

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

전문의약품, 정맥주사용

크레셈바® 주 200 mg (이사부코나조늄황산염)

CRESEMBA® Injection 200 mg (isavuconazonium sulfate)

[원료약품의 분량]

이 약 1 바이알 중,

- 유효성분: 이사부코나조늄 황산염 (이사부코나졸로서 200 mg) (별규) 372.6 mg
- 부형제: 만니톨 96.0 mg
- 기타 첨가제: 황산

[성상]

흰색-노란색의 분말이 무색투명한 바이알에 든 주사제

[효능·효과]

1. 만 18 세 이상 성인에서의 침습성 아스페르길루스증 치료
2. 만 18 세 이상 성인에서의 암포테리신 B 투여가 적합하지 않은 침습성 털곰팡이증 치료

[용법·용량]

원인 병원균을 분리하고 확인하기 위해 치료를 시작하기에 앞서, 우선 진균 배양 및 조직 병리학을 비롯한 그 밖의 실험실적 검사를 위한 검체가 얻어져야 한다. 치료는 배양 및 기타 실험실연구 결과가 알려지기 전에 시작할 수 있다. 그러나, 결과가 나오면 이에 따라 항진균요법을 조정해야한다.

1. 부하용량

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

권장 부하용량으로서 처음 48 시간 동안, 8 시간마다 1 바이알(이사부코나졸로서 200 mg)을 재구성 및 희석 후 투여한다(총 6 회 투여).

2. 유지용량

권장 유지용량은 마지막 부하용량 투여의 12-24 시간 후부터 시작되며, 재구성 및 희석한 1 바이알(이사부코나졸로서 200 mg)을 1 일 1 회 투여한다.

투여기간은 임상적 반응에 따라 결정되어야 한다.

6 개월 이상 장기투여하는 경우, 유익성 및 위험성이 신중하게 고려되어야 한다.

3. 경구용 이사부코나졸로의 전환

이 약은 이사부코나졸로서 100 mg 을 포함하는 경질 캡슐제로도 이용가능하다.

경구용 이사부코나졸로 투여 시 2 캡슐(이사부코나졸로서 200mg)을 투여한다. 경구 생체이용률(98%)이 높으므로, 임상적으로 필요한 경우 정맥투여와 경구투여간 전환은 적합하다.

4. 신장애

말기 신질환 환자를 포함하여, 신장애 환자에서 용량조절은 필요치 않다.

5. 간장애

경증 또는 중등도 간장애(Child-Pugh 등급 A 및 B) 환자에서 용량조절은 필요치 않다.

이 약은 중증의 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C)를 대상으로 연구되지 않았다.

6. 투여 방법

정맥주사용.

<이 약 취급 및 투여 전 주의사항>

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

주입관련 반응의 위험을 줄이기 위해 이 약은 재구성 후 약 0.8 mg/mL의 이사부코나졸에 해당되는 농도로 희석하여 최소 1 시간 이상으로 정맥내 점적투여한다. 폴리에테르설폰(PES) 재료로 미세공막의 구멍 크기가 0.2µm-1.2µm 인 인라인(in-line) 필터를 이용하는 수액 세트로 투여되어야 한다. 이 약은 정맥내 점적으로만 투여한다.

투여 전, 이 약의 재구성 및 희석법은 '사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의' 항을 참고한다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 대해 과민증이 있는 환자
- 2) 케토코나졸 또는 고용량 리토나비르(매 12 시간마다 >200 mg)와 같은 강력한 CYP3A4 억제제('4. 상호작용'항 참조)
- 3) 리팜피신, 리파부틴, 카바마제핀, 지속형 바르비탈계 약물(예: 페노바르비탈), 페니토인 및 세인트존스워트와 같은 강력한 CYP3A4/5 유도제나 에파비렌즈, 나프실린 및 에트라비린과 같은 중등도 CYP3A4/5 유도제와의 병용
- 4) 가족형 QT 간격 단축 증후군이 있는 환자

2. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

표 1의 이상반응 빈도는 제 3 상 임상시험에서 이 약을 투여받은 침습성 진균감염 환자 403 명의 자료에 기반한 것이다.

가장 흔한 투여관련 약물이상반응은 간 화학검사치 상승(7.9%), 구역(7.4%), 구토(5.5%), 호흡곤란(3.2%), 복통(2.7%), 설사(2.7%), 주사부위반응(2.2%), 두통(2.0%), 저칼륨혈증(1.7%) 및 발진(1.7%)이었다.

가장 빈번하게 이 약 투여를 영구중단하게 한 이상반응은 혼돈상태(0.7%), 급성 신부전(0.7%), 혈중 빌리루빈 증가(0.5%), 경련(0.5%), 호흡곤란(0.5%), 뇌전증(0.5%), 호흡부전(0.5%) 및 구토(0.5%)였다.

침습성 진균감염에 이 약 투여시 나타난 이상반응을 아래의 표 1에 기관계(SOC)와 빈도별로 기재하였다.

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

이상반응의 빈도는 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 - < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 - < 1/100$), 빈도 불명(빈도는 기존의 자료로 평가할 수 없음)으로 정의되었다.

각 빈도내 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 기재되었다.

표 1. MedDRA 기관계 및 빈도별 약물이상반응 요약

기관계	약물이상반응
혈액 및 림프계	
흔하지 않게	중성구감소증, 혈소판감소증*, 범혈구감소증, 백혈구감소증*, 빈혈*
면역계	
흔하지 않게	과민증*
빈도 불명	아나필락시스 반응**
대사 및 영양	
흔하게	저칼륨혈증, 식욕저하
흔하지 않게	저마그네슘혈증, 저혈당증, 저알부민혈증, 영양실조*
정신계	
흔하게	섬망**
흔하지 않게	우울증, 불면증*
신경계	
흔하게	두통, 졸림
흔하지 않게	경련*, 실신, 어지러움, 감각이상*, 뇌병증, 전실신증, 말초신경병증, 이상미각
귀 및 미로	
흔하지 않게	현기증
심장	
흔하지 않게	심방세동, 빈맥, 서맥*, 두근거림 심방조동, 심전도 QT 단축, 심실상빈맥, 심실주기외수축, 심실위주기외수축
혈관	
흔하게	혈전정맥염*
흔하지 않게	순환허탈, 저혈압
호흡기, 흉부 및 종격	
흔하게	호흡곤란*, 급성 호흡부전*
흔하지 않게	기관지연축, 빠른호흡, 각혈, 비출혈
위장관	
흔하게	구토, 설사, 구역, 복통*

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

흔하지 않게	소화불량, 변비, 복부 팽만
간·담도	
흔하게	간 화학검사치 상승**
흔하지 않게	간비대, 간염
피부 및 피하조직	
흔하게	발진*, 가려움
흔하지 않게	점상출혈, 탈모, 약물발진, 피부염*
근골격계 및 결합조직	
흔하지 않게	등통증
신장 및 비뇨기계	
흔하게	신부전
전신 및 투여 부위	
흔하게	가슴통증*, 피로, 주사부위반응*
흔하지 않게	말초부종*, 권태감, 무력증

*적절한 선호용어들을 하나의 의학개념으로 분류

**시판후 보고된 이상반응

아래 특정 이상반응에 대한 설명 참고.

