설명서작성년월일: 2003.10.20

설명서개정년월일: 2024.12.10

전문의약품, 정맥주사용

브이펜드®주사 200 mg (보리코나졸)

Vfend® IV 200 mg (voriconazole)

[원료약품의 분량]

이 약 1 바이알 (3.400 g) 중,

- 유효성분: 보리코나졸 (별규) …….. 200.0 mg
- 첨가제: 황화부칠에텔 β-시클로덱스트린 나트륨(SBECD)

[성상]

흰색의 분말이 충진된 바이알

[효능·효과]

브이펜드는 다음과 같은 진균 감염에 대한 치료에 사용된다.

- 침습성 *Aspergillus* 감염에 대한 치료

  임상시험에서 얻은 분리균주의 대부분은 *Aspergillus fumigatus*이었다. 균배양을 통해 *A. fumigatus* 이외의 다른 *Aspergillus* 균주에 대한 질환인 것으로 확인된 예도 소수 있었다.

- 호중구감소증이 없는 환자에서의 칸디다혈증 및 다음의 칸디다 감염: 피부의 파종성 감염 및 복부, 신장, 방광벽, 상처부위의 감염

- *Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydii*의 무성생식형)과 *Fusarium* 속(*Fusarium solani* 포함)에 의한 중증 진균감염 중 다른 치료법에 대해 내약성이 나쁘거나 불응성인 환자에 대한 치료

급성백혈병(급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 골수형성이상증후군), 림프종 치료실패 또는 만성골수성백혈병으로 인한 조혈모세포이식환자에서의 침습성 진균 감염증의 예방

[용법·용량]

브이펜드주사는 주사용 증류수에 10 mg/mL로 일단 녹인 후, 투여 전에 5 mg/mL 또는 그 이하의 농도로 희석하여 정맥내 점적 투여한다 (*bolus*로 주사하지 않는다). 1시간 내지 3시간에 걸쳐 시간당 최대 3 mg/kg의 속도로 투여할 것을 권장한다.

저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 및 저칼슘혈증과 같은 전해질장애는 브이펜드의 투여를 시작하기 전에 먼저 교정되어야 한다.

1. 성인환자 (18세 이상) 및 청소년 (체중 50 kg 이상의 12세부터 15세 미만의 청소년 및 모든 체중의 15세부터 18세 미만의 청소년)에 대한 투여

1) 침습성 *Aspergillus* 감염 및 *Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydii*의 무성생식형)과 *Fusarium* 속(*Fusarium solani* 포함)에 의한 중증 진균감염

   투여 첫날 적절한 혈장 농도에 도달할 수 있도록 주사제의 정해진 부하 용량 (loading dose)으로 투여를 시작하여야 한다. 경구제로 전환하기 전 적어도 7일간은 정맥투여가 지속되어야 한다. 환자가 임상적으로 호전되고, 경구투여요법을 견딜 수 있다면, 이 약의 경구 정제 또는 경구 시럽제가 사용될 수 있다. 브이펜드는 경구 투여 시 높은 생체이용률 (96%)을 나타내므로, 임상적으로 필요한 경우 주사제와 경구제를 서로 교체하여 투여 가능하다.

   만일, 환자가 경구투여가 가능하면 정제로 바꾸어 투여할 수 있다(권장용량표 참조).

2) 호중구감소증이 없는 환자에서의 칸디다혈증 및 다음의 칸디다 감염: 피부의 파종성 감염 및 복부, 신장, 방광벽, 상처부위의 감염 (권장용량표 참조)

   증상이 소실된 이후 최소 14일간의 기간과 배양상 양성결과가 마지막으로 확인된 이후 최소 14일간의 기간을 비교하여 더 긴 기간 동안 투여해야 한다.

3) 급성백혈병(급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 골수형성이상증후군), 림프종 치료실패 또는 만성골수성백혈병으로 인한 조혈모세포 이식환자에서의 침습성 진균 감염증의 예방 (권장용량표 참조)

<권장 용량>

	부하용량	유지용량

적응증	주사제	주사제	경구제[1)]
침습성 Aspergillus 감염 및 Scedosporium apiospermum 과 Fusarium 속에 의한 중증 진균감염	6 mg/kg을 12시간 간격으로 투여 (최초 24시간동안)	4 mg/kg을 12시간 간격으로 투여	200 mg (5 mL)을 12시간 간격으로 투여
호중구감소증이 없는 환자에서의 칸디다혈증 및 다른 심부 조직의 칸디다 감염	6 mg/kg을 12시간 간격으로 투여 (최초 24시간동안)	3-4 mg/kg을 12시간 간격으로 투여[2)]	200 mg(5 mL)을 12시간 간격으로 투여
급성백혈병(급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 골수형성이상증후군), 림프종 치료실패 또는 만성 골수성백혈병으로 인한 조혈모세포이식환자에서의 침습성 진균 감염증의 예방	6 mg/kg을 12시간 간격으로 투여 (최초 24시간동안)	4 mg/kg을 12시간 간격으로 투여	200 mg (5mL) 을 12시간 간격으로 투여

1) 체중이 40 kg 이상인 환자는 200 mg(5mL)을 12시간 간격으로 투여하고, 40 kg 미만인 환자는 100 mg(2.5mL)을 12시간 간격으로 투여한다.

2) 임상시험에서 칸디다혈증 환자는 1차 요법으로서 3 mg/kg을 12시간 간격으로 투여받은 데에 비해 다른 심부 조직의 칸디다 감염 환자의 경우는 구제 요법(salvage therapy)으로서 4 mg/kg을 12시간 간격으로 투여받았다. 감염의 정도와 특성에 따라 적절한 용량을 투여해야 한다.

<용량 조절>

1회 4 mg/kg씩 12시간 간격으로 정맥주사로 투여되는 용량을 환자가 견뎌내지 못할 경우 1회 3 mg/kg을 12시간 간격으로 투여하는 것으로 감량한다.

유지 용량을 1회 5 mg/kg씩 12시간 간격으로 투여하는 것으로 증량할 경우, 페니토인을 보리코나졸과 병용 투여할 수 있다.

약물 투여 기간은 환자의 기존 병력, 면역억제제로부터의 회복 및 임상적 반응에 따라 결정한다.

2. 노인 환자에 대한 투여

용량 조절이 필요하지 않다.

3. 간기능 장애 환자에 대한 투여

임상시험에서, ALT, AST와 같은 간기능 검사치가 정상수치의 5배까지 상승한 환자들이 포함되었다. 이 정도의 비정상적인 간기능을 나타내는 환자들에 대해서 용량조절이 필요하지 않지만 간기능 검사치가 더 상승하는 지에 대해 계속해서 모니터링할 것이 권장된다.

경도내지 중등도의 간경화 환자 (Child-Pugh A, B)의 경우 부하 용량 (loading dose)은 표준 용량으로 투여하고 유지 용량은 표준 용량의 반을 투여하도록 권장한다.

보리코나졸은 중증의 간경화 환자 (Child-Pugh C), 만성 B형 간염 또는 만성 C형 간염 환자를 대상으로는 연구되지 않았다.

보리코나졸은 간기능 검사치의 상승과 간 손상 시 나타나는 임상적 징후 (예, 황달 등)와 연관성이 있으므로 중증의 간기능 장애 환자에 대해서는 보리코나졸로 기대할 수 있는 이득이 예상되는 위험성을 상회할 경우에 한해서만 투여해야 한다. 간장애 환자는 약물로 인한 독성에 대해 주의하여 모니터링해야 한다.

4. 신기능 장애 환자에 대한 투여

중등도 내지 중증도의 신기능 장애 환자(creatinine clearance <50 mL/min)에서 주사제의 용해 보조제인 Sulphobutyl Ether β-Cyclodextrin (SBECD)의 축적이 나타난다. 따라서 이러한 환자의 경우는, 주사제 투여 시 예상되는 이득과 위험성에 대한 평가 결과 주사제 사용이 타당하다고 판단되지 않는 이상, 정제로 투여해야 한다. 또한 이들 환자의 경우 혈청 크레아티닌 농도를 주의하여 모니터링 해야 하며, 만약 혈청 크레아티닌 농도가 증가할 경우, 정제로 교체 투여할 것을 고려해야 한다.

보리코나졸은 혈액투석 시 121 mL/min의 속도로 제거된다. 4시간에 걸친 혈액투석으로는 용량 조절이 필요할 정도로 많은 양의 보리코나졸이 제거되지는 않는다.

용해보조제인 SBECD는 혈액투석 시 55 mL/min의 속도로 제거된다.

5. 소아 (2 세부터 12 세 미만) 및 청소년 (체중 50kg 미만의 12 세부터 15 세 미만의 청소년)에 대한 투여

추천되는 용량은 다음과 같다:

	주사제	건조시럽제
부하용량 (첫 24 시간 동안)	9 mg/kg 을 12 시간 간격으로 투여	권장되지 않음
유지용량 (첫 24 시간 이후)	8 mg/kg 을 1 일 2 회 투여	9 mg/kg 을 1 일 2 회 투여 (최대투여용량: 350 mg 을 1 일 2 회 투여)

주: 2-12 세 미만의 면역이 저하된 112 명의 소아 환자 및 12-17 세 미만의 면역이 저하된 26 명의 청소년을 대상으로 한 집단 약동학 분석을 근거로 하였다.

치료를 주사제로 시작하는 것이 권장되며, 유의한 임상적 호전이 있는 경우에만 경구제를 고려하여야 한다. 8 mg/kg을 정맥투여했을 때의 노출은 9 mg/kg를 경구투여했을 때의 노출보다 약 2배 정도 크다.

이러한 소아에 대한 용량요법은 이 약의 경구건조시럽제 투여시의 임상시험에 근거하였다. 경구건조시럽제와 정제의 생물학적 동등성은 연구되지 않았다. 소아에서의 위-장관 통과시간 제한의 가능성을 고려할 때, 소아에서 정제의 흡수는 성인과 다를 수 있다.

보리코나졸은 2세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 2세 미만의 소아에 대한 사용은 권장되지 않는다. 간 및 신기능 장애를 가진 2-12세 미만의 소아 환자에 대한 사용에 대해서는 연구되지 않았다.

<용량조절>

환자의 치료가 적절하지 않을 경우, 1 mg/kg씩 증량을 고려할 수 있다. 만약 환자가 치료를 견디지 못할 경우 1 mg/kg씩 감량을 고려할 수 있다. 제안된 용량조절은 소아환자에서의 약물 노출 변동이 성인보다 더 큰 점을 고려하여 임상적 편이성에 따라 제안한 것이며 안전성 및 유효성이나 약동학 평가는 이루어지지 않았다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 보리코나졸이나 다른 부형제 성분에 과민반응이 있는 것으로 알려진 환자

2) Rifabutin, Rifampicin, carbamazepine, 지속성 barbiturates(phenobarbital) 및 St John's Wort 과의 병용: 이들 약물이 보리코나졸의 농도를 유의한 정도로 감소시킬 수 있음.

