

항진균제

플루코나[®] 캡슐

「플루코나졸 캡슐」

전문의약품

분류번호 629

■ 원료약품 및 그 분량 : 이 약 1캡슐 중

유효성분 : 플루코나졸(USP) 50mg
첨가제(타르색소) : 적색3호, 청색1호
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소의 우유), 스테아르산마그네슘(소 또는 돼지의 기름)
기타 첨가제 : 옥수수전분, 경질무수규산, 라우릴황산나트륨, 캡슐

■ 성상 : 흰색의 분말 및 캡슐이 들어있는 상부 청색 하부 흰색의 경질캡슐제

■ 효능 · 효과

- 급성 또는 재발성 질칸디다증
- 면역기능이 정상인 환자 및 면역기능저하 환자의 구강인양진, 식도, 비침습성 기관지 폐렴균과 칸디다노증, 피부점막 및 만성위축성 구강인양진(다충)의치료 위한 구강인양진(통증)등을 포함한 전막 칸디다증
- 칸디다혈증, 파종성 칸디다증 및 그 외의 다른 침습성 칸디다감염증(백막, 심내막, 폐, 비뇨기계 등을)을 포함한 전신 칸디다증
- 면역기능이 정상인 환자 및 면역기능저하 환자(에이즈(AIDS), 장기이식 환자 또는 그 밖의 다른 면역억제요법을 받는 환자 등의 크립토코쿠스 수막염 및 폐, 피부 등 신체 다른 부위의 크립토코쿠스증
- AIDS환자의 크립토코쿠스증의 재발을 방지하기 위한 유지요법
- 세포독성화학요법이나 방사선요법, 골수(백혈질)이식으로 인한 호중구 감소증으로 인해 진균(곰팡이)감염의 위험이 있는 면역 기능저하 환자의 진균(곰팡이)감염증 예방
- 손 · 발톱진균(곰팡이)증, 무좀(족부백선), 체부백선, 안선(살색선), 아루라기 및 피부칸디다증을 포함한 피부 진균(곰팡이) 감염증

■ 용법 · 용량

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

- 성인
- 질칸디다증 : 플루코나졸로서 150mg 단회 경구투여
 - 점막 칸디다증
 - 구강인양진·인두 칸디다증 : 이 약으로서 보통 1일 1회 50mg을 7~14일간 투여하며 의사의 판단에 따라 연장 투여할 수 있다.
 - 만성 위축성 구강인양진 칸디다증(악기로 인한 구강인양진 내 통증) : 이 약으로서 보통 1일 1회 50mg을 14일간 투여하며 의치의 국소 소독을 병행해야 한다.
 - 기타 점막 칸디다증(질칸디다증을 제외한 식도칸디다증, 비침습성 기관지 폐렴균증, 칸디다노증, 피부 점막 칸디다증 등) : 이 약으로서 보통 1일 1회 50mg을 14~30일간 투여하며 난치성 점막 칸디다증의 경우에는 1일 1회 100mg으로 증량양을 늘릴할 수 있다.
 - 칸디다혈증, 파종성 칸디다증 및 그 외의 침습성 칸디다 감염증(백막, 심내막, 폐, 비뇨기계 등을)을 포함한 전신칸디다증 : 이 약으로서 보통 첫날 400mg을 1회 투여하고 다음날부터 1일 1회 200mg을 투여하며, 환자의 반응에 따라 1일 1회 400mg 까지 증량양을 늘릴할 수 있다. 투여기간은 임상적 반응 및 의학적 판단에 따라 결정한다.
 - 크립토코쿠스 수막염 및 다른 부위의 크립토코쿠스증 : 이 약으로서 보통 첫날 400mg을 1회 투여하고 다음날부터 1일 1회 200~400mg을 투여한다. 치료기간은 임상반응 및 진균(곰팡이)학적 반응에 의해 결정되나 보통 최소한 6~8주간 투여해야 한다.
 - AIDS환자의 크립토코쿠스 수막염 재발 방지를 위해서는 환자가 기초 치료를 모두 받은 후 이 약으로서 1일 1회씩 200mg을 투기한 투여한다.
 - 세포독성화학요법이나 방사선요법, 골수(백혈질)이식으로 인한 호중구 감소증으로 인해 진균(곰팡이) 감염증의 위험이 있는 면역억제(면역억제약제) 환자의 진균(곰팡이) 감염증 예방 : 환자의 진균(곰팡이) 감염증에 걸릴 위험정도에 따라 이 약으로서 1일 1회 50~400mg을 투여하여야 한다. 전신성 진균(곰팡이) 감염증의 위험이 매우 높은 환자, 즉 골수(백혈질) 이식의 경우와 같이 호중구 감소증이 심하거나 호중구 감소증 기간이 길 것으로 예상되는 환자에게는 1일 1회 400mg을 권장한다. 이러한 환자에게는 호중구 감소증이 사라지더라도 예상되는 5~6일전부터 400mg을 투여하여야 하며 호중구 수가 1,000cells/㎡ 이상으로 증가된 후에도 1주일 동안 계속 400mg을 투여하여야 한다.
 - 손 · 발톱진균(곰팡이)증에는 1주 1회 150mg씩 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 연령(나이)에 따라 다를 수 있다. 장기간 투여로 성공적으로 치료한 후 때때로 손, 발톱이 손상된 채로 있는 경우도 있다.
 - 무좀(족부백선), 체부백선, 안선(살색선), 피부칸디다증을 포함한 피부진균(곰팡이) 감염증 : 이 약으로서 보통 1일 1회 50mg 또는 1주 1회 150mg을 2~4주간 투여한다. 그러나 무좀의 경우 곁과에 따라 6주간 투여가 필요할 수도 있다. 아루라기는 1일 1회 50mg을 2~4주간 투여한다.

