

구순포진, 생식기포진 치료제

발시버[®]

정 500mg

(발라시클로비르염산염,5수화물)

전문 의약품

의 약 품	629
분류번호	기타의 화학요법제

【원료약품의 분량】1정 중

유효성분：발라시클로비르염산염(5수화물(별규)).....597.8mg(발라시클로비르로서 500mg)

첨가제(동물유래성분)：스테아르산마그네슘(소, talow oil)

기타 첨가제：미결정셀룰로오스, 오파드라이퀀셀(Y-17000), 클로이드성아산화구소, 크로스포비돈, 포비돈

【성 상】

양면이 볼록하며 가늘고 긴 흰색의 필름코팅정

【효능·효과】

- 대상포진
- 초발 및 재발성 생기포진 감염증
- 생기포진 감염증의 재발 억제
- 안전한 성생활을 병행하는 경우 억제요법으로서 생기포진의 전염 감소
- 신장이상 후 거대세포바이러스 감염 예방
- 구순포진
- 면역기능이 정상인 2세 이상 18세미만 소아의 수두

【용법·용량】

- 성인
 - 대상포진
발라시클로비르로서 1회 1,000mg을 1일 3회, 7일간 경구투여한다.
 - 생기포진 감염증
이 약으로서 1회 500mg을 1일 2회 투여한다. 재발인 경우에는 5일간 투여하고, 초발인 경우 증상이 심하면 10일까지 투여할 수 있다. 치료는 가능한 빨리 시작하는 것이 좋다. 재발성 단순포진의 경우, 전구증상 또는 증상/징후가 최초로 나타나자마자 투여하는 것이 가장 효과적이다. 이 약은 재발성 생기포진의 증상/징후가 최초로 나타났을 때 투여하면 병소 악화를 방지할 수 있다.
 - 생기포진 감염증의 재발 억제
(1) 면역기능 정상 환자：1일 총 투여량은 이 약으로서 500mg이고, 1회 250mg을 1일 2회 투여할 수 있다. 1회 500mg씩, 1일 1회 투여 역시 효과적이며, 특히 연간 10회 미만으로 재발하는 환자의 경우에는 효과적이다.
치료 없이 연간 10회 이상 재발하는 일부 환자의 경우, 이 약으로서 1회 500mg을 1일 2회씩 분할 투여할 때(1일 총 투여량 500mg) 추가적인 이득을 얻을 수 있다. 투여 6개월에서 12개월 후 치료를 재평가해야 한다.
(2) 면역기능 저하 환자：이 약으로서 1회 500mg을 1일 2회 투여한다.
 - 생기포진의 전염 감소
연간 9회 이하로 재발하는 면역기능 정상인 이성애(異性愛) 성인의 경우：감염된 성 파트너는 Herpes Simplex Virus-2 (HSV-2) 항체가 음성인 성적 파트너에게 전염을 감소시키기 위해 이 약으로서 1회 500mg을 1일 1회 복용하여야 한다. 안전한 성생활(특별히 콘돔을 사용)이 유지되어야 하고, 병소가 나타났을 경우에는 성적 접촉을 피해야 한다.
 - 거대세포바이러스 감염의 예방
이 약으로서 1회 2,000mg을 1일 4회 복용하고, 이식 후 72시간 내에 혹은 복용이 가능하자마자 투여를 시작한다. 투여량은 크메타닌청소율에 따라 감소시켜야 한다. 투여기간은 보통 90일이나, 고위험 환자의 경우 연장이 필요할 수 있다.
 - 구순포진
구순포진 치료를 위한 이 약의 권장용량은 이 약으로서 1회 2,000mg을 1일 2회 12시간 간격으로 1일간 투여하며, 구순포진의 초기 징후(예, 저림, 가려움, 화끈거림)가 나타나자마자 투약을 실시해야 한다. 구순포진의 임상증상에, 구진, 소포진, 궤양이 나타난 이후 이 약을 투여했을 때의 유효성은 확립되지 않았다.
- 소아
 - 거대세포바이러스 감염의 예방(12세 이상)
이 약으로서 1회 2,000mg을 1일 4회 복용하고, 이식 후 72시간 내에 혹은 복용이 가능하자마자 투여를 시작한다. 투여량은 크메타닌청소율에 따라 감소시켜야 한다. 투여기간은 보통 90일이나, 고위험 환자의 경우 연장이 필요할 수 있다.
 - 구순포진(12세 이상)
구순포진 치료를 위한 권장용량은 이 약으로서 1회 2,000mg을 1일 2회 12시간 간격으로 1일간 투여하며, 구순포진의 초기 징후(예, 저림, 가려움, 화끈거림)가 나타나자마자 투약을 실시해야 한다. 구순포진의 임상증상에, 구진, 소포진, 궤양이 나타난 이후 이 약을 투여했을 때의 유효성은 확립되지 않았다.
 - 2세 이상 18세 미만의 소아의 수두：체중 kg당 이 약으로서 1회 20mg을 1일 3회 5일간 투여하며, 총 용량이 1회 1,000mg, 1일 3회를 초과해서는 안 된다. 초기 징후나 증상이 나타나자마자 치료를 시작해야 한다. 경구용 아시클로비르의 임상시험의 유효성 자료에 따라, 발진이 시작된 후 24시간 이내에 투여를 시작해야 한다.
- 고령자
 - 이 약의 활성 대사물인 아시클로비르의 노출량이 증가하였을 경우에는 정신신경증상이나 신기능장애가 나타날 수 있는 위험성이 증가한다. 신장애가 있는 환자 또는 신기능저하 환자, 고령자에서는 이 약의 투여 간격 및 투여량을 조절하고, 환자의 임상적 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
 - 신기능이 특별히 손상된 경우를 제외하고는 투여량 조절은 필요하지 않다. 적절한 수분 공급이 유지되어야 한다.
- 신기능장애 환자
유효성 있게 신기능이 손상된 환자는 다음과 같이 투여량을 조절해야 한다. 적절한 수분 공급이 유지되어야 한다. 크메타닌청소율이 50mL/min/1.73m² 미만인 소아 환자에서는 이 약의 투여에 대한 자료는 없다. 혈액투석 환자의 경우 혈액투석이 끝난 후에 투여한다. 신장 기능이 급격히 변화하는 기간 동안엔, 이식 또는 신장이식 후 즉시) 크메타닌청소율을 자주 모니터링 해야 하며 이 약의 투여량을 크메타닌청소율에 따라 적절히 조절해야 한다.

