

발사이트®정 450 밀리그램(발간시클로비르염산염)



전문의약품

원료약품 및 그 분량

이 약 1 정(615.9mg) 중

유효성분: 발간시클로비르염산염(별규) (발간시클로비르로서 450mg).....496.30mg

첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아린산, 오파드라이핑크 15B24005, 크로스포비돈, 포비돈 K-30

성상

분홍색 난형의 필름코팅정

효능·효과

AIDS 성인 환자의 CMV 망막염 치료

CMV 질환 감염위험이 있는 성인 및 소아 고형장기이식환자(CMV 양성인 자로부터 장기를 이식받는 CMV 음성 환자)에서 CMV 질환의 예방

용법·용량

AIDS 환자의 CMV 망막염 치료

성인 환자

• 유도요법

활동성 CMV 망막염 환자에게는 21 일간 식사와 함께 1 일 2 회, 1 회 900mg 씩 복용한다. 유도요법의 연장은 골수독성의 위험을 증가시킬 수 있다.

• 유지요법

유도요법 후 또는 비활동성 CMV 망막염 환자는 1 일 1 회, 1 회 900mg 씩 식사와 함께 복용한다. 망막염이 악화될 경우에는 유도요법을 반복한다. 그러나 바이러스제제의 내성 가능성을 고려해야 한다.

소아환자

CMV 망막염 치료에 대해, 적절하고 통제된 소아환자 임상연구에서 이 약의 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않다.

장기이식환자의 CMV 질환 예방

성인환자

신장이식환자는 이식 후 10 일 이내에 복용을 시작하여 200 일까지 1 일 1 회, 1 회 900mg 씩 복용한다. 신장 이외의 고형장기 이식환자는 이식 후 10 일 이내에 복용을 시작하여 100 일까지 1 일 1 회, 1 회 900mg 씩 복용한다.

소아환자

CMV 질환이 발생할 위험이 있는 4 개월 이상의 소아 고형장기이식 환자에 대한 이 약의 1 일 권장용량은 체표면적(BSA)과 Schwartz 식(ClcrS)에 의한 크레아티닌 클리어런스(Clcr)에 따라 아래의 계산식으로 계산된다.

소아용량(mg) = 7 × BSA × ClcrS

(Mosteller BSA 식과 Schwartz 크레아티닌 클리어런스식 참고), 계산한 Schwartz 크레아티닌 클리어런스가 150mL/min/1.73m²를 초과하는 경우, 150mL/min/1.73m²를 식에 사용해야 한다.

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{신장(cm)} \times \text{체중(kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz 크레아티닌 클리어런스 (ml/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{신장(cm)}}{\text{혈청크레아티닌 (mg/dl)}}$$

k=0.45*(2 세 미만), k=0.55(남아:2 세-13 세미만, 여아:2 세-16 세미만), k=0.7(남아:13 세-16 세), 16 세가 넘는 환자는 성인 용량을 참고한다.

- 제공된 k 값은 혈청크레아티닌을 측정하는 Jaffe 방법에 근거하며 효소적 방법을 쓸 때는 보정이 필요할 수 있다.

-* 적절한 하위 환자군에 대해 더 낮은 k 값이 필요할 수 있다.

신장이식 소아환자는 이식 후 10 일 이내에 복용을 시작하여 200 일까지 1 일 1 회, 권장용량(7×BSA×ClcrS)을 복용한다.

신장 이외의 고형장기이식 소아환자는 이식 후 10 일 이내에 복용을 시작하여 100 일까지 1 일 1 회, 권장용량(7×BSA×ClcrS)을 복용한다.

모든 계산된 용량은 실제 투여할 수 있는 용량을 고려하여 가장 가까운 25mg 의 배수에 반올림한다. 만약 계산 용량이 900mg 을 초과할

경우에는 이 약의 최대 용량인 900mg 을 투여해야 한다. 위 식에 따라 계산된 용량을 투여하기 위해서는 발사이트 현탁용분말을 사용하는 것이 용이하지만, 계산 용량이 450mg 정제의 10% 이내인 경우(405mg-495mg)이고 환자가 정제를 삼킬 수 있을 때는 450mg 정제를 복용해도 된다.

혈청 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링하고 신장과 체중의 변화를 고려하여 예방 기간 동안 용량을 적절히 조절할 것이 권장된다.

