

녹사필™ 주 300밀리그램

(포사코나졸(미분화))

원료약품 및 분량

1 mL 중,

주성분: 포사코나졸(미분화)(별규) 18 mg

기타첨가제: 황화부틸에틸-β-시클로덱스트린나트륨(SBEC), 에데트산나트륨수화물, 염산, 수산화나트륨, 주사용수

성상

이물이 없는 무색에서 노란색의 투명한 액이 무색 투명한 바이알에 든 주사제

효능·효과

1. 다음 진균 감염증의 치료

1) 암포테리신B 또는 이트라코나졸에 불응성이거나 이들 치료제에 불내성인 침습성 아스페르길루스증 환자의 치료

* 불응성은 해당 항진균제를 치료 용량으로 투여한 후 최소 7일 경과 시 감염의 진행 또는 개선 실패로 정의한다.

2. 다음 침습성 진균 감염증의 예방

1) 장기간의 호중구감소증이 예측되거나 침습성 진균 감염증에 걸릴 위험이 높은, 급성 골수성백혈병이나 골수이형성증후군으로 관해-유도 화학요법을 받고 있는 환자에서의 침습성 진균 감염증 예방

2) 이식편-숙주 질환(GVHD; Graft-versus-Host disease)으로 고용량 면역억제요법을 받고 있는 조혈모세포 이식 수여자로서 침습성 진균 감염증에 걸릴 위험이 높은 환자에서의 침습성 진균 감염증 예방

용법·용량

이 약은 중심정맥카테터나 말초삽입형 중심정맥관(PICC)과 같은 중심정맥관으로 약 90분 동안 천천히 정맥 내 점적주입으로 투여해야 한다. 만약 중심정맥카테터를 이용할 수 없다면, 말초정맥카테터로 30분 동안 천천히 정맥 내 점적주입으로 단회 투여할 수 있다. 이 약은 일시 투여(bolus administration)하지 않는다.

불응성 혹은 불내성 침습성 진균 감염증: 첫째날에 1일 2회 300 mg씩을 투여하고 다음날부터 1일 1회 300 mg씩 투여한다. 투약 기간은 환자의 내재적 질병 상태, 면역억제 상태에서의 회복 정도 및 임상적 반응에 의해 결정한다.

침습성 진균 감염증의 예방: 첫째날에 1일 2회 300 mg씩을 투여하고 다음날부터 1일 1회 300 mg을 투여한다. 투약 기간은 호중구감소증이나 면역억제상태로부터 회복 정도에 의해 결정해야 한다. 급성 골수성백혈병 혹은 골수이형성증후군 환자의 경우 호중구감소증 발생 수 일 전에 이 약으로 예방 요법을 시작하고 호중구 수치가 $500/\text{mm}^3$ 이상이 된 후 7일간 지속한다.

조제 및 투여방법:

- 냉장보관된 바이알을 실온까지 평형화시킨다.
- 이 약 16.7 mL를 5% 덱스트로스 수용액 또는 0.9% 염화나트륨액 약 150 mL가 들어 있는 IV bag(또는 병)에 무균적으로 옮긴다.
- 중심정맥카테터나 말초삽입형 중심정맥관(PICC)과 같은 중심정맥관으로 약 90분 동안 천천히 정맥 내 점적주입으로 투여해야 한다. 이 약은 일시 투여(bolus administration)하지 않는다.
- 만약 중심정맥카테터를 이용할 수 없다면, 말초정맥카테터를 통해 단회 투여할 수 있다. 말초정맥카테터를 통하여 투여할 때에는 약 30분 동안 점적투여해야 한다.

주의: 임상시험에서, 같은 말초 정맥으로 여러 번 말초점적주입할 때의 내약성은 우수하지 않았다 (사용상의주의사항 중 4. 이상반응 항 참조).

정맥주사용 관 배합적합성 (Intravenous Line Compatability):

다른 주사제 및 흔하게 사용하는 IV 희석제들과의 물리적 배합적합성을 평가하기 위한 Y-site 모의시험이 수행되었다. 배합적합성은 육안 관찰과 이물 검사 및 탁도 측정을 통해 확인되었다. 시험 결과를 근거로, 다음의 약물들은 이 약과 같은 정맥 라인(또는 캐놀라)으로 동시에 주입할 수 있다: 아미카신황산염, 카스포펄린, 시프로플록사신, 답토마이신, 도부타민염산염, 파모티딘, 필그라스티프, 겐타마이신황산염, 히드로모르폰염산염, 레보플록사신, 로라제팜, 메로페넴, 미카펄린, 모르핀황산염, 노르에피네프린타르타르산염수화물, 염화칼륨, 반코마이신염산염.

