

아니둘라핀진·과당혼합물 단일제 (주사제)
(Anidulafungin · C₆H₁₂O₆)

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- (1) 본 제에 과민증이 있는 환자
- (2) 에치노칸딘(echinocandin) 계열의 약제(예: 카스포핀진)에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

1) 아나필락시스 반응

이 약 사용 시 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응이 보고되었습니다. 만약 이러한 반응이 나타나면, 이 약을 중단하고 적절한 치료를 해야 합니다.

2) 주입 관련 반응

발진, 두드러기, 홍조, 가려움, 호흡곤란, 기관지연축, 저혈압과 같은 주입 관련 이상반응이 보고되었습니다. 주입 관련 이상반응은 이 약의 주입속도가 1.1 mg/min을 초과하지 않는 경우에 많지 않았습니다.

3) 간에 대한 영향

이 약을 투여 받은 건강한 피험자와 환자들에게서 실험실적 간기능 검사 결과의 이상이 관찰되었습니다. 이 약과 함께 다른 약물을 병용투여 중이던 중증 기저 질환이 있는 일부 환자에게서, 임상적으로 유의한 간기능 이상이 나타났습니다. 유의한 간기능 이상, 간염, 또는 간부전의 사례가 각기 따로 보고되었으나 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았습니다. 이 약의 투여 도중 간기능 검사 결과 이상 소견을 보인 환자들에 대해서는, 간기능 악화의 증거를 관찰하여 이 약의 투여를 지속하는 데 대한 위험/이익 관계를 평가하여야 합니다.

3. 이상반응

발진, 두드러기, 홍조, 가려움, 기관지연축, 호흡곤란, 저혈압과 같은 히스타민 매개 증상이 보고되었습니다.

아나필락시스 쇼크 및 아나필락시스 반응이 보고되었습니다.

임상시험 대상환자 672명과 제1상 시험의 257명을 포함한 929명의 환자를 대상으로 이 약의 정맥 투여에 대한 안전성을 평가하였습니다. 총 663명의 환자가 이 약 50 또는 100 mg을 매일 유지용

량으로 투여받았으며 총 481명이 14일 이상 이 약을 투여 받았습니다.

세 가지 시험(한 개의 플루코나졸과의 대조 시험, 두 개의 비대조 시험)에서, 칸디다혈증 및 기타 칸디다 감염 환자를 대상으로 이 약 100 mg의 유효성을 평가하였습니다. 아래 표는 칸디다 혈증에 대한 대조 임상시험에서 이 약 또는 플루코나졸을 투여받은 환자의 2% 이상에게서 나타난 치료 관련 이상반응을 나타낸 것입니다.

표. 칸디다혈증 및 기타 칸디다감염에 대한 대조 임상시험에서 아니들라펜진 또는 플루코나졸을 투여받은 환자의 2% 이상에게서 나타난 치료 관련 이상반응

	아니들라펜진 100 mg N=131	플루코나졸 400 mg N=125
	N(%)	N(%)
최소 1가지 이상의 치료 관련 이상반응을 나타낸 환자수	32(24.4)	33(26.4)
위장관계		
설사	4(3.1)	2(1.6)
실험실적 검사이상		
ALT (alanine aminotransferase) 증가	3(2.3)	4(3.2)
AST (aspartate aminotransferase) 증가	1(0.8)	3(2.4)
ALP (alkaline phosphatase) 증가	2(1.5)	5(4.0)
간효소 증가	2(1.5)	9(7.2)
대사 및 영양		
저칼륨혈증	4(3.1)	3(2.4)
혈관계		
심부 정맥 혈전증 (deep vein thrombosis)	1(0.8)	3(2.4)

* 치료 관련 이상반응이란 임상시험 연구자에 의해 결정되는 것으로 시험 요법과 관련 가능성 있는 이상반응으로 정의합니다.

