

칸시다스[®] 주 50, 70밀리그램

(카스포편진아세테이트)

원료약품 및 분량

<50mg>

이 약 1 바이알 중

주성분:	카스포편진아세테이트 (별규)	-----55.5mg
	(무수카스포편진으로서 50.0mg)	
첨가제(부형제):	백당	-----35.7mg
첨가제(부형제)	만니톨	-----23.8mg
기타첨가제:	아세트산무수물	-----1.83mg
기타첨가제:	수산화나트륨	-----적량

<70mg>

이 약 1 바이알 중

주성분:	카스포편진아세테이트 (별규)	-----77.7mg
	(무수카스포편진으로서 70.0mg)	
첨가제(부형제):	백당	-----50.0mg
첨가제(부형제)	만니톨	-----33.3mg
기타첨가제:	아세트산무수물	-----2.5mg
기타첨가제:	수산화나트륨	-----적량

성상

동결건조된 백색 내지 미백색의 고형의 가루 또는 덩어리가 충전된 무색투명한 바이알

효능·효과

1. 진균감염이 의심되는 발열성 호중구 감소증의 경험적 치료.
2. 칸디다혈증 및 다음의 칸디다 감염증의 치료: 복부내 농양, 복막염 및 흉막내 감염. 이 약은 칸디다(Candida)에 의한 심내막염, 골수염 및 수막염에 대하여 연구된 바 없다.
3. 식도칸디다증의 치료.
4. 침입성 아스페르질루스증의 치료: 다른 치료요법에 의해 치료되지 않거나 이상반응으로 인해 다른 치료요법을 계속할 수 없는 경우에 사용한다. 이 약은 침입성 아스페르질루스증에 대한 초기요법으로서 사용경험이 없다.

용법·용량

○성인에서의 권장용량

18세 이상 성인에서 이 약은 약 1시간에 걸쳐 천천히 정맥 주입한다. 유지 용량은 (대부분의 적응증에 대하여 초회량으로 카스포편진으로서 70 mg 투여 후) 카스포편진으로서 1일 1회 50 mg 이다.

1. 진균감염이 의심되는 발열성 호중구감소증의 경험적 치료:

카스포편진으로서 치료 첫날 초회량으로 70 mg을 단회 투여후 둘째 날부터 1일 1회 50 mg씩을 유지용량으로 투여한다. 이 약의 투여기간은 환자의 임상적 결과에 따라 결정한다. 이 적응증은 호중구 감소증이 해소될 때까지 투여해야 한다. 진균 감염이 확진된

환자의 경우, 최소 14일 이상 치료하여야 하며, 호중구감소증과 임상 증상이 해소된 이후 최소 7일 이상 치료하여야 한다. 이 약 50 mg 투여로 충분한 임상적 결과가 나타나지 않을 경우, 환자의 내약성에 따라 1일 용량을 70 mg으로 증량할 수 있다.

2. 칸디다혈증 및 기타 칸디다 감염증:

이 약으로서 치료 첫날 초회량으로 70 mg을 단회 투여후 둘째 날부터 1일 1회 50 mg씩을 유지용량으로 투여한다. 이 약의 투여기간은 환자의 임상적 결과와 미생물학적 반응에 따라 결정한다. 일반적으로 항진균요법은 균배양시 최종적으로 양성 결과가 나온 후 최소 14일 이상 지속되어야 한다. 호중구 감소증상이 개선되지 않은 환자의 경우 증상이 사라질 때까지 치료기간을 연장할 수 있다.

3. 식도칸디다증:

증상 해소 이후 7 ~ 14일 동안 이 약으로서 1일 1회 50 mg을 투여한다. 이 적응증에서 초회량으로 70 mg 요법은 연구되지 않았다.

4. 침입성 아스페르질루스증:

이 약으로서 치료 첫날 초회량으로 70 mg을 단회 투여후 둘째 날부터 1일 1회 50 mg씩을 유지용량으로 투여한다. 이 약의 투여기간은 환자의 기저질환의 중증도, 면역억제 회복정도, 임상반응 등을 고려하여 결정한다.

○간장애 환자: 경증의 성인 간장애환자(Child-Pugh 지수 5~6)는 용량을 조절하지 않아도 된다. 약동학 결과에 따라 중증도의 성인 간장애 환자(Child-Pugh 지수 7~9)는 이 약으로서 1일 1회 35 mg이 권장된다. 그러나, 필요한 경우 투여 첫날 초회량으로 이 약으로서 70 mg을 투여하여야 한다. 중증의 성인 간장애환자(Child-Pugh 지수 9 초과)와 소아 간장애 환자에게 이 약을 투여한 임상 경험은 없다.

○약물대사유도제 투여 환자: 리팜피신을 복용하는 성인 환자는 이 약을 1일 1회 70 mg 투여하여야 한다. 네비라핀, 에파비렌즈, 카르마바제핀, 덱사메타손 또는 페니토인을 복용하는 성인 환자는 이 약을 1일 1회 70 mg으로 용량을 증가하여 투여하는 것을 고려하여야 한다.

○주입액의 조제:

다른 정맥내 물질이나 첨가제 또는 다른 제제와의 양립성에 대한 자료가 없으므로, 이 약을 다른 약과 섞거나 다른 약과 동시에 주입해서는 안되며, 이 약은 포도당을 함유하는 희석제 내에서 안정하지 않으므로 포도당을 함유하는 희석제를 사용해서는 안된다.

○성인에서의 주입액의 조제

1. 성인에서의 70 mg 주입액의 조제

1) 냉장보관한 바이알을 실온이 되도록 방치한다.