소아

성인용량에 근거한 소아용량은 일반적으로 다음과 같은 기준을 적용하며, 최대 400mg을 초과하지 않는다.

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

- 단, 생후 6개월 미만의 영아(젖먹이)에 대한 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다(사용상의 주의사항 참조).
- 구강인양진(인두 칸디다증 - 이 약으로서 첫날 체중 kg당 6mg을 투여하고, 다음날부터 1일 1회 체중 kg당 3mg을 투여한다. 재발방지를 위해 최소 2주간 투여해야 한다.
 - 식도 칸디다증 - 이 약으로서 첫날 체중 kg당 6mg이며, 다음날부터 1일 1회 체중 kg당 3mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 1일 1회 체중 kg당 12mg까지 증량양을 늘릴할 수 있다. 최소 3주간, 증상 소실(사립진)후 적어도 2주간 투여한다.
 - 칸디다혈증, 파종성 칸디다증 및 그 외의 다른 침습성 칸디다 감염증(백막, 심내막, 폐, 비뇨기계 등을)을 포함한 전신 칸디다증 - 1일 1회 체중 kg당 6~12mg의 용량을 투여한다. 투여기간은 임상적 반응 및 의학적 판단에 따라 결정한다.
 - 크립토코쿠스 수막염 - 이 약으로서 첫날 체중 kg당 12mg을 투여하고, 다음날부터 1일 1회 체중 kg당 6mg을 투여한다. 환자의 반응에 따라 1일 1회 체중 kg당 12mg으로 증량양을 늘릴할 수 있다. 치료기간은 뇌척수액 배양 음성 소견이 있을 후 10~12주간 투여한다.
 - AIDS환자의 크립토코쿠스 수막염의 재발 방지를 위해서는 환자가 기초치료를 모두 받은 후 1일 1회 체중 kg당 6mg을 투여 한다.
 - 신장에(신장(콩팥)장애) 소아는 신장에(신장(콩팥)장애) 정도에 따라 성인 신장에(신장(콩팥)장애)환자와 동일한 기준으로 투여간격을 늘리고 용량을 줄여야 한다. 10mg 미만의 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 50mL/min이하) 투여용량을 줄이거나 투여간격을 늘려야 한다.

신장애(신장(콩팥)장애) 환자

이 약은 변화되지 않은 채 주로 소변을 통해 배설된다. 한번만 투여하는 경우에는 용량조절이 필요없으나, 여러 번 투여해야 하는 경우에는 투여 첫날에만 상용량을 투여하고 다음날부터는 다음과 같이 용량을 조절해야 한다.

크레아티닌 청소율(mL/min)	조정되는 투여용량
>50	상용량의 100%
(50 (투석하지 않음)	상용량의 50%
혈액투석 환자	각 혈액투석 후에 상용량의 100%

혈액투석은 받는 환자의 경우 각 혈액투석 후에 상용량의 100%를 투여해야 한다. 투석을 하지 않는 날에는 크레아티닌 청소율에 따라 간격(줄임)하여 투여해야 한다.