특수 환자에서의 용법·용량

• 성인 신장애 환자

신장애 환자에서는 혈청 크레아티닌 클리어런스를 주의깊게 모니터링하여야 하며 크레아티닌 클리어런스에 따라서 용량조절을 한다.

CrCl(ml/min)	유도용량	유지/예방용량
≥60	1 일 2 회, 1 회 900mg	1 일 1 회, 1 회 900mg
40-59	1 일 2 회, 1 회 450mg	1 일 1 회, 1 회 450mg
25-39	1 일 1 회, 1 회 450mg	이틀마다, 1 회 450mg
10-24	이틀마다, 1 회 450mg	주 2 회, 1 회 450mg

*크레아티닌클리어런스는 혈청크레아티닌과 다음 공식에 의해 산출된다.

$$\text{남자의 크레아티닌 클리어런스} = \frac{(140 - \text{연령}) \times \text{체중(kg)}}{72 \times (\text{혈청크레아티닌 (mg/dl)})}$$

여자의 크레아티닌 클리어런스 = 0.85 x 남자의 크레아티닌클리어런스

• 투석환자

투석환자(Clcr<10ml/min)에서는 이 약이 사용될 수 없고, 정맥주사용 간시클로버의 사용이 권장되며 투여용량은 현재 정맥주사용 간시클로버 허가사항에 따라 조절한다.

사용상의 주의사항**1. 경고**

1) 돌연변이원성, 기형유발, 발암성, 수태능과 피임법: 이 약은 대부분이 체내에서 간시클로비르로 전환된다. 간시클로비르는 동물시험에서 돌연변이원성, 기형유발, 정자생성 억제, 발암성 및 생식능력 손상을 나타내었다. 따라서 사람에서도 기형, 암 및 수태능 장애를 유발할 가능성이 있다. 따라서 가임 여성은 약물투여 중 및 투여 후 최소 30일간 효과적인 피임을 하도록 하며 이 약으로 치료를 시작하기 전, 약물이 태아에 미칠 수 있는 위험 가능성과 피임방법을 환자에게 알려주어야 한다. 남성은 이 약 투여 중 및 투여 후 최소 90일간 피임을 하도록 한다. 임상 및 비임상 연구에 따르면, 이 약은 일시적 혹은 영구적인 정자생성 억제를 유발할 수 있다.

2) 골수억제: 혈구감소증 환자 또는 타약물에 혈구감소증을 일으킨 병력이 있는 환자, 그리고 방사선 등에 노출된 병력이 있는 환자에게 신중히 투여해야 한다. 이 약을 투여한 환자에서 종종 백혈구감소증, 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 범혈구감소증, 골수부전 및 재생불량성 빈혈 등이 관찰되었다. 따라서 이 약은 절대 호중구수 500cells/ μ L 이하, 혈소판수가 25,000/ μ L 이하 또는 헤모글로빈수치가 8g/dl 이하인 환자에는 투여하지 않는다. 치료기간 동안 모든 환자, 특히 신장애 환자, 신생아, 영아에서는 혈소판수를 포함한 온혈구 계산치(complete blood counts)를 모니터링 하는 것이 권장된다. 종종 백혈구감소증, 호중구감소증, 빈혈 및 혈소판감소증을 가진 환자에서는 조혈성장인자(hematopoietic growth factor)투여 및 약물투여중단을 고려하도록 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 및 첨가제 또는 간시클로비르, 아시클로비르, 발라시클로비르 과민증 환자
- 2) 임신부, 수유부 및 임신을 계획 중인 사람
- 3) 절대 호중구수 500cells/ μ L 이하, 혈소판수가 25,000/ μ L 이하 또는 헤모글로빈수치가 8g/dl 이하인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 혈구감소증 환자 또는 타약물에 혈구감소증을 일으킨 병력이 있는 환자
- 2) 기지의 골수독성약물, 화학물질, 방사선 등에 노출된 병력이 있는 환자
- 3) 면역억제제 투여중인 환자 또는 혈소판감소($100,000/\text{mm}^3$ 미만)가 있는 환자
- 4) 신기능장애 환자
- 5) 정신병, 사고이상 기왕력이 있는 환자 또는 이전에 약제에 의한 정신병 반응 또는 신경독성을 나타낸 적이 있는 환자
- 6) 고령자

4. 이상반응

이 약을 투여한 20% 이상의 성인 환자에서 보고된 가장 흔한 이상반응 및 임상검사치 이상은 설사, 발열, 피로, 구역, 진전, 호중구감소증, 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 두통, 불면, 요로감염 및 구토였다. 발간시클로비르 정제 또는 경구용 액제를 투여한 고령장기기식 소아 환자의 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상반응 및 임상검사치 이상은 설사, 발열, 상기도 감염, 요로감염, 구토, 호중구감소증, 백혈구감소증 및 두통이었다.

