	26 (10)
발진	14 (5)	6 (2)

환자 : 무작위 배정을 받아 임상시험약을 적어도 1번 이상 투여 받은 모든 환자
* : 치료기간 + 3일
† : 한 가지 기관별 분류 내에서, 환자들은 1건 이상의 이상반응을 경험할 수 있다.

③ 조혈모세포 이식 환자에서 칸디다속에 의한 진균감염의 예방 관련
자가 또는 동종 조혈모세포이식이 예정된 882명의 환자에서 이중맹검시험이 시행되었다. 두 군 모두 투여기간 중앙값은 18일(1-51일)이었다.
연구기간 동안 이 약을 투여 받은 성인 환자(382명)와 fluconazole을 투여 받은 성인 환자(409명) 모두에서 적어도 1번 이상의 이상반응이 관찰되었다.
이상반응(Treatment Emergent Adverse Reactions)으로 치료를 중단한 환자는 이 약 투여군 및 fluconazole 투여군에서 각각 15명(3.9%), 32명(7.8%)이 보고되었다. 성인 환자들 중 15% 이상의 빈도로 발생하고, 이 약 투여군에서 보다 빈번하게 발생한 선별된 이상반응 (Selected Treatment Emergent Adverse Reactions)은 다음과 같다.

이상반응†	Mycamine 50 mg/day n (%)	Fluconazole 400 mg/day n (%)
환자 수	382	409
위장장애	377 (99)	404 (99)
설사	294 (77)	327 (80)
오심	270 (71)	290 (71)
구토	252 (66)	274 (67)
복통	100 (26)	93 (23)
혈액 및 림프계 이상	368 (96)	385 (94)
호중구감소증	288 (75)	297 (73)
저혈소판증	286 (75)	280 (69)
피부 및 피하조직 이상	257 (67)	275 (67)
발진	95 (25)	91 (22)
신경계 이상	250 (65)	254 (62)
두통	169 (44)	154 (38)
정신 질환	233 (61)	235 (58)
불면증	142 (37)	140 (34)
불안	84 (22)	87 (21)
심장 이상	133 (35)	138 (34)
빈맥	99 (26)	91 (22)

환자 : 무작위 배정을 받아 임상시험약을 적어도 1번 이상 투여 받은 모든 환자
† : 한 가지 기관별 분류 내에서, 환자들은 1건 이상의 이상반응을 경험할 수 있다.

성인대상의 임상시험에서 5% 미만으로 보고된 기타 선별된 이상반응은 다음과 같다:

a. 혈액 및 림프계 이상 : 응고장애, 범혈구감소증, 혈전성혈소판감소성자반증
b. 심장 이상 : 심장정지(cardiac arrest), 심근경색증(myocardial infarction), 심낭삼출
c. 일반적 이상반응 및 적용부위 상태 : 주입 반응, 투여부위 혈전
d. 간담도 이상 : 간세포 손상, 간종대, 황달, 간부전
e. 면역계 이상 : 과민증, 아나필락시스반응
f. 신경계 이상 : 경련, 뇌질환, 두개내출혈
g. 정신 질환 : 섬망
h. 피부 및 피하조직 이상 : 두드러기