■ 사용상의 주의사항

- 다음 환자에는 투여하지 말 것.
 - 이 약 및 다른 부형제, 다른 이물제 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
 - 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
 - 다음의 약을 투여받고 있는 환자 :
 - 다회용량상조작용시험결과에 근거하여, 이 약을 1일 당 400mg 또는 그 이상 용량을 반복 투여 받고 있는 환자에게

테르페나딘과의 병용(함께 복용)

- QT 간격 연장 시키는 약물 및 CYP3A4에 의해 대사되는 시사프라이드, 아스테미졸, 에르트미라진, 피모지, 퀴니딘과의 병용(함께 복용)

- 에르고타민, 디히드로에르고타민

4) 이 약은 유당(젖당)을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당(젖당)분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 악물과민반응의 병력이 있는 환자
- 신장애(신장(콩팥)장애) 환자
- 간장애 환자(간기능이 악화될 수 있다.)
- 심장질환 또는 전해질이상 등 부정맥의 가능성이 있는 환자(Torsades de pointes를 포함한 심실빈맥, QT연장, 심실세동, 방실차단, 서맥노드(리듬) 등이 나타날 수 있다.)
- 다음의 약을 투여 받고 있는 환자 :
 - 이 약과 1일 400mg 미만 용량의 테르페나딘 병용(함께 복용)투여 받는 환자는 신중히 모니터링 되어야 한다.
 - 할로판트린
- 이 약은 강력한 CYP2C9 및 CYP2C19 억제제이며, 중등도 CYP3A4억제제이다. 따라서 CYP2C9, CYP2C19과 CYP3A4를 통해서 대사되는 좁은 치료영역을 가진 약물과 병용(함께 복용)시 환자들을 모니터링 해야 한다.

3. 이상반응

이 약은 일반적으로 내약성(약에 대한 내성)이 좋다.

이 약과 대조약을 투여하는 임상시험 동안, 특히 AIDS, 암과 같이 중대한 기저 질환을 가진 일부 환자들에서 신장(콩팥) 및 혈액학적 기능시험 결과변화와 간장애가 관찰되었다. 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, 지질혈증
정신계 이상	흔하지 않게	불면증, 졸림
	흔하게	두통
신경계 이상	흔하지 않게	발작, 현기증(어지러움), 감각이상, 미각이상
	드물게	말림
창각 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
피부 및 피하조직 이상	드물게	간독성드물게 치명적 경우 포함, 간부전, 간세포 괴사, 간염, 간세포 손상
	흔하게	발진
	흔하지 않게	가려움, 두드러기, 멍뭍ه 증가, 약물발진 ^a
근골격계, 결합조직 및 뼈이상	드물게	중독성 피부 괴사(용해, 스티븐스-존슨 증후군, 급성 범발성 발진성 농포증, 탈락피부염, 알콜부종, 탈모
	빈도불명	호산구증가증과 전신홍반증 동반한 약물반응(DRESS)
전신 이상 및 투여 부위 상태	흔하지 않게	근육통
	흔하지 않게	피로, 권태, 무력증, 발열

^a 고장악물발진을 포함

소아환자

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

4. 일반적 주의

- 특히 AIDS나 암과 같은 중증(심한 증상) 기저질환이 있는 일부 환자에서 이 약의 투여기간 중 혈액학, 간장, 신장(콩팥), 그 외 생화학적 기능검사에서 이상이 관찰되었으나 그 임상적인 중요성과 이 약과의 관련성에 대해서는 확인되지 않았다.
- 매우 드물게 이 약을 수차례 복용한 적이 있는 중증(심한 증상) 기저질환을 가진 환자의 부검에서 간괴사가 관찰되었다. 이들 환자들은 간괴사를 유발할 수 있는 질환을 가지고 있었거나 간독성을 유발할 수 있는 잠재적인 가능성을 가진 여러 약물을 병용(함께 복용)하고 있었지만 이 약과의 관련성도 배제할 수 없으므로, 치료 중 이들 환자의 간효소의 의미있게 증가할 경우에는 이 약 투여에 따른 위험성과 유익성을 잘 평가해야 한다.
- AIDS 환자는 많은 약물에서 중증(심한 증상) 피부반응을 일으키기 쉽다. 이 약과 심한 피부발벌에 관련이 있다고 알려진 다른 약물을 복용 투여한 결과 소수의 AIDS 환자에서 그러한 피부반응의 증가가 확인되었다.
- 신장애(신장(콩팥)장애) 환자에게 투여할 경우 투여 전에 크레아티닌 청소율을 측정하여야, 투여량과 투여간격을 조절하는 등 주의하여야.
- 이 약 투여 전에 혈액검사, 신기능검사, 간기능검사, 혈중 전해질시 등을 실시하는 것을 권장한다.
- 이 약을 투여받는 환자에서 부신기능부진이 보고되었다.
- 이 약을 포함한 일부 이물제 약물은 심전도상 QT 간격 연장과 연관되었다.
 - 이 약은 정류 칼륨채널흐름(rectifier potassium channel current, Ikr)을 억제하여 QT 연장을 유발한다. 다른 약물들(예, 이마오다블에 의한 QT 연장은 시토크롬P450 3A4 억제를 통해 증폭될 수 있다. 시판 후 조사 기간 중, 이 약을 복용하는 환자에서 매우 드물게 QT 연장 및 Torsade de pointes가 있었다. 이러한 보고에는 구조적 심장질환, 전해질이상 및 영향 을 미칠 수 있는 병용약물의 복용과 같은 교란위험요인들을 가진 중증질환 환자들이 포함되었다. 지질혈증 및 진행성 심부전인 있는 환자는 생명을 위협하는 심실성부정맥 및 Torsade de pointes가 나타날 위험성이 높다. 이러한 잠재적 부정맥 유발 위험이 있는 환자에게 이 약 투여 시 주의해야 한다.
- 연예에 따르면 C. albicans 이와 칸디다 종 감염이 증가하는 것으로 나타났다. 칸디다 종은 플루코나졸에 대한 내재적인 내성이 있기에(예 : C. kruseiand 및 C. auris) 감수성이 낮을 수 있다. 이러한 감염은 치료 실패 시 이차적인 대체 항진균 치료기 필요할 수 있다. 크레아티닌 청소율도 다양한 칸디다 종의 내성 발생으로 인한 위험률을 고려해야한다.