다음은 임상시험 대상 환자 중 2% 미만의 칸디다혈증 또는 기타 칸디다 감염 환자 및 1% 미만의 식도칸디다증 환자에게서 나타난 이상반응에 대하여 이 약물과 조금이라도 관련이 있을 것으로 판단되는 것들을 열거한 것입니다.

- 혈액 및 림프: 혈액응고, 혈소판감소증
- 심장: 심방세동, 우측각차단, 동부정맥, 심실주기외수축
- 눈: 통증, 시야 흐림, 시력장애

- 위장관계: 상복부 통증, 변비, 달리 분류되지 않는 설사, 소화불량, 분변실금, 오심, 구토
- 전신 및 주사부위: 주입관련반응, 말초부종, 오한
- 간담도계: 달리 분류되지 않는 간기능검사 이상, 담즙을체, 간괴사
- 감염: 칸디다증, 클로스트리디움 감염, 진균혈증, 구강 칸디다증
- 기타: 혈중 아밀라제 증가, 빌리루빈 증가, CPK (creatine phosphokinase) 증가, 크레아티닌 증가, QT연장, γ -glutamyltransferase 증가, 심전도 초기 이행, 리파제 증가, 혈중 마그네슘 감소, 혈소판 수 증가 또는 감소, 혈중 칼륨 감소, PT (prothrombin time) 연장, 혈중 요소 증가
- 대사 및 영양계: 고칼슘혈증, 고혈당증, 고칼륨혈증, 고나트륨혈증, 저마그네슘혈증
- 근골격계 및 관절조직: 배통
- 신경계: 경련, 현기증, 두통
- 호흡기 및 흉부: 기침
- 피부 및 피하조직: 혈관신경부종, 홍반, 가려움, 전신가려움, 발한, 두드러기, 달리 분류되지 않는 두드러기
- 혈관계: 홍조, 안면홍조, 고혈압, 저혈압, 표재성 혈전성 정맥염

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 8년 동안 244명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 57.79%(141/244명, 총 185건)로 보고되었다.

중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 41.80%(102/244명, 총 112건)로 폐혈증 18.44%(45/244명, 45건), 폐렴 3.28%(8/244명, 8건), 다발기관부전 2.87%(7/244명, 7건), 심장정지 1.23%(3/244명, 4건), 급성신부전, 악성신생물, 위암종, 호흡부전 각 1.23%(3/244명, 3건), 간신생물, 간실조, 산증, 심내막염, 심부전, 직장암종, 칸디다증 각 0.82%(2/244명, 2건), 간경변, 간성흔수, 난소암종, 뇌저산소증, 담관염, 림프구증가증, 만성폐쇄성기도질환, 백혈병, 복막염, 세균감염, 쇼크, 수막뇌염, 심근경색증, 심실성빈맥, 심실세동, 악성위장관신생물, 위장관출혈, 체장암, 폐부종, 폐암종, 호흡곤란증후군, 호흡정지 각 0.41%(1/244명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상약물반응은 없었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 50.41%(123/244명, 144건)로 보고되었으며, 폐혈증 18.85%(46/244명, 46건), 폐렴 3.69%(9/244명, 9건), 다발기관부전 2.87%(7/244명, 7건), 열 2.46%(6/244명, 6건), 심장정지 1.23%(3/244명, 4건), 급성신부전, 섬망, 악성신생물, 위암종, 흑색변 각 1.23%(3/244명, 3건), 간신생물, 망막염, 부신기능부전, 불면증, 산증, 세균감염, 심내막염, 심부전, 위장관출혈, 직장암종, 효과없는약 각 0.82%(2/244명, 2건), 간경변, 간성흔수, 감염악화, 곰팡이감염, 난소암종, 농양, 뇌저산소증, 담관염, 대장염, 림프구증가증, 만성폐쇄성기도질환, 명시안된헤르페스, 백혈병, 복막염, 복통, 쇼크, 수막뇌염, 심근경색증, 심실성빈맥, 심실세동, 악성위장관신생물, 악성신생물, 요로감염, 욕창궤양, 우울증, 위막성대장염, 장폐쇄, 질소혈증, 척추관협착, 출혈성위궤양, 체장암, 투약오류,

폐부종, 폐암종, 피부감염, 호흡정지 각 0.41%(1/244명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상약물반응은 1.64%(4/244명, 4건)로, 효과없는 약 0.82%(2/244명, 2건), 열, 투약오류 각 0.41%(1/244명, 1건)이었다.