임상 연구 경험

임상시험들이 매우 다양한 상황 하에 수행되므로, 한 약물에 관한 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률을 다른 약물과 직접적으로 비교할 수 없으며 실제 임상에서 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

발간시클로비르는 간시클로비르의 전구체로서 경구투여 후 간시클로비르로 빠르게 전환된다. 그러므로, 간시클로비르의 이상반응이 이 약 투여시에도 발생할 수 있다.

성인 환자**1) AIDS 환자의 CMV 망막염 치료**

HIV 감염 환자의 CMV 망막염 치료에 대한 28일간(유도요법 21일과 유지요법 7일)의 무작위배정 임상시험에서 이 약(n=79) 또는 정맥용 간시클로비르(n=79)를 투여한 환자로부터 보고된 이상반응에는 설사(각각 16%, 10%), 구역(각각 8%, 14%) 및 두통(각각 9%, 5%) 등이 있었다. 정맥용 간시클로비르를 투여한 환자에서 나타난 카테터 감염을 제외하고 이 약을 투여한 환자군과 정맥용 간시클로비르를 투여한 환자군에서 이상반응 발생률은 유사하였다. 이 약을 투여한 환자에서 호중구 감소증(ANC 500/ μ L 미만)의 빈도가 11%였던 것과 비교해 정맥용 간시클로비르를 투여한 환자에서는 13%였다. 빈혈(Hgb 8g/dL 미만)은 두 군에서 각각 8%씩 발생하였다. 다른 임상검사치 이상은 두 군간 유사한 빈도로 발생하였다.

유지요법으로 하루 한 번 이 약 900mg 을 투여한 두 개의 공개(open-label) 임상시험(370명)에서 나온 이상반응 및 임상검사치 이상 데이터가 이용가능하다. 이 환자 중 약 252명(68%)이 9개월 이상(최대 36개월) 이 약을 투여하였다.

아래 표 1, 2는 이러한 환자로부터 보고된 통합 특정 이상반응 및 임상검사치 이상값을 나타낸 표이다.

표 1. CMV 망막염에 대한 유지요법으로 이 약을 투여한 환자의 5% 이상에서 보고된 통합 특정 이상반응

신체기관계에 따른 이상반응	CMV 망막염 환자
	이 약(N=370) %
위장관계	
설사	41
구역	30
구토	21
복통	15
전신 및 투여부위 상태	
발열	31
신경계 이상	
두통	22
불면	16
말초 신경병증	9
감각이상	8
눈 이상	
망막박리	15

표 2. CMV 망막염 치료에 대한 유지요법으로 이 약을 투여한 환자에서 보고된 통합 특정 임상검사치 이상

임상검사치 이상	CMV 망막염 환자
	이 약 (N=370) %

호중구 감소증 : ANC/ μ l	
< 500	19
500 ~ < 750	17
750 ~ < 1000	17
빈혈 : 헤모글로빈 g/dl	
< 6.5	7
6.5 ~ < 8.0	13
8.0 ~ < 9.5	16
혈소판감소증: 혈소판/ μ l	
< 25000	4
25000- < 50000	6
50000- < 100000	22
혈청 크레아티닌 : mg/dL	
>2.5	3
>1.5 - 2.5	12

2) 고형장기이식 환자에서 CMV 질환 예방

아래 표 3 은 이식 후 100 일까지 이 약(244 명) 또는 경구용 간시클로비르(126 명)를 투여한 심장, 신장, 신장-췌장 및 간 이식 환자에서 중증도와 상관없이 시험약 치료 후 28 일까지 발생한 발생률 5% 이상의 특정 이상반응을 나타낸 표이다. 대부분의 이상반응은 경증이거나 중등도였다.