5. 상호작용

1) 이 약과 다음 약물을 병용(함께 복용)투여하지 않는다.

(1) 시사프라이드 : 이 약과 시사프라이드 병용(함께 복용)투여 시 Torsade de Pointes를 포함한 심혈관계 이상반응이 보고되었다. 이 약200mg씩 1일 1회 투여과 시사프라이드20mg씩 1일 4회 투여 병용(함께 복용)투여한 통제된 임상 시험에서 시사프라이드의 혈장농도 증가 및 QTc 간격 연장이 나타났다. 따라서 이 약과 시사프라이드를 병용(함께 복용)투여하지 않는다.

(2) 테르페나딘 : 테르페나딘과 함께 이물제 항진균제를 투여 받는 환자에서서 QTc간격 연장에 따르는 중증(심한 증상) 심부정맥이 발생하였으므로, 약물상호작용시험이 수행되었다. 이 약을 1일 200mg 투여한 시험은 QTc 간격 연장을 입증하지 못했다. 또 다른 시험이 약 1일 400mg, 1일 800mg 투여은 테르페나딘을 병용(함께 복용) 시 이 약 1일 400mg 또는 그 이상 용량의 투여가 테르페나딘의 혈중 농도를 상당히 증가시킴을 보였다. 이 약 400mg 또는 그 이상의 용량과 테르페나딘을 병용(함께 복용) 투여하지 않는다.

(3) 아스테미졸 : 이 약과 아스테미졸의 병용(함께 복용)은 아스테미졸의 청소율을 감소시킬 수 있다. 아스테미졸의 혈장 농도의 증가는 QT연장 및 드물게 Torsade de pointes를 일으킬 수 있다. 이 약과 아스테미졸을 병용(함께 복용) 투여하지 않는다.

(4) 피모지 : in vivo 및 in vitro 시험은 실시되지 않았으나, 이 약과 피모지의 병용(함께 복용)투여가 피모지의 대사억제를 유발시킬 수 있다. 증가된 피모지 혈장농도는 QT연장 및 드물게 Torsades de pointes를 일으킬 수 있다. 이 약과 피모지를 병용(함께 복용)투여하지 않는다.

(5) 퀴니딘 : in vivo 및 in vitro 시험은 실시되지 않았으나, 이 약과 퀴니딘의 병용(함께 복용)투여는 퀴니딘의 대사억제를 유발시킬 수 있다. 퀴니딘의 투여는 QT 연장과 드물게 Torsades de pointes의 발생과 관련 있었다. 이 약과 퀴니딘은