	적응증	크메타닌 청소율(mL/min)	투여량
대상포진		50이상	1회 1,000mg을 1일 3회
		30이상 ~ 50미만	1회 1,000mg을 1일 2회
		10이상 ~ 30미만	1회 1,000mg을 1일 1회
		10미만	1회 500mg을 1일 1회
생기포진치료		30이상	1회 500mg을 1일 2회
		30미만	1회 500mg을 1일 1회
생기포진억제		30이상	1회 500mg을 1일 1회*
		30미만	1회 250mg을 1일 1회
		30이상	1회 500mg을 1일 2회
		30미만	1회 500mg을 1일 1회
거대세포바이러스 예방		70이상	1회 2,000mg을 1일 4회
		50이상 75미만	1회 1,500mg을 1일 4회
		25이상 50미만	1회 1,500mg을 1일 3회
		10이상 25미만	1회 1,500mg을 1일 2회
		10미만 또는 투석시	1회 1,500mg을 1일 1회
구순포진		50이상	1회 2,000mg을 1일 2회
		30이상 49이하	1회 1,000mg을 1일 2회
		10이상 30미만	1회 500mg을 1일 2회
		10미만	1회 500mg을 1일 1회

*치료 없이 연간 10회 이상 재발하는 일부 환자의 경우, 이 약으로서 250mg을 1일 2회씩 분할 투여할 때(1일 총 투여량 500mg) 추가적인 이득을 얻을 수 있음.

5. 부작용 특성

부작용 특성은 한 환자에서 이 약 투여에 대한 정보는 없다. 아시클로비르의 약동학에 미치는 만성 후대복합투석(CAPD)와 연속 중독액 혈액여과투석(CAVHD)의 영향을 시험하였다. CAPD 및 CAVHD 후 아시클로비르의 배설은 혈액투석을 받았을 때 보다 적은 것으로 나타났고 약동학 변수는 혈액투석을 받지 않는 말기 신질환 환자에서 관찰되었던 것과 매우 비슷하였다. 따라서 이 약의 보조적인 투약은 CAPD 또는 CAVHD 이후에는 필요지 않(대부분 환자에게는 신중히 투여할 것 항 참고).