※ 재심사 유해사례 분석평가 결과

이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료(1989~2014.8.)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것은 없었다.

4. 일반적 주의

운전 또는 기계조작 능력에 대한 영향에 대해 연구된 바 없습니다.

5. 상호작용

In-vitro 및 *In-vivo*의 전임상 시험과 임상 시험에서, 이 약은 CYP 동종효소에 대하여 임상적으로 관련 있는 기질, 유도제, 또는 저해제로 작용하지 않는 것으로 밝혀졌습니다. 성인만을 대상으로 한 약물상호작용 시험에서, 이 약의 신장 청소율은 매우 낮았습니다(< 1 %). 매우 적은 병용약물과의 상호작용이 있을 것으로 추측됩니다.

In-vitro 시험에서, 이 약은 사람의 CYP 또는 사람에서 분리한 간세포에 의해 대사되지 않으며, 임상적으로 사용되는 농도에서 사람의 CYP동종효소(1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A)의 활성을 유의하게 저해하지 않는 것으로 나타났습니다.

이 약과 병용 투여되기 쉬운 다음 약물들에서는 임상적으로 유의한 약물간 상호작용이 관찰되지 않았습니다.

사이클로스포린(CYP3A4 기질): 이 약 200 mg을 시작으로 1일 100 mg을 유지용량으로 투여하거나, 이와 동일한 요법과 함께 1일 2회 사이클로스포린 1.25 mg/kg을 경구 투여한 12명의 건강한 성인 피험자를 대상으로 한 임상시험에서, 사이클로스포린에 의한 이 약의 항정상태 최대혈장농도(C_{max})는 유의한 변화를 나타내지 않았습니다. 그러나 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 22 % 증가되었습니다. *In-vitro* 시험에서는 이 약이 사이클로스포린의 대사에 아무런 영향을 끼치지 않는 것으로 나타났습니다. 이 시험에서 관찰된 이상반응들은 이 약을 단독으로 투여한 다른 시험들에서 관찰된 것들과 일치하였습니다. 즉, 이 약과 사이클로스포린을 병용 투여할 경우 어느 약물도 용량 조절은 필요하지 않습니다.

보리코나졸(CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 저해제 및 기질): 17명의 건강한 피험자를 대상으로

이 약 200 mg을 시작용량으로 하고 1일 100 mg을 유지용량으로 투여한 경우와, 보리코나졸 400 mg을 첫날 2회 투여 받은 데 이어 200 mg을 1일 2회 경구 투여한 경우, 그리고 두 약물 요법을 병용 투여한 세 가지 시험에서, 이 약과 보리코나졸의 최대혈장농도 (C_{max})와 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 병용 투여에 의해 유의하게 변화되지 않았습니다. 즉, 이 약과 보리코나졸을 병용 투여할 경우 어느 약물도 용량 조절은 필요하지 않습니다.

타크로리무스(CYP3A4 기질): 35명의 건강한 피험자를 대상으로 타크로리무스 5 mg을 단독으로 1회 투여한 경우, 이 약 200 mg을 시작으로 1일 100 mg을 유지용량으로 투여한 경우, 그리고 두 약물요법을 병용 투여한 세가지 시험에서, 이 약과 타크로리무스의 항정상태 최대혈장농도(C_{max})와 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 병용 투여에 의해 유의하게 변화되지 않았습니다. 즉, 이 약과 타크로리무스를 병용 투여할 경우 어느 약물도 용량 조절은 필요하지 않습니다.