- 병용(함께 복용)하여지 않는다.
- (6) 에리트로마이신 : 이 약과 에리트로마이신의 병용(함께 복용)은 심독성(QT간격 연장, Torsades de pointes) 및 그에 따른 급성 심장지 위험을 증가시킬 가능성이 있다. 이 약과 에리트로마이신은 병용(함께 복용)하여지 않는다.
- 2) 이 약과 다른 약물을 병용(함께 복용)하여 시 신중히 하여한다.
- (1) 이미다졸론 : 이 약과 이미다졸론의 병용(함께 복용)하여는 QT 연장을 증가시킬 수 있다. 이 약과 이미다졸론의 병용(함께 복용)하여 필요한 경우, 주의가 요구되며, 특히 이 약과 고용량(800mg)에서 더욱 주의한다.
- 3) 이 약과 다른 약물을 병용(함께 복용)하여 시 신중하며, 용량/조절이 고려되어야 한다.
- 다른 약물이 플루코나졸에 미치는 영향
- (1) 히드로콜로퀴아 : 건강한 지원자를 대상으로 한 약물동력학적 상호작용시험에서 이 약과 다하용량의 히드로콜로퀴아를 병용(함께 복용)하여 시, 이 약의 혈장 농도가 40%까지 상승하였다. 이 정도 수준의 영향으로, 이제를 병용(함께 복용)하는 환자에서 이 약의 투여량 조절은 필요하지 않다.
- (2) 리팜피신 : 이 약과 리팜피신을 병용(함께 복용)하여 시 이 약의 AUC가 25% 감소하고 반감기가 20% 짧아졌다. 그러므로 리팜피신과 병용(함께 복용) 시 이 약의 증량(양)을 늘릴을 고려해야 한다.
- 플루코나졸이 다른 약물에 미치는 영향
- 이 약은 강력한 CYP2C9 및 CYP2C19 억제제이며, 중등도 CYP3A4 억제제이다. 아래 언급한 관찰되고/임증된 상호작용 뿐만 아니라, 이 약을 병용(함께 복용)하여 시 CYP2C9, CYP2C19와 CYP3A4에 의하여 대사는 다른 약물들의 혈장 농도가 증가되는 위험성이 있다. 따라서 아래 약물들과 병용(함께 복용)하여 시 신중함이 요구되며, 환자를 주의하여 모니터링 해야 한다. 이 약의 긴 반감기 때문에 치료 중단 후에도 플루코나졸의 효소억제효과가 4~5일간 지속 된다.
- (1) 알렌타닐 : 이 약과 알렌타닐을 병용(함께 복용)하는 시험에서 알렌타닐의 반감기 증가 및 청소율과 분포용적의 감소가 관찰되었다. 이 같은 작용의 기능성은 이 약의 CYP3A4억제에 있다. 알렌타닐의 용량조절이 필요할 수 있다.
- (2) 이미티르프탈린, 노르트리프탈린 : 이 약은 이미티르프탈린과 노르트리프탈린의 효과를 증가시킨다. 이 약과 병용(함께 복용)하여 시작 시점 및 일주일 후, 5-노르트리프탈린(5-이메트리프탈린)이 측정될 수 있다. 필요 시 이미티르프탈린/노르트리프탈린의 용량이 조정되어야 한다.
- (3) 암포테리진 B : 감염상태의 정상 마우스와 면역이 억제된 마우스를 대상으로 이 약과 암포테리진 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 결의의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.
- (4) 항응고제 : 건강한 남자를 대상으로 한 약물상호작용시험에서 이 약은 와파린 투여 후 프로트롬빈시간(PT)(2%)을 증가시켰다. 시판 후 조사결과에서 다른 아혈제 약물과 마찬가지로 이 약과 와파린을 동시에 병용(함께 복용)하여 시 프로트롬빈 시간 연장으로 인한 출혈경향(응고, 코피, 위장관 출혈, 혈뇨, 혈변)이 보고되었다. 쿠파린제 항응고제 또는 인데인 다이온 항응고제를 투여 받는 환자에서서 프로트롬빈시간을 주의하여 모니터링 해야 한다. 이러한 항응고제의 용량 조절이 필요할 수 있다.
- (5) 아지트로마이신 : 18명의 건강한 지원자를 대상으로 한 공개, 무작위, 3병행 교차시험에서 이 약(800mg 단회 경구투여)의 약동학에 대한 아지트로마이신(200mg 단회 경구투여)의 영향 뿐 아니라 아지트로마이신의 약동학에 대한 이 약의 영향이 평가되었다. 이 약과 아지트로마이신 사이에 유의한 약동학적 상호작용은 없었다.
- (6) 벤조다이제핀계 약물(술(소) : 미다졸람 투여 후, 이 약으로 인해 미다졸람의 농도와 정신운동학적 효과가 상당히 증가하였다. 이러한 효과는 이 약의 주제보다 경구투여 시 더 두드러졌다. 이 약과 벤조다이제핀계 약물의 병용(함께 복용)이 필요 시 벤조다이제핀계 약물의 감량(줄임)을 고려해야 하며, 환자를 적절히 모니터링해야 한다. 이 약은 트리azol람의 대사를 저해하기 때문에 트리azol람(단회투여)의 AUC를 약 50% 증가시키고 C_{max} 는 20~32%, 반감기는 25~50% 증가시킨다. 트리azol람의 용량조절이 필요할 수 있다.
- (7) 카르바마제핀 : 이 약은 카르바마제핀의 대사를 저해하여 카르바마제핀 혈청농도가 30% 증가됨이 관찰되었다.
- (8) 칼슘채널차단제 : 특정 칼슘채널차단제(나페디딘, 이소라디딘, 알로디딘, 베라파밀, 플로피딘은 CYP3A4에 의해 대사된다. 이 약은 칼슘채널차단제의 전신 노출을 증가시킬 가능성이 있다. 이상반응에 대해 빈번한 모니터링이 권장된다.
- (9) 세페록시브 : 이 약(1일 200mg)과 세페록시브(200mg) 병용(함께 복용)할 시, 세페록시브의 C_{max} 와 AUC는 각각 68%, 134% 증가하였다. 이 약과 병용(함께 복용) 시 세페록시브의 투여는 절반용량으로 줄이는 것이 필요할 수 있다.
- (10) 사이클로스포린 : 이 약은 사이클로스포린의 AUC와 농도를 상당히 증가시킨다. 사이클로스포린 농도에 따라, 사이클로스포린 감량(줄임)에 의해 이 약과 병용(함께 복용)할 수 있다.
- (11) 시클로스포리마이드 : 이 약과 시클로스포리마이드의 병용(함께 복용)요법 시 혈청 빌리루빈과 혈청 크레아티닌의 증가가 나타났다. 혈청 빌리루빈 및 혈청 크레아티닌 상승의 위험성을 신중히 고려했을 때, 이 약과 병용(함께 복용)할 수 있다.
- (12) 펜타닐 : 이 약과 펜타닐의 상호작용 가능성이 있는 치명적인 사례 한 건이 보고되었다. 이것은 펜타닐 중독으로 인한 사망으로 판단되었다. 더욱이 12명의 건강한 지원자를 대상으로 한 무작위, 교차시험에서 이 약이 펜타닐 제거(elimination)를 상당히 지연시키는 것을 보였다. 펜타닐 농도 상승은 호흡 억제를 일으킬 수 있다.
