

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 성분에 과민증의 병력이 있는 환자

2. 이상반응

임상시험은 광범위한 다양한 조건에서 수행되기 때문에 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발현율은 다른 약물의 임상시험에서의 이상반응 발현율과 직접 비교할 수 없으며 실제 임상에서 관찰되는 이상반응 발현율을 반영하지 않을 수 있다.

2개의 임상 시험에서 이 약을 투여받은 1,227명의 환자들 중 1,161명은 적어도 24주간 투여하였고, 780명은 48주간 투여하였다. 이 약과 대조군(vehicle)을 투여 받은 환자들의 1% 이상에서 투여 48주 이내에 보고된 이상반응을 표 1에 나타낸다.

표 1 : 최대 48주까지 투여 받은 환자들의 1% 이상에서 보고된 이상반응

이상반응, n(%)	이 약 N=1,227	대조군(Vehicle) N=413
내향성 발톱	28(2.3%)	3(0.7%)
적용부위 피부염	27(2.2%)	1(0.2%)
적용부위 잔물집	20(1.6%)	0(0.0%)
적용부위 통증	13(1.1%)	1(0.2%)

시판 후 경험

전신 장애 및 투여 부위 병태 : 적용 부위 홍반 및 박리

피부 및 피하 조직 장애 : 손발톱 탈락, 손발톱 변색

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 655명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.75%(18/655명, 총 31건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응은 보고되지 않았으며 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 0.76%(5/655명, 6건)
때때로(0.1~5% 미만)	피부 및 피하 조직 장애	소양증, 발진, 접촉 피부염, 피부 자극
	감염 및 기생충 감염	손발톱 주위염

국내 시판 후 이상사례(재심사 이상사례 포함) 보고자료(1989-2023.8.31.)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 추가적으로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

전신 장애 및 투여 부위 병태 - 적용 부위 홍반, 적용 부위 자극, 적용 부위 부종, 적용 부위 소양증, 적용 부위 변색

3. 일반적 주의

이 약을 48주 초과하여 사용하였을 경우의 유효성과 안전성은 확립되어있지 않다.

4. 상호작용

이 약은 in vitro 시험에서 치료적 농도로 투여 시 CYP 450 효소를 유도하거나 억제하지 않았다.

5. 임부에 대한 투여

임부에게 이 약을 투여한 적절하게 잘 조절된 시험은 없다. 이 약은 임부에게 미치는 유익성이 태아에 미치는 잠재 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여하도록 한다.

전신 배태자 발생시험은 랫드와 토끼를 대상으로 수행되었다. 임신한 암컷 랫드에 에피나코나졸 2, 10, 50mg/kg/day을 기관형성기(임신 6~16일) 동안 피하 투여하였다. 모체 독성 존재 하에 배태자 독성(배태자 사망 증가, 생존 태자수 감소, 태반 영향)이 50mg/kg/day[AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량(MRHD)의 559배]에서 관찰되었다. 10mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 112배)에서는 배태자 독성이 관찰되지 않았다. 50mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 559배)에서 기형은 관찰되지 않았다.

임신한 암컷 토끼에 에피나코나졸 1, 5, 10mg/kg/day을 기관형성기(임신6-19일) 동안 피하 투여하였다. 모체 독성 존재 하에 10mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 154배)에서 배태자 독성 또는 기형은 없었다.

랫드를 대상으로 한 출산 전/후 발생 시험에서 에피나코나졸 1, 5, 25mg/kg/day을 기관형성 초기(임신 6일)에서부터 수유 후기(수유 20일)까지 피하 투여하였다. 모체 독성 존재 하에 배태자 독성(출산 전 새끼 사망률 증가, 생존 새끼 수 감소, 출산 후 새끼 사망률 증가)이 25mg/kg/day에서 관찰되었다. 5mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 17배)에서는 배태자 독성은 확인되지 않았다. 출산 후 발생에 대한 영향은 25mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 89배)에서 관찰되지 않았다.

6. 수유부에 대한 투여

에피나코나졸이 사람 모유로 이행되는지는 밝혀지지 않았다. 반복 피하 투여 후 랫드의 유즙에서 에피나코나졸이 검출되었다. 많은 약물이 사람의 모유로 이행되므로 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에 투여해서는 안 된다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험 전체 환자 수에서 65세 이상의 환자는 11.3%이었으며 75세 이상의 환자는 없었다. 고령 환자들과 젊은 환자들 사이에 안전성과 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 보고된 다른 임상 경험에서 고령자와 젊은 환자들 사이에 반응 차이는 확인되지 않았다. 그러나 일부 고령 환자에서 더 높은 민감도는 배제할 수 없다.

9. 적용상의 주의

- 1) 깨끗하고 건조된 조갑(손발톱)에 하루에 한 번 사용한다. 씻거나 샤워, 목욕 후에는 적어도 10분간 말린 후 바른다.
- 2) 이 약 사용 후 적용 부위에 중증의 자극 반응(예, 홍반, 부종, 가려움)이 나타나면 치료를 중단하고 의사가 추천하는 적절한 조치를 취해야 한다.
- 3) 이 약의 유효성에 대한 매니큐어 또는 다른 화장용 네일 제품의 영향은 평가되지 않았다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 용기는 꼭 닫아 세워서 보관한다.
- 4) 가연성이므로 열과 불을 가까이하지 않는다.
- 5) 동결을 방지한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 미생물학

(1) 작용기전

에피나코나졸은 아졸계 항진균제이며, 진균의 세포막 구성성분인 에고스테롤의 생합성과 관련된 진균의 라노스테롤 14 α -demethylase을 억제한다.