이외의 약물들은 같은 정맥 라인(또는 캐놀라)으로 동시투여해서는 안 된다.

주사제는 투여 전에 용액 및 용기가 검사 가능할 때마다 이물이 있는지 육안으로 검사해야 한다. 혼합 후 이 용액은 무색에서 연한 노랑색이며, 이 범위 안에서의 색의 차이는 제품의 품질에 영향을 주지 않는다.

이 약은 다음의 용액으로만 희석할 수 있다: 5% 덱스트로스 수용액, 0.9% 염화나트륨액, 0.45% 염화나트륨액, 5% 덱스트로스와 0.45% 염화나트륨 혼합액, 5% 덱스트로스와 0.9% 염화나트륨 혼합액, 5% 덱스트로스와 20 mEq 염화칼륨 혼합액

이 약은 다음의 용액으로 희석하면 안 된다: 젖산 링거수액(Lactated Ringer's solution), 젖산 링거수액을 포함한 5% 덱스트로스 용액, 4.2% 탄산수소나트륨액

사용상의 주의사항**1. 경고**

- 1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자에는 투여하지 않는다.
- 2) 에르고타민 알칼로이드와 병용 투여하지 않는다.
- 3) CYP3A4 기질인 테르페나딘, 아스테미졸, 시사프라이드, 피모자이드, 할로판트린 또는 퀴니딘과 병용 투여 시 이들의 혈중 농도가 상승할 수 있으며, 이에 따라 QTc 연장 및 드물게 토르사드 데 포인테스 증후군이 유발될 수 있다.
- 4) HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용 투여하지 않는다.

2. 다음의 경우 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자에는 투여하지 않는다.
- 2) 에르고타민 알칼로이드와 병용 투여하지 않는다.
- 3) CYP3A4 기질인 테르페나딘, 아스테미졸, 시사프라이드, 피모자이드, 할로판트린 또는 퀴니딘과 병용 투여 시 이들의 혈중 농도가 상승할 수 있으며, 이에 따라 QTc 연장 및 드물게 토르사드 데 포인테스 증후군이 유발될 수 있다.
- 4) HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용 투여하지 않는다. (5. 상호작용 항 참조)

3. 다음의 경우 신중히 투여할 것

- 1) 과민반응: 이 약과 다른 아졸계 항진균제 간의 교차 감수성에 대해 알려진 정보는 없다. 다른 아졸계 항진균제에 과민증을 가진 환자에게 이 약을 처방 시 주의해야 한다.
- 2) 간독성: 이 약 투여 시 간의 반응(예, ALT, AST, 알칼라인포스파타제 및 총 빌리루빈의 경미-중등도의 상승 그리고/또는 임상적 간염)이 보고되었다. 일반적으로 간기능 검사 상 상승된 수치는 투약 중단 시 정상으로 회복되었으며 일부 경우에는 투여 중단 없이도 정상화되었다. 드물게, 치명적인 결과를 나타낸 좀 더 중증의 간독성이 보고되었다. 이 약은 간부전 환자의 경우 제한된 임상적 경험과 이러한 환자에서 포사코나졸의 혈장 농도가 더 높아질 수 있는 가능성 때문에 신중하게 사용하여야 한다(8. 간기능 장애 환자에 대한 투여 항 참조).
- 3) 신장애 환자: 주사제의 경우 이 약을 투여한 중등도 및 중증 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 50 mL/min)에서, 정맥 내 수송체(intravenous vehicle)인 황화부틸에틸β-시클로덱스트린나트륨(SBECN)의 축적이 일어날 것으로 예상된다. 이러한 환자들에서는 포사코나졸 주사제의 사용의 이익이 위험을 상회하지 않는 한 포사코나졸 경구 제형을 사용해야 하며, 혈중 크레아티닌 농도 역시 면밀히 관찰되어야 한다. 중증 신장애 환자들은 약물 노출의 정도가 변하기 쉬우므로 돌발성 진균 감염증에 주의하여 면밀히 관찰해야 한다 (7. 신기능 장애 환자에 대한 투여 항 참조).
- 4) 간기능 검사: 이 약 투여 중 간기능 검사에서 비정상적 수치를 보이는 환자의 경우 추후 더 심각한 간 손상 발생을 예방하기 위해 정기적인 검사가 필요하다. 환자 관리에는 간기능에 대한 실험실적 평가(특히 간기능 검사 및 빌리루빈)가 포함되어야 한다. 간 질환 발생

의 임상적 증상 및 증후가 나타나는 경우 이 약의 투약 중단을 고려해야 한다.