2) 용해: 생리식염 주사액, 멸균주사용수, 메틸파라벤과 프로필파라벤이 함유된 정균주사용수 또는 0.9% 벤질알코올이 함유된 정균주사용수 10.5 mL을 무균조작으로 바이알에 넣는다.^a 이 약의 용해액은 25℃ 이하에서 24시간까지 보관할 수 있다.^b

3) 희석: 이 약의 용해액 10 mL을 0.9%, 0.45% 또는 0.225% 염화나트륨 정맥주사액 또는 하트만용액(Lactate-Ringer's Injection) 250 mL이 들어있는 정맥주사용 용기(Bag 또는 병)에 무균조작으로 옮긴다. 이 주입액은 25℃ 이하에서 보관시 24시간, 냉장보관(2-8℃)시 48시간 이내에 사용하여야 한다 (이 약 70 mg 주가 없을 경우 아래의 조제법과 같이 50 mg 주 두 바이알로부터 70 mg 주입액을 조제한다).

2. 성인에서의 50 mg 주입액의 조제

1) 냉장보관한 바이알을 실온이 되도록 방치한다.

2) 용해: 생리식염주사액, 멸균주사용수, 메틸파라벤과 프로필파라벤이 함유된 정균주사용수 또는 0.9% 벤질알코올이 함유된 정균주사용수 10.5mL을 무균조작으로 바이알에 넣는다.^a 이 약의 용해액은 25℃ 이하에서 24시간까지 보관할 수 있다.^b

- 3) 희석: 이 약의 용해액 10 mL^c을 0.9%, 0.45% 또는 0.225% 염화나트륨 정맥주사액, 또는 하트만용액 250 mL이 들어있는 정맥주사용 용기(Bag 또는 병)에 무균조작으로 옮긴다. 이 주입액은 25℃ 이하에서 보관시 24시간, 냉장보관(2-8℃)시 48시간 이내에 사용하여야 한다 (의학적으로 주입액을 감량할 필요가 있는 경우 아래의 조제법 중 50 mg 감량주입액의 조제 항에 따른다).
3. 이 약 50 mg 주 2바이알로부터 70 mg 주입액의 조제
50 mg 바이알 2개로부터 각각 10.5 mL 희석액을 가하여 용해시킨 후(성인에서의 50 mg 주입액의 조제 참조), 용해액 총 14 mL을 취해 0.9%, 0.45% 또는 0.225% 염화나트륨 주사액, 또는 하트만용액 250 mL에 무균조작으로 옮겨 희석한다.
4. 50 mg 감량주입액의 조제
의학적으로 필요한 경우 이 약 용해액 10 mL를 0.9%, 0.45% 또는 0.225% 염화나트륨 주사액, 또는 하트만용액 100 mL에 희석하여 조제할 수 있다(성인에서의 50 mg 주입액의 조제 참조).
5. 중등도 간장애 환자를 위한 35 mg 1일용량 주입액의 조제
이 약 50 mg 주를 용해시킨다(위의 성인에서의 50 mg 주입액의 조제 참조). 용해액 7 mL를 0.9%, 0.45% 또는 0.225% 염화나트륨 주사액, 또는 하트만용액 250 mL 또는 의학적으로 필요한 경우, 100 mL에 무균적으로 옮겨 희석한다.

주:

- a. 백색 내지 회백색의 덩어리가 완전히 녹아서 투명한 용액이 될 때까지 가볍게 섞는다.
b. 용해중 또는 주입전 용해액에 불용성이물 또는 변색여부를 육안으로 검사한다. 용액이 혼탁하거나 침전이 있는 경우 사용하지 않는다.
c. 이 약은 바이알에서 10 mL를 취할 경우 표시량(70 mg 또는 50 mg)의 주성분을 함유하도록 충전되어 있다.

표1. 성인에서의 이 약의 주 농도

용량	희석에 사용되는 용해액용량 (mL)	용해액농도 (mg/mL)	주입용량 (mL)	주입액농도 (mg/mL)
70 mg 초회투여	10	7.2	260	0.28
50 mg 유지투여	10	5.2	260	0.20
70 mg 초회투여*(50 mg 주 2 바이알로 조제)	14	5.2	264	0.28
50 mg 유지투여*(감량주입)	10	5.2	110	0.47
중등도간장애환자에 35 mg 유지투여*	7	5.2	257또는 107	0.14또는 0.34

* 본문의 조제법 참조

○소아에서의 권장용량

3개월에서 17세의 소아에서 이 약은 약 1시간에 걸쳐 천천히 정맥 주입한다. 소아환자의 용량은 환자의 체표면적(Body Surface Area(BSA), 아래의 Mosteller Formulation 참조)에 근거하여야 한다. 모든 적응증에 대하여 치료 첫날 초회량으로 70 mg/m²(실제 양이 1일 70 mg을 넘지 않음)를 단회투여 후 둘째 날부터 1일 1회 50 mg/m²를 유지한다(실제 양이 1일 70 mg을 넘지 않음). 이 약의 투여기간은 성인에서의 각 적응증에 기술된 바와 같이 환자의 질환에 따라 결정된다(위 참조).

1일 50 mg/m²요법이 내약성은 좋으나 적절한 임상반응을 나타내지 않는 경우, 1일 용량은 70 mg/m²(실제 양이 1일 70 mg을 넘지 않음)로 증량할 수 있다.

○약물대사유도제 투여환자: 리팜피신, 에파비렌즈, 네비라핀, 페니토인, 덱사메타손 또는 카

르바마제핀과 같은 약물대사유도제를 복용하는 소아 환자는 이 약을 1일 1회 70 mg/m² (실제 양이 1일 70 mg을 넘지 않음)투여하여야 한다.

○소아에서의 주입액의 조제

소아 용량을 위한 체표면적(BSA) 계산

주입 준비 전, 환자의 체표면적(BSA)를 아래의 식을 이용하여 계산한다: (Mosteller Formula)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}}$$

1. 3개월 이상 소아에서의 70 mg/m² 주입액의 조제(70 mg 바이알 사용)

- 1) 환자의 BSA(위의 식으로 계산)와 아래 식에 따라 소아 환자에게 사용될 실제 초회량을 결정한다:

$$BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{초회량}$$

첫날 최대 초회량은 환자의 계산된 용량과 관계없이 70 mg을 초과하면 안된다.