3) 고용량 ritonavir (400 mg 이상씩 1 일 2 회 투여)와의 병용: 건강한 피험자에서 고용량 ritonavir 가 보리코나졸의 혈장 농도를 유의하게 감소시킴.

4) CYP3A4 효소의 기질인 terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, quinidine, ivabradine 등과의 병용: 이들 약물의 혈중 농도가 상승되어 QTc 연장을 초래할 수 있으며 드물게 torsades de pointes 가 나타날 수 있음.

5) Sirolimus 와의 병용: 보리코나졸이 sirolimus 의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있음.

6) CYP3A4 효소의 기질인 ergot 알칼로이드 (ergotamine, dihydroergotamine)와의 병용: 이들 약물의 혈중 농도가 증가되어 ergot 중독증을 일으킬 수 있음.

7) 건강한 피험자에서 efavirenz 가 보리코나졸의 혈장 농도를 유의하게 감소시키므로, 이 약 표준용량과 efavirenz 400 mg(1 일 1 회 투여) 이상의 용량은 병용투여하지 않는다. 보리코나졸 또한 efavirenz 의 혈장 농도를 유의하게 증가시킨다(사용상의 주의사항 중 “5. 상호작용” 참조)

8) 이 약은 오피오이드 금단증상을 유발할 수 있는 naloxegol 의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있으므로, 이 약과 naloxegol 의 병용투여는 금기이다(“5. 상호작용” 참조).

9) 이 약은 tolvaptan 의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있으므로, 이 약과 tolvaptan 의 병용투여는 금기(상염색체우성 다낭신장병(ADPKD)환자는 tolvaptan 용량 감량)이다(“5. 상호작용” 참조).

10) 이 약은 venetoclax 의 혈장 농도를 유의하게 증가시키고 종양용해증후군의 위험을 증가시킬 수 있으므로, venetoclax 의 투여시작 및 용량적정 단계 동안 이 약과 venetoclax 의 병용투여는 금기(AML 환자는 venetoclax 용량 감량)이다(“5. 상호작용” 참조).

11) 이 약과 lurasidone 의 병용은 lurasidone 의 노출을 유의하게 증가시키며 중대한 이상반응을 일으킬 수 있으므로, 이 약과 lurasidone 의 병용투여는 금기이다(“5.

상호작용” 참조).

12) 이 약과 피네레논(finerenone)의 병용투여는 피네레논의 노출을 유의하게 증가시키며 중대한 이상반응을 일으킬 수 있으므로, 병용투여 금기이다(“5. 상호작용” 참조).

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 과민반응: 다른 아졸계 약물에 대한 과민반응이 있는 환자에게 보리코나졸을 처방할 경우 주의하여야 한다.

2) 심혈관계: 보리코나졸을 포함한 일부 아졸계 약물은 심전도상의 QT 간격 연장과 관련이 있다. 보리코나졸을 복용하고 있는 환자들에게서 torsade de pointes 이 매우 드물게 보고되었다. 이러한 사례들 중에는 심장독성이 있는 화학요법을 받았거나, 심근병증, 저칼륨혈증의 병력 혹은 심장 관련 이상반응을 나타낼 수 있는 약물의 병용과 같이 위험 인자들을 가진 심각한 상태의 환자들이 포함되어 있었다.

다음과 같은 부정맥 가능성이 있는 환자들에게 신중 투여한다.

- 선천성 또는 후천성 QT 연장
- 심근병증(특히, 심부전이 있는 경우)
- 동서맥
- 부정맥 증상
- QT 간격 연장과 관련된 다른 약물과의 병용

저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증과 같은 전해질 장애가 있는 환자에게 이 약을 투여할 때에는 필요할 경우, 투여 시작 전 또는 투여 중 심전도를 모니터링 해야 한다.

건강한 지원자를 대상으로 1 일 용량(usual daily dose)의 최대 4 배에 해당하는 용량을 단회 투여했을 때 보리코나졸이 QT 간격에 미치는 영향을 평가하는 시험이 수행되었다. 어떤 군에서도 QTc 가 베이스라인에서 60 msec 이상 증가한 피험자는 없었다. 잠재적으로 임상적 연관이 있을 수 있는 역치수치인 500 msec 를 초과하는 간격을 보인 피험자도 없었다.

3) Phenytoin, rifabutin, 저용량의 ritonavir (100 mg 1 일 2 회 투여), methadone 과

보리코나졸과의 병용투여는 약물의 혈중 농도 및 특징적인 이상반응에 대하여 주의 깊게 모니터링해야 하며 병용투여에 의한 이득이 위험성을 상회하는 경우가 아니면 피해야 한다. 자세한 사항은 사용상의 주의사항 중 "5. 상호작용"항을 참조한다.

3. 이상반응

1) 성인에서 이 약의 안전성 프로파일은 2,000 명 이상의 피험자 자료 (이 중 1,603 명이 치료적 임상시험에 참여한 성인 환자임)를 통합한 안전성 데이타베이스에 근거한 것이다. 이 자료는 혈액종양, 식도 Candida 감염과 불응성 진균 감염이 있는 HIV 감염 환자, 호중구감소증이 없는 Candida 혈증 혹은 Aspergillus 감염증 환자 그리고 건강한 지원자 등 다양한 피험자로 구성되어 있다.

아래의 표는, 치료적(1,603명) 및 예방적(270명) 임상시험을 통합 분석한 총 1,873명의 성인에서 인과관계가 있을 가능성이 있는 모든 이상반응을 포함한다. 가장 높은 빈도로 보고된 이상반응은 시각장애, 간기능검사이상, 발열, 발진, 구토, 오심, 설사, 두통, 말초 부종 및 복통이었다. 이상반응의 증상의 정도는 대체로 경도 내지 중등도이었다. 안전성 자료를 연령, 인종 혹은 성별에 따라 분석했을 때 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

[표 1] 성인에 대한 치료적 및 예방적 임상시험에서의 이상반응

기관계	매우 흔하게 ≥ 1/10	흔하게 ≥ 1/100, < 1/10	흔하지 않게 ≥ 1/1,000, < 1/100	드물게 ≥ 1/10,000, < 1/1,000	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
감염		부비동염	위막성대장염		
양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 폴립 포함)					편평세포암종 (피부 편평세포제자리 암종 또는 보웬병 포함)*
혈액 및 림프계		무과립구증[a], 범혈구감소증, 혈소판감소증[b], 백혈구감소증, 빈혈 (대적혈구빈혈, 소적혈구빈혈, 정상 적혈구빈혈, 거대	골수부전, 림프절병증, 호산구증가증	파종성혈관내응고	

기관계	매우 흔하게 ≥ 1/10	흔하게 ≥ 1/100, < 1/10	흔하지 않게 ≥ 1/1,000, < 1/100	드물게 ≥ 1/10,000, < 1/1,000	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
		적혈모구빈혈, 재생 불량성빈혈 포함)			
면역계			과민증	유사아나필락시스 반응	
내분비계			부신기능부전, 갑상선기능저하증	갑상선기능항진증	
대사 및 영양계	말초부종	저혈당증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증*			
정신계		우울증, 환각, 불안, 불면증, 초조, 혼돈상태			
신경계	두통	경련, 실신, 떨림, 과다근육긴장증[e], 감각이상, 졸림, 어지러움	뇌부종, 뇌병증[c], 추체외로장애[d], 말초신경병증, 운동실조, 지각감퇴, 미각이상	간성뇌증, 길랑-바레 (Guillain-Barré) 증후군, 눈떨림	
안과계	시각장애[h]	망막출혈	시신경장애[f], 유두부종[g], 안구운동발작, 복시, 공막염, 눈꺼풀염	시신경위축, 각막혼탁	
이비인후과계			난청, 현기증, 이명		
심장계		심실위부정맥, 빈맥, 서맥	심실세동, 심실성주기외수축, 심실성빈맥, 심전도 QT 연장, 심실상성빈맥	*torsades de pointes,* 완전방실차단, 각차단, 결절리듬	
혈관계		저혈압, 정맥염	혈전정맥염, 림프관염		
호흡기계		급성호흡곤란증후군, 폐부종			
위장관계	설사,	입술염,	복막염,		

기관계	매우 흔하게 ≥ 1/10	흔하게 ≥ 1/100, < 1/10	흔하지 않게 ≥ 1/1,000, < 1/100	드물게 ≥ 1/10,000, < 1/1,000	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
	구토, 복통, 오심	소화불량, 변비, 치은염	췌장염, 혀부종, 십이지장염, 위장염, 설염		
간·담도계	간기능검사 이상	황달, 담즙정체성황달, 간염[g]	간부전, 간비대, 담낭염, 담석증		
피부 및 피하조직계	발진	박탈피부염, 탈모, 반점구진발진, 가려움증, 홍반	스티븐스-존슨 증후군, 광과민반응, 자색반증, 두드러기, 반점발진, 구진발진, 알레르기피부염, 습진	독성표피괴사용해, 혈관부종, 가성포르피린증, 다형홍반, 건선, 약물발진, 광선각화증*	피부홍반루푸스*, 호산구증가증과 전신증상을 동반한 약물반응*, 주근깨*, 흑색점*
근골격계		등통증	관절염		
비뇨생식기계		급성신부전, 혈뇨	신세뇨관 괴사, 단백뇨, 신장염		
전신 및 투여부위 이상	발열	가슴통증, 얼굴부종[h], 무력증, 오한	주입부위반응, 인플루엔자유사 질환		
검사		혈중 크레아티닌 증가	혈액요소질소증가, 혈중 콜레스테롤 증가		

*시판후 나타난 이상반응.
[a] 발열성호중구감소증 및 호중구감소증 포함.
[b] 면역성 혈소판감소자색반 포함.
[c] 저산소허혈성뇌병증 및 대사성뇌병증 포함.
[d] 좌불안석증 및 파킨슨증 포함.
[e] 목 경직 및 테타니 포함.
[f] 지속시신경염은 시판후 보고되었다.
[g] 약물유발간손상, 독성간염, 간세포성손상 및 간독성 포함.
[h] 눈주위부종, 입술부종 및 구강부종 포함

2) 미각 이상

건조시럽제제에 대한 세 가지의 생물학적동등성 시험에 참여한 피험자 중 12 명 (14%)에게서 보리코나졸과 관련된 미각 이상이 보고되었다.