표 3. 고형장기이식 환자 연구의 성인 환자 중 5% 이상에서 보고된 1-4 등급 특정 이상반응 백분율

이상반응	이 약 (N=244) %	경구용 간시클로비르 (N=126) %
위장관계 이상		
설사	30	29
구역	23	23
구토	16	14
신경계 이상		
진전	28	25
두통	22	27
불면	20	16
전신 및 투여부위 상태		
발열	13	14
면역계 이상		
이식거부반응	24	30

아래 표 4 는 이식 후 10 일 이내에 복용을 시작하여 100 일까지 발간시클로비르를 1 일 1 회 투여한 후, 200 일까지 위약 또는 발간시클로비르를 1 일 1 회 투여한 신장이식 환자에 대한 또 다른 임상시험에서 중증도와 상관없이 5% 이상 발생한 특정 이상반응을 나타낸 표이다. 고위험군 신장이식 환자에서 200 일까지 예방기간을 연장했을 때 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 크게 변하지 않았다.

표 4. 신장이식 환자 연구의 성인 환자 중 5% 이상에서 보고된 1-4 등급 특정 이상반응 백분율

이상반응	이 약 이식 후 100 일 (N=164) %	이 약 이식 후 200 일 (N=156) %
위장관계 이상		
설사	26	31
구역	11	11
구토	3	6
신경계 이상		
진전	12	17
두통	10	6
불면	7	6
전신 및 투여부위 상태		
발열	12	9
면역계 이상		
이식거부반응	9	6
혈관이상		
고혈압	13	12

아래 표 5, 6 은 고형장기이식 환자에 대한 두 개 임상시험에서 이 약 투여 후 보고된 특정 임상검사치 이상을 나타낸 표이다.

표 5. 성인 고형장기이식 환자 연구에서 보고된 특정 임상검사치 이상*

임상검사치 이상	이 약 (N=244) %	간시클로비르 캡슐 (N=126) %
호중구 감소증 : ANC/ μ l		
< 500	5	3
500 ~ < 750	3	2
750 ~ < 1000	5	2
빈혈 : 헤모글로빈 g/dl		
< 6.5	1	2
6.5 ~ < 8.0	5	7

8.0 ~ <9.5	31	25
혈소판감소증: 혈소판/ μ l		
<25000	0	2
25000- <50000	1	3
50000- <100000	18	21
혈청 크레아티닌 : mg/dL		
>2.5	14	21
>1.5 - 2.5	45	47

*연구자로부터 보고된 임상검사치 이상

표 6. 성인 신장이식 환자 연구에서 보고된 특정 임상검사치 이상*

임상검사치 이상	이 약 이식 후 100 일 (N=164) %	이 약 이식 후 200 일 (N=156) %
호중구 감소증 : ANC/ μ l		
<500	9	10
500 ~ <750	6	6
750 ~ <1000	7	5
빈혈 : 헤모글로빈 g/dl		
<6.5	0	1
6.5 ~ <8.0	5	1
8.0 ~ <9.5	17	15
혈소판감소증: 혈소판/ μ l		
<25000	0	0
25000- <50000	1	0
50000- <100000	7	3
혈청 크레아티닌 : mg/dL		
>2.5	17	14
>1.5 - 2.5	50	48

*연구자로부터 보고된 임상검사치 이상

3) CMV 망막염과 고형장이식 환자에 대한 이 약 임상시험에서의 기타 이상반응

CMV 망막염 또는 고형장이식 환자에 대한 이 약의 임상시험에서 5% 이상 발생한 기타 약물이상반응은 아래와 같다.

- 눈: 망막박리, 눈 통증
- 위장관계: 소화불량, 변비, 복부팽만, 구강 궤양
- 전신 및 투여부위 상태: 피로, 통증, 권태감, 무력증, 오한, 말초부종
- 간담도계: 간기능이상
- 감염: 구강칸디다증을 포함한 칸디다 감염, 상기도감염, 인플루엔자, 요로감염, 인두염/비인두염, 수술 후 상처감염
- 손상, 중독, 시술 후 합병증: 수술 후 합병증, 상처 분비물
- 대사 및 영양이상: 식욕감소, 파카르혈증, 저인산혈증, 체중감소
- 근골격계 및 결합조직: 등통증, 근육통, 관절통, 근육경련
- 신경계: 불면, 말초신경병증, 어지러움
- 정신계: 우울, 불안
- 신장 및 비뇨기계: 신장애, 크레아티닌 청소율 감소, 혈중 크레아티닌 증가, 혈뇨
- 호흡기, 흉부 및 종격동: 기침, 호흡곤란
- 피부 및 피하조직: 피부염, 야한, 가려움증
- 혈관계: 저혈압

이 약을 투여한 CMV 망막염이나 고형장이식 환자의 5% 미만에서 발생한 기타 이상반응은 다음과 같다.