2) 소아 대상 임상시험
11건의 별개의 임상시험에서 이 약을 최소 1회 이상 투여 받은 생후 3일~16세 환자 479명을 대상으로 이 약의 전반적인 안전성을 평가하였다. 평균 치료기간은 24.8일 이었다. 총 246명의 환자가 이 약 2mg/kg 이상의 용량을 1회 이상 투여 받았다.
479명의 소아환자 중, 264명(55%)이 남아였고, 319명(67%)은 백인이었으며, 연령분포는 다음과 같았다: 2세 미만 116명(24%), 2~5세 108명(23%), 6~11세 140명(29%), 12~16세 115명(24%).
이 약에 대한 소아 대상 모든 임상시험 결과, 439/479명(92%)에서 적어도 1번 이상의 이상반응(Treatment Emergent Adverse Reactions)이 관찰되었다.
소아환자를 대상으로 한 2건의 임상시험은 무작위, 이중맹검, 활성대조군 시험이었다. 이 중 침습성 칸디다증 및 칸디다혈증 치료 시험은 112명의 소아환자를 대상으로 암비솜(3mg/kg/day)과 비교하여 이 약(체중 40kg 이하 환자의 경우 2mg/kg/day, 체중 40kg 초과 환자의 경우 100mg/day)의 유효성 및 안전성을 조사하였다. 이 약을 투여받은 환자 중 51/56명(91%), 암비솜을 투여 받은 환자 중 52/56명(93%)이 이상반응(Treatment Emergent Adverse Reactions)을 경험하였다. 이상반응(Treatment Emergent Adverse Reactions)으로 치료를 중단한 환자는 이 약 투여군 소아환자에서 2명(4%)이었던 반면, 암비솜 투여 군에서 9명(16%)이 보고되었다.
조혈모세포 이식 환자를 대상으로 한 예방시험은 fluconazole(체중 50kg 이하 환자의 경우 8mg/kg/day, 체중 50kg 초과 환자의 경우 400mg/day)과 비교하여 이 약(체중 50kg 이하 환자의 경우 1mg/kg/day, 체중 50kg 초과 환자의 경우 50mg/day)의 유효성을 조사하였다. 91명의 소아환자 전원에서 적어도 1번 이상의 이상반응(Treatment Emergent Adverse Reactions)이 관찰되었다. 이 중 이상반응으로 인해 3명(7%)의 소아환자들이 이 약의 투여를 중단하였던 반면, 1명(2%)의 환자가 fluconazole 투여를 중단하였다.
이 약의 소아 대상 모든 임상시험들과 위에서 기술한 2가지 비교 시험 (칸디다혈증 및 예방)에서 15% 이상의 빈도로 발생하고, 이 약 투여군에서 보다 빈번하게 발생한 선별된 이상반응 (Selected Treatment Emergent Adverse Reactions)은 다음과 같다.

이상반응†	Mycamine 투여 환자 전체 n = 479 (%)	칸디다혈증 및 식도칸디다증		예방치료	
		Mycamine n = 56 n (%)	AmBisome n = 56 n (%)	Mycamine n = 43 n (%)	Fluconazole n = 48 n (%)
위장 장애	285 (60)	22 (40)	18 (32)	43 (100)	45 (94)
구토	146 (31)	10 (18)	8 (14)	28 (65)	32 (67)
설사	106 (22)	4 (7)	5 (9)	22 (51)	31 (65)
오심	91 (19)	4 (7)	4 (7)	30 (70)	25 (52)
복통	76 (16)	2 (4)	2 (4)	15 (35)	12 (25)
복부팽만	29 (6)	1 (2)	1 (2)	8 (19)	6 (13)
일반적 이상 및 적용부위 상태	256 (53)	14 (25)	14 (25)	41 (95)	46 (96)
발열	103 (22)	5 (9)	9 (16)	26 (61)	31 (65)
주입관련반응	24 (5)	0	3 (5)	7 (16)	4 (8)
피부 및 피하조직 이상	197 (41)	11 (20)	8 (14)	33 (77)	38 (79)
소양증	54 (11)	0	1 (2)	14 (33)	15 (31)
발진	55 (12)	1 (2)	1 (2)	13 (30)	13 (27)
두드러기	24 (5)	0	1 (2)	8 (19)	4 (8)
호흡기, 흉부 및 종격 이상	194 (41)	9 (16)	13 (23)	30 (70)	33 (69)
비출혈	45 (9)	0	0	4 (9)	8 (17)
혈액 및 림프계 이상	161 (34)	17 (30)	13 (23)	40 (93)	44 (92)
저혈소판증	70 (15)	5 (9)	3 (5)	31 (72)	37 (77)
호중구감소증	61 (13)	3 (5)	4 (7)	33 (77)	34 (71)
빈혈	63 (13)	10 (18)	6 (11)	22 (51)	24 (50)
열성호중구감소증	23 (5)	0	0	7 (16)	7 (15)
실험실적 검사	191 (40)	12 (21)	8 (14)	24 (56)	25 (52)
알라닌 아미노 전이효소 증가	45 (10)	0	0	7 (16)	1 (2)
소변배출감소	18 (4)	0	0	10 (23)	8 (17)
심장 이상	97 (20)	7 (13)	3 (5)	10 (23)	17 (35)
빈맥	47 (10)	2 (4)	1 (2)	7 (16)	12 (25)
신장 및 비뇨기 이상	78 (16)	4 (7)	4 (7)	16 (37)	15 (31)
혈뇨	18 (4)	0	0	10 (23)	7 (15)
정신 질환	80 (17)	3 (5)	1 (2)	20 (47)	9 (19)
불안	35 (7)	0	0	10 (23)	3 (6)

환자 : 무작위 배정을 받아 임상시험약을 적어도 1번 이상 투여 받은 모든 환자
† : 한 가지 기관별 분류 내에서, 환자들은 1건 이상의 이상반응을 경험할 수 있다.