2) 특정 이상반응에 대한 설명

섬망은 혼돈상태를 포함한다.

간 화학검사치 상승은 알라닌 아미노전달효소 증가, 아스파르테이트 아미노전달효소 증가, 혈중 알칼리인산분해효소 증가, 혈중 빌리루빈 증가, 혈중 젖산탈수소효소 증가, 감마글루타밀전달효소 증가, 간효소 증가, 간기능 이상, 고빌리루빈혈증, 간기능 검사 이상, 아미노전달효소 증가를 포함한다.

3) 임상 실험실 검사에 미치는 영향

Aspergillus 종 또는 기타 사상성 진균에 의한 침습성 진균 질환이 있는 516 명의 환자를 대상으로 한 이중맹검, 무작위배정, 활성-대조군 임상시험에서, 약물투여 종료 시 이 약 투여군의 4.4%에서 간 아미노전달효소(알라닌 아미노전달효소 또는 아스파르테이트 아미노전달효소)의 정상상한치 3 배 초과 증가가 보고되었다. 이 약 투여군의 1.2%에서 정상상한치의 10 배를 초과하는 간 아미노전달효소의 현저한 증가가 나타났다.

3. 일반적 주의

1) 과민증

이 약에 대한 과민증은 아나필락시스 반응, 저혈압, 호흡부전, 호흡곤란, 약물발진, 가려움, 발진을 포함한 이상반응으로 나타날 수 있다('2. 이상반응'항 참조). 아나필락시스 반응이 있는 경우에는 즉시 이 약을 중단하고 적절한 의학적 처치를 시작한다.

다른 아졸계 항진균제에 과민증이 있는 환자에게 이 약을 처방시 주의하여야 한다.

이 약과 다른 아졸계 항진균제 사이 교차 감수성과 관련한 정보는 없다.

2) 주입관련 반응

이 약을 정맥내 점적투여하는 동안, 저혈압, 호흡곤란, 어지러움, 감각이상, 구역, 두통 등의 주입관련 반응이 보고되었다('2. 이상반응'항 참조). 이러한 반응이 나타나면, 투여를 중단해야 한다.

3) 중증 피부이상반응

아졸계 항진균제를 투여하는 동안, 스티븐스-존슨 증후군과 같은 중증 피부이상반응이 보고되었다. 중증 피부이상반응이 나타나면, 이 약 투여를 중단해야 한다.

4) 심혈관계 (QT 간격 단축)

가족형 QT 간격 단축 증후군이 있는 환자에게 이 약 투여는 금기이다('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것'항 참조). 건강한 성인을 대상으로 한 QT 시험에서, 이 약은 농도와 연관하여 QTc 간격을 단축시켰다. 200 mg 복용법의 경우, 위약과의 최소 제곱 평균값 (LSM) 차이는 투여의 2 시간후 13.1ms 이었다[90% CI: 17.1, 9.1ms]. 600 mg 으로 투여용량 증가시 위약과의 LSM 차이가 투여의 2 시간후 24.6 ms 이었다[90% CI: 28.7, 20.4 ms].

루피나미드와 같이 QT 간격을 단축시키는 것으로 알려진 약물을 복용하는 환자에게 이 약을 처방시 주의가 필요하다.

5) 간 아미노전달효소 증가 또는 간염

임상시험에서 간 아미노전달효소 증가가 보고되었다('2. 이상반응'항 참조). 간 아미노전달효소 증가로 이 약 투여를 중단하는 사례가 드물게 보고되었다. 이 약 투여 시작 및 투여 중 간 관련 실험실학적 검사를 수행한다. 간장애가 더 중증으로 악화되지 않도록 이 약 치료 중 간 관련 수치가 비정상적으로 진행된 환자에 대해 모니터링 한다.

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

이 약을 포함한 아줄게 항진균제 투여 시 간염이 보고되었다. 이 약에 의한 간질환과 일치하는 임상적 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약 투여를 중단한다.

이 약을 포함한 아줄게 항진균제 치료 시 중대한 기저 상태(예, 혈액 악성 종양) 환자에서 사망을 포함한 간부전, 간염, 담즙정체를 포함한 더 중증의 간 이상반응이 보고되었다.

6) 중증 간장애

이 약은 중증 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C)를 대상으로 연구되지 않았다. 잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한, 이러한 환자에게 사용은 권장되지 않는다. 이러한 환자들의 경우 약물독성의 가능성을 주의해서 모니터링해야 한다.

7) 다른 약물과의 병용 투여

(1) CYP3A4/5 억제제

케토코나졸 또는 고용량 리토나비르(매 12 시간마다 >200 mg)와 같은 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용은 금기다. 강력한 CYP3A4 억제제인 로피나비르/리토나비르(400mg/100mg)의 경우, 이 약 노출의 2 배 증가가 관찰되었다. 로피나비르/리토나비르(400mg/100mg)와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 용량조절은 필요치 않으나, 이상반응이 증가할 수 있으므로 주의한다.

(2) CYP3A4/5 유도제

아프레피탄트, 프레드니손 및 피오글리타존과 같은 약한 CYP3A4/5 유도제와 병용투여시 이 약의 혈장 농도가 경도-중등도로 감소할 수 있다. 잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한, 약한 CYP3A4/5 유도제와의 병용투여는 피해야 한다.

(3) 면역억제제를 포함하는 CYP3A4/5 기질

이 약은 CYP3A4/5 의 중등도 억제제로 간주될 수 있으며, CYP3A4 로 대사되는 약물의 전신노출은 이 약과 병용투여시 증가될 수 있다. 면역억제제인 타크롤리무스, 시롤리무스 또는 시클로스포린과 같은 CYP3A4 의 기질과 함께 이 약을 병용시, 이러한 약물의 전신노출이 증가할 수 있다. 병용투여시에는 적절한 치료약물 모니터링 및 용량조절이 필요할 수 있다.

(4) CYP2B6 기질

이 약은 CYP2B6 의 유도제이다. CYP2B6 로 대사되는 약물의 전신노출은 이 약과 병용투여시 감소될 수 있다. 따라서, CYP2B6 기질, 특히 시클로포스파미드와

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

같이 치료역이 좁은 약물을 이 약과 병용투여시 주의한다. 에파비렌즈는 CYP3A4/5 의 중등도 유도제이므로, 이 약과 CYP2B6 기질인 에파비렌즈의 병용투여는 금기이다.

