

전문의약품

비가비르정 450밀리그램 (발간시클로비르염산염) V-GAVIR Tablets 450mg

【원료약품의 분류】

- 1정(815mg) 중：
 - － 주성분： 발간시클로비르염산염(USP) 496.3mg (발간시클로비르로서 450mg)
- － 첨가제： 비결정셀룰로오스, 산화제이철, 스테아르산, 인스타글루코우화이트, 인스타코르보유니버살, 크로스포빈, 포비론

【성상】

겉색의 양면이 불룩한 필름코팅정

【효능·효과】

AIDS 성인 환자의 CMV막막염 치료

CMV질환 감염위험이 있는 성인 및 소아 고형장기이식환자(CMV 양성인자로부터 장기를 이식받은 CMV 음성 환자)에서 CMV 질환의 예방

【용법·용량】

AIDS 환자의 CMV막막염 치료

성인 환자

- 유도요법

활동성 CMV막막염 환자에게는 21일간 식사와 함께 1일 2회, 1회 900mg씩 복용한다. 유도요법의 연장은 골수독성의 위험을 증가시킬 수 있다.

- 유지요법

유도요법 후 또는 비활동성 CMV막막염 환자는 1일 1회, 1회 900mg씩 식사와 함께 복용한다. 막막염이 악화될 경우에는 유도요법을 반복한다.

소아 환자

CMV막막염 치료에 대해, 적절하고 통제된 소아 환자 임상연구에서 이 약의 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않다.

장기이식 환자의 CMV 질환 예방

성인 환자

신장이식 환자는 이식 후 10일 이내에 복용을 시작하여 200일까지 1일 1회, 1회 900mg씩 복용한다. 신장 이외의 고형장기이식 환자는 이식 후 10일 이내에 복용을 시작하여 100일까지 1일 1회, 1회 900mg씩 복용한다.

소아 환자

CMV질환이 발생할 위험이 있는 4개월 이상의 소아 고형장기이식 환자에 대한 이 약의 1일 권장용량은 체표면적(BSA)과 Schwartz식(CrCLs)에 의한 크레아티닌 클리어런스(CrCL)에 따라 아래의 계산식으로 계산된다.

소아용량(mg) = 7×BSA×CrCLs

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

<i>Mosteller BSA(m²)</i> = √<!-- √ --> 신장(cm) × 체중(kg) 3600 {\displaystyle {\sqrt {}}} 	
<i>Schwartz</i> 크레아티닌 클리어런스(<i>ml / min / 1.73 m²</i>) = k × 신장(cm) 혈중크레아티닌(mg / dl) {\displaystyle {\frac {k\times {\rm {cm}}}{\rm {mg/dl}}}} 	

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

- － 계몽된 k값은 혈청크레아티닌을 측정하는 Jaffe 방법에 근거하여 효소적 방법을 쓸 때는 보정이 필요할 수 있다.
- － 적절한 하위 환자군에 대해 더 낮은 k값이 필요할 수 있다.

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

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

모든 계산된 용량은 실제 투여할 수 있는 용량을 고려하여 가장 가까운 25mg의 배수에 반올림한다. 만약 계산 용량이 900mg을 초과할 경우에는 이 약의 최대 용량인 900mg을 투여해야 한다. 위 식에 따라 계산된 용량을 유지하기 위해서는 발사이트 현탁 용분말을 사용하는 것이 용이하지만, 계산 용량이 450mg 정제의 10% 이내인 경우(405~495mg)도 이 약자가 정제를 삼킬 수 있는 450mg 정제를 복용해도 된다.

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

특수 환자에서의 용법·용량

- 성인 신장제 환자

신장제 환자에서는 혈청크레아티닌 클리어런스를 주의깊게 모니터링하여야 하며 크레아티닌 클리어런스에 따라서 용량조절을 한다.

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

*： 크레아티닌 클리어런스는 혈청크레아티닌과 다음 공식에 의해 산출된다.