- 5) QTc 간격 연장: 몇몇 아졸계 약물은 QTc 간격 연장과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 이 약은 CYP3A4의 기질로서 QTc 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물과 병용투여해서는 안 된다(1. 경고 항, 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 5. 상호작용 항 참조). 이 약은 부정맥 위험이 있는 다음 상태의 환자에는 신중하게 투여해야 한다; 선천성 혹은 후천성 QTc 연장, 심근병증(특히 심부전), 동서맥, 유증상성 부정맥, QTc 간격을 연장하는 것으로 알려진 약물(1. 경고 항에 언급된 약물 외의 약물)과의 병용 등.

이 약 투여 전 및 투여 중에 전해질 불균형, 특히 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 농도와 관련 되는 경우는 모니터링 후 적절히 교정해야 한다.

포사코나졸 주사제 투여 후 환자들의 평균 혈장최고농도(Cmax)는 현탁액을 투여했을 때에 비해서 4배 증가되었으며, QTc 간격에 대한 연장 효과도 배제할 수 없다. 포사코나졸이 말초 정맥으로 투여되는 경우에는 권장된 주입 시간인 30분이 Cmax를 더욱 증가시킬 수 있으므로 특별히 주의해야 한다.

이 약은 CYP3A4의 저해제이므로 특수한 상황에만 CYP3A4로 대사되는 약물들과 병용하도록 한다(5. 상호작용 항 참조).

- 6) 환자에 대한 이익이 위험을 상회하지 않는 한, 이 약은 리파부틴과 병용투여하지 않는다. 리파마이신계 항균제(리팜피신, 리파부틴), 몇몇 항경련제(페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 프리미돈), 에파비렌즈, 시메티딘과 병용 시 이 약의 혈중농도가 현저히 감소되며 CYP3A4에 의해 대사되는 벤조디아제핀계 약물(예, 미다졸람, 트리아졸람, 알프라졸람)은 포사코나졸과 병용 투여하는 경우 진정작용의 연장 위험성이 있다. 그러므로 환자에 대한 이익이 위험을 상회하지 않는 한 이들 약물과 병용투여하지 않는다.

4. 이상반응

1) 포사코나졸 주사제의 안전성

건강한 지원자들을 대상으로 한 초기 임상시험에서, 포사코나졸을 말초정맥카테터를 통하여 30분 동안 단회 주입하였을 때 주사부위반응이 12%에서 나타났다(혈전정맥염 4%). 포사코나졸을 말초정맥카테터를 통하여 여러 번 주입하였을 때에는 혈전정맥염의 발생과 관련이 있었다(60%의 발생률). 따라서 후속 임상시험에서는 포사코나졸을 중심정맥카테터를 통해 주입하였다. 만약 중심정맥카테터를 이용할 수 없을 경우에는, 말초정맥카테터를 통해 30분 동안 단회 주입할 수 있다. 30분 이상 말초 주입 시 주사부위반응과 혈전정맥염의 발생률이 더 높아진다.

이 약의 안전성을 임상시험 동안 268명의 피험자에서 평가하였다. 포사코나졸 주사제는 비-비교약동학 및 안전성 임상에 등록된 피험자에게 진균 감염 예방 목적으로 투약되었다(임상시험 5520번). 시험에 등록된 피험자는 혈액암, 화학요법 후 호중구감소증, 이식편-숙주질환 및 조혈모세포이식 후 등의 내재적 질병 상태로 인하여 면적이 저하되어 있었다. 피험자의 55%는 남성이었고, 평균 나이는 51세였으며(18~82세 범위, 65세 이상의 노인 피험자 19% 포함), 95%의 백인과 8%의 히스패닉계로 구성되었다. 포사코나졸 주사제는 10명의 피험자에게는 200 mg 단회 용량으로, 21명의 피험자에게는 14일(중양값) 동안 1일 1회 200 mg으로, 237명의 피

험자에게는 9일(중앙값) 동안 1일 1회 300 mg으로 투여되었다.