3) 시각장애

임상시험들에서 시각장애(시야흐림, 눈부심, 녹색시, 색시증, 색맹, 청색시, 안질환, 달무리보임, 야맹증, 떨림보기, 광시증, 섬광암점, 시력저하, 시력밝음, 시야결손, 유리체부유물, 황색시 포함)가 매우 흔하게 보고되었다. 이러한 시각장애는 일시적이고 대부분은 60 분 이내에 자연적으로 완전히 회복되었으며, 임상적으로 유의할 정도의 장기간에 걸친 시각장애는 관찰되지 않았다.

보리코나졸을 반복하여 투여함에 따라 증상이 약화되는 것이 확인되었다. 시각장애는 일반적으로 경증이었고 그로 인해 중도탈락한 예는 거의 없었으며, 장기간 지속되는 후유증과도 관련이 없었다. 시각장애는 높은 혈중 농도 및 투여량(혹은 둘 중 어느 한쪽)과 관련이 있을 수 있다.

작용 부위가 망막 내에 있을 가능성이 매우 높으나, 작용 기전은 아직 알려지지 않았다.

건강한 지원자를 대상으로 보리코나졸이 망막 기능에 미치는 영향을 알아본 연구에서, 보리코나졸은 망막전위도 (electroretinogram; ERG) 파형의 진폭을 감소시켰다 (ERG 는 망막에서의 전류를 측정하는 것이다). ERG 변화는 보리코나졸을 투여하는 기간 중 29 일 이상 진행되지는 않았으며 보리코나졸의 투여를 중단하면 완전 회복이 가능하였다.

파라콕시디오이데스진균증이 있는 환자를 대상으로 보리코나졸의 장기간의 영향(중간값 169 일, 범위 5-353 일)을 평가하는 임상시험에서 시력, 시야, 색각 및 대비감도 검사를 통한 시각 기능이 평가되었다. 보리코나졸 피험자 35 명 중 17 명에서 시각적 이상반응을 경험하였고, 중증 혹은 중대한, 약 투여를 중단할만한 이상반응은 없었다. 시각적 이상반응 대부분(78.3%)은 투여 개시 후 3 일 내에 해결되었으나, 일부는 2 개월 이상 지속되었다.

시판 후 조사에서 시신경염 및 유두부종을 포함한 시각이상의 지속이 보고되었다. 이러한 이상반응은 주로 기저질환을 앓고 있거나 시각이상을 일으킬 수 있는 다른 병용 약제를 사용하고 있는 중증의 환자에서 보고되었다.

4) 피부 반응

피부 반응은 임상시험에서 보리코나졸을 투여받은 환자들에게서 매우 흔하게 보고된 이상반응이었으나, 이 환자들은 중증의 기저 질환을 가지고 있었고 여러 종류의 병용 약물을 투여받고 있었다. 발진의 대부분은 그 정도가 경도 내지 중등도였다. 보리코나졸을 투여받는 동안, 스티븐스-존슨 증후군, 중독성 표피

괴사증, 시판 후 보고된 호산구증가증과 전신증상을 동반한 약물반응과 다형성 홍반 등의 중증의 피부 이상반응이 나타났다. 환자들에게서 발진이 나타나면, 주의하여 모니터링하여야 하며, 병소가 진행되면 보리코나졸을 중단하여야 한다.

특히 장기간 투여할 경우에 주근깨, 흑색점, 광선각화증과 같은 광과민 반응이 보고된 바 있다.

잠재적으로 광독성과 연관된 피부이상반응(가성 포르피린증, 입술염, 피부홍반루푸스)이 이 약에서 보고되었다. 모든 환자에서 햇빛을 피하고, 광보호(photoprotection)를 하는 것이 권장된다. 만약 광독성이 나타나면, 이 약의 투여중단 및 피부학적 평가가 고려되어야 한다.

5) 간독성 및 간기능 검사

보리코나졸에 대한 임상 프로그램에서 나타난 정상상한치의 3 배를 초과하는 아미노전달효소증가(반드시 이상반응인 것은 아님)의 전체적인 발생률은 치료 및 예방 목적으로 이 약을 투여 받은 성인에서 18.0%(319/1,768) 및 소아 피험자에서 25.8%(73/283)이었다. 간기능 검사치 이상은 높은 혈중농도와 투여량 (혹은 둘 중 어느 한쪽)과 관련이 있을 수 있다. 간기능 검사치 이상의 대부분은 용량을 조절하지 않고 계속해서 투여하는 동안 소실되었거나 투여 중단을 비롯한 용량 조절 이후에 소실되었다.

[간독성]: 임상시험에서, 보리코나졸을 투여하는 동안 간과 관련된 중대한 이상반응(임상적으로 증상이 수반된 간염, 담즙울체, 전격성 간부전-이로 인해 사망한 경우까지 포함-등)이 보고되었다. 이와 같은 간 관련 이상반응은 중대한 기저 질환이 있는 환자에서 주로 나타난 것으로 확인되었다(대부분이 혈액종양 환자였음). 간염과 황달 등을 포함한 일시적인 이상반응은 확인된 다른 위험인자가 없는 환자들에게서 나타났다. 간기능 부전은 약물투여를 중단하면 대체로 회복되었다.

다른 종류의 중대한 기저 질환이 있는 환자에서, 중증의 간독성 사례는 이 약과 관련이 있었다. 이러한 사례로 황달, 간염, 사망에 이른 간부전이 있었다.

6) 신장 관련 이상반응

급성 신부전은 보리코나졸을 투여받고 있는 중증 환자에서 관찰되었다. 보리코나졸을 투여받는 환자는 신독성이 있는 약물을 병용하고 있거나 신기능을 저하시킬 수 있는 동반 질환이 있을 가능성이 많다.

7) 호흡기 관련 이상반응

간질성폐렴: 간질성폐렴이 나타날 수 있으므로 기침, 호흡곤란, 발열, 폐음이상 등이 확인되는 경우, 신속히 흉부 X 선, 흉부 CT, 혈청 지표 등의 검사를 실시하고 이 약의 투여를 중지하는 한편, 부신피질호르몬제를 투여하는 등 적절히 조치한다.

8) 소아에 대한 투여

예방(183 명) 및 치료목적(105 명)으로 이 약을 투여받은 만 2-11 세의 소아환자 169 명 및 만 12-17 세의 소아환자 119 명, 총 288 명을 대상으로 이 약의 안전성이 연구되었다. 소아환자 288 명에서 이상반응 프로파일은 성인에서와 유사하였다. 이상반응으로 간효소 증가의 빈도가 성인에 비해 소아에서 더 높은 것으로 보고되었다 (아미노전달효소 증가가 성인에서 5.3%와 비교하여 소아에서 14.2%).

시판 후 조사 데이터에 따르면 성인에 비해 소아에게서 피부반응의 발생이 더 높게 나타났다. 동정적 사용 프로그램에서 보리코나졸을 투여받은 2 세 미만의 환자 22 명에게서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다(보리코나졸과 이상반응과의 관련성은 배제될 수 없었다).

: 광과민반응(1 명), 부정맥(1 명), 췌장염(1 명), 혈중 빌리루빈 증가(1 명), 간효소 증가(1 명), 발진(1 명), 유두부종(1 명)

시판 후 조사에서 보리코나졸을 투여받은 소아환자에서 췌장염이 보고되었다.

9) 점적 주사와 관련된 이상반응

건강한 피험자를 대상으로 보리코나졸을 정맥내 점적 주사하는 동안, 홍조, 발열, 발한, 빈맥, 흉부압박, 호흡곤란, 졸도, 오심, 소양증, 발진 등을 포함한 아나필락시양 반응이 나타났다. 이러한 증상들은 약물 주입을 시작하자 즉시 나타났다.

10) 시판 후 조사결과

(1) 국내 시판 후 조사결과(정제, 시럽제)

국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 543 명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 43.1%(234 명/543 명, 471 건)로 보고되었다. 주로 보고된 유해사례는 발열 4.24%(23 명/543 명, 30 건), 폐렴악화 3.68%(20 명/543 명, 20 건), 간기능검사치상승 3.68%(20 명/543 명, 22 건), 패혈성쇼크 3.31%(18 명/543 명, 18 건), 패혈증 2.76%(15 명/543 명, 15 건), 백혈병

2.21%(12 명/543 명, 12 건), 호흡곤란 2.03%(11 명/543 명, 11 건) 등이었다.

이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 14.0%(76 명/543 명, 111 건)로 조사되었다. 간기능검사치상승 2.39%(13 명/543 명, 14 건), 시각이상 1.47%(8 명/543 명, 8 건), 구토 0.92%(5 명/543 명, 5 건), 패혈성쇼크, 혈중크레아티닌증가 각각 0.74%(4 명/543 명, 4 건), 오심, 호흡곤란, 열 각각 0.55%(3 명/543 명, 3 건)이며, 그 밖에 0.5%(2 명/543 명) 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신이상: 약물상호작용, 사망, 알레르기반응, 약물농도증가
- 심혈관계: 빈맥, 심장정지
- 신경계: 두통, 어지러움
- 호흡기계: 폐렴악화, 폐출혈, 기흉, 목앓이, 산소포화도 감소, 흉막삼출, 급성호흡곤란증후군
- 신장 및 비뇨기계: 상세불명의 신부전, 요로감염증상, 급성신부전
- 피부 및 부속기관: 발진, 약물발진, 급성두드러기, 피부염, 가려움증, 피부병변
- 소화기계: 복통, 설사, 변비, 입안염, 위식도역류, 위궤양, 소화불량, 위 천공, 대장염 악화
- 정신계: 불면증, 환각, 식욕부진
- 혈액계: 혈소판감소증, 파종성혈관내응고, 발열성호중구감소증, 호중구감소증
- 간 및 담도계: 고빌리루빈혈증, 간독성, 간염, 독성간염, 간염악화
- 기타: 패혈증, 대상포진, 진균감염, 혈중요소증가, 고칼륨혈증, 고혈당증, 눈마름증, 질소혈증, 아스페르길루스증, 위막성 대장염, 감각이상, 긴장/간대성 발작, 귓물

국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 21.9%(119 명/543 명, 198 건)이었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로 패혈성쇼크 0.74%(4 명/543 명, 4 건), 패혈증, 진균감염, 폐렴악화, 폐출혈, 기흉, 산소포화도 감소, 위궤양, 위 천공, 대장염 악화, 열, 약물상호작용, 파종성혈관내응고, 사망, 고칼륨혈증,

질소혈증, 발열성 호중구감소증, 급성호흡곤란증후군, 아스페르길루스증, 위막성 대장염, 긴장/간대성 발작, 상세불명의 신부전, 급성신부전, 간독성, 간염악화, 심장정지 0.18%(1 명/543 명, 1 건)로 보고되었다.