(5) P-gp 기질

이 약은 P-gp 의 기질인 약물의 노출을 증가시킬 수 있다. 이 약과 P-gp 의 기질인 약물 특히, 디곡신, 콜키신, 다비가트란 에텍실레이트와 같이 치료역이 좁은약물을 병용투여시 용량조절이 필요할 수 있다.

8) 제한적 임상자료

이 약의 털곰팡이증 치료에 대한 임상자료는 털곰팡이증이 입증되었거나 의심되는 환자 또는 다른 항진균제 투여(대개 암포테리신 B)가 부적절한 환자 37 명에게 일차 치료제로 이 약을 투여한 전향적, 비대조군 임상시험 1 건으로 제한적이다.

개별 *Mucorales* 종에 대해서는 임상적 유효성 자료가 1 명 또는 2 명의 환자로 매우 제한적이다. 감수성 자료는 소규모 하위집단의 사례만이 있었다. 이러한 자료는 *in vitro* 억제에 필요한 이 약의 농도가 *Mucorales* 목내 속/종 간에 매우 다양하며, 일반적으로 *Aspergillus* 종을 억제하는 데 필요한 농도보다 높다는 것을 보여준다. 참고로, 털곰팡이증에 대한 용량탐색시험은 수행되지 않았고, 침습성 아스페르길루스증 치료에 사용된 용량과 동일한 용량의 이사부코나졸이 투여되었다.

9) 희석 후 이 약의 정맥주사 제제는 이사부코나졸에 의해 형성된 입자가 보일 수 있다. 이 약은 인라인 필터(in-line filter)를 이용해 투여한다('용법·용량'항 참조).

10) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약이 운전 및 기계사용 능력에 미칠 영향의 가능성은 중등도이다. 혼돈상태, 졸림, 실신 및/또는 어지럼증 증상이 있는 환자는 운전이나 기계조작을 피해야 한다.

4. 상호작용

1) 이 약의 약동학에 영향을 줄 수 있는 약물

이 약은 CYP3A4 및 CYP3A5 의 기질이다. CYP3A4 및/또는 CYP3A5 억제제의 병용투여는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. CYP3A4 및/또는 CYP3A5 유도제의 병용투여는 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있다.

2) CYP3A4/5 를 억제하는 약물

케토코나졸과 같은 강력한 CYP3A4/5 억제제와 병용 시 이 약의 혈장농도를 유의미하게 증가시킬 수 있으므로 이 약과의 병용투여는 금기이다.

강력한 CYP3A4 억제제 로피나비르/리토나비르의 경우, 이 약 노출의 2 배 증가가 관찰되었다.

경도-중등도의 CYP3A4/5 억제제에 대해서는 용량조절이 필요치 않다.

3) CYP3A4/5 를 유도하는 약물

리팜피신, 리파부틴, 카바마제핀, 지속형 바르비탈계 약물(예: 페노바르비탈), 페니토인 및 세인트존스워트와 같은 강력한 CYP3A4/5 유도제 또는 에파비렌즈, 나프실린 및 에트라비린과 같은 중등도의 CYP3A4/5 유도제는 이 약의 혈장농도를 유의미하게 감소시킬 수 있으므로 이 약과 병용금기이다.

아프레피탄트, 프레드니손 및 피오글리타존과 같은 약한 CYP3A4/5 유도제와 병용투여시 이 약의 혈장농도가 경도-중등도로 감소할 수 있다. 잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한, 약한 CYP3A4/5 유도제와의 병용투여는 피해야한다.

고용량의 리토나비르(> 200 mg, 1 일 2 회)는 CYP3A4/5 를 유도하고 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으므로 병용금기이다.

4) 이 약이 다른 약물의 노출에 미칠 수 있는 영향

(1) CYP3A4/5 에 의해 대사되는 약물

이 약은 CYP3A4/5 의 중등도 억제제이며, 이 약과 CYP3A4/5 기질과의 병용투여는 이러한 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있다.

(2) CYP2B6 에 의해 대사되는 약물

이 약은 약한 CYP2B6 유도제이므로, 이 약과 병용투여 시 CYP2B6 기질의 혈장 농도가 감소될 수 있다.

(3) 장에서 P-gp 에 의해 수송되는 약물

이 약은 P-당단백질(P-gp)의 약한 억제제이므로, 이 약과 병용투여 시 P-gp 기질의 혈장농도가 증가할 수 있다.

(4) BCRP(breast cancer resistant protein)에 의해 수송되는 약물

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

이 약은 *in vitro* BCRP 의 억제제이므로, BCRP 기질의 혈장농도가 증가할 수 있다.

이 약을 BCRP 기질과 병용투여시 주의한다.

(5) 수송 단백질을 통해 신장에서 배설되는 약물

이 약은 유기양이온수송체 2 (OCT2)의 약한 억제제이다. 이 약과 OCT2 의 기질인 약물과의 병용투여는 이러한 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있다.

(6) UGT(Uridine diphosphate-glucuronosyltransferases) 기질

이 약은 UGT 의 약한 억제제이다. 이 약과 UGT 의 기질인 약물과의 병용투여는 이러한 약물의 혈장농도를 약간 증가시킬 수 있다.

(7) 상호작용 표

이 약과 병용투여한 약물과의 상호작용을 치료영역별로 표 2 에 나타내었다(증가는 “↑”, 감소는 “↓”로 표시). 따로 명시되어 있지 않는 한, 표 2 의 시험들은 이 약의 권장용량으로 수행되었다.

표 2. 상호작용

치료영역별 병용투여 약물	약물농도에 대한 영향/AUC, C _{max} 의 기하평균 변화(%) (작용 기전)	병용투여 관련 권장사항
항경련제		
카바마제핀, 페노바르비탈 및 페니토인 (강력한 CYP3A4/5 유도제)	이사부코나졸 농도가 감소될 수 있다(카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈과 같은 지속형 바르비탈계약물에 의한 CYP3A 유도).	이 약과 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈과 같은 지속형 바르비탈계약물의 병용투여는 금기이다.
항균제		
리팜피신 (강력한 CYP3A4/5 유도제)	이사부코나졸: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (CYP3A4/5 유도)	이 약과 리팜피신의 병용투여는 금기이다.
리파부틴 (강력한 CYP3A4/5 유도제)	연구되지 않음. 이사부코나졸 농도가 유의미하게 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	이 약과 리파부틴의 병용투여는 금기이다.
나프실린 (중등도 CY3A4/5 유도제)	연구되지 않음.	이 약과 나프실린의 병용투여는 금기이다.