- 2) 냉장 보관한 바이알을 실온이 되도록 방치한다.
- 3) 용해: 생리식염주사액, 멸균주사용수, 메틸파라벤과 프로필파라벤이 함유된 정균주사용수 또는 0.9% 벤질알코올이 함유된 정균주사용수 10.5mL을 무균조작으로 바이알에 넣는다.^a 이 약의 용해액은 25℃ 이하에서 24시간까지 보관할 수 있다.^b 최종농도는 바이알에서 7.2 mg/mL이다.
- 4) 희석: 이 약의 용해액 10 mL^c을 0.9%, 0.45% 또는 0.225% 염화나트륨 정맥주사액 또는 하트만용액 250 mL이 들어있는 정맥주사용 용기(Bag 또는 병)에 무균조작으로 옮긴다. 또는 이 약의 용해액^c은 감량한 0.9%, 0.45% 또는 0.225% 염화나트륨 정맥주사액 또는 하트만용액에 넣을 수 있으며, 최종농도가 0.5 mg/mL를 초과하지 않는다. 이 주입액은 25℃ 이하에서 보관시 24시간, 냉장보관(2-8℃)시 48시간 이내에 사용하여야 한다.
- 5) 계산된 초회량이 50 mg 미만이면 50 mg 주 바이알로부터 주입액을 조제한다 (3개월 이상 소아에서의 50 mg/m² 주입액의 조제(50 mg 바이알 사용) 참조). 최종 농도는 50 mg 바이알에서 용해 후 5.2 mg/mL이다.

2. 3개월 이상 소아에서의 50 mg/m² 주입액의 조제(50 mg 바이알 사용)

- 1) 환자의 BSA(위의 식으로 계산)와 아래 식에 따라 소아 환자에게 사용될 1일 유지량을 결정한다:

$$BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{유지용량}$$

1일 유지용량은 환자의 계산된 용량과 관계없이 70 mg을 초과하면 안된다.

- 2) 냉장 보관한 바이알을 실온이 되도록 방치한다.
- 3) 용해: 생리식염주사액, 멸균주사용수, 메틸파라벤과 프로필파라벤이 함유된 정균주사용수 또는 0.9% 벤질알코올이 함유된 정균주사용수 10.5mL을 무균조작으로 바이알에 넣는다.^a 이 약의 용해액은 25℃ 이하에서 24시간까지 보관할 수 있다.^b 최종농도는 바이알에서 5.2 mg/mL이다.
- 4) 희석: 이 약의 용해액 10 mL^c을 0.9%, 0.45% 또는 0.225% 염화나트륨 정맥주사액 또는 하트만용액 250 mL이 들어있는 정맥주사용 용기(Bag 또는 병)에 무균조작으로 옮긴다. 최종농도 0.5 mg/mL를 초과하지 않는다. 이 주입액은 25℃ 이하에서 보관시 24시간, 냉장보관(2-8℃)시 48시간 이내에 사용하여야 한다.
- 5) 실제 1일 유지용량이 50 mg을 초과하면 70 mg 주 바이알로부터 주입액을 조제한다 (위의 3개월 이상 소아에서의 70 mg/m² 주입액의 조제(70 mg 바이알 사용) 참조). 최종 농도는 70 mg 바이알에서 용해 후 7.2 mg/mL이다.

사용상의 주의사항

1. 경고

이 약을 투여하는 중에 아나필락시스 반응이 보고된 적이 있다. 만약, 이러한 증상이 발생하면, 이 약의 투여를 중단하고, 적절한 치료제를 투여하여야 한다. 발진, 안면부기, 혈관부종, 가려움, 온열감, 또는 기관지경련을 포함한 히스타민 매개 이상반응의 가능성이 있는 증상들이 보고되었으며, 이러한 이상반응 발생 시 이 약의 중단 및/또는 적절한 치료제 투여가 필요하다.

이 약의 시판 후 조사에서 스티븐스존슨 증후군 및 독성표피괴사용해가 보고되었다. 알려지성 피부 반응의 병력이 있는 환자에게는 주의하여 투여하여야 한다.

환자에 대한 유익성이 위험성을 상회하는 환자의 경우에 한하여 이 약과 시클로스포린을 병용투여 한다.

임상시험에서 이 약 70 mg을 1일 1회 10일간 투여하고 10일째에 시클로스포린 3 mg/kg을 12시간 간격으로 2회 투여한 4명의 건강한 성인 피험자 중 3명에게서 ALT치가 11일째에 일시적으로 정상범위상한치(ULN)의 2~3배까지 상승하였다. 같은 임상시험의 다른 성인 피험자군에서는 이 약 35 mg을 3일간 투여하고 투여 첫날 시클로스포린(3 mg/kg을 12시간 간격으로 2회 투여)을 투여한 8명 중 2명의 ALT치가 2일째에 약간 상승하였다(정상범위상한치를 약간 상회). 두 군 모두 AST치가 ALT치와 함께 상승하였으나 상승정도는 더 낮았다.

시판후 후향적 조사에서, 37명의 조직이식 환자를 포함한 40명의 성인 면역억제 환자가 이 약과 시클로스포린을 1일에서 최대 290일간(중간값 17.5일) 병용투여한 것으로 나타났다. 병용투여중 또는 14일 추적 기간동안, 14명(35%)의 환자가 정상상한치의 5배 이상 또는 기저치의 3배 이상의 아미노전달효소의 상승을 나타내었다. 이 중 5명은 병용투여와 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 생각되었다. 1명은 빌리루빈치가 상승하였고 병용투여와 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 생각되었다. 간독성이나 중대한 간 이상반응의 임상적 증거를 보인 환자는 없었다. 4명의 환자는 간 효소의 임상검사치 이상으로 인하여 투여를 중단하였다. 이 중 2명의 경우, 다른 원인 뿐만 아니라, 이 약 또는 시클로스포린과 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 생각되었다.

