사용상의주의사항

1. 경고

울혈성심부전과 같은 심실기능 저하 환자 또는 울혈성 심부전 병력자에게는 손 · 발톱진균증 치료를 위해 이 약을 투여하지 않도록 한다. 투여 중 울혈성 심부전의 증상 및 징후 발생시 투여를 중단한다. 이트라코나졸을 건강한 자원 피험자와 개에게 정맥투여 시 심근수축력 감소가 관찰되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 울혈성 심부전과 같은 심실기능 저하 환자 또는 울혈성 심부전 병력 환자에 대한 손 · 발톱진균증 치료목적의 투여

3) 다음의 약물을 투여 중인 환자 :

(1) CYP3A4에 의해 대사되며 QT 간격을 연장시킬 수 있는 약물 : 아스테미졸, 베프리딜, 시사프리드, 도페틸리드, 레바세틸메타돌(레보메타딜), 미졸라스틴, 피모자이드, 퀴니딘, 써틴돌, 테르페나딘과 이트라코나졸을 병용투여시 이들 약물의 혈장농도를 상승시켜 결과적으로 QT 연장과 Torsades de pointes를 드물게 야기 할 수 있다.

(2) CYP3A4에 의해 대사되는 HMG-CoA reductase 억제제 : 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴

(3) 트리아졸람, 경구용 미다졸람, 알프라졸람

(4) 맥각알칼로이드 : 디히드로에르고타민, 에르고메트린(에르고노빈), 에르고타민, 메칠에르고메트린(메칠에르고노빈)

(5) 니솔디핀

(6) 바데나필(75세 이상 남성)

(7) 할로판트린

4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

3. 다음 환자(경우)에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자 및 다른 약물로 인한 간독성을 경험한 환자 : 이 약은 주로 간에서 대사되므로 치료의 유익성이 간손상의 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여하며, 이러한 경우에는 간기능검사를 모니터한다.

2) 울혈성 심부전과 같은 심실기능 저하 환자 또는 울혈성 심부전 병력 환자에 대한 손 · 발톱진균증 치료목적 이외의 투여

3) 신장애 환자(생체이용률이 감소되므로 용량조절을 고려한다.)

4) 이 약으로 인한 신경병증이 발생한 환자

5) 호중구감소증, AIDS 또는 장기 이식 환자와 같은 면역기능억제 환자(경구생체이용률이 감소될 수 있으므로 용량 조절을 고려한다.)

6) 생명을 위협하는 전신진균감염 환자에대한 초기 치료목적의 투여

7) 다른 아졸계 약물에 대한 과민반응의 병력이 있는 환자

4. 이상반응

1) 임상시험 중 보고된 이상 반응

이 약에 대한 피부진균증과 손 · 발톱진균증 치료에 대한 위약 대조 임상시험에서 보고된 이상반응 중, 이 약과의 인과관계에 상관없이 이 약 치료 환자에서 1% 이상의 빈도로 보고된 모든 이상 반응은 다음 표와 같다. 이 약으로 치료한 환자의 약 28%와 위약을 투여한 환자의 약 23%가 적어도 한 가지 이상의 이상반응을 경험하였는데, 임상 시험에서 가장 빈번하게 보고된 것은 위장관계 이상반응이었다.

〈이 약 치료 환자에서 1% 이상의 빈도로 보고된 이상 반응〉

	이트라코나졸 투여군(%) N=929	위약 투여군(%) N=661
전신	5.8	5.9
상해	2.9	3.0
중추 및 말초신경계 장애	5.7	6.4
두통	4.0	5.0
위장관계 장애	9.0	6.5
구역	2.4	2.6
설사	2.3	2.0
복통	1.8	1.4
소화불량	1.7	0.9
복부팽만감	1.3	0.5
간 및 담도계 장애	2.2	1.1
간기능이상	1.0	0.3

호흡기계 장애	6.0	5.7
비염	2.0	2.1
상기도감염	1.8	1.1
부비동염	1.7	1.7
피부 및 부속기계 장애	5.1	2.1
발진	2.5	0.6

2) 혈액계 : 백혈구 증가, 때때로 호산구 증가, 백혈구 감소, 혈소판 감소, 드물게 호중구 감소, 빈혈이 나타날 수 있다.