- (4) 충분한 수분공급이 없는 환자, 세포내내 액에서 용해도(2.5mg/mL)를 초과할 경우 신세뇨관에서 아시클로비르의 침전이 나타날 수 있다. 급성 신부전 및 투석환자의 경우에 환자는 신기능이 회복될 때까지 혈액 투석이 유익할 수 있다.

5. 중추신경계 영향

초조, 환각, 혼돈, 헛소리, 발작 및 뇌병증을 포함한 중추신경계 이상반응이 신기능이 저하된 또는 저하되지 않은 성인과 청소년 및 신기능의 레벨에 대한 이 약의 권장용량보다 높은 용량을 투여 받은 신질환 환자에서 보고되었다. 고령 환자는 중추신경계이상반응이 나타날 가능성이 더 많다. 중추신경계 이상반응이 나타난 경우 이 약을 중단해야 한다.

땀, 온전 또는 인지를 요구하는 조작 능력：온전 또는 기계조작 능력에 대한 이 약의 영향을 조사하는 연구는 없었다. 환자의 온전 또는 기계조작 능력 고려 시 환자의 임상적 상태 및 이 약의 이상반응에 유념하여 주의 하여야 한다.

6. 상호작용

임상적으로 유의성 있는 약물 상호작용은 확인된 바 없다.

- 아시클로비르는 주로 신세뇨관 능동분비에 의해 대사되지 않은 상태로 요로 배설된다. 이 약 투여시, 아시클로비르와 생장적으로 배설되는 약물을 동시에 투여하면 혈장 중의 아시클로비르 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약 1g 투여시, 시메티딘과 프로베네시드는 아시클로비르의 신정소율을 감소시켜 아시클로비르의 AUC를 증가시킨다. 이 약물들의 치료지수가 크므로 투여용량을 조절할 필요는 없다. 이 약을 고용량 투여할 경우에도, 과도한 위산 분비 조절과 요양 감소 치료를 위하여, 주로 신장을 통해 배설되는 다른 약물들과 상호작용을 일으키지 않는 대체약물을 고려할 수 있다.
- 거대세포바이러스 감염 예방 목적으로 이 약 고용량(4g/day 이상)을 투여하는 환자의 경우, 아시클로비르와 생장적으로 배설되는 약물을 동시에 투여하는 동안에는 이들 약물 또는 이들 약물의 대사물의 혈장중 농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 한다. 이식 환자에게 사용되는 면역억제제인 미코페놀레이트모페티를 병용투여할 경우 아시클로비르와 미코페놀레이트 모페티의 비활성대사체의 혈장 AUC가 증가된 것이 발견되었다. 이러한 병용투여에 관한 임상경험은 제한적이다.
- 이 약을 고용량(4g/day 이상) 투여하면서 신장 기능에 영향을 주는 약물(시클로스포린, 타크로리무스)을 병용투여할 경우 신기능 변화를 모니터링하는 등 주의해야 한다.
- 이 약의 활성대사물질인 아시클로비르와 테오펜린의 병용에 의해 테오펜린의 중독증상이 나타날 수 있다.

7. 일부 및 수유부에 대한 주의

- 임신 중 사용에 대한 자료는 제한되어 있으므로, 치료상의 유의성이 위험성을 상회할 경우에만 투여한다(활성대사물인 아시클로비르에 대한 동물실험(랫트)에서 신독성을 나타내는 과용량(200mg/kg/day 이상)을 여러 컷트에 피하 투여하였을 때 임신3일에 태자의 머리 및 꼬리의 기형과 같은 이상이 보고되었다.).
- 임부에 대한 영향 연구 결과에서, 이 약에 노출된 111명(임신 첫 3개월 동안은 29명)과 아시클로비르에 노출된 1,240명(임신 첫 3개월 동안은 756명)의 임부에서의 출생 위험률은 일반 인구에서의 출생 위험률보다 증가하지 않았고, 보고된 위험들은 공통적인 원인에 의한 특이적 영향을 보이지 않았다. 작은 수의 여성에서의 임부에 대한 영향 연구 결과로부터, 이 약의 임부에 대한 안전성에 관한 신중한 만한 결론을 낼 수 없었다. 임신 후기에 매일 이 약 1,000mg 또는 아시클로비르 1,200mg을 경구 투여한 약동학 시험에서 이 약의 혈장상태에서 아시클로비르의 AUC는 아시클로비르 투여시의 AUC보다 약 2배 더 높았다.
- 이 약은 수반 대사체인 아시클로비르로서 모유로 이행되므로 신중히 투여 한다.
- 이 약 500mg을 경구 투여 했을 때, 모유에서 아시클로비르의 최고 혈중농도 (Cmax)는 수유부의 아시클로비르 혈장 농도의 0.5배에서 2.3배(중간값 1.4배)였다. 아시클로비르 유출 대 수유부 혈장 AUC는 1.4에서 2.6(중간값 2.2)이었다. 유출에서 중간값 아시클로비르 농도는 2.24μg/mL (9.95umol/L)였다. 수유부가 이 약 500mg을 1일 2회 투여했을 때, 이 수증은 수유 중인 영아에게 매일 경구 아시클로비르 약 0.61mg/kg/day 용량을 노출시킬 것이다. 모유에서 아시클로비르의 소실반감기는 2.8시간으로 혈장에서의 소실반감기와 비슷하다. 산도의 혈장, 모유 및 신생아 소변에서 발라시클로비르 미변화체는 발견되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