- (13) 할로판트린 : 이 약은 CYP3A4에 대한 억제작용 때문에 할로판트린의 혈청농도를 증가시킬 수 있다.
- (14) HMG-CoA 환원효소억제제 : 이 약을 CYP2C9에 의해 대사에(플루바스타틴) 또는 CYP3A4에 의해 대사에(이토르바스타틴, 심바스타틴)되는 HMG-CoA 환원효소억제제와 병용(함께 복용)하여 시 근육병증 및 횡문근융해의 위험성이 증가한다. 병용(함께 복용)요법이 필요할 경우 환자의 근육병증 및 횡문근융해 증상을 관찰해야 하며, 크레아틴 키나아제(creatinase)를 모니터링 해야 한다. 근육병증/횡문근융해가 진단, 의심되거나 크레아틴 키나아제의 현저한 증가가 관찰된다면 HMG-CoA 환원효소억제제 투여를 중단해야 한다.
- (15) 로자틴 : 이 약은 치료기간 동안, 로자틴이 1- α OH-테스틴(수용체길항작용의 대부분을 담당하는 활성대사체(2-3) 7%)로 대사는 되는 것을 방해한다. 환자들은 계속해서 합업을 모니터링해야 한다.
- (16) 메사돈 : 이 약은 메사돈의 혈청농도를 증가시킬 수 있다. 메사돈의 용량조절이 필요할 수 있다.
- (17) 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs) : 플루비프로펜 단독 투여에 비해 이 약과 병용(함께 복용)하여 시 플루비프로펜의 C_{max} 와 AUC가 각각 23%, 8% 증가하였다. 이와 유사하게 라세믹 이부프로펜(400mg) 단독투여에 비해 이 약과 병용(함께 복용) 시 약물학적 활성 이성체(S-(-)-이부프로펜)의 C_{max} 와 AUC가 각각 15%, 82% 증가하였다. 특별한 연구용 비는 없지만, 이 약은 CYP2C9에 의해 대사는되는 다른 NSAIDs에(나프록센, 로록세틴, 멜록시카, 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, 병용(함께 복용)하여 권장되지 않는다. 병용(함께 복용)투여를 피할 수 없는 경우, 올라파립 투여량은 1일 2회 200mg으로 제한한다.
- (19) 경구 피임제 : 다하용량 플루코나졸과 경구용 피임제와 병용(함께 복용)에 관해 두 가지의 약동학적 연구가 수행되었다. 이 약 1일 200mg 투여 시 ethinyl estradiol과 levonorgestrel의 AUC가 각각 40%, 24% 증가한 반면, 이 약 50mg을 투여한 연구에 있어서는 호르몬 수치에 관련된 영향을 끼치지 않았다. 따라서 위의 용량과 같은 다하용량의 플루코나졸 투여는 경구용 피임제의 효능에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.
- (20) 페니토인 : 이 약은 페니토인의 간대사를 저해한다. 이 약과 병용(함께 복용)하여 시 페니토인 독성을 피하기 위해 페니토인의 혈청농도를 모니터링 해야 한다.
- (21) 프레드니솔론 : 프레드니솔론을 투여 받은 간신포 환자에서 이 약을 3개월간 치료 후 중단 시, 급성 부신피질 기능 저하가 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 기능 저하에 대해 신중히 모니터링 되어야 한다.
- (22) 리파부틴 : 이 약과 리파부틴 병용(함께 복용) 시 리파부틴의 혈청 농도가 80%까지 증가한다는 상호작용 보고가 있었다. 이 약과 리파부틴을 병용(함께 복용)한 환자에서서 포도당염이 보고되었다. 이 약과 리파부틴을 병용(함께 복용) 시 환자를 신중히 모니터링 해야 한다.
- (23) 사쿠나비르 : 이 약은 P-glycoprotein 저해 및 CYP3A4에 의한 사쿠나비르 간대사 저해에 의해 사쿠나비르의 AUC와 C_{max} 를 각각 약 50%, 약 55% 증가시키며 사쿠나비르의 청소율을 약 50% 감소시킨다. 사쿠나비르의 용량조절이 필요할 수 있다.
- (24) 시롤리무스 : 이 약은 아마도 CYP3A4와 P-glycoprotein을 통한 시롤리무스의 대사를 저해하므로써 시롤리무스의 혈장농도를 증가시킨다. 효과/농도 측정에 따른 시롤리무스의 용량조절을 고려하여 이 약과 병용(함께 복용)할 수 있다.
- (25) 설포닐요소제 : 건강한 지원자에 대해 이 약과 병용(함께 복용)하여 시 설포닐요소계 약물(예 : 클로프로파미드, 글리벡클로리드, 글리피지, 톨부타미드)의 혈청반감기 연장을 보았다. 이 약과 설포닐요소계 약물 병용(함께 복용)투여기간 동안 혈당에 대한 빈번한 모니터링과 설포닐요소계 약물의 적절한 감량(줄임)이 권장된다.
- (26) 타크롤리무스 : 이 약은 정제시 CYP3A4에 의한 타크롤리무스의 대사를 저해함으로써 경구 투여된 타크롤리무스의 혈청농도를 낮게까지 증가시킨다. 타크롤리무스를 정맥 내로 투여했을 때에는 유의한 약동학적 변화가 관찰되지 않았다. 증가된 타크롤리무스의 농도는 신독성(신장/콩팥)독성과 연관이 있다. 타크롤리무스의 농도에 따라 경구로 투여되는 타크롤리무스의 용량을 감소시켜야 한다.
- (27) 테오필린 : 위약(속임수) 대조 상호작용 시험에서 이 약 200mg을 14일 동안 투여 시 테오필린의 평균혈청농도가 18% 감소하였다. 고용량의 테오필린을 투여 받거나 테오필린 독성상승 위험이 증가된 환자로서 이 약을 투여 후 하는 동안 테오필린독성의 징후를 관찰해야 하며, 만약 독성 징후가 나타날 시에 치료방법은 적절한 수정되어야 한다.
- (28) 토파시타닌 : 토파시타닌은 중등도의 CYP3A4억제작용 및 CYP2C9 억제작용을 가지는 약물(예 : 플루코나졸)과 병용(함께 복용)하여 시 토파시타닌의 노출이 증가된다. 토파시타닌에 대한 용량 조절이 필요할 수 있다.
- (29) Vinca 알칼로이드계 약물 : 연구된 바 없으나, 이 약의 CYP3A4억제 기능성에 기인하여 이 약은 vinca 알칼로이드계 약물(예 : 빈크리스틴, 빈블라스틴)의 혈청농도 상승과 신독성(신장/콩팥)독성을 일으킬 수 있다.
- (30) 비타민 A : 이 약과 모든 trans-retinoic acid(비타민 A의 산성형)의 병용(함께 복용)투여를 받는 환자로부터 보고된