2) 포사코나졸 주사제 임상시험에서 보고된 약물 관련 이상약물반응

이 약(300 mg 용량)의 점적주입 시 가장 흔하게 보고된 약물 관련 이상약물반응은 아래 표 1과 같다.

300 mg 용량 투여군(임상시험 P05520에서 IV 및 경구 제형이 통합된 자료) 및 이 약의 임상 데이터베이스(n=237)에서 가장 흔하게 보고된 약물 관련 이상약물반응은 설사 (9%), 구역 (8%), 발진 (6%), 저칼륨혈증 (5%) 및 구토 (5%) 였다.

이 약 300 mg 1일 1회의 투약을 중단하도록 한 가장 흔하게 보고된 이상약물반응은 발진 (2%)과 폐진균증 (2%) 이었다.

표1: 포사코나졸 주사제에서 1% 이상의 빈도로 보고된 신체부위별 약물 관련 이상약물반응 흔하게 (>1/100, <1/10)	
혈액 및 림프계	
흔하게	발열성 호중구감소증
소화기계	
흔하게	복통, 항문직장불편감, 변비, 설사, 소화불량, 구역, 구토
전신 및 투여부위 반응	
흔하게	가슴불편감, 오한, 주입부위통증, 주입부위혈전증, 점막염증, 말초부종
간담도계	
흔하게	담즙정체, 간기능검사수치(AST, ALT, GGT, 빌리루빈 등) 상승
감염 및 감염증 (infections and infestations)	
흔하게	폐진균증
임상검사치	
흔하게	심전도 QT연장
대사 및 영양	
흔하게	식욕감소, 체액과부하, 전해질 불균형(저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저인산혈증 등)
신경계	
흔하게	어지러움, 미각이상, 두통
신장 및 비뇨기계	
흔하게	급성신부전
피부 및 피하조직	
흔하게	점상출혈, 가려움증, 발진

혈관계	
흔하게	고혈압, 기립성저혈압

3) 포사코나졸 정제의 임상경험

포사코나졸 정제의 안전성을 임상시험에 등록된 230명의 피험자에서 평가하였다. 포사코나졸 정제는 비-비교약동학 및 안전성 임상에 등록된 피험자에게 진균 감염 예방 목적으로 투약되었다. 시험에 등록된 피험자는 혈액암, 화학요법 후 호중구감소증, 이식편-숙주질환 및 조혈모세포이식을 포함한 내재적 질병 상태로 인하여 면적이 저하되어 있었다. 포사코나졸 정제는 28일 동안(중앙값) 20명의 피험자에서 1일 1회 200 mg, 210명의 피험자에서 1일 1회 300 mg으로 투여되었다(첫째날은 1일 2회).

포사코나졸 300mg 정제 1일 1회의 투약 시 가장 흔하게($\geq 5\%$) 보고된 약물 관련 이상약물반응은 구역 및 설사이고, 투약을 중단하도록 한 가장 흔하게 보고된 이상약물반응은 구역이었다.

4) 포사코나졸 현탁액의 임상경험

포사코나졸 경구용 현탁액의 안전성을 임상시험에 등록된 2,400명의 환자와 건강한 지원자 및 시판 후 경험으로부터 평가하였다. 172명의 피험자는 6개월 이상 투약하였고, 이 중 58명의 피험자는 12개월 이상 투약을 지속하였다.

포사코나졸 경구용 현탁액을 투여 받은 침습성 진균 감염을 가진 428명의 피험자에서 보고된 약물 관련 증대한 이상반응은 다른 약물의 농도변화, 간효소증가, 구역, 발진 및 구토(각 1%)였다. 예방을 목적으로 포사코나졸 경구용 현탁액을 투여 받은 605명의 피험자에서 보고된 약물 관련 증대한 이상반응은 빌리루빈혈증, 간효소증가, 간세포손상, 구역 및 구토(각 1%)였다.