전향적 침입성 아스페르질루스증 및 동정적 사용 시험에서, 6명의 성인 환자가 이 약 (50 mg/day)과 시클로스포린을 2일 에서 56일간 투여받았다. 이 환자 중 간 효소의 상승을 보인 환자는 없었다.

이와 같은 자료로 볼 때, 환자에 대한 유익성이 위험성을 상회하는 경우에 한하여 이 약과 시클로스포린을 병용투여 한다. 병용투여 중 간기능 검사에서 이상반응이 나타난 환자는 주의해서 관찰해야 하며, 치료를 계속하는 것에 대하여 유익성/위험성 평가를 해야 한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

약물 과민반응의 병력이 있는 환자

4. 이상반응

이 약에 대한 과민반응이 보고되었다('경고' 참조)

임상시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 실시되므로 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 사용 환경 하에서 관찰된 비율을 반영할 수 없다. 임상시험에서의 이상반응 정보는 약물과 연관된 것으로 나타난 이상반응을 확인하고 발생률을 예측하는 근거를 제공한다.

1,865명의 성인에게 이 약을 단회 또는 반복 투여하여 안전성을 평가하였다. 564명의

발열이 있는 호중구감소증 환자 (경험적 치료 시험); 4명의 만성 산재성 칸디다증 환자를 포함하여 382명의 칸디다혈증 및 복부내농양, 복막염 혹은 흉막내 감염환자; 297명의 식도 및 구강인두 칸디다증 환자와 228명의 침입성 아스페르질루스증 환자가 임상시험에 참여하였다. 394명의 환자는 제1상 연구에 참여하였다. 경험적 치료 시험에 참여한 환자는 조혈모세포 이식 또는 화학요법제를 투여 받은 환자였다. 칸디다감염이 있는 환자의 대부분은 병용 약물을 투여해야 하는 중증의 기저 질환(예, 혈액암 또는 다른 종양, 최근의 대수술, HIV)을 갖고 있었다. 비비교 아스페르질루스증시험에 참여한 환자들은 많은 경우에 여러 병용약물을 투여해야 하는 다른 중증의 질환(예, 골수이식, 말초기저세포 이식, 혈액암, 고형암 또는 조직 이식)을 갖고 있었다.

- 1) 경험적 치료: 무작위, 이중 맹검 경험적 치료 시험에서, 환자들은 이 약 50 mg/day(70 mg 초최량 투여후) 또는 암포테리신B(리포좀화)(3.0 mg/kg/day)를 투여받았다. 이 연구에서 임상적 혹은 임상검사상 간 이상반응은 인과관계에 상관없이, 이 약 및 암포테리신B(리포좀화) 투여군에서 각각 39% 및 45%의 환자에서 보고되었다. 또한 중대한 이상 반응으로서 이 약과 관련이 있을 가능성이 있는 과빌리루빈혈증이 보고되었다. 두 투약군중 하나에서 7.5% 이상의 빈도로 보고된 이상 반응은 다음과 같다.

표 2. 지속적 발열 및 호중구감소증 환자* 중 7.5% 이상의 빈도로 보고된 이상반응

이상반응	이 약† N=564 (%)	암포테리신B(리포좀화)‡ N=547 (%)
모든 기관에서의 총 이상반응	95.2	97.3
심장계	16.3	18.6
빈맥	7.4	9.3
위장관계	50.4	55.2
복통	8.5	10.8
설사	20.2	15.9
구역	11.3	19.9
구토	9.2	17.4
전신 및 투여부위	57.1	63.3
오한	22.5	30.9
점막염증	6.0	7.5
말초부종	10.6	12.4
발열	27.1	29.1
감염	44.9	42.0
폐렴	11.3	9.9
임상검사치	57.6	63.1
ALT 증가	18.1	20.1
AST 증가	14.2	17.4
결합빌리루빈 증가	5.1	9.1
혈액알부민 감소	7.4	7.5
혈액ALP 증가	14.5	22.9
혈액빌리루빈 증가	10.3	13.7
혈액크레아티닌 증가	3.4	11.3
혈당 증가	6.4	8.8
혈액마그네슘 감소	7.1	9.0
혈액칼륨 감소	15.2	22.5
혈액요소 증가	3.9	7.9
대사 및 영양계	21.3	24.1
저칼륨혈증	6.4	8.2
신경계	25.4	27.4

두통	10.5	12.1
호흡기계, 흉부 및 종격동	46.5	48.8
기침	10.6	10.2
호흡곤란	9.2	9.7
수포음	6.9	7.7
피부 및 피하조직	42.2	37.3
발진	16.0	13.5
혈관계	19.5	23.0
저혈압	6.4	9.5

모든 투약군은 한가지 이상의 이상반응을 경험하였다.

* 인과관계와 관계없음

† 환자에게 첫날 이 약 70 mg을 투여 후 유지용량으로 50 mg을 1일 1회 투여; 73명에서 1일 용량을 70 mg으로 증량하였다.

‡ 3.0 mg/kg/day; 74명에서 1일 용량을 5.0 mg/kg으로 증량하였다.

정맥주입과 관련된 이상반응(발열, 오한, 홍조, 저혈압, 고혈압, 빈맥, 호흡곤란, 빠른호흡, 발진 또는 투여 중이나 투여 후 1시간 이내에 발생하는 아나필락시스 반응과 같은 전신 반응으로 정의된다)를 보인 환자의 비율은 암포테리신B(리포솜화)를 투여한 군(51.6%)에 비하여 이 약 투여군(35.1%)에서 현저히 낮았다.

이 약과 암포테리신B(리포솜화)가 신기능에 미치는 영향을 평가하기 위해 기저치보다 혈청크레아티닌 수치가 2배 상승하거나 기저치가 정상범위 상한치(ULN)를 상회하는 경우에는 혈청크레아티닌 수치가 1 mg/dL 이상 상승하는 것을 신독성으로 정의하였다. 기저 크레아티닌청소율이 30 mL/min을 초과하는 환자에서 신독성 발생빈도는 암포테리신B(리포솜화)를 투여한 군(11.5%)에 비하여 이 약 투여군(2.6%)에서 현저히 낮았다. 인과관계와 상관없이 임상적 신장 사고는 이 약(75/564, 13.3%)과 암포테리신B(리포솜화)(85/547, 15.5%)에서 유사하였다.