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

	이사부코나졸 농도가 유의미하게 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	
클래리스로마이신 (강력한 CYP3A4/5 억제제)	연구되지 않음. 이사부코나졸 농도가 증가될 수 있다. (CYP3A4/5 억제)	이 약 투여용량을 조절할 필요는 없으나, 이상약물반응이 증가할 수 있으므로 주의한다.
항진균제		
케토코나졸 (강력한 CYP3A4/5 억제제)	이사부코나졸: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (CYP3A4/5 억제)	이 약과 케토코나졸의 병용투여는 금기이다.
생약		
세인트존스워트 (강력한 CYP3A4/5 유도제)	연구되지 않음. 이사부코나졸 농도가 유의미하게 감소될 수 있다. (CYP3A4 유도).	이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 금기이다.
면역억제제		
시클로스포린, 시롤리무스, 타크롤리무스 (CYP3A4/5 기질)	시클로스포린: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% 시롤리무스: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% 타크롤리무스: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (CYP3A4 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 시클로스포린, 시롤리무스, 타크롤리무스: 혈장농도를 모니터링하며, 필요한 경우 적절하게 투여용량을 조절한다.
마이코페놀레이트 모페틸(MMF) (UGT 기질)	마이코페놀산(MPA, 활성 대사체): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (UGT 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. MMF: MPA 관련 독성에 대한 모니터링이 권장된다.
프레드니손 (CYP3A4 기질)	프레드니솔론(활성 대사체): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (CYP3A4 억제)	잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한, 병용투여를 피해야 한다.

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

	이사부코나졸의 농도가 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	
마약류		
속효성 아편 (알펜타닐, 펜타닐) (CYP3A4/5 기질)	연구되지 않음. 속효성 아편의 농도가 증가될 수 있다. (CYP3A4/5 억제).	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 속효성 아편 (알펜타닐, 펜타닐): 약물독성이 발생하는지 주의깊게 모니터링하고 필요 시 투여용량을 감소시킨다.
메타돈 (CYP3A4/5, 2B6 및 2C9 기질)	S-메타돈(비활성 아편 이성질체) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 말단반감기 40% 감소 R-메타돈(활성 아편 이성질체). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (CYP2B6 유도)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 메타돈: 투여용량 조절이 필요치 않다.
항암제		
빈카 알칼로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴) (P-gp 기질)	연구되지 않음. 빈카 알칼로이드의 농도가 증가될 수 있다. (P-gp 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 빈카 알칼로이드: 약물독성이 발생하는지 주의깊게 모니터링하고 필요 시 투여용량을 감소시킨다.
시클로포스파미드 (CYP2B6, CYP3A4 기질)	연구되지 않음. 시클로포스파미드의 활성 대사체가 증가하거나 감소될 수 있다. (CYP2B6 유도, CYP3A4 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 시클로포스파미드: 유효성 부족이나 독성 증가가 발생하는지 주의깊게 모니터링하고 필요 시 투여용량을 조절한다.
메토트렉세이트 (BCRP, OAT1, OAT3 기질)	메토트렉세이트: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-수산화 대사체: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (기전은 알려지지 않음)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 메토트렉세이트: 투여용량 조절이 필요치 않다.

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

다른 항암제(다우노루비신, 독소루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 라파티닙, 미톡산트론, 토포테칸) (BCRP 기질)	연구되지 않음. 다우노루비신, 독소루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 라파티닙, 미톡산트론, 토포테칸의 농도가 증가될 수 있다. (BCRP 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 다우노루비신, 독소루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 라파티닙, 미톡산트론, 토포테칸: 약물독성이 발생하는지 주의깊게 모니터링하고 필요 시 투여용량을 감소시킨다.
항구토제		
아프레피탄트 (약한 CYP3A4/5 유도제)	연구되지 않음. 이사부코나졸의 농도가 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않으면, 병용투여를 피해야 한다.
당뇨병 치료제		
메트포르민 (OCT1, OCT2, MATE1 기질)	메트포르민: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (OCT2 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 메트포르민: 투여용량 감소가 필요할 수 있다.
레파글리니드 (CYP2C8, OATP1B1 기질)	레파글리니드: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 레파글리니드: 투여용량 조절이 필요치 않다.
피오글리타존 (약한 CYP3A4/5 유도제)	연구되지 않음. 이사부코나졸의 농도가 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않으면, 병용투여를 피해야 한다.
항응고제		
다비가트란 이텍실레이트 (P-gp 기질)	연구되지 않음. 다비가트란 이텍실레이트의 농도가 증가될 수 있다. (P-gp 억제).	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 다비가트란 이텍실레이트는 치료역이 좁으며 모니터링이 필요하다. 필요 시 투여용량을 감소시켜야 한다.
와파린 (CYP2C9 기질)	S-와파린 AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-와파린 AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 와파린: 투여용량 조절이 필요치 않다.
항레트로바이러스제		

로피나비르 400 mg/리토나비르 100 mg (강력한 CYP3A4/5 억제제 및 기질)	로피나비르: AUC_{tau}: ↓ 27% C_{max}: ↓ 23% C_{min, ss}: ↓ 16%^{a)} 리토나비르: AUC_{tau}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 33% (기전은 알려지지 않음) 이사부코나졸: AUC_{tau}: ↑ 96% C_{max}: ↑ 74% (CYP3A4/5 억제)	이 약 투여용량을 조절할 필요는 없으나, 이상약물반응이 증가할 수 있으므로 주의한다. 로피나비르/리토나비르: 매 12시간마다, 로피나비르 400 mg/리토나비르 100 mg 투여는 투여용량 조절이 필요치 않으나, 항바이러스 효능부족 발생여부를 주의깊게 모니터링한다.
리토나비르(12시간마다 >200 mg 투여 시) (강력한 CYP3A4/5 유도제)	연구되지 않음. 고용량 리토나비르를 투여시 이사부코나졸의 농도가 유의미하게 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	이 약과 고용량 리토나비르 (12시간마다 >200 mg 투여)의 병용투여는 금기이다.
에파비렌즈 (중등도 CYP3A4/5 유도제 및 CYP2B6 기질)	연구되지 않음. 에파비렌즈의 농도가 감소될 수 있다. (CYP2B6 유도) 이사부코나졸의 약물농도가 유의미하게 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	이 약과 에파비렌즈의 병용투여는 금기이다.
에트라비린 (중등도 CYP3A4/5 유도제)	연구되지 않음. 이사부코나졸의 농도가 유의미하게 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	이 약과 에트라비린의 병용투여는 금기이다.
인디나비르 (강력한 CYP3A4/5 억제제 및 기질)	인디나비르:^{b)} AUC_{inf}: ↓ 36% C_{max}: ↓ 52% (기전은 알려지지 않음) 이사부코나졸의 농도가 증가될 수 있다. (CYP3A4/5 억제)	이 약 투여용량을 조절할 필요는 없으나, 이상약물반응이 증가할 수 있으므로 주의한다. 인디나비르: 항바이러스제의 유효성 부족이 발생하는지 주의깊게 모니터링하고 필요 시 투여용량을 증가시킨다.
사퀴나비르 (강력한 CYP3A4 억제제)	연구되지 않음.	이 약 투여용량을 조절할 필요는 없으나 이상약물반응이 증가할 수 있으므로 주의한다.