(2) in vitro 및 in vivo 활성

에피나코나졸은 *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* 분리주에 대해 in vitro 및 임상 감염에서 활성을 나타낸다. 에피나코나졸은 in vitro에서 *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*로 구성된 대부분의(90% 이상) 분리주에 대해 0.06 μ g/mL 또는 그 이하의 최소억제농도(MIC)를 나타낸다.

(3) 내성 기전

에피나코나졸의 약제 내성발달은 *T.mentagrophytes*, *T.rubrum*, *C.albicans*에 대해 in vitro 에서 시험하였다. 연속 계대배양은 에피나코나졸의 발육억제농도 이하에서 최소억제농도(MIC)를 4배까지 증가시켰다. 이 in vitro 결과의 임상적 의의는 밝혀지지 않았다.

2) 약동학적 정보

에피나코나졸의 전신 흡수는 중증의 조갑진균증 18명 성인을 대상으로 10개의 발톱과 0.5cm 인접 피부에 28일간 1일 1회 이 약을 투여하여 확인하였다. 에피나코나졸의 혈장 농도는 1, 14, 28일에서 24시간 동안 다회 측정되었다. 에피나코나졸의 28일에 평균(\pm 표준편차) 혈장 C_{max} 는 0.67 \pm 0.37ng/mL이며 평균(\pm 표준편차) AUC는 12.15 \pm 6.91ng \cdot h/mL이었다. 항정상태(Steady state)에서 혈장농도-시간 프로파일은 24시간 투여 간격 동안 일반적으로 완만했다. 별도의 건강한 자원자 대상 시험에서 7일간 10개의 모든 발톱에 매일 투여 시 에피나코나졸의 혈장 반감기는 29.9 시간이었다.

3) 약물상호작용

이 약은 CYP450 효소군의 비억제제로 간주된다. 사람 간 microsomes을 이용한 in vitro 시험에서 에피나코나졸은 예상되는 임상적 전신 농도에서 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2PE1, CYP3A4의 효소 활성을 억제하지 않았다. 사람 일차 간세포를 이용한 in vitro 시험에서 에피나코나졸은 CYP1A2 또는 CYP3A4 활성을 유도하지 않았다.

4) 임상시험정보

발톱 조갑진균증 치료에 대한 이 약 1일 1회 사용의 안전성과 유효성은 2개의 52주, 전향성, 다기관, 무작위 배정, 이중맹검의 임상시험으로 표적 발톱의 임상 감염이 20~50%인(피부사상균종 또는 반월(기질) 감염 없음) 18세 이상(18 ~ 70세)에서 평가되었다. 시험은 48주간 이 약과 대조군(vehicle) 용액을 비교하였다. 52주 완전 치유율(치료 완료 후 4주)이 평가되었다. 완전 치유는 표적 발톱의 0% 감염(표적 발톱에서 조갑진균증의 임상적 증거 없음)이면서 진균학적 치유(진균 배양검사와 수산화칼륨(KOH) 검사 음성)로 정의된다. 표2에 시험1과 시험2의 유효성 결과를 나타낸다.

표 2 : 유효성 평가 변수

	시험 1		시험2	
	이 약	대조군(Vehicle)	이 약	대조군(Vehicle)
	N=656	N=214	N=580	N=201
완전 치유 ^a	117 17.8%	7 3.3%	88 15.2%	11 5.5%
완전 또는 거의 완전 치유 ^b	173 26.4%	15 7.0%	136 23.4%	15 7.5%
진균학적 치유 ^c	362 55.2%	36 16.8%	310 53.4%	34 16.9%

^a 완전치유 : 표적 발톱의 임상적 감염이 0%이며 KOH 및 배양검사 음성

^b 완전 또는 거의 완전치유 : 표적 발톱의 감염 면적이 ≤5%이며 KOH 및 배양검사 음성

^c 진균학적 치유 : KOH 및 배양검사 음성

5) 독성시험정보

마우스를 대상으로 에피나코나졸 3%, 10%, 30% 용액을 매일 국소 투여(경피 투여)한 2년간 피부 발암성 시험이 수행되었다. 모든 용량군에서 치료 부위의 중증 자극이 관찰되었다. 이는 vehicle에서 기인하는 것으로, 에피나코나졸로 인한 피부 영향 해석에 혼동을 주었다. 고용량 군(30%)은 중증의 피부 반응으로 인해 34주에서 중단되었다. 에피나코나졸 10% 용량(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 248배)까지 약물관련 신생물은 관찰되지 않았다.

2개의 in vitro 유전 독성시험(박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험과 포유류 배양세포를 이용한 체외염색체 이상시험) 및 1개의 in vivo 유전 독성시험(설치류 조혈세포를 이용한 체내소핵시험) 결과에 근거하여 에피나코나졸의 변이원성 또는 염색체이상 가능성은 없었다.

임신 전 또는 초기 임신 중에 암컷 및 수컷의 랫드 대상으로 에피나코나졸 25mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량의 279배)까지 피하투여 시에 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 에피나코나졸

은 암컷에서 발정 주기를 25mg/kg/day에서 연장시켰으나 5mg/kg/day(AUC 비교에 근거하여 인체 최대권
장용량의 56배)에서는 연장시키지 않았다.