2) 칸디다혈증 및 기타 칸디다 감염증: 무작위, 이중 맹검, 침입성 칸디다증 연구에서 이 약 50 mg/day(70 mg 초회량 투여후) 또는 암포테리신B 0.6내지 1.0 mg/kg/day를 투여한 환자들 중 10% 이상의 빈도로 보고된 이상 반응은 다음과 같다.

표 3. 칸디다혈증 또는 기타 칸디다감염증 환자* 중 10% 이상의 빈도로 보고된 이상반응 †

이상반응	이 약 50 mg ‡ N=114 (%)	암포테리신B N=125(%)
모든 기관에서의 총 이상반응	95.6	99.2
혈액 림프계	14.9	12.8
빈혈	10.5	8.8
심장계	26.3	33.6
빈맥	7.9	12.0
위장관계	49.1	52.8
설사	14.0	10.4
구역	8.8	16.8
구토	16.7	16.0
전신 및 투여부위	46.5	63.2
오한	8.8	29.6
말초부종	10.5	12.0
발열	13.2	32.8
감염	48.2	53.6

폐렴	4.4	10.4
패혈성쇼크	10.5	8.8
임상검사치	66.7	81.6
ALT 증가	15.8	15.2
AST 증가	15.8	14.4
결합 빌리루빈 증가	7.9	13.6
혈액ALP 증가	21.1	32.0
혈액빌리루빈 증가	13.2	16.8
혈액크레아티닌 증가	11.4	28.0
혈액칼륨 감소	22.8	32.0
혈액요소 증가	8.8	23.2
헤마토크리트 감소	13.2	18.4
헤모글로빈 감소	18.4	23.2
적혈구노양성	9.6	10.4
호흡기계, 흉부 및 종격동	39.5	53.6
흉막유출	8.8	14.4
호흡부전	10.5	12.0
빠른호흡	0.9	11.2
피부 및 피하조직	25.4	28.0
발진	3.5	10.4
혈관계	24.6	37.6
저혈압	9.6	16.0

모든 투약군은 한가지 이상의 이상반응을 경험하였다.

* 복부내농양, 복막염 및 흉막내감염

† 인과관계와 관계없음

‡ 환자에게 첫날 이 약 70 mg을 투여 후 유지용량으로 50 mg을 1일 1회 투여

주입과 관련된 이상반응(발열, 오한, 흉조, 저혈압, 고혈압, 빈맥, 호흡곤란, 빠른호흡, 발진 또는 투여 중이나 투여 후 1시간 이내에 발생하는 아나필락시스 반응과 같은 전신 반응으로 정의된다)을 경험한 환자 비율은 이 약 투여군(20.2%)이 암포테리신B투여군(48.8%)에 비해 현저히 낮았다.

이 약과 암포테리신B의 신기능에 미치는 영향을 평가하기 위해 기저치보다 혈청크레아티닌 수치가 2배 상승하거나 기저치가 정상범위상한치(ULN)보다 상회하는 경우에는 혈청크레아티닌 수치가 1 mg/dL 이상 상승하는 것을 신독성으로 정의하였다. 기저 크레아티닌 청소율이 30 mL/min을 초과하는 환자군에서 신독성의 발생 빈도는 암포테리신B군에 비하여 이 약 투여군에서 유의하게 낮았다.

다른 무작위, 이중 맹검, 침입성 칸디다증 연구에서 환자들은 이 약 (초회량으로 70 mg 투여 후) 50 mg/day 또는 이 약 150 mg/day을 투여 받았다. 이상반응을 경험한 환자들의 비율은 두 치료군에서 비슷했다; 하지만 이 연구는 드물거나 예상치 못한 이상반응을 감지할 만큼 대규모 연구가 아니었다. 각 치료군에서 5% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 4와 같다.

표 4. 칸디다혈증 또는 기타 칸디다감염증 환자* 중 적어도 한 치료군에서 5% 이상의 빈도로 보고된 이상반응 †

이상반응	이 약 50 mg ‡ N=104 (%)	이 약 150 mg N =100 (%)
모든 기관에서의 총 이상반응	83	83
감염	44	43

패혈성쇼크	13	14
폐렴	5	7
패혈증	5	7
전신 및 투여부위	33	27
발열	6	6
위장관계	30	33
구토	11	6
설사	6	7
구역	5	7
임상검사치	28	35
ALP 증가	12	9
AST 증가	6	9
혈액칼륨 감소	6	8
ALT 증가	4	7
호흡기계, 흉부 및 종격동	23	26
호흡부전	6	2
혈관계	19	18
저혈압	7	3
고혈압	5	6
피부 및 피하조직	15	15
욕창	3	5

모든 투약군은 한가지 이상의 이상반응을 경험하였다.

* 복부내농양, 복막염 및 흉막내감염

† 인과관계와 관계없음

‡ 환자에게 첫날 이 약 70 mg을 투여 후 유지용량으로 50 mg을 1일 1회 투여

- 3) 식도 및 구강인두 칸디다증: 식도 및 구강인두 칸디다증 환자 중 10% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 다음과 같다.

표 5. 식도 및 구강인두 칸디다증 환자 중 10% 이상의 빈도로 보고된 이상반응 *

이상반응	이 약 50 mg † N=83 (%)	플루코나졸 IV 200 mg † N=94 (%)
모든 기관에서의 총 이상반응	90.4	92.6
위장관계	57.8	50.0
설사	26.5	18.1
구역	14.5	14.9
전신 및 투여부위	31.3	36.2
발열	20.5	21.3
임상검사치	53.0	60.6
ALT 증가	12.0	17.0
AST 증가	13.3	19.1
혈액 ALP 증가	13.3	17.0
헤마토크리트 감소	18.1	16.0
헤모글로빈 감소	20.5	16.0
백혈구 감소	12.0	19.1
신경계	18.1	17.0
두통	14.5	8.5
혈관계	19.3	14.9

정맥염	18.1	10.6
-----	------	------

모든 투약군은 한가지 이상의 이상반응을 경험하였다.