- 이 약은 12세 이상 소아의 구순포진과 2세 이상 18세 미만 소아의 수두에 투여한다.
이 약의 구순포진 치료는 구순포진의 재발 병력이 있는 성인과 청소년(12세 이상)을 대상으로 한 27건의 이중맹검위양대조군 임상 시험을 근거로 한다.
이 약의 2세 이상 18세 미만 소아의 수두 치료는 발라시클로비르를 투여하는 개방표지시험(open-label trial)으로부터 얻어진 인회 투여 약동학 및 반복 투여 안전성 자료를 근거로 하였다. 그리고 이는 소아 수두 환자에서 경구용 아시클로비르 투여를 평가하는 37건의 무작위 이중맹검, 위양대조시험의 유효성 및 안전성 자료에 의해 뒷받침되었다.
다음과 같은 소아 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.
(1) 12세 미만, 구순포진
(2) 18세 미만, 생기포진
(3) 18세 미만, 대상포진
(4) 2세 미만 수두
(5) 신생아 HSV 감염 후 억제 요법
(6) 12세 미만, 거대세포바이러스 감염
(7) 12세 미만 소아를 대상으로 하는 37건의 개방표지 시험을 통해 이 약의 경구용 헌탁제에 대한 약동학적 프로파일 및 안전성이 연구되었고, 이 연구에서 유효성에 관한 평가는 실시되지 않았다.
(1) Study 1은 임상적으로 vancella-zoster virus(VZV) 감염이 의심되는 12세 이상 ~ 12세 미만 소아 27명을 대상으로 한 단체 투여 약동학 및 반복 투여 안전성 시험이다.
(2) Study 2는 활동성 헤르페스 바이러스에 감염되었거나 감염의 위험이 있는 17개월 이상 ~ 6세 미만의 소아를 대상으로 한 단체 투여 약동학 및 반복 투여 안전성 시험이다. 동종의 시험은 5명의 피험자에게 경구용 발라시클로비르 헌탁제 25mg/kg을 단체 투여하였다. 이 용량은 아시클로비르 1일 3회 미만의 소아에서, 성인의 발라시클로비르 1g에 해당하는 아시클로비르 전신 노출량(각각 자료)을 제공한다. 17개월 이상 ~ 3개월 미만 소아에서, 25mg/kg 용량에 기인하는 아시클로비르의 평균 노출량은 성인에서 발라시클로비르 1g 투여후의 아시클로비르 노출량보다 높았다(Cmax：130%, AUC：160%). 아시클로비르는 신생아 HSV 유아 및 소아에 대한 억제제 요법으로 허가되지 않았고, 아시클로비르의 자료를 통해 발라시클로비르의 유효성을 의심할 수 있으므로 이러한 적응증에는 발라시클로비르가 권장되지 않는다.
- (3) Study 3은 임상적으로 HSV 감염이 의심되는 1세 이상 ~ 12세 미만 소아 환자 28명을 대상으로 한 단체 투여 약동학 및 반복 투여 안전성 연구로, 이 연구에 등록된 소아는 생기포진에 감염되지 않았다. 피험자는 경구용 아시클로비르 헌탁제를 3 ~ 5일 동안 1회 10mg/kg씩, 1일 2회로 투여 받았다. 경구용 아시클로비르 헌탁제를 복용한 소아환자에서 아시클로비르의 전신 노출량은 과거 재발성 생기포진을 치료하기 위해 발라시클로비르 또는 아시클로비르의 경구 고정형제를 복용한 면역기능 정상인 성인 환자의 아시클로비르 전신 노출량과 비교되었다. 소아의 전체 연령대(1세 이상 ~ 12세 미만의)에 아시클로비르의 1일 전신 노출량은 발라시클로비르를 1회 500mg씩, 1일 2회씩 투여 받은 성인의 아시클로비르 전신 노출량보다 낮았으나(Cmax：120%, AUC：133%). 아시클로비르 1회 200mg씩, 1일 5회 투여 받은 성인의 전신 노출량보다는 높았다(1일 AUC：