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

	사퀴나비르의 농도가 감소되거나 (로피나비르/리토나비르의 경우와 같이) 증가될 수 있다. (CYP3A4 억제). 이사부코나졸의 농도가 증가될 수 있다. (CYP3A4/5 억제).	사퀴나비르: 약물독성의 발생 및/또는 항바이러스 효능부족 발생여부를 주의깊게 모니터링 하고 필요 시 투여용량을 조절한다.
다른 단백질분해효소 억제제 (강력한 또는 중등도 CYP3A4/5 억제제 및 기질)	연구되지 않음. 단백질분해효소 억제제의 농도가 감소되거나(로피나비르/리토나비르에서 관찰된바와 같이), 증가될 수 있다. (CYP3A4 억제) 이사부코나졸의 농도가 증가될 수 있다. (CYP3A4/5 억제).	이 약의 용량 조절은 필요치 않다. 단백질분해효소 억제제: 약물독성의 발생 및/또는 항바이러스제의 유효성 부족이 발생하는지 주의깊게 모니터링 하고 필요 시 용량을 조절한다.
다른 비뉴클레오시드 역전사효소억제제 (NNRTI)(네비라핀) (CYP3A4/5와 2B6 유도제 및 기질)	연구되지 않음. NNRTI 농도가 감소되거나 (이사부코나졸에 의한 CYP2B6 유도) 증가될 수 있다. (CYP3A4/5 억제)	이 약 투여용량 조절은 필요치 않다. NNRTIs: 약물독성의 발생 및/또는 항바이러스제의 유효성 부족이 발생하는지 주의깊게 모니터링 하고 필요 시 투여용량을 조절한다.
제산제		
에소메프라졸 (CYP2C19 기질 및 위 pH ↑)	이사부코나졸: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 에소메프라졸: 투여용량 조절이 필요치 않다.
오메프라졸 (CYP2C19 기질 및 위 pH ↑)	오메프라졸: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 오메프라졸: 투여용량 조절이 필요치 않다.
지질저하제		
아토르바스타틴 및 다른 스타틴제제 (CYP3A4 기질: 심바스타틴, 로바스타틴, 로수바스타틴) (CYP3A4/5 및/또는 BCRP 기질)	아토르바스타틴: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% 다른 스타틴제제는 연구되지 않았다. 스타틴의 농도가 증가할 수 있다. (CYP3A4/5 또는 BCRP 억제)	이 약 투여용량 조절은 필요치 않다. 아토르바스타틴 결과에 근거하면, 스타틴 투여용량 조절은 필요치 않다. 일반적으로 스타틴제제에 나타나는 이상반응을 모니터링 하는 것이 권장된다.
항부정맥제		

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

디곡신 (P-gp 기질)	디곡신: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (P-gp 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 디곡신: 혈청 디곡신 농도를 모니터링하고, 이를 디곡신 용량적정시 사용해야 한다.
경구 피임제		
에치닐 에스트라디올 및 노르에틴드론 (CYP3A4/5 기질)	에치닐 에스트라디올 AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% 노르에틴드론 AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 에치닐 에스트라디올 및 노르에틴드론: 투여용량 조절이 필요치 않다.
진해제		
텍스트로메토르판 (CYP2D6 기질)	텍스트로메토르판: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% 텍스트로르판(활성 대사체): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 텍스트로메토르판: 투여용량 조절이 필요치 않다.
벤조디아제핀		
미다졸람 (CYP3A4/5 기질)	경구 미다졸람: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (CYP3A4 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 미다졸람: 임상 징후 및 증상에 대해 주의깊게 모니터링하는 것이 권장되며, 필요 시 투여용량을 감소시킨다.
항통풍제		
콜키신 (P-gp 기질)	연구되지 않음. 콜키신의 농도가 증가될 수 있다. (P-gp 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 콜키신은 좁은치료역을 가지므로, 모니터링 되어야 한다. 필요 시 투여용량을 감소시킨다.
천연제제		
카페인 (CYP1A2 기질)	카페인: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 카페인: 투여용량 조절이 필요치 않다.
금연보조제		

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

부프로피온 (CYP2B6 기질)	부프로피온: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (CYP2B6 유도)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 부프로피온: 필요 시 투여용량을 증가시킨다.
----------------------	---	---

a) 평균 혈중최저농도치의 % 감소

b) 인디나비르는 이사부코나졸 400 mg을 단회 투여한 후에만 시험되었다.

AUC_{inf} = 무한대로 외삽한 혈중농도곡선하 면적, AUC_{tau} = 항정상태에서 24 시간 간격의 혈중농도곡선하 면적, C_{max} = 최고혈중농도, C_{min,ss} = 항정상태의 최저혈중농도

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 이 약의 자료는 없다.

동물 시험에서 생식독성이 관찰되었다. 사람에게 대한 잠재적 위험성은 알려져 있지 않다.

이 약은 예상되는 유익성이 태아에게 미칠 수 있는 위해성을 상회하는 경우에만 사용될 수 있다.

2) 가임여성

피임을 하지 않는 가임여성에게는 이 약 사용이 권장되지 않는다.

3) 수유부

동물에 대한 약력학적/독성학적 자료에서, 이 약 및 대사체가 모유로 분비되었다. 신생아 및 유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다.

이 약 투여 중에는 수유를 중단해야 한다.

4) 수태능

이 약이 사람 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물시험의 수컷 및 암컷 랫드에서 수태능 장애가 나타나지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

만 18 세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

고령자에서 용량조절은 필요하지 않다. 고령자에 대한 임상경험은 제한적이다. 2 상 및 3 상 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 547 명 중 만 65 세 이상 고령자는 16%(86 명), 만 75 세 이상 고령자는 4%(20 명)이었고 고령자와 젊은 환자에서 약동학은 유사하였다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

말기 신장애 환자를 포함한 신장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등도 간장애(Child-Pugh 등급 A 및 B) 환자에서 용량조절은 필요치 않다. 이 약은 중증의 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C)를 대상으로 연구되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상

QT 시험에서 평가된, 이 약 과량투여군(이사부코나졸로서 600 mg/day)에서 이 약 치료용량 투여군(이사부코나졸로서 200 mg/day)보다 더 빈번하게 보고된 증상으로는 두통, 현기증, 감각이상, 졸립, 주의력장애, 이상미각, 구강건조, 설사, 구강 감각저하, 구토, 안면홍조, 불안, 안절부절, 심계항진, 빈맥, 눈부심, 관절통이 포함된다.

2) 과량투여시의 처치

이 약은 혈액투석에 의해 제거되지 않는다. 이 약에 대한 특정 해독제는 없다. 과량투여 시 보조요법이 시행되어야 한다.

11. 적용상의 주의

이 약 및 재구성에 사용되는 용액에는 보존제 또는 정균제가 포함되어 있지 않으므로 모든 조작과정은 무균 상태에서 수행되어야 한다.