- 혈액 및 림프계: 열성호중구감소증, 범혈구감소증, 골수부전(재생불량성빈혈 포함)
- 심혈관계: 부정맥
- 귀 및 미로계: 난청
- 눈: 황반부종
- 위장관계: 체장염
- 출혈: 혈소판감소증과 관련된 생명 위협 가능성이 있는 출혈
- 면역계: 과민반응
- 감염: 연조직염, 패혈증
- 손상, 중독 및 시술 후 합병증: 수술 후 통증, 상처 결손
- 검사: AST 상승, ALT 상승
- 근골격계 및 연결조직: 사지 통증
- 신경계: 발작, 미각장애
- 정신계: 혼란, 초조, 정신적 이상, 환각
- 신장 및 비뇨기계: 신부전

소아환자

이 약과 발간시클로비르 경구용 액제는 CMV 질환의 발병 위험이 있는 고형장이식 소아 환자(3주-16세) 179명, 증후성신전성 CMV 질환이 있는 신생아(8일-34일) 24명을 대상으로 간시클로비르의 노출범위 2일-200일 동안 연구되었다.

1) 고형장이식 소아 환자의 CMV 질환 예방

이식 후 100일까지 이 약을 투여한 고형장이식 소아 환자에서 중대성과 상관없이 가장 흔하게 보고된 이상반응(10% 이상)은 설사, 발열, 상기도감염, 구토, 빈혈, 호중구감소증, 변비, 구역이었고, 이식 후 200일까지 치료를 받은 신장이식 소아 환자에서는 상기도감염, 요로감염, 설사, 백혈구감소증, 호중구감소증, 두통, 복통, 진전, 발열, 빈혈, 혈중 크레아티닌 증가, 구토, 혈뇨였다.

소아 환자에서의 전반적인 안전성 프로파일은 성인과 비교하여 유사하였다. 그러나 상기도 감염, 발열, 비인두염, 빈혈, 복통 등과 같은 특정 이상반응과 임상검사치 이상은 성인보다 높은 발생률을 나타내었다. 호중구감소증 역시 두 소아 임상시험에서 성인과 비교하였을 때 다소 높은 발생률을 보였으나 호중구감소증과 감염증은 보통 소아 환자와 관련이 있지 않았다.

고위험군 신장기능 소아 환자에서 이식 후 200 일까지 예방기간을 연장하여도 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 유사하였다. 그러나 100 일간 투여한 신장기능 소아 환자(3/63, 5%)와 비교할 때, 200 일간 투여받은 신장기능 소아 환자(17/57, 30%)에서 중증 호중구감소증(ANC<500/uL)이 더욱 빈번히 보고되었다. 이 약을 100 일 또는 200 일 투여한 환자에서 중증(4 등급) 빈혈이나 혈소판감소증 발생률 차이는 없었다.

시판 후 경험: 다음 이상반응은 이 약의 시판 후에 확인된 것들이다. 이들은 크기를 알 수 없는 환자군에서 자발적으로 보고된 것이므로, 신뢰할만한 발생율을 추정하거나 약물노출과의 인과관계를 설정하는 것이 항상 가능하지는 않다. 이 약은 대부분이 빠르고 광범위하게 간시클로비르로 전환되므로 간시클로비르와 관련된 이상반응이 이 약에서도 발생할 수 있다.

- 아나필락시스
- 무과립구증
- 과립백혈구감소증

전반적으로 시판 후 기간 동안 보고된 이상반응은 이 약의 임상시험에서 관찰된 것과 유사하다.