* 인과관계와 관계없음

† 제3상 대조임상시험

- 4) 침입성 아스페르질루스증: 공개, 아스페르질루스증 비비교 단독 임상시험에서 69명의 성인 환자가 이 약을 투여 받았으며 (첫날 초회량을 70 mg 투여 후 1일 50 mg 투여), 이 약을 투여한 환자들 중 12.5% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 다음과 같다: 혈액ALP 증가(21.7%), 저혈압(20.3%), 호흡부전(20.3%), 발열(17.4%), 설사(14.5%), 구역 (14.5%), 두통(14.5%), 발진(13.0%), 아스페르질루스증(13.0%), ALT 증가(13.0%), AST 증가(13.0%), blood 빌리루빈 증가(13.0%), blood 칼륨 감소(13.0%)

또한, 이 환자들에서 드물게 폐부종, ARDS(급성호흡곤란증후군), 방사선검사상 침윤이 보고되었다.

- 5) 소아에서의 임상시험

총 171명의 소아 환자에서 이 약을 단회 또는 반복투여시의 전반적인 안전성이 평가되었다: 3개월 이상의 소아 153명 중 발열성 호중구감소증 환자 104명, 침입성 칸디다증 및/또는 복부내 농양, 복막염 및 흉막내 감염 환자 38명, 식도 칸디다증 환자 1명과 침입성 아스페르질루스증 환자 10명이었다. 소아 환자에서의 이 약의 전반적인 임상적 안전성 프로파일은 성인에서와 유사하였다. 임상시험에서 7.5% 이상 보고된 이상반응은 다음과 같다.

이 약을 투여한 환자 1명(0.6%)과 암포테리신B(리포솜화)를 투여한 환자 3명(11.5%)에서 약물과 관련된 중대한 이상반응이 나타났다. 이 약 투여군에서 2명(1.2%), 암포테리신B(리포솜화) 투여군에서 3명(11.5%)이 약물관련 이상반응으로 시험을 중단하였다. 주입관련 이상반응(발열, 오한, 홍조, 저혈압, 고혈압, 빈맥, 호흡곤란, 빠른호흡, 발진 또는 투여 중이나 투여 후 1시간 이내에 발생하는 아나필락시스 반응과 같은 전신 반응으로 정의된다.)을 경험한 환자의 비율은 이 약 투여군에서 21.6%, 암포테리신B(리포솜화) 투여군에서 34.6%였다.

표 6. 0~17세의 소아 환자에서 7.5% 이상의 빈도로 보고된 이상반응 *

이상반응	비비교임상시험	경험적 치료의 대조군비교임상시험	
	이 약 모든 용량 N=115(%)	칸시다스 50 mg/m ² † N=56(%)	암포테리신B(리포솜화) 3 mg/kg N=26(%)
모든 기관에서의 총 이상반응	94.8	96.4	88.5
혈액 림프계	10.4	1.8	15.4
빈혈	1.7	0.0	7.7
심장계	17.4	12.5	19.2
빈맥	3.5	10.7	19.2
위장관계	41.7	41.1	34.6
복통	7.0	3.6	11.5
설사	17.4	7.1	15.4
구역	3.5	3.6	7.7
구토	7.8	10.7	11.5
전신 및 투여부위	47.0	58.9	42.3
오한	10.4	12.5	7.7

부종	2.6	3.6	7.7
점막염증	10.4	3.6	3.8
발열	28.7	30.4	23.1
면역계	7.0	7.1	11.5
이식편대숙주반응(Graft Versus Host Disease)	0.9	3.6	7.7
감염	40.0	30.4	34.6
중심정맥관 감염(Central line infection)	0.9	8.9	0.0
임상검사치	54.8	41.1	50.0
ALT 증가	13.9	5.4	11.5
AST 증가	16.5	1.8	11.5
혈액칼륨 감소	18.3	8.9	26.9
혈액칼륨 증가	2.6	0.0	7.7
총단백 감소	0.0	0.0	7.7
대사 및 영양계	21.7	10.7	23.1
저칼륨혈증	7.8	5.4	3.8
근골격계 및 결합조직	11.3	14.3	11.5
요통(Back pain)	3.5	0.0	7.7
신경계	13.0	16.1	7.7
두통	5.2	8.9	3.8
호흡기, 흉부 및 종격동	42.6	32.1	26.9
기침	6.1	8.9	7.7
호흡곤란	7.8	0.0	3.8
피부 및 피하조직	33.0	41.1	38.5
홍반	3.5	8.9	0.0
가려움	7.0	5.4	7.7
발진	6.1	23.2	7.7
혈관계	24.3	21.4	19.2
고혈압	9.6	8.9	3.8
저혈압	12.2	8.9	7.7

모든 투약군은 한가지 이상의 이상반응을 경험하였다.

* 인과관계와 관계없음

† 첫날 70 mg/m² 투여 후 유지용량으로 50 mg/m² 투여

6) 시판후 조사에서 보고된 이상반응

다음은 시판후 조사를 통해 추가로 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.

- (1) 위장관계 : 체장염
- (2) 간담도계 : 간괴사
- (3) 피부 및 피하조직 : 다형홍반, 독성표피괴사용해, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 피부탈락
- (4) 신장 및 비뇨기계 : 임상적으로 유의한 신기능장애
- (5) 전신 및 투여부위 : 종창 및 말초 부종
- (6) 임상검사치 이상 : 감마-글루타밀전이효소치 증가

7) 국내 시판후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 668명을 대상으로 실시한 시판후조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 47.6%(318례/668례)로 보고되었고, 이 중 약과의 인과관계가 있는 것으로 보고된 것은 6.1%(41례/668례)이었고 이를 신체기관별로 분류하면 다음과 같다.