소아 대상의 임상시험에서 15% 미만으로 보고된 기타 임상적으로 의미 있는 이상반응은 다음과 같다:
a. 간담도 이상 : 고빌리루빈혈증
b. 실험실적 검사 : 간 기능 검사 이상
c. 신장 및 비뇨기 이상 : 신부전

3) 시판 후 사용에서 아래와 같은 부작용이 보고되었다.
① 파종성 혈관 내 응고
② 다형성 홍반
③ 피부점막안증후군 (Stevens-Johnson syndrome)
④ 독성표피괴사용해증

4) 주입 반응 (Infusion Reactions)
① 발진, 소양증, 안면부종, 혈관확장의 히스타민 매개 증상일 가능성이 있는 증상이 보고되었다.
② 이 약 50~150mg/day투여에서 정맥염, 혈전정맥염을 포함한 주사부위 반응이 나타났다. 위의 증상들은 말초정맥주사로 투여한 환자에서 빈번히 일어나는 경향을 보였다.

5) 쇼크, 호흡곤란, 전신홍조, 혈관부종, 두드러기 등을 포함한 아나필락시스반응 및/또는 아나필락시스양반응이 보고되었다. 이 약 치료동안 정기적으로 검사를 하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

6) 이 약을 투여한 건강한 피험자와 환자에서 간 기능 검사치의 이상소견이 나타날 수 있다. 이 약과 여러 병용약물을 투여한

중증의 기저질환을 가진 몇몇의 환자에서 임상적 간 기능 이상소견이 나타났으며, 간 기능 장애, 간염, 간 부전 악화가 보고되었다. 이 약 치료동안 간 기능 이상 검사를 받은 환자에 대해서는 간 기능 악화요인이 모니터링 되어야 하며, 치료 상의 유익성이 위험성을 상회하는지 판단되어야 한다.

7) 이 약을 투여한 환자에서 BUN 및 creatinine의 상승과 중증신기능장애 혹은 급성신부전이 보고된 바 있다. 약과 관련되었을 가능성이 있는 신장이상반응은 이 약으로 치료한 환자 중 0.4%에서, Fluconazole로 치료한 환자 중 0.5%에서 발생했다. 이 약으로 치료하는 동안 신 기능 이상 검사를 받은 환자에 대해서는 신 기능 악화요인이 모니터링 되어야 한다.

8) 1명의 건강한 피험자에서 이 약(200mg)과 경구용 prednisolone(20mg)이 투여되는 동안 급성혈관내용혈과 헤모글로빈뇨증이 나타났다. 이 증상은 일시적인 것이었으며, 중증 빈혈로는 발전하지 않았다. 드물게 중증 용혈증과 용혈성 빈혈도 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 중증 용혈증과 용혈성 빈혈 환자에 대해서는 악화요인이 모니터링 되어야 하고, 치료 상의 유익성이 위험성을 상회하는지 판단되어야 한다.

9) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 663명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 56.26%(373/663명, 756건)로 열 24.43%(162명), 설사 9.80%(65명), 상세불명의 점막염 6.79%(45명), 알라닌 아미노전이효소 증가, 오심이 각 6.49%(43명) 등의 순으로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 4.37%(29/663명, 56건)로 알라닌 아미노전이효소 증가 2.71%(18명), 아스파테이트 아미노전이효소 증가 2.56%(17명), 빌리루빈혈증 1.06%(7명), 두통, 복통, 설사, 치질, 오심, 심방세동, 감마-지티 증가, 간효소 증가, 가려움증 및 질소혈증 각 0.15%(1명)이었다.
- 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.60%(57/663명, 89건)로 알라닌 아미노전이효소 증가 2.56%(17명), 빌리루빈혈증, 아스파테이트 아미노전이효소 증가가 각 2.26%(15명), 호중구 감소 1.36%(9명), 혈소판감소증 1.06%(7명 등이 보고되었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 유해사례 발현율은 1.36%(9/663명, 22건)로 알라닌 아미노전이효소 증가 1.21%(8명), 아스파테이트 아미노전이효소 증가 1.06%(7명), 빌리루빈혈증 0.60%(4명), 감마-지티 증가 0.15%(1명)이 보고되었다.
- 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 16.59%(110/663명, 143건)로 빌리루빈혈증 3.92%(26명), 인두염 3.17%(21명), 근육통 1.21%(8명), 가슴 통증 1.06%(7명), 비염 0.75%(5명) 등의 순으로 보고되었으며 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 유해사례 발현율은 1.36%(9/663명, 12건)로 빌리루빈혈증 1.06%(7명), 감마-지티 증가, 간효소 증가, 치질이 각 0.15%(1명)가 보고되었다.