국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 32.78%(178 명/543 명, 295 건)이었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로 패혈성쇼크 0.74%(4 명/543 명, 4 건), 고칼륨혈증, 고빌리루빈혈증 각각 0.37%(2 명/543 명, 2 건), 패혈증, 대상포진, 진균감염, 폐렴악화, 폐출혈, 기흉, 목앓이, 산소포화도 감소, 흉막삼출, 입안염, 위식도역류, 위궤양, 위천공, 대장염 악화, 파종성혈관내응고, 사망, 알레르기반응, 약물농도증가, 고혈당증, 눈마름증, 질소혈증, 발열성호중구감소증, 호중구감소증, 아스페르길루스증, 감각이상, 긴장/간대성 발작, 상세불명의 신부전, 요로감염증상, 약물발진, 급성두드러기, 피부염, 급성신부전, 식욕부진, 독성간염, 간염악화, 심장정지, 귓물, 피부병변 각각 0.18%(1 명/543 명, 1 건)로 보고되었다.

(2) 국내 시판 후 조사 결과(주사제)

국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 692 명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 56.65%(392 명/692 명, 760 건)로 보고되었다. 주로 보고된 유해사례는 간기능 검사치 상승 6.94%(48 명/692 명, 58 건), 폐렴악화 6.94%(48 명/692 명, 48 건), 패혈성쇼크 6.36%(44 명/692 명, 44 건), 패혈증 4.34%(30 명/692 명, 31 건), 백혈병 2.75%(19 명/692 명, 19 건), 다발기관부전 2.46%(17 명/692 명, 17 건), 혈중크레아티닌증가, 급성신부전 2.17%(15 명/692 명, 15 건), 고빌리루빈혈증, 호흡곤란, 열 2.02%(14 명/692 명, 14 건) 등이었다.

이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 16.47%(114 명/692 명, 175 건)로 조사되었다. 간기능 검사치 상승 4.62%(32 명/692 명, 38 건), 혈중 크레아티닌 증가 1.30%(9 명/692 명, 9 건), 저칼륨혈증 1.16%(8 명/692 명, 8 건), 고빌리루빈혈증 1.01%(7 명/692 명, 7 건)이며, 그 밖에 1.0% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신 및 투여부위: 열, 부기
- 심혈관계, 심장계 및 심박: 고혈압, 저혈압, 심부전, 심장정지, 심방세동,

서맥

- 정신신경계: 두통, 경련, 혼란상태, 불면증
- 호흡기계: 폐렴 악화, 흉막삼출, 기흉, 호흡곤란, 폐부종, 급성호흡곤란증후군, 수기흉, 흉통
- 신장 및 비뇨기계: 급성신부전, 상세불명의 신부전
- 피부 및 부속기관: 발진, 구진상발진, 알러지성피부염, 피부마름증
- 위장관계: 설사, 오심, 구토, 복통, 변비, 연하곤란, 소화불량, 식도염, 치은염, 복부팽만
- 혈액계: 혈소판감소증, 백혈구감소증, 파종성혈관내응고, 빈혈, 호산구증가증, 혈전성혈소판감소성자반증, 호중구감소증, 발열성호중구감소증
- 간담도계: 간독성
- 대사 및 영양계: 저나트륨혈증, 고나트륨혈증, 산증, 눈마름증, 고칼륨혈증
- 방어기전: 패혈성쇼크, 장구균패혈증, 패혈증, 진균감염, 고름집
- 중추 및 말초신경계: 상세불명의 발작
- 기타: 질소혈증, 시각이상, 혈중요소증가, 아미노산치상승, 백혈병, 림프구백혈병, 악성인두신생물, 직장암악화, 이식편대숙주질환, 시야결손, 뇌출혈, 관절염, 심장막삼출, 난청

국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 34.97%(242 명/692 명, 377 건)이었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로 패혈성쇼크, 급성신부전 각각 0.72%(5 명/692 명, 5 건), 폐렴악화 0.43%(3 명/692 명, 3 건), 간독성, 상세불명의 발작, 장구균패혈증 각각 0.29%(2 명/692 명, 2 건), 기흉, 흉막삼출, 패혈증, 진균감염, 간기능검사치상승, 혈중 크레아티닌 증가, 질소혈증, 백혈병, 발열성호중구감소증, 림프구백혈병, 고나트륨혈증, 산증, 급성호흡곤란증후군, 수기흉, 혈소판감소증, 파종성혈관내응고, 빈혈, 상세불명의 신부전, 심부전, 악성인두신생물, 직장암악화, 이식편대숙주질환, 혈전성혈소판감소성자반증, 심장정지, 심방세동, 서맥, 뇌출혈, 심장막삼출, 고칼륨혈증 각각 0.14%(1 명/692 명, 1 건)로 보고되었다.

국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 44.65%(309 명/692 명, 504 건)이었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로 고빌리루빈혈증 1.01%(7 명/692 명, 7 건), 질소혈증 0.87%(6 명/692 명, 6 건), 패혈성쇼크, 급성신부전 각각 0.72%(5 명/692 명, 5 건), 폐렴악화, 저나트륨혈증 각각 0.43%(3 명/692 명, 3 건), 흉막삼출, 아미노산치 상승, 상세불명의 발작, 고혈압, 장구균패혈증 각각 0.29%(2 명/692 명, 2 건), 기흉, 패혈증, 진균감염, 고름집, 연하곤란, 식도염, 백혈병, 호중구감소증, 발열성호중구감소증, 림프구백혈병, 간독성, 고나트륨혈증, 산증, 눈마름증, 수기흉, 복부팽만, 부기, 혈소판감소증, 상세불명의 신부전, 심부전, 악성인두신생물, 직장암악화, 이식편대숙주질환, 피부마름증, 혈전성혈소판감소성자반증, 심장정지, 심방세동, 서맥, 뇌출혈, 시야결손, 심장막삼출, 구진상 발진, 고칼륨혈증 각각 0.14%(1 명/692 명, 1 건)로 보고되었다.

(3) 연구되지는 않았으나, 시판 후 경험에서 flucloxacillin 은 혈장 보리코나졸 농도를 감소시키는 것으로 보고되었다. 병용 시 보리코나졸의 잠재적 유효성 감소를 모니터링해야 한다.

4. 일반적 주의

1) 점적 주사 관련 이상반응: 보리코나졸 주사제를 투여하는 동안 점적 주사와 관련한 이상반응으로서 주로 홍조, 오심 등이 관찰되었다. 증상의 정도에 따라 약물 투여를 중단할 것을 고려하여야 한다

2) 이 약은 다른 약물과 병용투여시 상호작용이 크게 나타날 수 있으므로, 사용상의 주의사항 중 "5. 상호작용"항을 참조하여 용량 조절 및 관련 모니터링에 신중을 기해야 한다.

3) 간기능 모니터링: 이 약을 투여 중인 환자에 대해서는 간독성을 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

이 약의 투여 시작시점 및 투여시작 후 첫1개월 동안은 최소한 매주 간기능(특히 AST 및 ALT)관련 실험실적 평가를 포함해야 한다. 만약 투여를 지속하는 경우, 간기능 검사에서 변화가 없다면, 모니터링 빈도를 1 달에 1 번으로 감소시킬 수 있다.

간기능 검사 수치가 현저히 증가했을 때에는, 치료의 위험성-유익성을 고려하여 약물의 지속적인 투여가 적절하지 않다는 의학적 판단이 있는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

4) 신기능 모니터링: 환자에게서 신기능 이상이 나타나는 지에 대해 모니터링하여야 하며, 이 때 실험실적 평가, 특히 혈중 크레아티닌치에 대한 평가가 포함되어야 한다.

5) 췌장기능 모니터링: 급성 췌장염 발생 위험요소를 가진 성인 및 소아 (예를들어, 최근 화학요법을 받은 경우, 조혈모세포를 이식받은 경우[hematopoietic stem cell transplantation, HSCT]) 환자는 보리코나졸 투여기간 동안 췌장염의 발생에 대하여 모니터링하여야 한다.

6) 피부 관련 이상반응: 보리코나졸을 투여하는 동안, 환자에게서 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해, 호산구증가증과 전신증상을 동반한 약물반응과 같은 생명을 위협하거나 치명적인 중증의 피부 이상반응이 나타났다. 환자에게 중증의 피부 이상반응이 나타나면 보리코나졸의 투여를 중단해야 한다.

또한, 보리코나졸은 주근깨, 흑색점, 광선각화증과 같은 광과민성 피부반응과 관련이 있었다. 자외선(UV) 재활성화와 관련된 약물인 메토트렉세이트와 병용 시,

피부독성 위험증가가 관찰되었다. 자외선 재활성화와 관련된 다른 약물에서 이러한 위험이 관찰될 가능성이 있다. 보리코나졸을 투여하는 동안, 소아를 포함한 환자들이 직접적인 햇빛에 노출되는 것을 피하고 보호복 및 자외선차단지수(SPF)가 높은 햇빛 차단제를 사용할 것을 권장한다.

[장기 투여]

보리코나졸의 장기 투여와 관련하여, 다음의 중증 이상반응이 보고되었다.

피부의 편평세포암종(SCC): 보리코나졸을 장기 투여하는 경우, 광과민성 피부반응 및 부가적인 위험인자가 있는 환자에서, 피부의 편평세포암종(피부 편평세포제자리암종 또는 보웬병 포함) 및 흑색종이 보고되었다.

만약 광독성 반응이 발생하면, 여러 전문 분야에 걸친 조언이 필요하며, 환자는 피부과 전문의에게 보내져야 한다. 이 약의 투여중단을 고려해야 한다. 광독성 관련 병변이 발생함에도 불구하고 이 약의 투여를 지속하는 경우, 전암성(premalignant) 병변의 조기발견 및 관리를 위해 체계적이고 정기적인 피부과 평가가 수행되어야 한다.

환자에게서 전암성(premalignant) 피부 병변, 편평세포암종 또는 흑색종과 같은 피부병변이 나타나면 보리코나졸 투여의 중단을 고려해야 한다.

7) 부신 관련 이상반응: 보리코나졸을 포함한 아졸계 약물을 투여받은 환자에서 가역적인 부신기능부전이 보고되었다. 부신기능부전은 코르티코스테로이드의 병용여부와 관계없이 아졸계 약물을 투여받은 환자에서 보고되었다. 코르티코스테로이드 없이 아졸계 약물을 투여받은 환자에서, 부신기능부전은 아졸계 약물에 의한 직접적인 스테로이드 생성억제와 관련이 있다. 코르티코스테로이드 투여 환자에서, 이 약과 관련된 CYP3A4 의 대사억제는 코르티코스테로이드 과잉 및 부신억제로 이어질 수 있다(“5. 상호작용” 참조). 이 약과 코르티코스테로이드를 병용투여한 환자에서 부신기능부전을 동반하거나 동반하지 않는 쿠싱증후군이 보고되었다.