6. 간기능장애 환자

경증 내지 중등도의 간경화 환자(간의 합성 기능이 정상인 환자)의 경우에는 별도의 투여량 조절이 필요치 않다. 중증의 간경화 환자(간의 합성기능부전 환자, 간문맥-전신성 문합의 징후를 보이는 환자)에 대해서는 혈액동력학적 자료에 따르면 별도의 투여량조절이 필요치 않으나, 임상경험이 충분치는 않다. 그러므로 간기능 장애 환자에게 이 약을 고용량 투여시에는 신중히 투여해야 한다(다른 환자에는 신중히 투여할 것 항 참고).

【사용상의 주의사항】

- 경고
진행성 HIV/환자. 동종이인자형 골수 및 신장이식 환자에게 이 약을 1일 8g 임상 투여시 경우에 따라 사망에 이르게 할 수도 있는 혈전성, 감소성 자반증/응혈성 요독증의 증상(Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome：TTP/HUS)이 유발될 수 있다.
- 다음 환자에게 투여하지 말 것
이 약, 아시클로비르(이 약의 활성대사체) 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 다음 환자에게는 신중히 투여할 것.
1) 발수증의 우려가 있는 환자(특히 고령자)：수분을 적절히 공급하는 등 주의하여 투여한다.
2) 신기능 장애 환자：아시클로비르는 신장을 통해 배설되므로 신기능 장애 환자에서 이 약의 용량을 감소시켜야 한다. 고령 환자의 경우 신기능이 저하되어 있을 수 있으므로 용량 감소가 필요한지 검토하여야 한다. 고령 환자 및 신기능 장애 환자는 모두 신장애 이상반응이 나타날 위험이 증가되어 있기 때문에 이러한 영향이 나타나지 지 주의 깊게 모니터링 하여야 한다. 보고된 경우에 있어서 이러한 이상반응은 이 약을 중단함에 따라 일반적으로 회복 가능하였다.
3) 간기능장애 및 간이상 환자：간질환 환자에게 이 약의 고용량(1일 4g 이상) 투여에 대해 유용한 자료가 없다. 중등도~중증 간경화 환자에게 이 약 1g을 투여하였을 때 아시클로비르의 AUC가 증가하였다. 따라서 간기능 장애 환자에게 이 약을 고용량으로 투여할 때는 주의하여야 한다.
4) 생기포진 환자：이 약의 예방적 사용은 생기포진 전염의 위험을 감소시키지만 예방적 사용이 생기포진을 치료하거나 전염의 위험을 완전히 제거하지는 못한다. 이 약 투여와 함께 안전한 성생활이 권장된다(특히, 콘돔 사용).
5) 일부 투여는 임신되고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
6) 저용량자
- 이상반응
이상반응을 MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activity)의 신체기분 별 분류 및 발생률에 따라 기술하였으며, 그 발생률은 다음 기준에 따라 기술하였다.：매우 자주；10% 이상, 자주；1% 이상 ~ 10% 미만, 때때로；0.1% 이상 ~ 1% 미만, 드물게；0.01% 이상 ~ 0.1% 미만, 매우 드물게；0.01% 미만
1) 소화기계：자주 구역, 드물게 복부불쾌감, 구토, 설사가 나타날 수 있다.
2) 혈액：매우 드물게 혈소판감소증이 나타날 수 있다.
3) 피부, 과민반응：때때로 광민감반응을 포함하는 발진, 드물게 가려움, 매우 드물게 두드러기, 혈관부종, 때때로 홍역과민, 매우 드물게 아나필락시스가 나타날 수 있다.
4) 신장：드물게 신장애, 매우 드물게 급성신부전, 신장통(신부전과 연관이 있을 수 있음)이 나타날 수 있다. 세뇨관 내역에서 아시클로비르의 용해도(2.5mg/mL)를 초과하면 신세뇨관에 아시클로비르가 침전될 수 있으므로 모든 환자에게 수분이 충분히 공급되어야 한다. 급성 신부전과 투석증이 발생하면, 신기능이 회복될 때까지 혈액투석을 하는 것이 좋다.
5) 간장：매우 드물게 간기능 검사치의 가역적인 상승이 나타나 간염으로 오인될 수 있다.
6) 정신신경계：자주 두통, 드물게 어지럼, 혼돈, 환각, 의식저하, 매우 드물게 진전, 조혈운동불능, 말대증증, 경련, 뇌병증, 혼수과 같은 신장애 반응이 나타날 수 있다. 이들 이상반응은 가역적이며 이러한 반응에 취약하거나 신장애 환자에게서 주로 나타났다. 거대세포바이러스 감염 예방 목적으로 이 약을 고용량(매일 8g) 투여 받고 있는 신장이식 환자에서 다른 적응증으로 이 약을 저용량으로 투여 받는 환자에 비하여 정신신경계 반응(혼돈, 환각, 사고장애)이 더 자주 나타났다. 이들은 본래 주로 경증 내지 중등증이며, 용량 조절에 따라 가역적이며, 이식 직후에 주로 나타났다. 따라서 이러한 환자들의 경우에 크메타닌청소율을 자주 모니터링 하는 것과 적절하게 용량을 조절하는 것이 중요하다. 이러한 이상반응은 아시클로비르에 대한 과량노출, 신기능 장애, 투석, 정신신경계 약물 복용, 내재하는 의학적 상태를 포함한 다각적인 원인에 기인한 것으로 보인다.