- (1) 전신 : 발열 0.4% (3례/668례), 약물발열 0.1% (1례/668례)
- (2) 소화기계 : 설사 0.3% (2례/668례), 구역 0.3% (2례/668례), 구토 0.1% (1례/668례), 간기능 저하 0.1% (1례/668례), 황달 0.1% (1례/668례)
- (3) 정신신경계 : 발작 0.3% (2례/668례), 떨림 0.1% (1례/668례), 경련중첩증 0.1% (1례/668례)
- (4) 피부 및 부속기관 : 피부발진 0.9% (6례/668례), 가려움 0.1% (1례/668례)
- (5) 심혈관계 : 고혈압 0.1% (1례/668례), 심실성빈맥 0.1% (1례/668례), 저혈압 0.1% (1례/668례)
- (6) 대사/영양/면역계 : 면역저하 0.1% (1례/668례)
- (7) 임상검사 : 총 빌리루빈 상승 0.7% (5례/668례), AST/ALT 상승 0.6% (4례/668례), 크레아티닌 상승 0.1% (1례/668례), AST 상승 0.4% (3례/668례), ALT 상승 0.4% (3례/668례), LFT 상승 0.4% (3례/668례), 혈소판감소증 0.3% (2례/668례), ALP 상승 0.7% (5례/668례), 간효소상승 0.3% (2례/668례), 저칼륨증 0.1% (1례/668례), 백혈구감소증 0.1% (1례/668례), 호중구감소증 0.1% (1례/668례)

이 중 약과의 인과관계가 있는 것으로 보고된 예상하지 못한 약물이상반응은 발작 2례, 떨림, 경련중첩증, 심실성빈맥, 면역저하로 각 1례씩 보고되었다.

이 중 중대한 이상반응은 발작 2례, 설사, 총 빌리루빈 상승, AST/ALT상승, 심실성빈맥, 고혈압, 저칼륨증, 경련중첩증, LTF상승, 떨림, 면역저하로 각 1례씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약의 유지용량으로 50 mg 1일 1회 투여시 임상적으로 반응하지 않는 침입성 아스페르질루스증 성인 환자에 대한 유지용량 70 mg 1일 1회 투여요법의 유효성은 알려져 있지 않다. 소수의 안전성 자료에 의하면 유지용량을 70 mg 1일 1회 투여로 증가시키는 경우의 내약성은 우수하였다. 칸디다혈증 및 기타 칸디다 감염증을 가진 성인 환자 100명에서 1일 1회 150 mg 용량의 안전성과 유효성 (1 ~ 51 일간, 중앙값 14일)은 연구되었다. 이 용량에서 이 약의 유효성은 1일 1회 50 mg 투여시의 유효성보다 유의하게 우수한 정도는 아니었다. 이 약의 다른 적응증에 대한 성인 환자에서 1일 1회 50 mg보다 고용량 투여시의 유효성은 알려져 있지 않다.
이 약을 4주 이상 투여하는 것에 대한 성인과 소아환자에서의 안전성 정보는 제한적이나, 현재까지의 자료에 의하면 이 약을 장기간 사용하는 경우 내약성은 우수하였다(성인에서 최대 162일간 투여, 소아에서 최대 87일간 투여).
- 2) 간에 대한 영향: 이 약을 투여한 건강한 자원자와 성인 및 소아환자의 간기능 검사에서 임상검사치 이상이 보고된 바 있다. 이 약 이외의 여러 약을 병용해야 하는 중증의 기저 질환을 가진 일부 성인 및 소아환자에서 임상적으로 유의한 간기능장애, 간염 및 간부전의 개별적인 사례들이 보고된 바 있으나, 이 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다. 이 약 투여 중 간기능 검사에서 이상이 나타난 환자는 간기능의 악화 여부를 주의해서 관찰해야 하며, 이 약으로 치료를 계속하였을 때의 유익성/위험성에 대해 평가해야 한다.
- 3) 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자는 용량을 조절하지 않아도 된다. 이 약은 투석되지 않으므로 혈액투석 후에 추가투여가 요구되지 않는다.

6. 상호작용

- 1) *In vitro* 시험결과 이 약은 CYP-450 효소계를 저해하지 않는다는 것을 보여주었다.

임상시험에서 이 약은 다른 약의 CYP3A4 대사를 유도하지 않았다. 이 약은 P-당단백(P-glycoprotein)과 결합하지 않으며 CYP-450의 약한 기질이다.