포사코나졸 경구용 현탁액의 임상시험 중 흔하지 않거나 드물게 보고된 약물관련 의학적으로 중요한 이상반응은 부신기능부전, 알려지성반응 그리고/또는 과민반응이었다. 드물게 환자가 경구용 현탁액을 복용하던 중 토르사드 데 포인테스 증후군이 보고되었다. 주로 이식거부 또는 이식편-숙주질환을 조절하기 위해 시클로스포린 또는 타크로리무스와 포사코나졸 경구용 현탁액을 병용한 환자에서 드물게 용혈 요독 증후군과 혈전 저혈소판혈증 자색반병이 보고되었다.

5) 포사코나졸 정제 및 현탁액 임상시험에서 보고된 약물 관련 이상약물반응

건강한 지원자 및 환자에서 가장 흔하게 보고된 약물 관련 이상약물반응은 아래 표 2와 같다

표 2: 포사코나졸 정제 및 현탁액 임상시험에서 1% 이상의 빈도로 보고된 신체부위별 약물 관련 이상약물반응 흔하게 ($>1/100, <1/10$)	
혈액 및 림프계	
흔하게	호중구감소증
대사 및 영양	
흔하게	식욕부진, 전해질 불균형, 저칼륨혈증

정신신경계	
흔하게	어지러움, 두통, 감각이상, 졸음
소화기계	
흔하게	복통, 설사, 소화불량, 고창, 구강건조, 구역, 구토, 변비
간담도계	
흔하게	간기능검사수치(AST, ALT, 알칼라인포스파타제, GGT, 빌리루빈 등) 상승
피부 및 피하조직	
흔하게	발진, 가려움
전신 및 투여부위 반응	
흔하게	무력증, 피로, 발열

5. 상호작용

다음의 정보는 포사코나졸 현탁액이나 정제의 자료로부터 얻어졌다. 위의 산도와 운동성 등을 통해 포사코나졸의 흡수에 영향을 미치는 경우를 제외한 포사코나졸 현탁액의 모든 상호작용은 포사코나졸 주사제와도 관련 있는 것으로 여겨진다.

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향:

이 약은 UDP 글루쿠론산화(phase 2 효소)를 통해 대사되며 *in vitro*에서는 P-glycoprotein(P-gp) efflux의 기질이다. 그러므로 이 두 클리어런스 기전의 저해제(베라파밀, 시클로스포린, 퀴니딘, 클라리스로마이신, 에리스로마이신 등) 또는 유도제(리팜피신, 리파부틴, 몇몇 항경련제 등)는 이 약의 혈장 농도를 증가시키거나 감소시킬 수 있다.

- ① 리파부틴(1일 1회 300 mg) 투여 시 포사코나졸의 Cmax 및 AUC가 각각 57% 및 51% 감소하였다. 포사코나졸과 리파부틴이나 기타 유사한 유도제(예: 리팜피신)와의 병용은 환자에 대한 이익이 위험을 상회하지 않는 한 피해야 한다.
- ② 페니토인(1일 1회 200 mg) 투여 시 포사코나졸의 Cmax 및 AUC가 각각 41% 및 50% 감소하였다. 포사코나졸과 페니토인이나 기타 유사한 유도제(예: 카르바마제핀, 페노바르비탈, 프리미돈)와의 병용은 환자에 대한 이익이 위험을 상회하지 않는 한 피해야 한다.
- ③ 에파비렌즈(1일 1회 400 mg) 투여 시 포사코나졸의 Cmax 및 AUC가 각각 45% 및 50% 감소하였다. 포사코나졸과 에파비렌즈의 병용은 환자에 대한 이익이 위험을 상회하지 않는 한 피해야 한다.
- ④ 포샘프레나비르: 이 약과 병용시 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 병용투여시 돌발성 진균 감염에 대한 주의가 요구된다. 포샘프레나비르의 반복투여(10일간 1일 2회 700 mg)시 포사코나졸(경구용 현탁액으로 첫째날 1일 1회 200 mg, 둘째날 1일 2회 200 mg, 이 후 8일간 1일 2회 400 mg)의 Cmax 및 AUC를 각각 21%와 23% 감소시켰다.

2) 다른 약물에 대한 이 약의 영향:

포사코나졸은 사이토크롬 P450에 의해 임상적으로 유의한 정도로 대사되지 않는다. 그러나 포사코나졸은 CYP3A4의 저해제이므로 병용시 CYP3A4의 기질이 되는 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있다.