5. 일반적 주의

- 1) 과량투여를 피하기 위해 용법·용량을 엄격히 준수하여야 하며 생체이용율을 극대화 시키기 위해 음식과 함께 복용해야 한다.
- 2) 이 약 복용 환자에서 백혈구감소증, 과립구감소증(호중구감소증), 빈혈, 혈소판감소증, 범혈구감소증, 골수부전 및 재생불량성 빈혈이 빈번히 발생하므로 이전에 간시클로비르 또는 핵산동족체 복용으로 혈구감소증이 있었던 환자나 치료개시시에 호중구가 1,000/ μ 이하인 환자는 전혈구수 및 혈소판수를 모니터링하여야 한다. 혈구감소증은 투여기간 중 언제라도 발생할 수 있으며 연속투여시에는 증가할 수 있다. 혈구수는 대개 약물중단 후 3-7 일 이내에 회복되기 시작한다.
- 3) 발작, 현기증, 운동실조 및 착란이 이 약 및 간시클로비르 사용시 유발 될 수 있다. 따라서 운전 및 기계조작등 주의를 요하는 일에 영향을 미칠 수 있다(4. 이상반응항 참조).
- 4) 간시클로비르는 신장으로 배설된다. 따라서 신기능이 손상되면, 이 약의 용량 조절이 필요하다. 용량조절은 크레아티닌수치에 따라 이루어져야 한다.
- 5) 면역기능 장애환자에서 이 약 치료 중 또는 치료 후 계속하여 CMV 망막염이 진행될 수도 있다. 환자들은 이 약으로 치료를 받는 동안 최소 4-6 주마다 안과학적 검사를 받도록 해야 한다
- 6) AIDS 환자의 경우 지도부딘을 복용중일 수도 있다. 환자들 중 일부는 간시클로비르와 지도부딘 병용치료를 감내하지 못할 수도 있으며 중증 과립구 감소증(호중구 감소증)이 발생할 수도 있다. 후천성 면역 결핍증 환자들은 디다노신을 복용중일 수도 있으며, 간시클로비르와 디다노신의 병용치료를 의해 디다노신 농도가 심각하게 증가될 수도 있다.
- 7) 간시클로비르는 동물에서 암을 유발하는 것으로 알려져 있다. 비록 사람을 대상으로 한 연구로부터는 어떠한 정보도 없지만, 간시클로비르는 암을 유발할 가능성이 있는 발암물질로 간주되어야 한다.
- 8) 이식환자의 CMV 질환 예방에 대한 대조 임상시험에는 폐이식 환자와 장이식 환자가 포함되지 않았으므로, 이러한 환자에서의 사용경험은 제한적이다.