- 사례에 따르면 중추신경계(CNS)와 관련해 의도하지 않았던 이상반응으로서 가성(가진) 뇌종양이 나타났으며, 그것은 이 약의 치료 중단 후에 사라졌다. 이 약과의 병용(함께 복용)이 중추신경계 관련 이상반응이 있음을 명심해야 한다.
- (31) 지도부딘 : 이 약이 경구용 지도부딘의 청소율을 약 45% 감소시킴에 따라 지도부딘의 C_{max} 와 AUC를 각각 84%, 74% 증가시킨다. 지도부딘의 반감기는 이 약과의 병용(함께 복용) 후에 약 128%까지 연장된다. 이 약과 지도부딘을 병용(함께 복용)하는 환자들은 지도부딘 관련 이상반응 발생에 대해 모니터링되어야 한다. 지도부딘의 감량(줄임)이 고려될 수 있다.
- (32) 내인성 스테로이드 : 이 약 1일 50mg 투여는 여성의 내인성 스테로이드 농도에 영향을 주지 않았다. 1일 200~400mg 투여는 건강한 남성 지원자의 부신피질 자극 호르몬 자극(나쁜)이나 내인성 스테로이드 농도에 영향을 주지 않았다.
- (33) 보리코나졸(CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 저해제) : 이 약의 경구용 제제(첫째날 400mg 투여 후, 4일 동안 24시간 마다 200mg 투여)와 경구용 보리코나졸(첫째날 12시간마다 400mg 투여 후, 2.5일 동안 12시간마다 200mg 투여)를 8명의 건강한 남성 피험자에게 병용(함께 복용)하여 시 보리코나졸의 C_{max} 와 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 병용(함께 복용)하여는 어떠한 용량에서도 권장되지 않는다.
- 상호작용 시험은 이 약의 경구용 음식, 시메티딘, 제산제, 골수(백)속임수에 대한 전신생(사)선요법과의 병용(함께 복용) 시 임상적으로 유의미한한 이 약의 흡수장애가 일어나지 않음을 보였다.
- 제하는 이 약과 상호작용시험이 수행되지 않은 다른 약물들에 대해서도 상호작용이 일어날 수 있음을 인지하여야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부
- 가임 여성은 효과적인 피임법을 고려해야 하며, 이 약 투여기간 및 마지막 용량 투여 후 약 1개월간은 피임해야 한다. 임신 첫 3개월에 이 약 150mg을 단회 또는 반복 투여한 임부에서 자연유산 및 영아의 선천성 이상이 보고되었다. 복시디오미데타진(곤궁미)증에 대해 3개월 또는 그 이상의 기간 동안 고용량의 플루코나졸(1일 400~800mg)을 투여 받은 임신부의 경우, 영(자)아(여)가 다발성(여러 부위에서 동시에 나타나는) 선천성 기형이 보고되었다.
- 플루코나졸이 사용과 이러한 부작용 발생 사이의 상관성은 명확하지 않다. 동물에서는 모체 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 태자의 해부학적인 변형(과잉골, 선유확장) 증가 및 골화 지연이 관찰되었다. 80mg/kg (사람 권장용량의 약 20~60배)~320mg/kg의 용량범위에서 캣트의 배자태(embryotally)가 증가하였으며 파형골, 구개열, 비정상적인 두개안면부 골화를 포함한 태아의 기형이 있었다. 이러한 영향들은 캣트에서의 에스트로겐 합성 억제 시 동일하게 나타나며, 임신 기간(발생) 분산 시의 에스트로겐 농도가 낮았음으로 인한 것이 알려져 있는 결과 때문일 수 있다. 증례보고는 임신 첫 3개월(1st trimester)의 모든 또는 대부분의 기간 동안 고용량의 플루코나졸(1일 400~800mg)을 투여 받은 임신부의 영(자)아(여)에서 두드러지고 드문 형태의 출생기형(birth defects)이 나타남을 기술하고 있다. 이러한 영(자)아(여)에서 발견되는 특징은 다음을 포함한다. 납작머리증, 비정상적, 비정상적 머리덮개(발달, 구개열, 대두부 결(remoral bone)), 얇은 갈비뼈, 긴뼈, 관절염, 선천성 심장 질환
- 임부에 대한 이 약의 투여는 피해야 한다.