7) 기타：얼굴부종, 경련, 마형충반의 이상반응이 보고되었고, 임상시험에서 고용량(1일 8g)의 이 약을 투여 받은, 특히 중증의 면역장애가 있는 HIV 질환자에서 신부전, 미세혈관병성응혈성빈혈, 혈소판감소증이 단독으로 또는 병행해서 나타났다는 보고가 있으나, 이러한 이상반응은 같은 질환 상태의 환자로서 이 약을 투여 받지 않은 환자에서도 관찰되었다. 면역기능 정상 환자에서 재발성 생기포진 감염의 재발 억제를 위한 임상시험에서, 이 약을 1회 1g씩, 1일 1회(n = 269) 또는 1회 500mg씩, 1일 1회(n = 266) 투여 받거나 위약(n = 134)을 투여 받은 환자에서 열경통(8%, 5%, 4%), 우울증(7%, 5%, 5%), 관절통(6%, 5%, 4%), 어지럼(4%, 2%, 1%)이 나타났다. 생기포진 감염 감소를 위한 임상시험에서, 이 약을 1회 500mg씩, 1일 1회(n = 743) 투여 받거나 위약(n = 741)을 투여 받은 환자에게 코인두염(6%, 15%) 및 생기도감염(9%, 10%)이 관찰되었다.
8) 소아：이 약의 안전성 프로파일은 17개월 이상 18세 미만의 177명의 소아환자에서 연구되었다. 임상적 이상반응의 빈도, 강도, 특성과 심할수록 수치의 상승은 성인에서 나타난 것과 유사했다.
(1) 12세 이상 18세 미만의 소아 환자(구순포진)：구순포진 치료에 대한 임상시험에서, 하위 동안 이 약 2g을 1일 2회 투여 받거나 하위 동안 이 약을 1회 2g씩, 1일 2회 투여 받은 후 다시 하위 동안 1회 1g씩, 1일 2회(n = 65, 모든 약물 투여군) 투여 또는 위약(n = 30)을 투여 받은 청소년 환자에서 보고된 이상반응은 각각 두통(17%, 3%)과 구역(9%, 0%)을 포함한다.
(2) 1개월 ~ 12세 미만 소아 환자：37시 약동학 및 안전성 시험 모두에서 한 명 이상의 소아 환자로부터 보고된 이상반응은 소화(5%), 발열(4%), 설수(2%), 구토(신(2%), 콧물(rhinorheat；2%)등이다. 임상적으로 의미 있는 심할수록 수치의 변화는 없었다.
- 9) 시판후 추가로 나타난 이상반응은 다음과 같다.
(1) 전신：얼굴부종, 고혈압, 빈맥
(2) 정신신경계：공격적 행동, 초조, 조혈운동불능, 혼수, 혼돈, 말대증증, 뇌병증, 조증, 망상, 마비, 의식감소, 환형, 환시, 발작, 진전을 포함한 정신병
(3) 눈：시각이상
(4) 간 및 담도계：간염, 황달, 간기능 장애
(5) 신장：크메타닌 증가
(6) 혈액계：재생불량성빈혈, 백혈구파생혈원변, 비혈구감소증, 무구립구증, 파중성혈관내응고 증후군, 혈소판감소성자반변, 매우 드물게 백혈구감소증 및 혈소판감소증, 백혈구감소증은 면역력이 약화된 환자에서 주로 보고되었다.
(7) 피부：다형성 홍반, 발도, 독성표피괴사증후(리엘중후군), 피부부적악중후군(스티븐스-존슨 증후군)
(8) 폐：간질성 폐렴
(9) 소화기계：급성췌염
(10) 국내에서 4년 동안 629명을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과 새롭게 보고된 알려지지 않은 이상반응은 다음과 같다.：BJN 증가, 소화불량, 말초혈
- 일반적 주의
이 약의 투여는 발병초기에 가가울수록 효과를 기대할 수 있으므로, 빠른 시기에 투여를 시작하는 것이 바람직하다.
1) 대상포진：대상포진 발현 72시간 이후 치료에 대한 정보는 없다. 이 약을 7일간 사용하고 개선의 조짐이 없거나 혹은 악화될 경우는 치료를 중단하고 다른 치료법을 시작한다.
2) 생기포진：생기포진 증상발현 72시간 이후 또는 생기포진 재발 증상발현 24시간 이후 이 약의 유효성 자료는 없다. 초기 생기포진에 이 약을 10일간 사용하고 개선의 조짐이 없거나 혹은 악화될 경우는 치료를 중단하고 다른 치료법을 시작한다.
3) 구순포진：가능한 구순포진의 초기 징후(저림, 가려움, 화끈거림) 발현시에 이 약 투여를 시작하도록 환자에게 조언해야 한다. 구순포진의 임상증상(구진, 소포, 궤양)이 발현된 이후 이 약 투여를 시작했을 때의 유효성에 대한 자료는 없다. 구순포진 치료를 위한 이 약의 투여는 1일2회 투여를 받지 않아야 하고 투여간격은 약 12시간 정도임을 환자에게 설명해야 한다. 또한 이 약이 구순포진의 위험을 완전히 제거하지는 못함을 환자에게 설명해야 한다.
4) 급성 신부전：다음과 같은 급성 신부전에서 보고되었다.
(1) 신장기능이 저하되었거나 저하되지 않은 고령 환자, 고령 환자에 이 약을 투여할 경우 주의가 필요하고 신기능이 감소된 환자에서 용량 감량이 권장된다.
(2) 신기능의 레벨에 대한 이 약의 권장 용량보다 높은 용량을 투여 받는 신질환 환자, 신장애 환자에서 이 약을 투여할 경우 용량 감량이 권장된다.
(3) 다른 신독성 약물을 투여 받고 있는 환자, 잠재적 신독성 약물을 투여 받고 있는 환자에 이 약을 투여할 때 주의가 요구된다.