6. 상호작용

- 1) 장관 투과성에 대한 랫트 생체내 모델에서, 발간시클로비르는 발라시클로비르, 디다노신, 넬피나비르, 싸이클로스포린, 오메프라졸 및 미코페놀레이트 모페틸과 어떠한 상호작용도 없었다.
- 2) 발간시클로비르는 빠르게 대부분이 간시클로비르로 전환되므로 간시클로비르의 약물상호작용이 이 약에서도 기대된다. 간시클로비르에 대한 약물상호작용은 다음과 같다.
 - a. 이미페넴-실라스타틴 : 이미페넴-실라스타틴을 간시클로비르와 병용한 환자에서 발작이 보고된 바있고 이 두 약의 약력학적 상호작용은 배제될 수 없다. 따라서 이러한 투여시의 이점이 위험성을 상회할 경우에만 병용투여 한다.
 - b. 프로베네시드 : 경구용 간시클로비르 병용시 프로베네시드는 간시클로비르 신장소율을 통계학적으로 유의하게 감소시켰으며(20%) 이로 인해 간시클로비르 약물노출이 통계학적으로 유의하게 증가되었다(40%). 이는 신세뇨관 분비에 대한 이들 약물간의 경쟁으로 인한 것이다. 따라서, 프로베네시드와 이 약 병용시 간시클로비르 독성에 대해 환자를 주의 깊게 모니터링하여야 한다.
 - c. 지도부딘 : 지도부딘과 간시클로비르 모두 병용투여 시 잠재적으로 호중구감소증, 빈혈, 약력학적 상호작용을 유발할 수 있다. 일부 환자는 두 약물의 전체 용량 병용 투여를 견디지 못할 수 있다.
 - d. 디다노신 : 디다노신을 정맥용 간시클로비르와 병용 투여 하였을 경우, 혈중농도가 일관되게 상승되는 것으로 나타났다. 간시클로비르 5 및 10mg/kg/일 정맥투여시에는 디다노신의 AUC 는 38%에서 67%까지 상승하였고, 이는 이들 약물의 병용투여시 약동학적 상호작용이 있음을 보여준다. 간시클로비르의 농도에 대해서는 유의한 영향이 없었다. 그러나 디다노신 독성(예, 체장염)에 대해 환자를 주의깊게 모니터링하여야 한다.
 - e. 미코페놀레이트 모페틸(MMF) : 경구용 MMF 와 정주용 간시클로비르 권장용량을 단회투여한 시험결과와 MMF 와 간시클로비르의 신장에 대한 영향을 고려할 때 이들 약물의 병용투여(신세뇨관 배설시 경쟁)는 MMF 의 대사체인 MPAG 와 간시클로비르의 농도를 증가 시킬 수 있다. 미코페놀산(MPA) 약물동태에는 어떠한 중대한 변화도 기대되지 않으며 MMF 의 용량조절도 필요하지 않다. MMF 와 간시클로비르를 병용하는 신장에 환자의 경우 간시클로비르의 권장용량을 따라야 하며 환자를 면밀히 모니터링하여야 한다. MMF 및 간시클로비르 모두 호중구 감소증, 백혈구 감소증을 일으킬 가능성이 있으므로, 부가적인 독성에 대해 환자를 모니터링하여야 한다.
 - f. 잠재적 약물상호작용 : 간시클로비르가 골수억제 또는 신장장애와 연관이 있는 것으로 알려진 다음의 약물과 병용 시 독성이 증가될 수 있다. :뉴클레오사이드 유사체(지도부딘, 디다노신, 스타부딘), 면역억제제(사이클로스포린, 타크롤리무스, 미코페놀레이트 모페틸), 항암화학요법제(독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 수산화요소)와 감염치료제(트리메토프림/설파아미다이드, 답손, 암포테리신 B, 플루사이토신, 펜타미딘) 이러한 약물들은 잠재적 유익성이 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 병용투여 되어야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 : 발간시클로비르는 대부분이 빠르게 간시클로비르로 전환되기 때문에 발간시클로비르에서 생식독성시험은 따로 수행되지 않았다. 동물에서 간시클로비르는 생식능력을 손상시키고 기형 유발과 연관이 있었다. 임신 중 이 약 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 그러나 간시클로비르는 태반을 통해 빠르게 확산되므로 모체에 대한 이점이 태아에 대한 위험성을 상회할 경우에만 투여토록 한다. 가임 여성은 이 약 투여 중 및 투여 후 최소 30 일간 효과적인 피임을 하도록 한다. 남성의 경우, 여성 파트너가 임신의 위험이 없다는 확신이 없다면 이 약 투여 중 및 투여 후 최소 90 일간 피임을 하도록 한다.
- 2) 수유부 : 출생전후 발달에 대한 발간시클로비르 및 간시클로비르의 영향은 연구되지 않았다. 수유부를 대상으로 한 임상시험 자료는 없으나 동물시험에서 간시클로비르가 수유 중인 랫트의 모유로 이행되는 것이 확인되었다. 그러므로, 간시클로비르가 모유로 분비되어 수유중인 유아에서 심각한 이상반응을 유발할 가능성을 배제할 수 없다. 그러므로 수유부에 이 약 투여시 가능한 이점을 고려하여 약물 투여 중단이나 수유중단을 결정해야 한다.
- 3) 생식력 장애 : 임상시험에서 신장기능 환자의 CMV 예방을 위해 200 일까지 1 일 1 회 발간시클로비르 900mg 을 투여 받은 환자군과 투여 받지 않은 대조군을 비교하였다. 정자생성은 발간시클로비르 투여 기간 동안 억제되었다. 치료 중단 약 6 개월 후 추적조사에서 환자군의 평균 정자수는 대조군과 비슷하였다.

8. 소아에 대한 투여

4개월 미만 소아에 대한 안전성 및 유효성에 대한 자료는 제한적이다. 신생아와 영아에서 혈구감소증이 발생할 확률이 더 높으며, 이들 연령대에서 혈구수를 주의 깊게 모니터링 해야한다. 소아 환자의 경우 간 기능 이상, 신장 기능, 위장관을 통한 수분 손실에 대한 모니터링 또한 권장된다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 65세 이상의 고령자에서의 연구는 진행되지 않았다. 연령이 증가함에 따라 신장기능이 감소되므로 고령자에서는 신기능을 고려하여 투여되어야 한다. 이 약 투여 전 또는 투여 중에 신기능을 평가하는 등 특별한 주의가 필요하다.