2) 수유부

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

7. 소아에 대한 투여

- 생후 6개월 미만의 영(자)아(여)에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 확립되지 않았다. 그러나 일부 소아(생후 1월부터 6개월 까지의 29명의 영(자)아(여)에서 이 약이 안전하게 사용되었다는 자료가 있으므로 이 약의 투여가 꼭 필요하다고 판단되는 경우에만 투여한다.

8. 운전과 기계 조작 능력에 미치는 영향

- 인체 및 기계 조작 시 때때로 현기증(아지러움) 및 발작이 일어날 수 있으므로 주의해야 한다.

9. 과량투여 시의 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 증가될 것이다. 3시간동안 혈액투석을 하면 혈장농도가 거의 50%정도 감소된다.

■ 저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관 (사용기간 : 제조일로부터 36개월)

■ 포장방법 : 30캡슐/병, 100캡슐/병

■ 첨부문서 최종 개정일 : 2022년 03월 14일

- ※ 본 약물은 우수약품 제조기준(GMP)에 따라 제조 및 품질검사를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오손된 약품을 구입하였을 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
- ※ 부작용 및 피피구제 신청 : 한국약품안전관리원(644-0233)

- ※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- ※ 사용전에 첨부문서를 꼭 읽으십시오.
- ※ 기타 문의사항은 의·약사와 상의하거나 당사의 소비자 상담실 080-529-6100로 문의하십시오.
- ※ 첨부문서 최종 개정일 이후의 변경사항은 <http://www.nicepharma.com>에서 확인하실 수 있습니다.