리포조말 암포테리신 B :이 약 100 mg과 리포조말 암포테리신 B (최대5 mg/kg/day)를 1일 1회 병용 투여 받은 27명의 환자를 대상으로 이 약의 약물동태를 조사하였습니다. 분석 결과, 이 약의 약물동태는 리포조말 암포테리신 B를 투여 하지 않은 경우와 비교할 때, 리포조말 암포테리신 B와의 병용 투여에 의해 유의하게 변화되지 않은 것으로 나타났습니다. 즉, 이 약과 리포조말 암포테리신 B를 병용 투여할 경우 어느 약물도 용량 조절은 필요하지 않습니다.

리팜피신(강력한 CYP450 유도제): 1일 1회 이 약 50 mg 또는 75 mg 과 함께 리팜피신 (최대 600 mg/day)을 병용 투여한 27명의 환자를 대상으로 이 약의 약물동태를 조사하였습니다. 분석결과, 이 약의 약물동태는 리팜피신을 투여 하지 않은 경우와 비교할 때, 리팜피신과의 병용 투여에 의해 유의하게 변화하지 않은 것으로 나타났습니다. 즉, 이 약과 리팜피신을 병용 투여 할 경우 어느 약물도 용량 조절은 필요하지 않습니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

동물 시험에서 선택적 생식 독성은 관찰되지 않았습니다. 이 약의 사용과 관련하여 임신 여성에 대한 적절한 임상시험자료는 없습니다. 따라서 임신 기간 동안, 이 약은 모체에 대한 잠재 이익이 태아에 대한 잠재 위험을 상회하는 경우에만 사용되어야 합니다.

이 약은 동물 시험에서 유즙 중 분비가 관찰되었으나 사람의 유즙 중으로 분비 여부에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 수유를 지속/중지할 것인지, 혹은 수유기 동안 이 약을 이용한 치료를 지속/중지할 것인지에 관한 결정은 유아에 대한 수유의 이익과 모체에 대한 이 약의 이익을 상호 고려하여 이루어져야 합니다.

7. 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성 • 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

8. 과량투여 시의 처치

모든 과량투여의 경우와 마찬가지로, 필요에 따라 일반적인 지지요법을 이용하여야 합니다. 임상 시험 도중 부주의로 인하여 시작용량으로서 이 약 400 mg을 단회 투여한 경우 임상적 이상반응은 보고되지 않았습니다. 또한 10명의 건강한 피험자를 대상으로 시작용량으로써 이 약 260 mg을 투여하고 130 mg을 유지 용량으로 매일 투여한 경우, 투여량을 제한할만한 독성이 없이 양호한 내약성을 보였습니다. 10명 중 3명의 피험자에게 일시적인 무증상성 트랜스아미나제의 증가(3 x ULN) 가 관찰되었습니다.

이 약은 투석으로 제거되지 않습니다.

9. 적용상의 주의

이 약은 정해진 용법・용량 이외의 다른 약물이나 전해질과 혼합 또는 병행투여해서는 안됩니다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

10.1. 조제 전 바이알

조제 전 이 약의 바이알은 2°C-8°C에서 냉장 보관해야 합니다. 얼지 않도록 하십시오.

25°C 이하의 온도에서 96시간까지 보관한 후 다시 2°C-8°C에서 냉장 보관한 결과 안정하였습니다.

10.2. 멸균주사용수에 조제 된 용액 (Reconstituted solution)

멸균주사용수에 조제된 용액은 25°C 이하에서 24시간까지 보관 할 수 있습니다.

멸균주사용수에 조제된 용액에 대한 물리 화학적 안정성 실험 자료에 따라, 해당 용액은 25°C에서 보관 시 24시간 동안 안정하였습니다.

미생물학적 관점에서 볼 때, 무균상태에서 조제한 후, 조제된 용액은 25°C에서 보관 시 24시간 내에 사용할 수 있습니다.

10.3. 최종 주입용액 (Infusion solution)

이 약이 희석된 최종 주입용액은 25°C 이하에서 48시간까지 보관할 수 있으며, 냉동 보관할 경우 72시간까지 보관할 수 있습니다.