3) 과민반응 : 드물게 맥관부종, 매우 드물게 혈청병, 아나필락시 쇽, 아나필락시양 반응이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

4) 중추 및 말초신경계 : 드물게 말초신경병증, 지각이상, 지각감퇴가 나타날 수 있다. 이 약으로 인한 신경병증이 나타나면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

5) 눈 : 드물게 시야 흐림, 복시를 포함하는 시각장애가 나타날 수 있다.

6) 귀 : 드물게 이명, 일시적 또는 영구적 청력소실이 나타날 수 있다.

7) 순환기계 : 고혈압, 심실성기외수축, 심방차단, 심계항진, 매우 드물게 울혈성 심부전이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

8) 호흡기계 : 드물게 폐부종이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

9) 소화기계 : 때때로 복통, 구역, 변비, 설사, 구토, 소화불량, 장운동증가, 드물게 트림, 혀염, 구내염, 복부요배부통증, 미각장애가 나타날 수 있다.

10) 간장 : 때때로 AST/ALT, LDH, γ-GTP, ALP의 상승, 드물게 황달, 혈청 총단백, 총 빌리루빈, LAP의 상승, 중대한 간독성(치명적인 급성 간부전 포함), 간염이 나타날 수 있으므로 식욕부진, 구역, 구토, 권태감, 황달, 복통, 갈색뇨와 같은 증상이 나타나는 것에 주의하면서 정기적으로 간기능검사를 실시하여 이상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

11) 피부 : 드물게 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 중독성표피괴사용해(리엘증후군)가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 다형홍반, 때때로 발진, 가려움, 드물게 홍반성발진, 탈모, 두드러기, 광과민반응, 박탈성피부염, 백혈구파괴성혈관염이 나타날 수 있다.

12) 근골격계 : 매우 드물게 근육통, 관절통이 나타날 수 있다.

13) 신장 및 비뇨기계 : 때때로 BUN 상승, 드물게 요단백과 요당의 양성반응, 드물게 빈뇨증, 요실금이 나타날 수 있다.

14) 생식기 : 드물게 월경장애, 발기기능장애가 나타날 수 있다.

15) 정신신경계 : 성욕감소, 졸음, 때때로 권태감, 드물게 어깨결림, 불면, 어지러움, 두통이 나타날 수 있다.

16) 기타 : 흉통, 때때로 부종, 혈청트리글리세리드치 상승, 드물게 발열, 화끈감, 혈청요산치, 혈청칼륨치의 상승, 저칼륨혈증이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 건강한 지원자를 대상으로 이 약 정맥주사제를 투여하는 시험에서, 좌심실심박출률의 일시적인 무증상저하가 관찰되었으며, 이것은 다음 주사제 투여 전에 회복되었다. 이러한 결과와 경구제와의 관련성에 대해서는 알려진 바 없다.

이 약은 심근수축력 감소를 나타내며, 울혈성심부전과의 관련성도 보고되었으므로, 이 약의 유익성이 위험성을 상회할 경우를 제외하고는 울혈성 심부전 환자 또는 병력자에게는 이 약을 투여하지 않는다. 1일 총 투여량이 400 mg일때, 이보다 적게 투여하는 경우보다 더 빈번한 심부전이 보고되므로, 심부전의 위험성은 이 약의 1일 총 투여량에 따라 더 증가할 수도 있다. 각 환자에 있어서의 유익성/위험성에 대한 평가는 질환의 심각성, 용법(1일 총 투여량 등), 그 환자의 울혈성심부전에 대한 위험요인을 고려해서 평가해야 한다. 이러한 위험요인에는 허혈성 및 판막질환과 같은 심질환, 만성폐쇄성폐질환과 같은 심각한 폐질환, 신부전 및 다른 부종성 질환이 포함된다. 위험요인이 있는 환자는 울혈성심부전의 징후 및 증상에 대해 주지시키고, 치료기간 동안 주의깊게 관찰해야 하며, 이상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.

2) 이 약 투여 시 매우 드물게 치명적인 급성 간부전을 포함하는 중증 간독성이 보고되었다. 간독성이 나타난 환자들은 대부분 기존에 간질환이 있었던 환자들이었고, 전신 질환의 치료목적이었으며, 심각한 다른 질환을 동반하거나 다른 간독성 약물을 복용하고 있었다. 일부는 간질환에 대한 뚜렷한 위험요인이 없었다. 간독성은 치료시작 1개월(1주일이내에 나타난 것 포함)이내에 나타난 경우도 있다. 그러므로 이 약을 투여할 때에는 정기적인 간기능검사를 실시해야 한다.