5. 일반적 주의
1) 칸디다속 이외의 진균감염에 대한 이 약의 효과는 아직 확립되지 않았다.
2) 이 약 투여 중의 환자에서 간 기능 이상, 황달이 나타날 수 있으며, 또한 동물실험에서 고용량군에서 간장애가 나타났으므로(기타 항 참조), 간 기능 검사를 하는 등 환자의 상태를 신중히 관찰하며 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절히 처치한다.
3) 쇼크, 호흡곤란, 전신홍조, 혈관부종, 두드러기 등을 포함한 아나필락시스반응 및/또는 아나필락시스양반응이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지한다. 이러한 반응이 나타났을 경우에는 필요에 따라 기도확보, 아드레날린, 스테로이드, 항히스타민제 투여 등 적절히 처치한다.
4) 호중구감소, 혈소판감소가 나타나는 경우가 있으므로 정기적으로 검사를 하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지하는 등 적절히 처치한다.
5) 급성신부전 등의 위중한 신장애가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 하는 등 관찰을 충분히 하여 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절히 처치한다.
6) 이 약의 사용시에는 질환의 치료상 필요한 최소한의 투여에 그친다.
7) 이 약은 칸디다 감염에 기인한 심내막염, 골수염 및 수막염에 대한 충분한 연구는 이루어지지 않았다.

6. 상호작용
1) 건강한 피험자를 대상으로 한 14건의 임상시험에서 이 약의 약동학은 amphotericin B, mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus, prednisolone, sirolimus, nifedipine, fluconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, rifampin에 의해 변화되지 않았으며, 이 약은 단회투여와 반복투여시 mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus, prednisolone, fluconazole, voriconazole의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
2) 이 약의 안정상태시 sirolimus의 AUC는 sirolimus를 단독으로 사용한 군과 비교하여 약 21% 증가하였으나, Cmax에는 영향이 없었다. Nifedipine을 단독으로 사용한 군과 비교하여 nifedipine의 AUC는 약 18%, Cmax 는 약 42%로 증가되었다. Itraconazole의 AUC는 약 22%, Cmax 는 약 11%로 증가되었다. 이 약과 sirolimus, nifedipine, 혹은 itraconazole을 병용투여시 sirolimus, nifedipine, itraconazole의 독성을 모니터 하여 필요한 경우에는 용량조절을 해야 한다. 이 약은 P-glycoprotein의 억제제가 아니므로 P-glycoprotein 매개약물수송능을 변화시키지 않는 것으로 보인다.

7. 임부 수유부에 대한 투여
1) 이 약은 토끼에게 투여시 32mg/kg(체표면적 비교에 근거하여 권장용량의 4배)에서 내장이상 및 유산이 나타났다. 내장이상은 비정상적인 폐엽 형성, 좌심증, 하대정맥후뇨관, 기형우쇄골하동맥 및 요관 확장을 포함한다. 그러나, 임부를 대상으로 이 약을 투여한 적절하고 잘 통제된 연구는 수행되지 않았고, 동물실험 결과로 사람의 반응을 항상 예측 할 수는 없다. 따라서 임부 또는 임신가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다.
2) 이 약은 동물실험(랫트)에서 유즙으로 이행했음이 보고되었다. 사람 모유로의 이행여부는 알려져 있지 않다. 수유부에게는 주의하여 투여해야 한다.

8. 소아에 대한 투여
4개월 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지

않다.
4개월 이상의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 성인 및 소아환자를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 연구로부터 얻은 증거와 추가적인 소아대상 약동학적 자료 및 안전성 자료를 바탕으로 입증되었다. 2건의 무작위, 이중맹검, 활성대조군 임상시험에서 성인환자군과 소아환자군 모두를 대상으로 이 약의 안전성과 유효성을 조사하였는데, 1건의 임상시험은 침습성 칸디다증과 칸디다혈증 치료에 대한 시험이었고, 다른 한 건은 조혈모세포 이식 환자를 대상으로 한 칸디다균 감염의 예방에 대한 시험이었다 [4.이상반응 2)항 참조].