최종 주입용액에 대한 물리 화학적 안정성 실험 자료에 따라, 해당 용액은 25°C에서 보관 시 48시간 동안, 또는 냉동 보관 시 72시간 동안 안정하였습니다.

미생물학적 관점에서 볼 때, 무균상태에서 조제한 후, 최종 주입 용액은 25°C에서 보관 시 48시간 내에, 사용할 수 있습니다.

변경 대비표

기 허가사항	변경 사항	비고
<p>1. ~ 2. <생 략></p> <p>3. 이상반응 <생 략></p> <p>※ 국내 시판 후 조사결과</p> <p>국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 38명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 13.16%(5/38명, 총 6건)로 보고되었다.</p> <p>중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.89%(3/38명, 총 4건)로 급성신부전, 쇼크, 폐렴, 호흡기능부전 각 2.63%(1/38명, 1건)등이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었다.</p> <p>예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.89%(3/38명, 총 4건)로 보고되었으며, 급성신부전, 쇼크, 위막성대장염, 폐렴 각 2.63%(1/38명, 1건)등이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응은 없었다.</p>	<p>1. ~ 2. <기 허가사항과 동일></p> <p>3. 이상반응 <기 허가사항과 동일></p> <p>※ 국내 시판 후 조사결과</p> <p>국내에서 재심사를 위하여 8년 동안 244명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 57.79%(141/244명, 총 185건)로 보고되었다.</p> <p>중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 41.80%(102/244명, 총 112건)로 폐혈증 18.44%(45/244명, 45건), 폐렴 3.28%(8/244명, 8건), 다발기관부전 2.87%(7/244명, 7건), 심장정지 1.23%(3/244명, 4건), 급성신부전, 악성신생물, 위암종, 호흡부전 각 1.23%(3/244명, 3건), 간신생물, 간실조, 산증, 심내막염, 심부전, 직장암종, 칸디다증 각 0.82%(2/244명, 2건), 간경변, 간성흔수, 난소암종, 뇌저산소증, 담관염, 림프구증가증, 만성폐쇄성기도질환, 백혈병, 복막염, 세균감염, 쇼크, 수막뇌염, 심근경색증, 심실성빈맥, 심실세동, 악성위장관신생물, 위장관출혈, 췌장암, 폐부종, 폐암종, 호흡곤란증후군, 호흡정지 각 0.41%(1/244명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상약물반응은 없었다.</p> <p>예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 50.41%(123/244명, 144건)로 보고되었으며, 폐혈증 18.85%(46/244명, 46건), 폐렴 3.69%(9/244명, 9건), 다발기관부전 2.87%(7/244명, 7건), 열 2.46%(6/244명, 6건), 심장정지 1.23%(3/244명, 4건), 급성신부전, 섬망, 악성신생물, 위암종, 흑색변 각 1.23%(3/244명, 3건), 간신생물, 망막염, 부신기능부전, 불면증, 산증, 세균감염, 심내막염, 심부전, 위장관출혈, 직장암종, 효과없는약 각 0.82%(2/244명, 2건), 간경변, 간성흔수, 감염악화, 곰팡이감염, 난소암종, 농양, 뇌저산소증, 담관염, 대장염, 림프구증가증, 만성폐쇄성기도질환, 명시안된헤르페스, 백혈병, 복막염, 복통, 쇼크, 수막뇌염, 심근경색증, 심실성빈맥, 심실세동, 악성위장관신생물, 악성신생물, 요로감염, 육창궤양, 우울증, 위막성대장염, 장폐쇄, 질소혈증, 척추관협착, 출혈성위궤</p>	

	<p>양, 췌장암, 투약오류, 폐부종, 폐암종, 피부감염, 호흡정지 각 0.41%(1/244명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상약물반응은 1.64%(4/244명, 4건)로, 효과없는약 0.82%(2/244명, 2건), 열, 투약오류 각 0.41%(1/244명, 1건)이었다.</p>	
4. ~ 10.3. <생략>	4. ~ 10.3. <기 허가사항과 동일>	