이 약은 주로 간에서 대사되므로 간경변 환자는 이 약의 배설 반감기가 다소 연장된다. 경구 생체이용률이 다소 감소하므로 필요 시 용량조절을 고려한다.

3) 스포로트릭스증, 블라스토미세스증, 히스토플라스마증 또는 크립토콕쿠스증(수막염 포함)과 같은 전신성 진균감염증에 대한 치료를 받은 후 재발의 위험이 있는 것으로 판단되는 AIDS 환자는 유지요법목적의 투여를 고려해야 한다.

4) 호중구감소증, AIDS 또는 장기 이식 환자와 같은 면역기능억제 환자들에서 이 약의 항정상태의 농도는 일반적으로 낮은 수준이므로 1일 400 mg의 고용량을 사용하는 것이 적합하다. 특히 약물 흡수율이 변하는 특정한 상황(예 : 금식, 이식편대 숙주반응, 설사, 점액증) 및 치료실패가 의심되는 경우에는 초기 치료시 혈중 약물농도를 모니터링 해야한다.

5) 이트라코나졸 투여 환자에게서 일시적 또는 영구적 청력 소실이 보고되었다. 이들 보고 중 몇몇은 병용금기인 퀴니딘을 병용투여한 경우를 포함하였다(6. 상호작용항 참조). 청력 소실은 일반적으로 투여가 중단되면 해소되거나 일부 환자에서는 지속될 수 있다.

6) 이 약은 운전 및 기계조작에 영향을 미치지 않는다.

6. 상호작용

1) 위산도의 저하로 이 약의 흡수가 감소될 수 있으므로, 수산화알루미늄 등의 제산제는 적어도 이 약 투여 1시간 전 또는 2시간 후에 투여하도록 한다. 그리고 일부 에이즈 환자처럼 무염산증을 가지고 있는 환자 또는 H_2 길항제, 프로톤펌프 저해제와 같은 위산분비억제제를 투여받고 있는 환자는 이 약을 콜라와 함께 복용하는 것이 바람직하다.

2) 이 약은 CYP3A에 의해 대사되는 약물의 대사에 영향을 미칠 수 있는데, 이 약과 상호작용이 알려진 약물은 다음과 같다.

(1) 이 약 투여 시 병용 금기인 약물

① 아스테미졸, 베프리딜, 시사프리드, 도페틸리드, 레바세틸메타돌(레보메타딜), 미졸라스틴, 피모짓, 퀴니딘, 써틴돌, 테르페나딘과 이 약을 병용투여 시 이들 약물의 혈장농도를 상승시켜 QT 간격 연장과 Torsades de pointes, 심실빈맥, 심정지, 급사와 같은 중증이고 치명적인 이상반응을 일으킬 수 있다.

② 이 약과 CYP3A4 에 의해 대사되는 HMG-CoA reductase 억제제(심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴 등)의 병용 시 이들 약물의 혈중농도가 상승되어 횡문근융해증이 발현될 수 있다.

③ 디히드로에르고타민, 에르고메트린(에르고노빈), 에르고타민, 메칠에르고메트린(메칠에르고노빈)과 같이 CYP3A4 에 의해 대사되는 맥각알칼로이드

④ 벤조디아제핀류(트리아졸람, 경구용 미다졸람, 알프라졸람) : 벤조디아제핀의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 혈장 농도의 증가는 수면 및 진정작용을 증강 및 연장시킬 수 있다.

⑤ 니솔디핀 : 니솔디핀의 혈장 농도가 상승될 수 있다.

⑥ 바데나필(75세 이상 남성) : 저혈압의 위험과 함께 바데나필의 혈장농도가 증가하므로 병용투여하지 않으며 75세 미만의 남성은 신중히 투여한다.

⑦ 할로판트린 : 할로판트린은 높은 혈장 농도에서 QT 간격을 연장시킬 가능성이 있다.