보리코나졸과 코르티코스테로이드(흡입성 코르티코스테로이드(예: 부데소니드) 포함)의 장기간 투여 환자들은 이 약을 투여하는 동안 및 투여중단 시 부신피질 기능장애에 대해 신중히 모니터링되어야 한다. 환자에게 쿠싱증후군 또는 부신기능부전의 징후와 증상이 나타나면 즉시 치료를 받도록 해야 한다.

8) 골격계 이상반응: 이 약을 장기간 투여받은 장기이식환자에서 불소증 및 골막염이

보고되었다. 만약 환자에게 골격계 통증이나 불소증 또는 골막염에 해당하는 방사선 결과가 있을 경우에는 이 약 투여를 중단해야 한다.

9) Everolimus (CYP3A4 기질, P-gp 기질): 이 약과 everolimus 의 병용투여는 권장되지 않는다. 이 약은 everolimus 의 농도를 유의하게 증가시킬 것으로 예상된다. 이러한 경우 권장용량에 대한 자료가 현재로서는 불충분하다.

10) Fluconazole (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 억제제): CYP2C19 extensive metabolizer 에서 이 약과 경구 fluconazole(200 mg 1 일 1 회)의 병용투여는 이 약의 Cmax(57%)와 AUCτ(79%)를 유의하게 증가시켰다. 이 약 및 fluconazole 의 감량 또는 투여주기 감소가 이러한 영향을 없애는 지에 대해서는 확립된 바가 없다. Fluconazole 투여 후 이 약을 투여할 경우 이 약의 이상반응에 대한 모니터링이 권장된다.

11) Efavirenz (CYP450 유도제, CYP3A4 억제제 및 기질): 이 약을 efavirenze 와 병용투여할 경우, 이 약의 용량을 400 mg 12 시간 마다 투여로 증량해야 하며, efavirenze 는 300 mg 매 24 시간 마다 투여로 감량해야 한다.

12) 티로신 키나아제 억제제 (CYP3A4 기질): CYP3A4 로 대사되는 티로신 키나아제 억제제와 이 약의 병용투여는 티로신 키나아제 억제제 혈장 농도와 이상반응 위험을 증가시킬 것으로 예상된다. 병용투여를 피할 수 없다면, 티로신 키나아제 억제제의 용량감소와 면밀한 임상 모니터링이 권장된다.

13) Phenytoin (CYP2C9 기질 및 강력한 CYP450 유도제): 이 약과 phenytoin 을 병용 시, phenytoin 농도에 대해 주의깊은 모니터링이 권장된다. 이 약과 phenytoin 의 병용투여는 이익이 위험을 상회하지 않는 한 피해야 한다.

14) Ritonavir (강력한 CYP450 유도제, CYP3A4 억제제 및 기질): 이 약과 저용량 ritonavir (100 mg 1 일 2 회 투여)는 이익/위험 평가 시 이 약 사용이 정당화되지 않는 한 병용투여 하지 않아야 한다.

15) Methadone (CYP3A4 기질): methadone 의 혈중농도 증가는 QT 연장을 포함한 독성과 연관되어 있다. 병용투여 시 methadone 과 관련된 이상반응에 대해 자주 모니터링하는 것이 권장된다. Methadone 의 감량이 필요할 수 있다.

16) 단기간 작용하는 아편제 (CYP3A4 기질): 이 약과 병용투여 시, alfentanil, fentanyl 및 alfentanil 과 구조적으로 유사하고 CYP3A4 로 대사되는 다른 단기간 작용하는 아편제 (예, sufentanil)을 감량을 고려해야 한다. 이 약과 병용투여 시 alfentanil 의

반감기가 4 배 증가되었고, 독립적으로 발표된 연구에서는 이 약과 fentanyl 의 병용투여 시 fentanyl 의 AUC0-∞ 평균을 1.4 배 증가시켰기 때문에 아편제 관련 이상반응을 자주 모니터링 (더 긴 호흡기계 모니터링 기간 포함)하는 것이 필요할 수 있다.

17) 장기간 작용하는 아편제 (CYP3A4 기질): 이 약과 병용투여 시 oxycodone 및 CYP3A4 로 대사되는 다른 장기간 작용하는 아편제 (예, hydrocodone)의 감량을 고려해야 한다. 아편제 관련 이상반응을 자주 모니터링 하는 것이 필요할 수 있다.

18) 운전과 기계 조작 능력에 미치는 영향

보리코나졸은 시야흐림, 시력의 변화/향상 그리고/혹은 눈부심 등을 포함한 일시적이고 가역적인 시각상의 변화를 초래할 수 있다. 이러한 증상이 나타나는 동안 운전이나 기계 조작과 같이 위험할 가능성이 있는 작업은 피해야 한다. 보리코나졸을 복용중인 환자는 야간에 운전해서는 안 된다.

5. 상호작용

다음의 약물상호작용 연구 결과는 특별히 언급되어 있지 않는 한, 건강한 남성 피험자를 대상으로 보리코나졸 200 mg (1 회 용량)씩 1 일 2 회 용법으로 항정상태에 이를 때까지 반복 투여한 것이다.

다른 피험자군과 다른 방법으로 약물을 투여한 경우에도 관련성이 있다.

1) 다른 약물이 보리코나졸에 미치는 영향

보리코나졸은 CYP450 동종효소인, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 에 의해 대사된다. 이 효소들에 대한 저해제나 유도제가 보리코나졸의 혈중 농도를 각각 증가시키거나 감소시킬 수 있다.

Rifampicin (CYP450 유도제): Rifampicin (600 mg, 1일 1회)이 보리코나졸의 C_{max}와 AUC_{τ} (약물 투여간격 시간 동안의 AUC)를 각각 93%, 96% 감소시킨다. 보리코나졸과 rifampicin의 병용은 금기이다.

Ritonavir (CYP450에 대한 강력한 유도제; CYP3A4 저해제 및 기질): 고용량의 ritonavir(400 mg씩 1일 2회 투여)는 보리코나졸의 항정상태에서 Cmax와 AUC_{τ} 를 각각 평균 66%와 82%씩 감소시켰다. 반면, 저용량의 ritonavir(100 mg씩 1일 2회 투여)는 보리코나졸의 항정상태에서 Cmax와 AUC_{τ} 를 각각 평균 24%와 39%씩

감소시켰다. 보리코나졸은 비록 저용량의 ritonavir에 대한 약물상호작용 시험에서 ritonavir의 항정상태 Cmax와 AUC_{τ} 를 각각 평균 25%와 13%정도로 약간 감소시켰지만, 고용량의 ritonavir에 대한 약물상호작용 시험에서는 ritonavir의 평균 항정상태 Cmax와 AUC_{τ} 에 유의한 영향을 미치지 않았다. ritonavir와 약물상호작용 시험에서 예외적으로 보리코나졸 농도가 증가된 피험자가 1명 있었다. 보리코나졸과 ritonavir(400 mg 이상의 용량으로 1일 2회 투여)의 병용은 금기이다. 보리코나졸과 저용량 ritonavir(100 mg씩 1일 2회 투여)의 병용은 그로 인한 이득이 위험성을 상회하는 경우가 아니면 피해야 한다.

Carbamazepine과 지속성 바르비탈계 (예: phenobarbital, mephobarbital) (CYP450의 강력한 유도제): 연구되지는 않았으나, carbamazepine과 지속성 바르비탈계 약물은 보리코나졸의 혈중 농도를 유의하게 감소시킬 가능성이 있다. Carbamazepine이나 phenobarbital과 보리코나졸의 병용은 금기이다.

Cimetidine (CYP450에 대한 비특이적 저해제이며 위장내 pH를 증가시킴): Cimetidine (1회 400 mg씩 1일 2회 투여)이 보리코나졸의 C_{max}와 AUC_{τ}를 각각 18%, 23% 증가시켰다. 보리코나졸의 용량조절이 권장되지는 않는다.

Ranitidine (위장내 pH를 증가시킴): Ranitidine (1회 150 mg씩 1일 2회 투여)은 보리코나졸의 C_{max}와 AUC_{τ}에 유의한 영향을 미치지 않았다. 보리코나졸의 용량조절이 권장되지는 않는다.

마크로라이드계 항생제: Erythromycin (CYP3A4 저해제; 1회 1 g씩 1일 2회 투여)과 azithromycin (500 mg, 1일 1회)은 보리코나졸의 C_{max}와 AUC_{τ}에 유의한 영향을 미치지 않았다. 보리코나졸이 erythromycin 또는 azithromycin에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 용량조절이 권장되지는 않는다.

St John's Wort(CYP450 유도제; P-gp유도제): 건강한 지원자를 대상으로 실시한 발표된 독립연구에서, St John's Wort는 투여 초기에 단기억제 효과를 나타낸 후 이어서 보리코나졸의 대사유도를 보였다. 따라서, 보리코나졸과 St John's Wort의 병용은 금기이다.

Letermovir (CYP2C9 및 CYP2C19 유도제): 레테르모비르는 보리코나졸의 C_{max}, AUC_{0-12} 및 C_{12}를 각각 39%, 44%, 51% 감소시켰다. 레테르모비르와 보리코나졸의 병용투여를 피할 수 없다면, 보리코나졸의 유효성 감소에 대해 모니터링해야 한다.

2) 보리코나졸이 다른 약물에 미치는 영향

보리코나졸은 CYP450 동종효소인, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4의 작용을 저해한다. 따라서 보리코나졸은 이러한 CYP450 효소들에 의해 대사되는 약물들의 혈중 농도를 증가시킬 가능성이 있으며(특히 이 약은 강력한 CYP3A4 억제제이므로 CYP3A4에 의해 대사되는 약물에서), 다만 AUC의 증가는 기질에 따라 다르다.

보리코나졸은 QT간격 연장 효과를 나타낼 것으로 알려진 다른 약제와 병용하는 경우에 주의하여야 한다. CYP3A4 동종효소에 의해 대사되는 약물(antihistamine, quinidine, cisapride, pimozide, ivabradine)의 혈중농도를 증가시킬 가능성이 있으므로 이러한 약물과의 병용은 금기이다.

Terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, quinidine, ivabradine (CYP3A4의 기질): 연구되지는 않았으나, 이들 약물의 혈중 농도가 증가되면 QTc 연장과 매우 드물게 torsades de pointes가 나타날 수 있으므로 terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, quinidine, ivabradine과 보리코나졸의 병용은 금기이다.