- ① 테르페나딘, 아스테미졸, 시사프라이드, 피모자이드, 할로판트린, 퀴니딘(CYP3A4 기질): 이들은 포사코나졸과 병용투여해서는 안 된다. 병용투여로 인해 이들 약물의 혈중 농도를 증가시켜 QTc 연장이나 드물게 토르사데 데 포인테스를 일으킬 수 있다.
- ② 맥각 알칼로이드: 포사코나졸은 맥각 알칼로이드(에르고타민 및 디하이드로에르고타민)의 혈중 농도를 증가시켜 맥각 중독증을 일으킬 수 있다. 이 약은 맥각 알칼로이드와 병용 투여해서는 안 된다.
- ③ 빈카 알칼로이드: 이 약은 빈카 알칼로이드(빈크리스틴, 빈블라스틴) 혈중 농도를 증가시켜 신경독성을 유발할 수도 있다. 그러므로 이익이 위험을 상회할 때만 이 약과 빈카 알칼로이드를 병용 투여하도록 한다. 병용 투여되는 경우, 빈카 알칼로이드의 용량을 조정할 것이 권장된다.
- ④ 시클로스포린: 안정된 용량의 시클로스포린을 복용 중인 심장 이식 환자에게 포사코나졸 경구용 현탁액을 1일 1회 200 mg 투여했을 때, 용량 감량이 필요한 정도로 시클로스포린의 혈중 농도를 증가시켰다. 임상약리시험에서 신독성 등의 중증이상반응을 유발한 시클로스포린 혈중 농도 증가가 보고된 바 있다. 병용 투여를 개시할 때, 이미 시클로스포린을 복용 중인 경우 시클로스포린의 감량이 필요하다. (예: 투여하고 있던 용량의 3/4 수준으로 투여). 이후 병용 투여 기간 중 및 포사코나졸 투여 중단 시 시클로스포린 혈중 농도를 모니터링하도록 하며 필요에 따라 시클로스포린 용량을 조절한다.
- ⑤ 타크로리무스: 포사코나졸은 타크로리무스(체중 kg당 0.05 mg 단회 투여)의 C_{max} 및 AUC를 각각 121% 및 358% 증가시켰다. 임상약리시험에서 입원 및/또는 포사코나졸 투여 중단을 야기한 유의한 임상적 상호작용이 보고되었다. 타크로리무스를 투여받고 있는 환자에게 포사코나졸 투약을 시작해야 하는 경우, 타크로리무스 용량을 감량해야 한다(예: 투여하고 있던 용량의 1/3 수준으로 감량). 이후 병용 투여 기간 중 타크로리무스의 혈중 농도를 주의 깊게 모니터링하며 포사코나졸 투여 중단 시에는 타크로리무스 용량을 필요에 따라 조절한다.
- ⑥ 시롤리무스: 건강한 피험자에게 포사코나졸을 경구로 반복 투여(경구용 현탁액으로 16일 동안 1일 2회 400 mg)시 시롤리무스(2 mg 단회 투여)의 C_{max} 및 AUC를 각각 평균 6.7배 및 8.9배(범위 3.1배 ~ 17.5배) 증가시켰다. 환자에서 시롤리무스에 대한 포사코나졸의 영향은 알려지지 않았으나, 환자에서의 포사코나졸의 다양한 노출로 볼 때 다양할 것으로 예상된다. 포사코나졸과 시롤리무스의 병용 투여는 권장되지 않으며 가급적 삼가야 한다. 병용 투여가 꼭 필요하다고 사료되는 경우, 포사코나졸 요법 시작시 시롤리무스의 용량을 크게 감소시켜야 하며, 전혈의 시롤리무스 최저 농도를 매우 자주 모니터링해야 한다. 포사코나졸 투여 시작시, 병용 투여 기간 중 및 투여 중단 시 시롤리무스 농도를 측정해야 하며, 이에 따라 시롤리무스 용량을 조절해야 한다. 포사코나졸과의 병용 투여 동안 시롤리무스 최저 농도와 AUC간의 관계가 변경됨에 주의해야 한다. 결과적으로, 일반적인 치료 범위 내에 들어가는 시롤리무스 최저 농도는 치료

수준 이하의 결과를 초래할 수 있다. 따라서 최저농도가 일반적인 치료 범위의 윗부분에 들어가도록 해야 하며, 임상적 증상 및 증후, 실험실적 매개 변수, 조직 생검 결과에 주의를 기울여야 한다.