(2) 이 약에 의해 혈장농도가 증가하여 용량감량을 고려해야 하는 약물 : 항부정맥제(디곡신, 디소피라미드), 항전간제(카르바마제핀), 항결핵제(리파부틴), 항암제(부설판, 도세탁셀, 빈카 알칼로이드, 트리메트렉세이트), 벤조디아제핀계(디아제팜, 브로티졸람), 칼슘채널차단제(디히드로피리딘계, 베라파밀), 면역억제제(사이클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스), 경구혈당강하제, Protease 억제제(인디나빌, 리토나비어, 사퀴나비르), 레바세틸메타돌, 알펜타닐, 부스피론, 메칠프레드니솔론, 부데소니드, 덱사메타손, 플루티카손, 트리메트렉세이트, 와파린(이 약과 와파린을 병용투여하는 환자에게 와파린의 효과가 증가되어 현저한 INR (International Normalized Ratio, 국제 정상화 비율) 상승이 보고되었다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 환자가 와파린을 투여하고 있는지 확인해야 한다. 와파린과 병용투여하는 경우에는 프로트롬빈 시간 측정과 응고시험 검사 횟수의 증가와 같은 적절한 조치를 취하면서 신중하게 투여하도록 한다.), 클로스타졸, 일레트립탄, 실로스타졸, 에바스틴, 펜타닐, 레복세틴, 레파글리니드

(3) 이 약의 혈장농도를 감소시켜서 병용투여 시 이 약의 투여량을 조절하거나 투여간격을 조절해야 하는 약물 : 항전간제(카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인), 항결핵제(이소니아지드, 리파부틴, 리팜핀), 산분비억제/중화제(제산제, H_2 길항제, 프로톤펌프 저해제), 네비라핀, 디다노신

(4) 이 약의 혈장농도를 증가시켜서 병용투여 시 이 약의 투여량을 감소시키는 등 주의해야 하는 약물 : 마크로라이드계 항균제(클래리스로마이신, 에리스로마이신), Protease 억제제(인디나빌, 리토나비어)

3) 이 약은 주로 CYP3A4효소를 통해 대사되므로 강력한 CYP3A4 효소유도제인 리팜피신, 리파부틴, 페니토인과의 상호작용 연구에서 이 약과 히드록시이트라코나졸의 생체이용률이 치료효과가 크게 떨어질 정도로 저하되었으므로, 이들 약과의 병용투여는 권장하지 않는다. 그리고 다른 효소유도제인 카르바마제핀, 페노바르비탈, 이소니아지드에 대한 공식적인 연구 자료는 없지만 비슷한 영향이 예상된다.

4) 이 약과 지도부딘(AZT) 및 플루바스타틴과의 어떤 상호작용도 보고된 바 없다.

5) 이 약은 에치닐, 에스트라디올 및 노르에치스테론의 대사를 유도하지 않는다.

6) 단백결합에 대한 영향 : In vitro 연구에서 이 약은 이미프라민, 프로프라놀롤, 디아제팜, 시메티딘, 인도메타신, 톨부타마이드, 설파메타진과 혈장단백결합에 대한 상호작용을 일으키지 않았다

7) 이 약과 실데나필의 병용투여 시 실데나필의 Cmax, AUC가 증가하는 것으로 보고되었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험에서 이 약의 고용량 투여 시(랫트 : 1일 40 mg/kg 이상, 마우스 : 1일 80 mg/kg 이상) 태자 기형 발생률의 증가가 나타났으며 배자독성이 유발되었다.

2) 임신 중 이 약의 사용에 대해서는 제한된 정보만 있다. 시판후 사용조사에서 염색체이상, 복합기형, 골격, 비뇨생식기, 심혈관계, 눈의 기형과 같은 선천성기형의 사례가 보고되었으나, 이 약과의 상관관계는 확립되지 않았다. 역학조사에서 임신 초기 3개월(1st trimester)에 이 약에 노출된 경우(대부분 칸디다성 질염으로 단기간 투여함), 다른 기형유발물질에 노출되지 않은 대조군과 비교 시 기형의 위험이 증가되지는 않았다.

3) 이 약은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않으며, 임신할 가능성이 있는 여성에게 이 약을 투여할 시 투여종료 후 다음 생리기간까지 적당한 방법으로 피임한다.

4) 이 약은 모유 중으로 이행되므로 이 약 투여 중에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 치료의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

9. 과량투여시의 처치

과량투여 시에는 복용 1시간 이내에는 위세척을 하는 등 적절한 처치를 하며 필요할 경우 활성탄, 중탄산나트륨 투여 등의 대증요법을 실시한다. 이 약은 혈액투석에 의하여 제거되지 않으며 특별한 해독제는 없다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

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