1) 재구성

주입용액을 위한 분말 1 바이알은 주사용수 5mL 를 추가하여 재구성되어야 한다. 바이알을 흔들어 분말을 완전히 용해시켜야 한다.

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

재구성된 용액은 미립자나 변색이 없는지 육안으로 검사해야 한다. 재구성된 용액은 투명하고 육안으로 보이는 미립자가 없어야 한다. 투여하기 전에 용액을 더 희석해야 한다.

2) 희석 및 투여

재구성 후, 재구성된 용액 전체를 바이알에서 꺼내 최소 250 mL의 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액 또는 50 mg/mL(5%) 포도당용액이 담겨 있는 주입용백(infusion bag)에 추가한다. 주입용액은 이사부코나졸로서 약 0.8 mg/mL을 함유한다. 재구성된 용액을 추가 희석한 후, 이 희석된 용액에서 이사부코나졸이 미세한 흰색 내지 반투명 미립자로 보일수 있다(이는 인라인필터로 제거됨). 희석된 용액을 가볍게 혼합하거나, 주입용백을 굴려 미립자 형성을 최소화해야 한다. 용액에 불필요한 진동을 가하거나 심하게 흔드는 것을 피한다. 주입용 용액은 폴리에테르설폰(PES) 재질의 인라인 필터(구멍크기 0.2 μ m 에서 1.2 μ m)가 있는 수액세트를 통해 투여해야 한다.

이 약은 다른 정맥주사제들과 함께 동일한 주입선 또는 삽입관을 통해 주입해서는 안 된다.

재구성 및 희석 후 보관조건은 아래와 같다.

가능한 경우, 이 약의 정맥내 투여는 실온에서 재구성 및 희석 후 6 시간 이내에 완료해야 한다. 6 시간 이내 투여가 불가능한 경우, 희석 후 주입용액은 즉시 냉장 (2~8℃)시키고, 24 시간 이내에 주입을 완료해야 한다.

이 약의 재구성 및 희석 후 상세 보관 조건은 아래와 같다.

기존 정맥주사선은 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액이나, 50 mg/mL(5%) 포도당용액으로 세척해야 한다.

이 약은 1 회 투여용이다. 일부 사용한 바이알은 폐기한다. 이 약은 환경에 위해할 수 있다.

3) 배합금지

배합연구자료가 없는 경우, 이 약은 위에 기술된 경우외의 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

- 1) 재구성 및 희석 후(in-use) 화학물리학적 안정성은 2°C-8°C 에서 24 시간, 또는 실온에서 6 시간으로 입증되었다.

미생물학적인 관점에서 볼 때, 이 약은 즉시 사용되어야 한다.

- 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용기전

이사부코나졸은 이사부코나조늄 황산염의 경구 또는 정맥투여 후 형성되는 활성 성분이다.

이사부코나졸은 라노스테롤을 에르고스테롤로 변환하는 데 작용하는 시토크롬 P-450-의존 효소인 라노스테롤 14-알파-디메틸라제를 억제하여, 진균 세포막의 주요 성분인 에르고스테롤의 합성을 차단함으로써 살진균 효과를 나타낸다. 그 결과, 세포막내에 메틸화된 스테롤전구체가 축적되고 에르고스테롤은 고갈되어 진균 세포막의 구조와 기능이 약화된다.

(2) 미생물학

파종성 및 폐 아스페르길루스증 동물 모델에서 유효성에 중요한 약력학적 지표는 노출을 최저억제농도(MIC)로 나눈 것이다(AUC/MIC).

다른 종(*Aspergillus* 와 *Mucorales*)에 대해 *in vitro* MIC 와 임상반응 간에 명확한 상관성은 없었다. *In vitro* 에서 *Aspergillus* 종 및 *Mucorales* 목의 속/종을 억제하는 데 필요한 이사부코나졸 농도는 매우 다양하였다. 일반적으로, *Mucorales* 를 억제하는 데 필요한 이사부코나졸 농도는 대부분의 *Aspergillus* 종을 억제하는 데 필요한 농도보다 높다.

다음 *Aspergillus* 종에 대한 임상적 유효성이 입증되었다: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, and *A. terreus* (아래 추가내용 참조).

(3) 내성기전

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

트리아졸계 항진균제에 대한 감수성 감소는 에르고스테롤 생합성에 관여하는 표적 단백질 라노스테롤 14-알파-탈메틸화 효소를 코딩하는 진균 *cyp51A* 및 *cyp51B* 유전자의 돌연변이와 연관이 있다. 이사부코나졸에 대한 *in vitro* 감수성이 감소된 진균종이 보고되었고, 보리코나졸 및 다른 트리아졸 항진균제와의 교차내성을 배제할 수 없다.

(4) EUCAST 변곡점

Aspergillus 종	최저억제농도 (MIC) 변곡점 (mg/L)	
	≤S (감수성)	>R (내성)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0.25	0.25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

다른 *Aspergillus* 종에 대한 임상적 변곡점을 설정하기에는 현재 자료가 충분하지 않다.

2) 약동학적 특성

이사부코나졸은 황산염은 정맥내 점적투여나 경구 경질캡슐제로 투여할 수 있는 수용성 전구약물이다. 투여 후, 이사부코나졸은 혈장 에스테라제에 의해 활성 성분인 이사부코나졸로 빠르게 가수분해된다. 전구약물의 혈장농도는 매우 낮으며, 정맥투여 후 짧은시간 동안에만 검출될 수 있다.

(1) 흡수

건강한 피험자에게 이 약을 경구투여 후, 활성성분인 이사부코나졸이 흡수되고 단회 및 반복 투여의 약 2-3 시간 후 최대 혈장농도(C_{max})에 도달한다(표 3 참조).

표 3. 이 약 경구 투여 후 이사부코나졸의 항정상태 약동학 지표

매개변수 통계	이사부코나졸 200 mg (n = 37)	이사부코나졸 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
평균	7499	20028
SD	1893.3	3584.3
CV %	25.2	17.9
t_{max} (h)		
중앙값	3.0	4.0

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

범위	2.0 - 4.0	2.0 - 4.0
AUC (h·ng/mL)		
평균	121402	352805
SD	35768.8	72018.5
CV %	29.5	20.4

아래 표 4 와 같이, 이 약을 1 회 경구투여 후 이사부코나졸의 절대 생체이용률은 98%이다. 이에 근거하면, 정맥내 투여는 경구투여와 상호 전환될 수 있다.

표 4. 경구 및 정맥주사 용량의 약동학적 비교(평균)

	이사부코나졸 400 mg 경구	이사부코나졸 400 mg 정맥주사
AUC (h·ng/mL)	189462.8	193906.8
CV %	36.5	37.2
반감기(h)	110	115

<음식물이 흡수에 미치는 영향>

고지방 식이와 함께 이 약(이사부코나졸로서 400 mg)을 경구투여했을 때, 이사부코나졸의 C_{max}를 9% 감소시켰고, AUC를 9% 증가시켰다. 이 약은 음식물과 상관없이 복용할 수 있다.