9. 고령자에 대한 투여
안전성 및 유효성은 고령 피험자와 젊은 피험자 사이에 차이를 보이지 않았다. 고령자에서 용량을 조절할 필요는 없으나 일부 고령자에서 감수성이 증가되었다는 것을 배제할 수는 없고 고령자는 생리기능이 저하되기 때문에 용량에 유의하는 등 신중히 투여한다.
10명의 66-78세의 건강한 환자에게 1시간에 걸쳐 투약했을 때 이 약 50mg의 노출 및 disposition은 10명의 20-24세의 건강한 환자의 것과 크게 다르지 않았다.

10. 신장애 환자
이 약은 신장애 성인 환자에 대해 용량을 조절할 필요가 없다. 혈액투석 후 추가적인 투약은 할 필요가 없다.

11. 간장애 환자
이 약은 중등도 및 중증의 간장애 성인 환자에 대해 용량을 조절할 필요가 없다.
중증의 간장애 성인 환자(Child-Pugh score 10-12) 및 그와 연령, 성별, 인종 및 체중이 유사한 정상 간기능을 가진 피험자에 대한 약동학 시험에서, 이 약의 Cmax 및 AUC는 중증 간장애 환자에서 정상 간기능 피험자보다 약 30% 낮았고, M-5 대사체의 Cmax 및 AUC는 중증 간장애 환자에서 정상 간기능 피험자보다 약 2.3배 높게 관찰되었다. 그러나 중증 간장애 환자에서의 이러한 수치는 전신성 칸디다 감염 환자에서의 수치와 유사하여 용량을 조절할 필요가 없다.

47534SgN

12. 인종 및 성별
이 약은 성별 또는 인종에 따라 용량을 조절할 필요가 없다. 건강한 환자에 대해 150mg을 14일간 투여한 후 이 약에 대한 여성의 AUC는 남성에 비해 체중이 더 작기 때문에 약 23% 높았다. 백인, 흑인 및 라틴아메리카계 환자들 사이에 주목할 만한 차이는 없었다. 일본인에 대한 이 약의 AUC는 흑인에 비해 체중이 더 작기 때문에 19% 높았다.

13. 과량투여시의 처치
1) 이 약은 높은 단백결합률을 가지고 있어서 투석되지 않는다. 이 약의 과량투여로 인한 사례는 보고된 바 없다. 임상시험에서 성인 환자는 1일 투여용량 8mg/kg(최대 총 투여량 896mg) 까지, 4개월 이상 소아환자는 최대 6mg/kg 까지, 4개월 미만 소아환자는 최대 10mg/kg 까지 반복투여 하였으나 용량제한독성은 보고된 바 없다. 이 약의 최소 치사량은 랫트에서 125mg/kg으로, 체표면적을 기준으로 했을 때 성인에게 권장되는 최고 임상용량(150mg)의 8배이며, 소아에게 권장되는 최고 임상용량(3mg/kg)의 7배에 해당한다.
2) 중증 또는 난치성의 환자에게 증량하는 경우, 안전성이 충분히 확립되어 있지 않기 때문에 충분히 관찰하는 등 신중히 투여한다.

14. 적용상의 주의
1) 이 약을 주사용수로 조제하는 경우 등장액이 되지 않으므로 주사용수는 사용하지 않는다.
2) 주사용액 및 수액 조제는 무균조작이 되도록 한다.
3) 주입액 조제시 흰색의 덩어리가 완전히 녹아서 투명한 용액이 될 때까지 가볍게 섞는다. 용해시 거품이 일어나기 쉽고 잘 꺼지지 않으므로 세게 흔들지 않는다.
4) 용해중 또는 점적정맥주사 전 용해액에 불용성이물 또는 변색여부를 육안으로 검사한다. 용액이 혼탁하거나 침전이 있는 경우 사용하지 않는다.
5) 조제된 수액을 차광하여야 한다. Infusion drip chamber 또는 점적튜브를 차광할 필요는 없다.
6) 다른 약제와 섞어 함께 투여하지 않는다. 이 약을 다른 약제와 혼합 시 침전이 생길 수 있다. 또한 이 약은 염기성 용액 중에서 불안정하므로 역가저하가 생길 수 있다. 아래 ①항은 배합직후에 혼탁해지는 주된 약제를, ②항은 배합직후에 역가저하가 생기는 주된 약제를 나타내었다.