110%], 1세이상 ~ 12세미만 소아에서 재발성 생기포진에 대한 발라시클로비르의 임상정보는 제한적이고 충분하지 않으므로 성인에 대한 유효성 자료를 1세이상 ~ 12세미만 소아에게 외삽하는 것은 불가늠하다. 또한 발라시클로비르는 1세 이상 ~ 12세 미만 소아의 재발성 생기포진에 대해 연구된 바가 없다.

9. 고령자에 대한 투여

- 이 약의 활성 대사물인 아시클로비르의 노출량이 증가하였을 경우에는 정신신경증상이나 신기능장애가 나타날 수 있는 위험성이 높다. 신장애가 있는 환자 또는 신기능저하 환자, 고령자에서는 이 약의 투여 간격 및 투여량을 조절하고, 환자의 상태를 관찰한 후 신중히 투여한다. 정신신경 증상은 이 약의 투여를 중단하면 회복된다.
- 이 약에 대한 임상 연구의 전체 피험자 수 중 906명은 65세 이상, 352명은 75 세 이상이었다. 대상포진의 임상연구에서 대상포진 치료 후에 나타난 통증(post-herpetic neuralgia) 기간은 65세 미만 환자보다 65세 이상 환자에서 더 길었다. 고령 환자들은 신기능이 저하되어 있을 수 있으므로 용량을 감소하는 것이 요구된다(고령 환자에게서 신장 또는 중추신경계 관련 이상반응 발현률이 더 높을 것으로 보인다.).