(2) 분포

이사부코나졸은 대략 450L 의 평균 항정상태 분포용적(V_{ss})으로 광범위하게 분포된다. 이사부코나졸은 사람 혈장단백질(대부분 알부민)에 매우높게 결합(> 99%)한다.

(3) 생체내 변환

In vitro/in vivo 연구들은 CYP3A4, CYP3A5 및 그 후로는 UGT 가 이사부코나졸의 대사에 관여함을 나타낸다.

[cyano-¹⁴C] 이사부코나조늄 및 [pyridinylmethyl-¹⁴C] 이사부코나조늄 황산염을 성인에게 단회투여한 후, 활성성분(이사부코나졸) 및 비활성 분해산물뿐만 아니라 다양한 부수적인 대사체가 확인되었다. 활성성분 이사부코나졸을 제외하고는, 총 방사성표지물질의 10%를 초과하는 AUC를 보인 개별 대사체가 관찰되지 않았다.

(4) 배설

건강한 성인에게 방사성표지된 이사부코나조늄 황산염을 경구투여했을 때, 방사성투여량의 평균 46.1%는 대변에서 회수되었고, 45.5%는 소변에서 회수되었다.

대사되지 않은 이사부코나조늄의 신장 배설은 투여한 용량의 1% 미만이었다.

비활성 분해산물은 주로 대사되어 대사체의 신장 배설로 제거된다.

(5) 선형성/비선형성

건강한 성인을 대상으로 한 시험에서 이사부코나조늄의 약동학은 1 일 최대 600 mg 투여까지 용량 비례적이었다.

(6) 특수 모집단의 약동학

<소아 환자>

만 18 세 미만 소아환자에서 약동학은 평가되지 않았다.

<신장애>

정상 신기능을 가진 대상자들과 비교시 경증, 중등도 또는 중증의 신장애가 있는 대상자들의 이사부코나조늄 총 Cmax 및 AUC 에서 임상적으로 연관된 변화는 관찰되지 않았다. 제 3 상 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 403 명 중, 추정 사구체여과율 (GFR)이 60 mL/min/1.73 m² 미만인 환자는 79 명 (20%)이었다. 말기 신질환 환자를 포함하여, 신장애가 있는 환자에서 투여용량 조절은 필요치 않다. 이사부코나조늄은 투석이 용이하지 않다(‘용법·용량’항 참조).

<간장애>

이사부코나조늄 단회용량 100 mg 을 경증 간장애환자(Child-Pugh 등급 A) 32 명과 중등도 간장애환자(Child-Pugh 등급 B) 32 명에게 투여한 후(Child-Pugh 등급에 따라 정맥주사 16 명, 경구투여 16 명), 정상 간기능을 가진 건강한 대상자(체중 및 연령 조건을 일치시킨)와 비교했을 때, 최소제곱평균 전신약물노출(AUC)은 Child-Pugh 등급 A 그룹에서 64% 증가했고, Child-Pugh 등급 B 그룹에서 84% 증가했다. 평균 혈장농도(Cmax)는 Child-Pugh 등급 A 그룹에서 2%가 낮았고 Child-Pugh 등급

B 그룹에서 30%가 낮았다. 건강한 대상자들과 경증 또는 중등도 간기능 장애 환자들에서 이사부코나졸의 집단약동학 평가는 경증 및 중등도 간기능 장애군이 건강한 대상자군보다 각각 40%, 48% 낮은 이사부코나졸 청소율(CL)을 보였다.

경증 또는 중등도 간장애 환자에게는 용량조절이 필요치 않다.

이 약은 중증 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C)를 대상으로 시험되지 않았다. ('용법·용량' 및 '3. 일반적 주의사항'항을 참조).

3) 임상적 유효성 및 안전성

<침습성 아스페르길루스증에 대한 치료>

침습성 아스페르길루스증 환자 치료에 대한 이사부코나졸의 안전성 및 유효성이 *Aspergillus* 종이나 다른 사상성 진균에 의한 침습성 진균질환 환자 516 명을 대상으로 한 이중맹검, 활성-대조 임상시험에서 평가되었다. 전체집단(ITT, intent-to-treat) 모집단에서 258 명의 환자는 이사부코나졸을 투여받았고 258 명의 환자는 보리코나졸을 투여받았다. 처음 48 시간 동안에는 이 약을 8 시간마다 정맥주사로(이사부코나졸로서 200 mg) 투여했고, 그 이후에는 1 일 1 회(이사부코나졸로서 200 mg) 정맥주사 또는 경구투여 하였다. 환자 연령 중앙값은 만 51 세(범위 17-87 세)였으며 대부분 코카시아인(78%)이었고, 남성은 60%였으며 폐를 포함한 진균감염 환자가 95%였다. 최소 한 가지 이상 아스페르길루스 종은 환자의 약 30%에서 확인되었다. 가장 흔한 감염종은 *Asp. fumigatus*, *Asp. flavus* 였다. 임상시험계획서에 정의된 최대 치료투여기간은 84 일이었다. 투여기간의 중앙값은 45 일이었다. 정맥주사로 투여된 기간 중앙값은 5 일이었다.

전체집단에서 42 일째 모든 원인에 의한 사망률은 이사부코나졸 투여군에서 18.6%(48 명/258 명), 보리코나졸 투여군에서 20.2%(52 명/258 명)이었고 두 군 사이 보정된 치료 차이(이사부코나졸-보리코나졸)는 -1.0%(95% 신뢰구간 -8.0, 5.9)이었다.

myITT 모집단(세포학, 조직학, 배양 또는 갈락토만난 검사로 침습성 아스페르길루스증이 입증되거나, 감염 가능성이 높은 환자)에서 치료종료 시(EOT)의 전반적인 반응은 독립된 맹검자료 검토위원회에 의해 평가되었다. myITT 모집단은 이사부코나졸을 투여받은 환자 123 명과 보리코나졸을 투여받은 환자 108 명으로 구성되었다. 이 모집단에서 42 일째의 모든원인에 의한 사망률은 이사부코나졸의

경우 18.7%였고 보리코나졸의 경우 22.2%였다. 보정된 치료 차이(이사부코나졸-보리코나졸)는 -2.7%였다(95% 신뢰 구간: -12.9; 7.5). 이 모집단의 전반적인 반응은 이사부코나졸의 경우 43 명(35%)이었고, 보리코나졸의 경우 42 명(38.9%)이었다. 보정된 치료 차이(보리코나졸-이사부코나졸)는 4.0%이었다(95% 신뢰 구간: -7.9; 15.9).