- ⑦ 리파부틴: 경구투여 후 포사코나졸은 리파부틴의 Cmax 및 AUC를 각각 31% 및 72% 씩 증가시켰다. 이익이 위험을 상회하지 않는 한 포사코나졸과 리파부틴의 병용 투여는 피해야 한다(5. 상호작용, 1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향, ① 리파부틴 항 참조). 만약 리파부틴과 포사코나졸을 병용 투여해야 하는 경우, 총체적인 혈구 수 측정과 리파부틴 혈중농도 상승에 기인하는 이상반응(예: 포도막염)에 대한 모니터링이 권장된다.
- ⑧ CYP3A4에 의해 대사되는 미다졸람 및 다른 벤조디아제핀계 약물: 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서, 포사코나졸(경구용 현탁액으로 10일간 1일 1회 200 mg)은 정맥 투여된 미다졸람(0.05 mg/kg)의 노출(AUC)을 83% 증가시켰다. 건강한 지원자를 대상으로 한 또 다른 연구에서, 경구로 반복 투여된 포사코나졸(현탁액 7일간 1일 2회 200 mg)은 정맥 투여된 미다졸람(0.4 mg 단회 투여)의 Cmax 와 AUC를 각각 평균 1.3배 및 4.6배(범위 1.7배~6.4배) 증가시켰다. 포사코나졸 현탁액을 7일간 1일 2회 400 mg 투여시 정맥 투여된 미다졸람의 Cmax 와 AUC를 각각 1.6배 및 6.2배(범위 1.6배 ~ 7.6배) 증가시켰다. 포사코나졸의 두 용량 모두 경구로 투여된 미다졸람(2 mg 단회 경구 투여)의 Cmax 와 AUC를 각각 2.2배 및 4.5배 증가시켰다. 또한, 포사코나졸 경구 투여(현탁액 200 mg 또는 400 mg)는 병용투여 중 미다졸람의 평균 종말 반감기를 약 3-4시간에서 8-10시간으로 연장시켰다. 진정작용의 연장 위험성 때문에, CYP3A4에 의해 대사되는 벤조디아제핀계 약물(예. 미다졸람, 트리아졸람, 알프라졸람)은 포사코나졸과 병용 투여하는 경우 용량 조절을 고려할 것이 권장된다.
- ⑨ HIV 프로테아제 억제제: HIV 프로테아제 억제제는 CYP3A4 기질이므로, 포사코나졸이 이러한 항레트로바이러스제의 혈중 농도를 증가시킬 것으로 예측된다. 건강한 피험자에서 7일간 포사코나졸 경구용 현탁액(1일 2회 400 mg)과 아타자나비르(1일 1회 300 mg)를 병용 투여한 후 아타자나비르의 Cmax 및 AUC는 각각 평균 2.6배 및 3.7배(범위 1.2배 ~ 26배) 증가되었다. 건강한 피험자에서 7일간 포사코나졸 경구용 현탁액(1일 2회 400 mg)과 아타자나비르와 리토나비르(1일 1회 300/100 mg)를 병용 투여한 후 아타자나비르의 Cmax 및 AUC는 각각 평균 1.5배 및 2.5배(범위 0.9배 ~ 4.1배) 증가되었다. 아타자나비르 치료 또는 아타자나비르와 리토나비르 치료에 포사코나졸을 추가하는 경우 혈중 빌리루빈 수치의 상승과 연관되었다. 포사코나졸과 병용투여하는 동안 CYP3A4의 기질인 항레트로바이러스제와 관련된 유해 사례와 독성을 자주 모니터링하는 것이 권장된다.
- ⑩ CYP3A4에 의해 대사되는 HMG-CoA 환원효소 억제제(심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴): 포사코나졸은 CYP3A4에 의해 대사되는 HMG-CoA 환원효소 억제제의 혈중 농도를 현저히 증가시킬 수 있다. 혈중 농도 증가는 횡문근융해증과 관련된 바 있으므로, 포사코나졸 투여 중에는 이러한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여를 중단해야 한다.
- ⑪ CYP3A4에 의해 대사되는 칼슘채널길항제(딜티아젬, 베라파밀, 니페디핀, 니솔디핀): 이들 약물을 포사코나졸과 병용 투여 시에는 이상반응 및 독성을 자주 모니터링할 것이

권장된다. 칼슘채널길항제의 용량 조절이 필요할 수도 있다.