Sirolimus (CYP3A4의 기질): 보리코나졸은 sirolimus (2 mg 단회 투여)의 Cmax와 AUC를 각각 556%, 1,014% 증가시켰다. 보리코나졸과 sirolimus의 병용은 금기이다.

Ergot 알칼로이드 (CYP3A4의 기질): 연구되지는 않았으나, 보리코나졸은 ergot 알칼로이드 (ergotamine, dihydroergotamine)의 혈중 농도를 증가시켜 ergot 중독증을 일으킬 수 있다. 보리코나졸과 ergot 알칼로이드의 병용은 금기이다.

Lurasidone (CYP3A4의 기질): 연구되지는 않았으나, 보리코나졸은 lurasidone의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있다. 보리코나졸과 lurasidone의 병용은 금기이다.

Naloxegol (CYP3A4의 기질): 연구되지는 않았으나, 보리코나졸은 naloxegol의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있다. 보리코나졸과 naloxegol의 병용은 금기이다.

Finerenone(CYP3A4의 기질): 연구되지는 않았으나, 보리코나졸은 피네레논 (finerenone)의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있다. 보리코나졸과 피네레논의 병용투여는 금기이다.

Tolvaptan (CYP3A의 기질): 연구되지는 않았지만, 보리코나졸은 tolvaptan의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있다. Tolvaptan과 보리코나졸의 병용은 금기(상염색체 우성 다낭신장병(ADPKD)환자는 tolvaptan용량 감량)이다.

Venetoclax (CYP3A4의 기질): 연구되지는 않았지만, 보리코나졸은 venetoclax의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있다. Venetoclax의 투여시작 및 용량적정 단계에

서 보리코나졸과의 병용투여는 금기(AML 환자는 venetoclax용량 감량)이다. 매일 꾸준히 복용하는 경우, venetoclax 처방정보에 따라 venetoclax의 용량감소가 필요하다; 독성 징후에 대한 면밀한 모니터링이 권장된다.

Everolimus (CYP3A4의 기질, P gp의 기질): 연구되지는 않았으나, 보리코나졸은 everolimus의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있다. 보리코나졸이 everolimus의 농도를 유의하게 증가시킬 것이 예상되므로, 이 약과 everolimus의 병용투여는 권장되지 않는다.

Cyclosporin (CYP3A4의 기질): 안정상태의 신장 이식 환자들에서, 보리코나졸은 cyclosporin의 Cmax와 AUCτ 를 각각 13%, 70% 증가시켰다. 이미 cyclosporin을 투여받고 있던 환자가 보리코나졸의 투여를 시작할 때, cyclosporin의 용량을 반으로 감량하고 그 농도를 주의하여 모니터링할 것을 권장한다. 증가된 cyclosporin 농도는 신독성과 관련이 있다. 보리코나졸의 투여를 중단할 경우는, cyclosporin의 농도를 주의하여 모니터링하여야 하고 필요한 경우 그 용량을 증가시켜야 한다.

Methadone (CYP3A4의 기질): methadone(32-100 mg씩 1일 1회 유지용량으로 투여)과 경구용 보리코나졸(400 mg씩 1일 2회 1일간 투여, 이후 200 mg씩 1일 2회 4일간 투여)을 병용한 경우 약리학적 활성을 가진 R-methadone의 Cmax와 AUCτ가 각각 31%, 47% 증가하였다. 반면 S-enantiomer의 Cmax와 AUCτ는 각각 65%, 103% 증가하였다. methadone과 병용하는 동안 보리코나졸의 혈중 농도는 다른 병용 약제를 투여받지 않은 건강한 피험자의 보리코나졸 혈중농도와 유사하였다. 보리코나졸과 methadone을 병용하는 동안 QT연장과 같이 methadone의 혈중 농도 증가와 관련한 이상반응이나 독성에 대하여 빈번한 모니터링이 권장된다. methadone의 투여량 감량이 필요할 수 있다.

Tacrolimus (CYP3A4의 기질): 보리코나졸은 tacrolimus (0.1 mg/kg을 단회 투여)의 Cmax와 AUCτ (정량이 가능한 최종 시점까지의 AUC)를 각각 117%, 221% 증가시켰다. 이미 tacrolimus를 투여받고 있던 환자가 보리코나졸의 투여를 시작할 때, tacrolimus의 용량을 1/3로 줄이고 그 농도를 주의하여 모니터링할 것을 권장한다. 증가된 tacrolimus 농도는 신독성과 관련이 있다. 보리코나졸의 투여를 중단할 경우는, tacrolimus의 농도를 주의하여 모니터링하여야 하고 필요한 경우 그 용량을 증가시켜야 한다.

경구용 항응고제:

- **Warfarin** (CYP2C9의 기질): 보리코나졸 (1회 300 mg씩 1일 2회)을 warfarin (30 mg 단회 투여)과 병용한 경우 프로트롬빈 시간을 최고 93%까지 증가시켰다. Warfarin과 보리코나졸을 병용하는 경우, 프로트롬빈 시간에 대해 면밀하게 모니터링할 것을 권장한다.

- **다른 경구용 항응고제** (예,phenprocoumon, acenocoumarol) (CYP2C9, CYP3A4의 기질): 연구되지는 않았으나, 보리코나졸이 coumarin 제제의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으며 따라서 프로트롬빈 시간을 증가시킬 수 있다. 이미 coumarin 제제를 복용하고 있는 환자가 보리코나졸을 동시에 투여받는다면, 짧은 시간간격으로 프로트롬빈 시간을 모니터링하여야 하며 그에 따라 항응고제의 용량을 조절하여야 한다.

Sulphonylurea계 약물 (CYP2C9의 기질): 연구되지는 않았으나, 보리코나졸이 sulphonylurea 제제 (예,tolbutamide, glipizide, glyburide)의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으며 따라서 저혈당증을 일으킬 수 있다. 병용할 경우 혈당에 대해 주의하여 모니터링할 것을 권장한다. Sulphonylurea계 약물의 용량 감소를 고려해야 한다.

Statin계 약물 (CYP3A4의 기질): 연구되지는 않았으나, 보리코나졸은 CYP3A4에 의해 대사되는 statin계 약물의 혈장 농도를 증가시키고 횡문근융해증을 유발할 수 있다. CYP3A4에 의해 대사되는 statin계 약물과 보리코나졸의 병용투여를 피할 수 없는 경우, statin계 약물의 용량감소를 고려해야한다. 병용투여는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

Ivacaftor (CYP3A4의 기질): 연구되지는 않았으나, 보리코나졸은 ivacaftor의 혈장 농도 및 이상반응을 증가시킬 가능성이 있다. Ivacaftor의 감량이 권장된다.

Benzodiazepine계 약물 (CYP3A4의 기질): 독립적으로 발표된 연구에서, 보리코나졸은 Midazolam (0.05 mg/kg IV 단일용량)의 $AUC_{0-\infty}$를 3.7배 증가시켰으며, 보리코나졸은 Midazolam(7.5 mg 경구 단일용량)의 C_{max}와 $AUC_{0-\infty}$를 각각 3.8배, 10.3배 증가시켰다. 연구되지는 않았으나, 이 약은 CYP3A4에 의해 대사되는 다른 benzodiazepine계 약물(triazolam, alprazolam 등 포함)의 혈장 농도를 증가시켜 진정작용의 연장을 유발할 가능성이 있다. benzodiazepine계 약물의 용량감소를 고려해야한다.

Vinca 알칼로이드 (CYP3A4의 기질): 연구되지는 않았으나, 보리코나졸이 vinca 알칼로이드 (예, vincristine, vinblastine)의 혈중 농도를 증가시켜 신경독성을 일으킬 수

있다. 따라서, vinca 알칼로이드의 용량 조절을 고려할 것을 권장한다.

비스테로이드성 항염증제제 (NSAIDs) (CYP2C9의 기질): 보리코나졸은 ibuprofen (400mg 단회 투여)의 C_{max}와 AUC를 각각 20%, 100% 증가시키고, diclofenac (50mg 단회 투여)의 C_{max}와 AUC를 각각 114%, 78% 증가시켰다. 보리코나졸과 NSAIDs를 병용 투여할 경우, NSAIDs의 독성과 이상반응에 관련하여 자주 모니터링 할 것을 권장한다. 병용하는 동안 NSAIDs의 용량 조절이 필요할 수 있다.

코르티코스테로이드

- **Prednisolone** (CYP3A4의 기질): 보리코나졸이 prednisolone (60 mg 단회 투여)의 C_{max}와 AUC_t를 각각 11%, 34% 증가시켰다. 용량 조절이 권장되지는 않는다. 보리코나졸과 코르티코스테로이드 (흡입성 코르티코스테로이드(예: 부데소니드) 포함)의 장기간 투여 환자들은 이 약을 투여하는 동안 및 투여중단시 부신피질 기능장애에 대해 신중히 모니터링되어야 한다.

Digoxin (P-glycoprotein을 매개로 운반됨): 보리코나졸은 digoxin (0.25 mg씩 1일 1회)의 C_{max}와 AUC_{τ}에 대해 유의한 영향을 미치지 않았다. Digoxin의 용량조절이 권장되지는 않는다.

Mycophenolic acid (UDP-glucuronyl transferase의 기질): 보리코나졸은 mycophenolic acid (1 g 단회 투여)의 C_{max}와 AUC_{τ}에 대해 아무런 영향을 미치지 않았다.

단기간 작용하는 아편제 (CYP3A4의 기질): 단기간 작용하는 아편제를 보리코나졸과 병용하는 경우에는 alfentanil 및 alfentanil과 유사한 구조를 가지고 있고 CYP3A4에 의해 대사되는 다른 단기간 작용 아편제(예, sufentanil, fentanyl)의 투여량 감소가 고려되어야 한다. 이 약과 alfentanil을 병용하는 경우 alfentanil의 반감기가 4배 가량 길어지기 때문에, 아편제 관련 이상반응에 대해 빈번한 모니터링(장기간의 호흡기계 모니터링 포함)이 필요할 수 있다.

- **Fentanyl** (CYP3A4 기질): 발표된 연구에 따르면, fentanyl (5㎍/kg으로 단회 정맥 투여)을 보리코나졸(첫째날 1회 400 mg씩 12시간 마다 투여 후, 둘째날 1회 200mg씩 12시간 마다 투여)과 병용투여 했을 때, fentanyl의 평균 $AUC_{0-\infty}$는 1.4배(범위: 1.12-1.60 배) 증가되었다. Fentanyl과 보리코나졸을 병용 투여할 경우, 호흡억제(Respiratory depression) 및 다른 fentanyl 관련 이상반응에 대해 연장되고 빈번한 모니터링이 권장되며, 만약 이상반응이 나타나는 경우

fentanyl을 감량해야 한다.