<털곰팡이증의 치료>

공개라벨 비대조 임상시험에서 털곰팡이증이 입증되거나, 감염 가능성이 높은 환자 37 명이 침습성 아스페르길루스증 치료에 사용된 것과 동일용량의 이사부코나졸을 투여 받았다. 환자 연령 중앙값은 만 49 세(범위 22-79 세)였으며 환자의 59%가 폐질환(하기도 감염)이 있었으며 이 중 반이 다른 기관 감염도 있었다. 가장 흔한 감염종은 *Rhizopus oryzae* 와 *Mucormycetes* 였다. 투여기간 중앙값은 전체 털곰팡이증 환자 모집단의 경우 84 일이었고, 이전에 털곰팡이증에 대한 치료를 받지 않은 21 명의 환자의 경우 102 일이었고, 이전 치료에 불응인 11 명 환자의 경우 33 일, 이전 치료에 불내성인 5 명 환자의 경우 85 일이었다. 전체 털곰팡이증 환자에서 정맥주사 투여기간 중앙값은 10 일이었다. 독립된 자료검토위원회의 정의에 따른 털곰팡이증이 입증되거나, 감염 가능성이 높은 환자의 경우, 42 일째의 모든 원인에 의한 사망률은 전체 털곰팡이증 모집단(37 명)에서 38%(14 명)이었고, 일차 치료제로 이사부코나졸을 투여받은 털곰팡이증 환자에서 33%(7 명), 이전 항진균요법(주로 암포테리신 B 기반 치료(14 명))에 불응성 또는 내약성이 없던 환자에서는 각각 46%(5 명), 40%(2 명)이었다. 84 일째의 모든원인에 의한 사망률은 전체 모집단에서 43.2%(16/37)였고, 일차 치료제로 이사부코나졸을 투여받은 털곰팡이증 환자에서 42.9%(9/21), 이전 항진균요법(주로 암포테리신 B 기반의 치료(14 명))에 불응성이거나 내약성이 없었으며 이사부코나졸을 투여받은 털곰팡이증 환자들에서는 43.8%(7/16)이었다. 치료종료시에 자료검토위원회에서 평가한 전반적인 성공률은 31.4%(11/35 명)으로 완전치유로 간주된 환자 5 명과 부분치유 환자 6 명이었다. 안정적인 반응이 추가로 28.6%(10/35 명)에서 관찰되었다. 전반적 성공률은 일차 치료제로 이사부코나졸을 투여받은 털곰팡이증 환자에서 32%(6 명/19 명), 이전 항진균요법(주로 암포테리신 B 기반 치료(14 명))에 불응성 또는 내약성이 없던 환자에서는 각각 36%(4 명/11 명), 20%(1 명/5 명)이었다. *Rhizopus* spp.로 인한 털곰팡이증 환자 9 명 중 4 명은 이사부코나졸에 양호한 반응을 보였고, *Rhizomucor* spp. 로 인한 털곰팡이증 환자 5 명에게서는 양호한 반응이 관찰되지

않았다. 다른종에서의 임상경험은 매우 제한적이다(*Lichtheimia* spp. 2 명, *Cunninghamella* spp. 1 명, *Actinomucor elegans* 1 명).

4) 비임상 안전성 자료

랫드 및 토끼를 대상으로 한 시험에서, 사람에서의 치료농도보다 낮은 전신 약물노출 (랫드에서 사람에서의 200mg 유지용량에서의 노출도의 0.2 배, 토끼에서 사람에서의 200mg 유지용량에서의 노출도의 0.1 배 해당)에서 이사부코나졸은 자손의 골격계기형(흔적과잉늑골) 발생률의 용량관련 증가와 연관성이 있었다. 랫드에서는 자손에서 광대활융합 발생의 용량관련 증가도 발견되었다 (랫드에서 사람에서의 200mg 유지용량에서의 노출도의 0.2 배 해당).

임신기간부터 이유기까지 이사부코나졸을 황산염 90 mg/kg/day(사람 임상 유지용량인 이 약 200 mg 전신노출의 약 1 배 해당)을 랫드에 투여했을 때 새끼의 출산전후기사망률이 상승했다. 활성성분 이사부코나졸의 자궁내 노출은 생존한 새끼의 출산률에 영향을 미치지 않았다.

¹⁴C 표지된 이사부코나졸을 황산염을 수유중인 랫드에 정맥투여했을 때 모유에서 방사성동위원소가 발견되었다.

이사부코나졸은 최대 90 mg/kg/day (사람 임상 유지용량인 이 약 200mg 전신노출의 약 1 배 해당)로 경구 투여된 수컷 또는 암컷 랫드의 수태능에 영향을 주지 않았다.

이사부코나졸은 뚜렷한 돌연변이성 또는 유전독성 가능성이 없다. 이사부코나졸은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험에서 음성이었고, L5178Y tk+/- 마우스 림프종 염색체이상분석의 세포독성 농도에서 약하게 염색체이상을 유발했다. 또한 *in vivo* 랫드의 소핵시험에서 생물학적으로 연관되거나 통계적으로 유의미한 소핵빈도 증가를 보이지 않았다.

2 년 간의 설치류 발암성시험에서 이 약은 발암 가능성을 나타냈다. 간 및 갑상선 종양은 사람과 관련없는 설치류 특이적기전에 의해 발생할 가능성이 높다. 수컷 랫드에서 피부 섬유종과 섬유육종이 관찰되었으며, 이에 대한 기전은 알려져있지 않다. 자궁내막 선종과 자궁암종이 암컷 랫드에서 관찰되었으며, 이는 호르몬 장애 때문일 가능성이 높다. 이러한 영향들에 대한 안전역(safety margin)은 없다. 사람에게서 피부와 자궁종양의 관련성을 배제할 수 없다.

이사부코나졸은 hERG 칼륨채널과 L-형 칼슘채널을 각각 IC₅₀ 5.82μM 및 6.57μM 로 억제했다(최대권장 사람용량(MRHD)에서 사람 비단백질결합 C_{max}의 각각 34 배 및

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

38 배). 원숭이에 대한 *in vivo* 39 주 반복투여 독성시험에서 최대 40 mg/kg/day(사람 임상 유지용량인 이 약 200 mg 의 약 1 배 해당)까지의 용량은 QTcF 연장을 보이지 않았다.

[포장단위]

1 바이알/상자

[저장방법]

밀봉용기, 냉장 보관 (2-8°C)

[유효기한]

외부포장을 참조하십시오.

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해
확인하실 수 있습니다.>

* 의약품 부작용 신고 및 피해구제 상담: 1644-6223, 피해구제 상담: 14-3330

제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

설명서작성년월일: 2020.01.29

설명서개정년월일: 2025.01.06

[제조자]

제조자:

Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC

927 S. Curry Pike, Bloomington, Indiana (IN) 47403, United States

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate, BT63 5UA, Craigavon, United Kingdom

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층