10. 과량투여시의 처치

- 증상 및 징후：급성 신부전 및 혼돈, 환각, 초조, 의식저하, 혼수 등을 포함한 신장애 증상 등이 이 약을 과량 투여한 환자에서 보고되었다. 구역 및 구토가 나타날 수 있다. 우발적인 과량투여를 방지하기 위해 주의해야 한다. 보고 사례의 대부분은 용량 감소가 적절하게 이루어지지 않아 이 약을 과량으로 반복투여하게 되었던 신기능 장애 및 고령 환자들이었다. 최대 20g의 아시클로비르를 복용한 환자의 경우, 위장관 내에서 부분적으로 흡수되어, 독성이 나타나지 않았다. 아시클로비르를 며칠 동안 과량 복용했을 때, 소화기계 이상반응(구역, 구토)과 신장애 이상반응(두통, 혼돈) 발생과 관련이 있었다. 과량의 아시클로비르를 정맥투사했을 때 혈장 크메타닌 상승과 위대한 신부전이 나타나으며, 혼돈, 환각, 초조, 발작, 혼수를 포함하는 신장애 이상반응이 정맥내 과량투여와 관련하여 나타났다.
- 처치：이 약의 독성 징후에 대해 환자를 잘 관찰해야 한다. 혈액투석을 통해 혈중으로부터 아시클로비르의 제거를 유익성 있게 증진시킬 수 있으므로 과량투여 증상이 나타난 경우 처치방법으로 혈액투석을 고려할 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사용안전이 되거나 품질 유지면에서 바람직 하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

- 유전독성
In vitro 및 in vivo 유전독성 실험결과에 의하면, 이 약은 사람에게 유전적 이상을 초래하지는 않았다.
- 발암성
동물실험(마우스, 랫트) 결과 이 약은 발암성이 없었다.
- 수태성 및 일반생식
동물 실험연구에서 이 약은 수태능에 영향을 미치지 않았다. 그러나 랫트 및 개에서 아시클로비르를 고용량으로 비경구 투여했을 때, 고혈압 영향을 미쳤다. 이 약으로 수행된 사람 수태성 시험은 없었으나 매일 아시클로비르 400mg에서 1g을 6개월 투여 받은 후 20명의 환자에게서 정자 수, 운동성 또는 형태 변화가 보고되지 않았다.
- 최기형성
랫트를 이용한 기형발생 실험에서 400mg/kg/day 투여군에서 신장애 약물결정의 축적, 초기흡수 및 착상 후 손실증가, 생장태자수 감소, 골격 변이의 발생증가(14번째 부늬굴 및 비골출현, 흉골분절의 골화지연, 27 전골 전방척추의 증가)가 관찰되었다. 랫트에 대한 추가연구에서는 100μg/mL의 혈장 중 농도와 모체에 독성을 나타내는 용량을 피하주사했을 때 태아상이 관찰되었다.

【저장방법】

기밀포장, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】

30정/병

【제품문의처】

한미약품(주) 소비자상담실：080-960-9000 (수신시간유류무덤)

※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의해 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 변질·변패·오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)

※ 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

※ 주의
1. 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
2. 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.
3. 개별 수 충전물이 있을 경우 완전히 제거하고 사용하시기 바라며, 개봉 후 두통을 잘 맡아 보관하십시오.
(설리키켈(간조제)을 막지 마십시오.)

제품 개봉 시 또는 취급 시에 포장재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

설명서 개정연월일：2017. 08. 21

Hanmi 한미약품(주)
(본사)서울특별시 송파구 위례성대로 14
(공방)경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

※ 의약품을 사용하기 전에 사용자에게서는 제품설명서 작성(개정)연월일 이후 변경된 내용은 한미약품(주) 홈페이지(www.hanmi.co.kr)의 제품정보 또는 제품문의처 전화를 통해 확인하십시오.

2713



Ver_01104009

(통계+5)신약개발(제출일자)

6009

한미약품
한미약품(주) 소비자상담실