① 배합직후에 혼탁해지는 주된 약제 : Vancomycin hydrochloride, arbekacin sulfate, gentamicin sulfate, tobramycin, dibekacin sulfate, minocycline hydrochloride, ciprofloxacin, pazufloxacin mesilate, cimetidine, dobutamine hydrochloride, doxapram hydrochloride, pentazocine, nafamostat mesilate, gabexate mesilate, thiamine disulfide/pyridoxine hydrochloride/hydroxocobalamine acetate, menatetrenone, freeze-dried pepsin treated human normal immunoglobulin, doxorubicin hydrochloride
② 배합직후에 역가저하가 생기는 주된 약제 : Ampicillin, sulfamethoxazole/trimethoprim, acyclovir, ganciclovir, acetazolamide

15. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 차광하여 1~30℃에서 보관한다.
2) 용시조제액(reconsitution solution)은 원 바이알 용기에 보관하여 상온에서 24시간 보관할 수 있으며 조제된 수액은 차광하여 보관하여야 하며 상온에서 24시간 이내에 사용하여야 한다.

16. 기타
1) 랫트에게 4주간 반복정맥내투여한 시험에서 고용량군인 32mg/kg 투여군에게서 혈중 AST(GOT) 및 ALT(GPT) 등의 상승과 단세포 괴사 등의 간장애 소견이 확인되었다. 또한 3개월동안 반복정맥내투여시험에서의 32mg/kg투여군 및 6개월동안 반복정맥내투여시험에서의 20 및 32mg/kg투여군에서는 이들 소견외에도 간세포변성이 증가하였으나 3개월동안 반복정맥내투여시험에서의 20mg/kg투여군에서는 간세포변성은 확인되지 않았다. 또한 랫트에게 32mg/kg을 6개월동안 반복정맥내투여하고 그 후 18개월동안 휴약한 시험 및 3개월동안 반복정맥내투여하고

그 후 21개월간 휴약한 시험에서는 대조군에 비하여 간세포종양이 유의하게 증가하였다. 또한 랫트에게 6개월동안 반복정맥내투여한 시험에서 고용량군인 32mg/kg투여군에서 뇨량, 뇨중 Na 및 뇨중 Cl이 증가하였다. 한편 10mg/kg투여군에서는 이들 소견이 확인되지 않았다. 또한 랫트에게 20 및 32mg/kg을 3개월 및 6개월동안 반복정맥내투여했을 때의 평균AUC는 사람에게 300mg/일을 투여했을 때의 AUC의 각각 2.2배 및 3.5배에 상당한다.

2) 개에 장기간 반복 정맥내 투여한 시험(3.2, 10, 32mg/kg, 9개월간)에서 중간 및 고용량군에 정자세포 및 정모세포의 장해에 따른 정세관위축 혹은 정소상체 중 정자수 감소가 확인되었고, 고용량군에서는 이들 소견과 정세관상피의 공포화가 확인되었다. 또 랫트의 수태능 및 착상까지의 초기배 발생에 관한 시험(3.2, 10 및 32mg/kg)에서 전 용량군에 암수 부모동물의 수태능 및 초기 배발생은 정상이었으나 중간 및 고용량군에 정소상체두부관상피의 공포화, 또 고용량군에는 정소상체중 정자수 감소가 보였다.

3) 약물 내성: 감수성 저하 및 내성 사례가 보고되었고, 다른 에치노칸딘계 약물과의 교차 내성이 배제 될 수 없다. 에치노칸딘계 약물에 대한 감수성 저하는 글루칸 합성 효소의 *FKS* 단백질 성분의 돌연변이와 관련이 있다.

포장단위

10바이알(박스) - 1바이알당 50mg(역가)×10바이알

저장방법

차광한 밀봉용기, 실온보관(1~30℃)

사용기간

제조일로부터 36개월

◈ 용법, 용량 등 제품에 관련된 문의는 당사 고객상담전화로 연락 주십시오.

◈ 약국 등의 개설자에 한하여 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 당사에서 교환하여 드립니다.

◈ 이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지 (www.astellas.com/kr)에서 확인하실 수 있습니다.

◈ 의약품 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원 (1644-6223)

작성일 : 2020년 6월 1일

제품관련 문의는 한국아스텔라스제약(주) 고객상담전화로 연락 주십시오
수신자부담전화 : 080-920-5388

제 조 자: **Astellas Pharma Tech Co., Ltd. Takaoka Plant**
30 Toidesakae-machi, Takaoka city, Toyama 939-1118, Japan

수 입 자: **한국아스텔라스제약(주)**
서울시 강남구 테헤란로 521 파르나스타워 7층

47534SgN

①②