Oxycodone (CYP3A4 기질): 보리코나졸을 병용 투여 시, oxycodone 및 CYP3A4에 의해 대사되는 다른 장기간 작용하는 아편제(예, hydrocodone)의 감량을 고려해야 한다. 아편제 관련 이상반응에 대해 빈번한 모니터링이 필요할 수 있다.

발표된 연구에 따르면, 다회용량의 경구용 보리코나졸(첫째날 1회 400 mg씩12시간마다 투여 후, 둘째날부터 넷째날까지 1회 200 mg씩 12시간마다 총 5회 투여)을 oxycodone(셋째날10 mg 단회 경구투여)과 병용투여 했을 때, oxycodone의 C_{max}와 $AUC_{0-\infty}$ 는 각각 1.7배(범위: 1.4-2.2배), 3.6배(범위: 2.7-5.6배) 증가하였다. Oxycodone의 평균소실반감기(The mean elimination half-life) 또한 2배(범위: 1.4-2.5배) 증가하였다. 아편제 관련 이상반응을 피하기 위해, 보리코나졸을 투여하는 동안 oxycodone의 감량이 필요할 수 있다. oxycodone 및 CYP3A4에 의해 대사되는 다른 장기간 작용하는 아편제 관련 이상반응에 대해, 연장되고 빈번한 모니터링이 권장된다.

티로신 키나아제 억제제 (CYP3A4 기질): 연구되지는 않았으나, 보리코나졸은 CYP3A4로 대사되는 티로신 키나아제 억제제(예,axitinib, ceritinib, dasatinib, sunitinib, ibrutinib)의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 병용투여를 피할 수 없다면, 티로신 키나아제 억제제의 용량감소와 면밀한 임상 모니터링을 고려해야 한다. 병용투여는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

Eszopiclone (CYP3A4 기질): 연구되지는 않았으나, 보리코나졸은 eszopiclone의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 병용할 경우 Eszopiclone의 용량 조절이 필요하며, 1일 2mg을 초과하지 않는다.

Tretinoin (CYP3A4 기질): 연구되지는 않았으나, 보리코나졸은 tretinoin의 농도를 증가시키고 이상반응(가성뇌종양, 고칼슘혈증) 위험을 증가시킬 수 있다. Tretinoin의 용량조절이 권장된다.

3) 두 약물이 서로 영향을 미치는 상호작용

Phenytoin (CYP2C9에 대한 기질이면서 CYP450에 대한 강력한 유도제): 보리코나졸과 phenytoin의 병용은 그로 인한 이득이 위험성을 상회하는 경우가 아니면 피해야 한다.

Phenytoin (300 mg씩 1일 1회)은 보리코나졸의 C_{max}와 AUC_{τ} 를 각각 49%, 69% 감소시켰다.

보리코나졸 (400 mg씩 1일 2회)을 phenytoin (300 mg씩 1일 1회)과 병용투여 시, phenytoin의 C_{max}와 AUC_{τ} 를 각각 67%, 81% 증가시켰다. 또한 이 병용투여 결과를 보리코나졸 200 mg씩 1일 2회 투여 결과와 비교했을 때, 보리코나졸의 C_{max}와 AUC_{τ} 는 각각 34%, 39% 증가되었다.

보리코나졸과 phenytoin을 병용할 경우 phenytoin의 혈중 농도를 주의하여 모니터링할 것을 권장한다.

Phenytoin은 보리코나졸의 유지용량을 주사제로서 1회 5 mg/kg씩 1일 2회 투여하는 것으로 증량하거나 정제로서 1회 200 mg씩 1일 2회에서 1회 400 mg씩 1일 2회 투여하는 것으로 증량 (체중이 40 kg이하인 환자의 경우는, 1회 100 mg씩 1일 2회에서 1회 200 mg씩 1일 2회로 증량)한다면 보리코나졸과 병용할 수 있다.

Rifabutin (CYP450 유도제): Rifabutin (300 mg씩 1일 1회)은 보리코나졸 (1회 200 mg씩 1일 2회 투여)의 C_{max}와 AUC_{τ}를 각각 69%, 78% 감소시켰다. Rifabutin과 병용하는 동안, 1회 350 mg씩 1일 2회 투여한 보리코나졸의 C_{max}와 AUC_{τ}는 보리코나졸을 단독으로 투여 (1회 200 mg씩 1일 2회)한 경우 관찰된 수치의 96%와 68%에 각각 해당했다. 보리코나졸을 1회 400 mg씩 1일 2회 투여한 경우의 C_{max}와 AUC_{τ}는 보리코나졸을 단독으로 투여 (1회 200 mg씩 1일 2회)한 경우 관찰된 수치에 비해 각각 104%와 87% 더 높게 나타났다. 보리코나졸을 1회 400 mg씩 1일 2회 투여한 경우 rifabutin의 C_{max}와 AUC_{τ}는 각각 195%, 331% 증가하였다. 보리코나졸과 rifabutin의 병용은 금기이다.

Omeprazole (CYP2C19 저해제; CYP2C19과 CYP3A4의 기질): Omeprazole (40 mg씩 1일 1회)은 보리코나졸의 C_{max}와 AUC_{τ}를 각각 15%, 41%씩 증가시켰다. 보리코나졸에 대한 용량 조절이 권장되지는 않는다.

보리코나졸은 omeprazole의 Cmax와 AUCτ를 각각 116%, 280% 증가시켰다. 이미 40 mg이상 용량의 omeprazole을 투여받고 있던 환자가 보리코나졸의 투여를 시작할 경우, omeprazole의 용량을 반으로 감량할 것을 권장한다.

CYP2C19의 기질로 작용하는 다른 프로톤 펌프 저해제의 대사도 보리코나졸에 의해 저해될 수 있으며, 이러한 약물의 혈장 농도가 증가될 수 있다.

경구 피임제(CYP3A4의 기질, CYP2C19 억제제): 건강한 여성 피험자를 대상으로 보리코나졸과 경구 피임제(norethisterone 1 mg과 ethinylestradiol 0.035 mg, 1일 1회 투여)를 병용투여한 경우 ethinylestradiol의 C_{max}와 AUC_{τ}를 각각 36%, 61% 증가시

켰고 norethisterone의 C_{max}와 AUC_{τ}는 각각 15%, 53% 증가시켰다. 보리코나졸의 C_{max}와 AUC_{τ}는 각각 14%, 46% 증가하였다. 경구 피임제 투여를 중단할 경우 보리코나졸의 혈중 농도는 다시 정상으로 회복될 것으로 예상된다. 보리코나졸과 상호작용하는 동안에는 norethisterone과 ethinylestradiol의 비율이 유사하게 유지되기 때문에 이들의 피임 활성은 영향을 받지 않을 것으로 예상된다. 상호작용에 대한 임상시험에서 호르몬과 관련된 이상반응의 증가는 관찰되지 않았지만 에스트로겐과 프로게스테론의 수치가 높을수록 오심과 월경불순을 일으킬 수 있다. norethisterone 1 mg과 ethinylestradiol 0.035 mg을 함유한 경구 피임제 이외의 다른 함량비를 가진 경구 피임제에 대해서는 연구되지 않았다.

Indinavir (CYP3A4 저해제이면서 이 효소의 기질): Indinavir (1회 800 mg씩 1일 3회)는 보리코나졸의 C_{max}, C_{min}, AUC_{τ} 에 대해 유의한 영향을 미치지 않았다.

보리코나졸은 indinavir (1회 800 mg씩 1일 3회)의 Cmax와 AUCτ 에 대해 유의한 영향을 미치지 않았다. Indinavir 또는 보리코나졸의 용량조절이 권장되지는 않는다.

다른 HIV protease 저해제 (CYP3A4 저해제이면서 기질): 임상적으로 연구되지 않았다. In vitro 상의 시험은 보리코나졸이 HIV protease 저해제 (예, saquinavir, amprenavir, nelfinavir)의 대사를 저해할 수 있음을 암시하였다. 또한 *in vitro* 상의 시험은 보리코나졸의 대사가 HIV protease 저해제에 의해 저해될 수 있음을 보여주었다. 그러나, 다른 HIV protease 저해제들과 보리코나졸을 함께 투여한 경우의 *in vitro*상의 시험에서 나온 결과만 있으며, 사람에 대해서는 예측할 수 없다. 보리코나졸과 HIV protease 저해제를 병용하는 동안 환자에게서 약물로 인한 독성이 나타나거나 효과가 나타나지 않는 지에 대해 주의하여 모니터링하여야 한다.

Efavirenz (non-nucleoside reverse transcriptase 저해제)(CYP450 유도제 CYP3A4 저해제 및 기질): 보리코나졸 (1회 200 mg씩 1일 2회 투여)과 efavirenz (경구로 400 mg을 1일 1회 투여)를 병용투여시 항정상태에서의 보리코나졸의 C_{max}와 AUC_{τ}를 각각 평균 61%, 77%씩 감소시켰다. 동일한 시험에서, 항정상태에서의 보리코나졸은 efavirenz의 항정상태에서의 C_{max}와 AUC_{τ}를 각각 평균 38%, 44%씩 증가시켰다. 보리코나졸 표준용량과 efavirenz(1회 400 mg 이상 용량으로 1일 1회 투여)와의 병용은 금기이다.

건강한 피험자를 대상으로 실시한 독립연구에서 보리코나졸(300 mg씩 1일 2회)과 저용량 efavirenz(300 mg씩 1일 1회)을 병용하는 경우, 보리코나졸이 유효농도에

도달하지 않았다.

건강한 피험자를 대상으로 보리코나졸(1회 400 mg씩 1일 2회 투여)을 efavirenz(1회 300 mg씩 1일 1회 경구투여)와 함께 병용 투여한 결과, 보리코나졸 1회 200 mg씩 1일 2회 단독 투여한 경우와 비교하였을 때 보리코나졸의 AUC_{τ}는 7% 감소하였고 C_{max}는 23% 증가하였다. 이러한 차이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주된다. Efavirenz 1회 600 mg씩 1일 1회 단독 투여한 경우와 비교하였을 때 efavirenz의 AUC_{τ}는 17% 증가하였고 C_{max}는 동일하였다. 이러한 차이는 임상적으로 유의한 정도는 아니었다.