- 2) 건강한 성인 자원자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약의 약동학은 이트라코나졸, 암포테리신B, 미코페놀레이트, 넬피나비르, 또는 타크로리무스에 의해 변화되지 않았으며, 이 약은 이트라코나졸, 암포테리신B와 미코페놀레이트 활성대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
- 3) 이 약 70 mg을 1일1회 10일간 투여한 건강한 성인 피험자에게 10일째에 타크로리무스를 투여했을 때(12시간 간격으로 0.1 mg/kg씩 2회 투여), 타크로리무스 단독투여시보다 타크로리무스의 혈중 AUC₀₋₁₂를 약 20%, 최고혈중농도(C_{max})를 약 16%, 12시간 후 혈중농도(C_{12hr})를 약 26% 감소시켰다. 이 약과 타크로리무스를 병용투여시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하여 적절한 용량조절을 해야 한다.
- 4) 성인에서 실시한 두 건의 임상시험에서 시클로스포린(4 mg/kg 단회투여 또는 3 mg/kg씩 2회투여) 이 약의 AUC를 약 35% 증가시켰으나 이 약이 시클로스포린의 혈중농도를 증가시키지는 않았다. 이 약과 시클로스포린을 병용투여시 간효소 ALT와 AST치가 일시적으로 상승하였다(경고항 참고).
- 5) 건강한 자원자를 대상으로 한 리팜피신 과의 약물 상호작용에 대한 연구에서 이 약의 최저농도가 30% 감소하였다. 리팜피신을 복용하는 환자는 이 약의 용량을 1일 70 mg으로 투여해야 한다. 또한, 약동학 자료의 회귀분석 결과 이 약을 다른 약물대사 유도제(에파비렌즈, 네비라핀, 페니토인, 덱사메타손, 또는 카르바마제핀)와 병용투여시 이 약 혈중농도가 임상적으로 유의하게 감소할 수 있다는 것으로 나타났다. 이 약 대사에서 어떤 약물대사계가 유도되는지는 알려져 있지 않다. 이 약과 에파비렌즈, 네비라핀, 페니토인, 덱사메타손, 카르바마제핀 같은 약물대사유도제를 병용투여할 경우에는 이 약의 용량을 1일 70 mg으로 투여하는 것을 고려하여야 한다.
- 6) 소아 환자에 대한 약동학 자료의 회귀 분석 결과에서 이 약과 덱사메타손의 병용시 이 약의 정상상태 최저(trough) 농도가 임상적으로 유의한 감소를 나타낼 수도 있음이 시사되었다. 이것은 소아 환자는 약물대사유도제와 병용시 성인에서 보여진 것과 같은 유사한 감소를 나타낼 수 있음을 나타낸다. 이 약이 소아 환자에서 리팜피신, 에파비렌즈, 네비라핀, 페니토인, 덱사메타손 또는 카르바마제핀과 같은 약물대사유도제와 병용시 1일 용량으로 이 약 70 mg/m² (실제 양이 1일 70 mg을 넘지 않음)이 고려되어야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

이 약은 랫트와 토끼에게 투여시 두개골 및 몸통의 골화부전과 경늑 발생빈도 증가 등의 태자독성을 나타내었다.

토끼에서는 거골/종골의 골화부전의 빈도가 증가하였으며, 랫트와 토끼의 골재흡수를 증가시켰고 랫트의 착상을 감소시켰다. 이러한 결과는 인체에 70 mg 용량으로 투여했을 때와 비슷한 노출 용량에서 얻어진 결과이다. 이 약은 랫트와 토끼에서 태반을 통과하여 임신한 동물에게 투여시 태자의 혈장에서 이 약이 검출되었다. 임신한 여성에게 이 약을 투여한 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 임부에 대한 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회할 경우에만 투여한다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약은 랫트에서 유즙으로 분비된다. 사람의 모유로 이행하는지는 알려져 있지 않으나, 많은 약물이 모유로 이행되므로 이 약을 투여받는 수유부는 수유를 피한다.

8. 소아에 대한 투여

- 1) 3개월에서 17세 사이의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 성인에서의 적절하고 잘 조절된 시험, 소아 환자에서의 약동학 결과 및 모든 적응증에 대한 3개월에서 17세의 소아 환자에서 실시된 전향적인 시험에서의 추가적인 자료를 근거로 뒷받침되었다.
- 2) 신생아 및 3개월 이하의 영아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 전향적인 임상시험으로

적절히 연구되지 않았다

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 충분한 수의 65세 이상 고령자가 포함되지 않아 고령자가 이 약에 대해 다르게 반응하는지는 알 수 없다. 임상시험에 참여한 고령자수가 통계적 분석을 실시하기에는 충분하지 않으나, 이 약의 안전성 및 유효성은 이들 고령 환자와 젊은 환자 사이에 차이를 보이지 않았다. 건강한 노인 남성과 여성(65세 이상)의 카스포핀진 혈장농도가 젊고 건강한 남성에게 비해 약간 상승하였다(AUC로서 약 28%). 칸디다혈증 또는 기타 칸디다감염(복부내농양, 복막염, 또는 흉막내 감염) 환자 중 고령환자에서도 이와 유사한 영향이 관찰되었다. 고령자에게 용량을 조절할 필요는 없으나, 일부 고령 환자에서 이 약에 대한 감수성이 증가되었다는 것을 간과해서는 안된다.

10. 과량투여시의 처치

임상시험에서 사용된 최대용량은 210 mg으로 6명의 건강한 성인 자원자에게 단회 투여되었을 때 일반적으로 내약성이 우수하였다. 또한 15명의 건강한 성인 자원자에게 21일간 100 mg을 투여하였을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다. 이 약은 투석에 의해 제거되지 않는다. 랫트에서 최소치사량은 50mg/kg으로 체표면적으로 환산하였을 때 이 약의 권장 1일 투여량의 10배에 해당한다.

11. 보관 및 저장상의 주의사항

1) 용해액

이 약의 용해액은 희석주입액을 조제하기 전에 25℃ 이하에서 24시간까지 보관할 수 있다.

2) 희석주입액

이 약의 최종 주입액은 정맥주사용 플라스틱용기 또는 유리용기에 담아서 25℃ 이하에서 24시간, 냉장보관(2~8℃)시 48시간 동안 보관할 수 있다.

12. 기타

1) 발암성 : 이 약의 발암성 동물실험은 수행되지 않았다.

2) 변이원성 : 이 약은 미생물(Ames test) 및 포유류세포(V79 Chinese hamster lung fibroblasts)의 변이원성 시험, 랫트 간세포의 알카린 추출분석(alkaline elution/rat hepatocyte DNA strand break test), CHO 세포(chinese hamster ovary cell)의 체외 염색체 이상분석과 같은 체외실험 결과 변이원성 및 유전독성을 나타내지 않았다. 이 약은 마우스 골수 염색체시험에서 12.5mg/kg(체표면적당 용량으로 환산시 사람에게 1 mg/kg을 투여한 용량)까지 정맥투여했을 때 유전독성을 나타내지 않았다.

3) 생식독성 : 이 약을 랫트에게 5 mg/kg까지 정맥투여했을 때 생식능에 영향을 미치지 않았다. 5 mg/kg의 노출정도는 사람에게 70 mg 용량으로 투여했을 때와 비슷하였다.

저장방법

밀봉용기, 냉장보관(2~8℃)

수입자

한국엠에스디(유)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2017년 9월 07일