- ⑫ 디곡신: 다른 아졸계 약물과 디곡신의 병용 투여는 디곡신 혈중 농도 증가와 연관되었다. 포사코나졸은 디곡신 혈중 농도를 증가시킬 수 있으므로, 포사코나졸 투여를 시작하거나 중단할 때 디곡신의 혈중농도 모니터링이 필요하다.
- ⑬ 설포닐우레아제제: 건강한 피험자 중 몇몇에서 글리피자이드와 포사코나졸을 병용투여했을 때 혈당 감소가 관찰되었다. 당뇨 환자들에서 혈당의 모니터링이 권장된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부에 대한 포사코나졸의 사용에 대해서는 자료가 충분하지 않다. 동물시험 결과 생식독성이 관찰되었다. 사람에게 대한 위험 가능성은 알려진 바 없다.

가임기 여성은 치료 중 적절한 피임을 하도록 한다. 이 약은 산모에 대한 이익이 명백히 태아에 대한 위험 가능성을 상회하지 않는 한, 임부에게 투약하지 않는다.

이 약은 수유 중인 랫트의 유즙으로 분비됨이 확인되었다. 사람의 유즙으로의 분비 여부는 확인되지 않았다. 이 약 투여를 시작할 때 모유 수유를 중단해야 한다.

7. 신기능 장애 환자에 대한 투여

이 약을 투여한 중등도 및 중증 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 50 mL/min)에서, 정맥 내 수송체(intravenous vehicle)인 황화부틸에텔β-시클로덱스트린나트륨(SBECd)의 축적이 일어날 것으로 예상된다. 이러한 환자들에서는 포사코나졸 주사제의 사용의 이익이 위험을 상회하지 않는 한 포사코나졸 경구 제형을 사용해야 하며, 혈중 크레아티닌 농도 역시 면밀히 관찰되어야 한다. 중증 신장애 환자들은 약물 노출의 정도가 변하기 쉬우므로 돌발성 진균 감염증에 주의하여 면밀히 관찰해야 한다(3. 다음의 경우 신중히 투여할 것 항 참조).

8. 간기능 장애 환자에 대한 투여

간기능 장애 환자에 대한 이 약의 약동학 관련 정보는 제한적이므로 권장된 용량 조절 방법은 없으나, 임상시험에 포함된 소수의 간장애 환자에서 간기능이 저하된 경우 약물 노출 및 반감기의 증가가 관찰되었으므로, 중증의 간기능 장애 환자의 경우 약물의 반감기 증가에 따른 약물 노출이 증가될 수 있으므로 신중히 투여해야 한다.

9. 소아에 대한 투여

18세 미만의 환자에 대한 안전성 및 유효성은 평가된 바 없다. 그러므로 18세 미만 환자에 대한 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

10. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

운전 및 기계 조작에 대한 이 약의 영향에 대해서는 연구된 바가 없다. 이 약 사용 중 특정 이상반응(예, 현기증, 졸음 등)이 보고된 바 있기 때문에 운전 및 기계조작에 잠재적인 영향을 미칠 수 있으므로 주의한다.

11. 과량투여시의 처치

포사코나졸 주사제에 대한 과량투여의 경험은 없다.

임상 시험 중 포사코나졸 경구용 현탁액을 최고 1일 1600 mg까지 투여 받은 환자들은 이보다 낮은 용량을 투여 받은 환자들과 거의 동일한 이상반응을 경험했다. 우발적으로 포사코나졸 경구용 현탁액 1회 1200 mg을 1일 2회, 3일간 복용한 환자가 있었으나, 이상반응은 관찰되지 않았다. 이 약은 혈액투석으로 제거되지 않는다. 과량투여 시 특별한 치료법은 없다. 대증치료가 고려될 수 있다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 보존제가 들어있지 않은 무균 용액의 1회 용량의 주사제이다. 따라서 미생물학적 관점에서 혼합된 용액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우에는, 2°C~8°C에서 24시간까지 냉장보관 할 수 있다. 이 약은 단회 투여로만 사용해야 하며, 사용하지 않은 용액은 폐기해야 한다.

2) 2°C~8°C에서 냉장보관 한다.

저장방법

밀봉용기, 냉장보관(2~8°C)

수입자

한국엠에스디(유)

서울특별시 마포구 마포대로 163 (공덕동)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2016년 02월 25일