보리코나졸이 efavirenz와 병용투여될 때 보리코나졸의 투여량은 400 mg(10 mL)을 매 12시간 간격으로 투여하도록 증량하여야 한다. 또한 efavirenz의 투여량은 50%(예를 들어, 300 mg씩 1일 1회)로 감량하여야 한다. 보리코나졸의 투여를 중단하고 efavirenz의 투여를 시작하는 경우에는 efavirenz의 초기표준용량으로 투여해야 한다.

기타 Non-nucleoside reverse transcriptase 저해제 (NNRTIs) (CYP3A4의 기질, 저해제 또는 CYP450 유도제): *In vitro* 상의 시험은 보리코나졸의 대사가 NNRTI계 약물 (예, delavirdine)에 의해 저해될 수 있고, 보리코나졸 또한 NNRTI계 약물의 대사를 저해할 수 있음을 보여주었다. 연구되지는 않았지만, efavirenz 가 보리코나졸에 미치는 영향에 대해서 관찰된 바와 같이 보리코나졸의 대사가 NNRTI계 약물에 의해 유도될 수 있다. *In vivo* 상의 시험 결과가 부족하므로, 보리코나졸과 NNRTI계 약물들을 병용하는 동안 환자에게서 약물로 인한 독성이 나타나거나 효과가 나타나지 않는 지에 대해 주의하여 모니터링하여야 한다.

6. 소아에 대한 투여

1) 만 2세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 소아에서 간효소 증가가 더 높은 빈도로 관찰되었다. 간기능 모니터링은 소아와 성인에게 모두 이루어져야 한다. 흡수장애가 있거나 연령에 비해 체중이 극히 적은 소아 환자에 대한 경구 생체이용률은 제한적이므로 이러한 경우 정맥 투여가 권장된다.

2) 광독성 반응의 빈도는 소아 환자군에서 더 높다. 피부의 편평세포암종으로 진전이 보고되었으므로, 소아 환자군에서 광보호(photoprotection)에 대한 엄격한 평가가 이루어져야 한다. 검은사마귀 또는 주근깨와 같은 광노화(photoaging) 손상을

경험하고 있는 소아에게는 약물투여를 중단한 후에도, 햇빛을 피하고, 피부과 치료가 권장된다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성에 대한 보리코나졸의 투여에 관한 적절한 정보가 없다. 동물 시험에서 생식독성이 관찰되었다. 사람에 대한 잠재적인 위험성에 대해서는 알려져 있지 않다. 보리코나졸은 투여했을 경우 산모가 얻게 되는 이득이 태아에게 미치는 잠재적인 위험성을 명백히 상회할 경우가 아니면 임신 중에 투여해서는 안 된다.

2) 가임 여성

가임 여성은 약물을 투여하는 동안 항상 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

3) 수유부

모유 중으로의 보리코나졸의 분비는 연구되지 않았다. 모유 수유는 보리코나졸의 투여가 시작되면 중단하여야 한다.

8. 과량투여시의 처치

임상시험에서 사고로 인한 과량복용이 3례 있었다. 모두 소아 환자에서 발생하였으며, 보리코나졸 주사제의 권장 용량의 최고 5배까지 복용하였다. 10분 동안 계속된 눈부심이 유일하게 보고된 이상반응이었다.

보리코나졸에 대한 해독제로 알려진 것은 없다. 과량투여의 처치로 대증요법 및 지지요법이 권장된다.

보리코나졸은 혈액투석 시 121 mL/min 의 속도로 제거된다. 과량복용한 경우, 혈액투석이 보리코나졸을 체외로 제거하는 데에 도움을 줄 수 있다.

9. 적용상의 주의

1) 사용 및 취급상의 주의사항

(1) 10 mg/mL 용액으로 조제

바이알에 주사용 증류수 19 mL을 넣어 보리코나졸로서 10 mg/mL 농도의 투명한 용액을 만든 후, 총 용량에서 20 mL를 취할 수 있다. 주사용 증류수 19 mL을 정확하게 취하기 위해서 20 mL용 주사기 (자동으로 20 mL이 취해지는 것이 아니고 수동으로 부피를 조절할 수 있는 형태)를 사용할 것을 권장한다. 이 보리코나졸 제제는 1회용으로만 사용해야 하며 사용하지 않고 남은 용액은 폐기해야 한다. 입자가 없는 투명한 용액상태인지를 반드시 확인하고 사용하여야 한다.

(2) 환자에게 투여 전에 희석

환자의 체중에 따라 10 mg/mL로 조제된 보리코나졸 용액 중 필요한 용량을 희석하여 환자에게 투여한다 (아래에서 권장하고 있는 배합가능한 주사용 희석액에 첨가).

보리코나졸은 5 mg/mL 또는 그 이하의 농도로 희석하여 1 - 3시간에 걸쳐 정맥내 점적 투여하여야 하며, 시간 당 최대 3 mg/kg을 넘지 않도록 한다.

· 배합가능한 주사용 희석액

- 0.9% Sodium Chloride for Infusion
- Compound Sodium Lactate Intravenous Infusion
- 5% Glucose and Compound Sodium Lactate Intravenous Infusion
- 5% Glucose and 0.45% Sodium Chloride Intravenous Infusion
- 5% Glucose Intravenous Infusion
- 5% Glucose in 20 mEq Potassium Chloride Intravenous Infusion
- 0.45% Sodium Chloride Intravenous Infusion
- 5% Glucose and 0.9% Sodium Chloride Intravenous Infusion

위에서 언급되지 않은 희석액과 보리코나졸과의 배합가능성에 대해서는 확인되지 않았다.

[표 2] 환자의 체중에 따른 10 mg/mL로 조제된 보리코나졸 용액의 mL

체 중 (kg)	10 mg/mL로 조제된 보리코나졸 용액의 mL		
	3 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg
30	9.0 mL	12 mL	18 mL
35	10.5 mL	14 mL	21 mL

40	12.0 mL	16 mL	24 mL
45	13.5 mL	18 mL	27 mL
50	15.0 mL	20 mL	30 mL
55	16.5 mL	22 mL	33 mL
60	18.0 mL	24 mL	36 mL
65	19.5 mL	26 mL	39 mL
70	21.0 mL	28 mL	42 mL
75	22.5 mL	30 mL	45 mL
80	24.0 mL	32 mL	48 mL
85	25.5 mL	34 mL	51 mL
90	27.0 mL	36 mL	54 mL
95	28.5 mL	38 mL	57 mL
100	30.0 mL	40 mL	60 mL

2) 배합금기

(1) 혈액제제 및 농축 전해질

보리코나졸은 함께 투여되는 약제가 별도의 정맥주사선(혹은 cannula)으로 주입되더라도 혈액제제 혹은 단기간 주입하는 농축 전해질과 동시에 점적주입해서는 안 된다.

(2) 비농축 전해질을 함유한 주입액

브이펜드주사는 비농축 전해질을 함유하는 다른 정맥주사제와 동시에 점적주입할 수 있으나 별도의 정맥주사선으로 주입하여야 한다.

(3) 비경구적 영양제제(TPN, total parenteral nutrition)

브이펜드주사는 비경구적 영양제제와 동시에 점적주입할 수 있으나 별도의 주사선으로 주입한다. multiple-lumen catheter로 주입될 경우, 비경구적 영양제제는 브이펜드주사와 다른 주입구(port)를 사용하여 투여한다.

(4) 4.2% Sodium Bicarbonate 주사액을 브이펜드주사의 희석제로 사용해서는 안 된다. 다른 농도에서의 배합금기는 확인되지 않았다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 보리코나졸은 1회 용량으로 포장된, 보존제를 사용하지 않은 멸균

동결건조제제이므로, 한번 조제된 제품은 즉시 사용하여야 한다(즉시 사용하지 않을 경우, 조제된 용액은 2°C-8°C에서 보관 시 24시간 이내에 사용하여야 한다.).

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 기타

1) 전임상 안전성 자료

(1) 보리코나졸에 대한 반복 투여 독성 시험 결과에서 독성에 대한 표적기관이 간인 것으로 나타났다. 다른 항진균제에서와 마찬가지로, 인체 치료 용량에 해당하는 혈장 약물 노출 정도와 유사한 정도의 노출에서 간독성이 나타났다. 이외에도, 랫드, 마우스, 개를 대상으로 한 시험에서 부신에 미미한 변화가 유도된 것이 관찰되었다. 안전성 약리 (safety pharmacology), 유전독성 및 발암가능성 등을 확인하기 위한 전통적인 시험에서 사람에 대한 특별한 위험성은 확인되지 않았다.

(2) 생식독성 시험에서는, 인체 치료 용량의 전신 약물 노출 정도에 해당하는 노출에서 랫드는 최기형성, 토끼는 배자독성이 관찰되었다. 랫드를 대상으로 한 출생전·후 발생시험에서는, 인체 치료 용량의 약물 노출보다 낮은 정도의 약물 노출에서 보리코나졸로 인해 임신과 출산 기간이 연장되었고 난산과 그로 인한 모체 사망이 관찰되었으며 새끼의 출생 전후 생존율이 감소하였다. 출산에 미치는 영향은 estradiol 농도의 감소와 관련된 종 특이적 기전에 의한 것으로 생각되며, 이것은 다른 아졸계 항진균제에서 관찰되는 결과와 일치한다. 보리코나졸 투여 시 사람 치료용량의 약물 노출 정도와 유사한 노출에서 랫드 수컷 또는 암컷의 수태능 장애는 나타나지 않았다.

(3) 주사제의 용해보조제인 SBECD 에 대한 전임상 자료에서 확인된 주요 독성은 반복 투여 독성 시험에서 관찰된 요로 상피세포의 공포형성, 간과 폐에서의 대식세포 활성화 등이었다. GPMT (guinea pig maximization test) 결과가 양성으로 나왔으므로 처방의는 주사제로 인한 과민반응의 가능성에 대해 인지하고

있어야 한다. SBECD 에 대한 유전독성과 생식독성 시험에서 사람에 대한 특별한 유해성이 확인되지 않았다. SBECD 에 대한 발암성 시험은 이루어지지 않았다. SBECD 에 존재하는 불순물은 설치류에서 발암성이 확인된 알킬화 반응성 돌연변이원으로 알려져 있다. 이 불순물은 사람에서 발암 가능성이 있는 물질로 고려되어야 한다. 이러한 측면에서 주사제의 투여 기간은 6 개월 이상이 되어서는 안 된다.

[포장단위]

바이알 X 1

[저장방법]

밀봉용기, 실온보관 (25°C 이하)

[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.

설명서작성년월일: 2003.10.20

설명서개정년월일: 2024.12.10

<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

[제조자]

제조자:

Pharmacia and Upjohn Company LLC

7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001, USA

Fareva Amboise

Zone Industrielle 29 Route des Industries 37530 Poce Sur Cisse

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층