10. 간장애 환자

간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

11. 임상검사치에의 영향

- 1) 이 약을 복용하는 환자에서 호중구감소증, 빈혈 및 혈소판감소증이 빈번히 발생하므로, 특히 간시클로비르 또는 기타 핵산 동족체를 복용하여 백혈구감소증이 발생했거나, 치료 초기에 호중구수가 1,000/ μ L 이하인 환자에서는 전혈구수 및 혈소판수치를 자주 측정하는 것이 권장된다. 중증 백혈구감소증, 호중구감소증, 빈혈 및 혈소판감소증을 가진 환자에서는 조혈성장인자(hematopoietic growth factor)투여 및 약물투여중단을 고려하도록 한다.
- 2) 이 약의 임상시험에서 혈청 크레아티닌치가 상승되었다. 신장애 환자에서는 용량 조절을 위해 혈청 크레아티닌 및 크레아티닌 클리어런스를 주의깊게 모니터링하여야 한다.

12. 과량투여시의 처치

- 1) 신장애 환자(크레아티닌 청소율 감소)의 권장용량보다 최소 10배 이상의 양을 수일간 복용한 1명의 성인에서 치명적인 골수억제(수질형성부전)가 발생되었다. 또한 이 약 과량투여 후에는 신독성이 증가할 수 있다.
- 2) 간시클로비르는 투석되므로, 이 약을 과량 복용한 환자의 혈청 중 농도를 낮추는데도 투석이 유용할 수 있다. 충분한 수분공급을 유지하여야 하며 조혈성장인자(hematopoietic growth factor)의 사용이 고려되어야 한다.
- 3) 기타 정주용 간시클로비르 과량투여에 대한 자료는 다음과 같다: 몇몇 치명적 결과의 정주용 간시클로비르 과량 투여에 대한 자료는 임상시험과 시판 후 조사로부터 얻어졌다. 몇몇에서는 어떠한 부작용도 보고되지 않았으나 대부분의 환자는 다음 이상반응 중 한가지 이상을 경험하였다.
 - 혈액학적독성: 범혈구감소증을 포함한 골수억제, 골수억제, 수질형성부전, 백혈구감소증, 호중구감소증, 과립구감소증
 - 간독성: 간염, 간장애
 - 신독성: 신장애 환자에서 혈뇨의 악화, 급성신부전, 크레아티닌상승
 - 위장관계 독성: 복통, 설사, 구토
 - 신경독성: 전신떨림, 발작

13. 적용상의 주의

이 약은 분할하거나 가루로 분쇄하지 않는다. 발간시클로비르는 사람에서 암 및 기형을 유발할 수 있으므로, 부서진 파편을 취급할시에는 주의가 필요하다. 피부 또는 점막과 이 약의 파편과의 직접적인 접촉을 피하여야 한다. 만약 접촉하였을 경우에는, 해당부위를 비누와 물로 깨끗이 씻고 눈을 물로 깨끗이 행구어준다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 이 약을 표시된 사용기한이 경과한 후 사용하지 않는다.
- 4) 미사용 또는 사용기한이 경과한 약을 오수 또는 생활폐기물로 처리하지 않고 적절한 수거방법에 따라 폐기한다.

저장방법

기밀용기, 실온보관(1-30°C)

포장단위

60정/병

기타

- * 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
- * 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용하며, 의약품 부작용 발생 시 한국 의약품안전관리원에 피해구제를 신청하실 수 있습니다.
- * 이 문서 작성일자(2020년 10월 28일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.

유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최초 작성 연월일: 2004년 04월 17일, 최종 개정 연월일: 2020년 10월 28일

제조사**전공정위탁제조(제조의뢰자)**

Roche Pharma (Schweiz) AG
Gartenstrasse 9, CH-4052 Basel, Switzerland

일부공정위탁제조(제조사)

Patheon Inc.
2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canada

일부공정위탁제조(제조사, 포장)

F.Hoffmann-La Roche Ltd.

Wurmisweg 4303 Kaiseraugst, Switzerland

수입자

주식회사 한국로슈
서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)

판매자

종근당
서울시 서대문구 충정로 8(충정로 3가)