남자의 크레아티닌 클리어런스 =

(140-연령)
×
체중(kg)
72

{\displaystyle {\frac {(140-연령)\times 체중(kg)}{72}}}

 (혈청크레아티닌(mg / dl))

여자의 크레아티닌 클리어런스 = 0.85 × 남자의 크레아티닌 클리어런스

- 부식 환자

부식 환자(Clcr<10mL/min)에서는 이 약이 사용될 수 없고, 장폐루자용 간시클로비르의 사용이 권장되며 투여용량은 현재 장폐 루자용 간시클로비르 허가사항에 따라 조절한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

이 약은 대부분이 제내에서 간시클로비르로 전환된다. 간시클로비르는 동물시험에서 돌연변이원성, 최기형성, 정자무발생증 및 발암성을 나타내었다. 따라서 사람에서도 기형, 암 및 생식장애를 유발할 가능성이 있다. 따라서 임신 가능성이 있는 여성들은 치료 중에 효과적인 피임을 실시하여야 하며 남자는 이 약 투여 중 및 투여 후 최소 90일간 물리적인 피임을 시행해야 한다.

이 약을 투여한 환자에서 종종 백혈구감소증, 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 범혈구감소증, 골수억제 및 재생불량성 빈혈 등이 관찰되었다. 따라서 이 약은 절대 호중구수 500cells/μ L이하, 혈소판수가 25,000/μ L 이하 또는 헤모글로빈 수치가 8g/dl 이하인 환자에서 투여하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약 또는 간시클로비르 파인종 환자
- 아시클로비 및 발아시클로비르에 파인종 환자
- 임산부, 수유부 및 임신을 계획 중인 사람
- 절대 호중구수 500cells/μL 이하, 혈소판수가 25,000/μL 이하 또는 헤모글로빈수치가 8g/dl 이하인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 혈구감소증 환자 또는 마약물에 혈구감소증을 일으킨 병력이 있는 환자
- 기지의 골수독성약물, 화학물질, 방사선 등에 노출된 병력이 있는 환자
- 면역억제제 투여 중인 환자 또는 혈소판감소(100,000/mm³ 미만)가 있는 환자

4. 신기능장애 환자

정신병, 사고이상 기왕력이 있는 환자 또는 이전에 약제에 의한 정신병 반응 또는 신장독성을 나타낸 적이 있는 환자

6. 고형자

4. 이상반응

발간시클로비르는 간시클로비르의 전구제로서 경투여 후 간시클로비르로 빠르게 전환된다. 그러므로 간시클로비르의 이상반응이 이 약 투여시에도 발생할 수 있으며 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰된 모든 이상반응은 간시클로비르 임상시험에서도 관찰되었다.

- 성인 환자

AIDS 환자의 CMV막막염 치료

79명 환자가 투여된 28일간(유도요법 21일과 유지요법 7일)의 무작위배정 임상시험에서 발간시클로비르와 경맥용아시클로비르의 안전성프로파일은 유사하였다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 설사, 호중구감소증, 발열이었다. 경구용발간시클로비르군에서 설사, 구강칸디다증, 두통, 피로가 더 많이 보고되었고, 장폐색간시클로비르군에서 오심, 주사부위양염이 더 많이 보고되었다.

【표1】 무작위배정임상시험 중 발생한 빈도면 이상반응의 백분율

이상반응	발간시클로비르군(79명)	경맥용간시클로비르(79명)
설 사	16%	10%
구강칸디다증	11%	6%
두 통	9%	5%
피 로	8%	4%
오 심	8%	14%
정맥염 및 혈전형성	－	6%

【표2】는 CMV막막염 환자 또는 고형장기이식 환자를 대상으로 발간시클로비르를 투여한 임상시험에서 중대성 및 인과관계와 상관 없이 5%이상 발생한 이상반응을 나타낸 표이다. 【표2】는 CMV막막염 환자에 이 약을 유도 또는 유지요법으로 하루 두 번 또는 하루 한 번 900mg을 투여한 두 임상시험(370명)에 근거한다. 이 환자 중 약 65%가 9개월 이상(최대 30개월) 발간시클로비르를 투여받았다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 중 중대성과 상관없이 이 약과 관련이 있다고 연구자가 판단한 이상반응은 호중구감소증, 빈혈, 설사, 오심 등이었다.

2) 이식 환자에서 CMV질환 예방

【표2】는 또한 이식 후 10일 이내에 복용을 시작하여 100일까지 발간시클로비르 또는 경구용간시클로비르를 투여한 고형장기이식 환자 임상시험에서 중대성 및 인과관계와 상관없이 시험약으로 수 28일까지 발생한 발생증 5% 이상의 이상반응을 나타낸 표이다. 이식 후 100일까지 치료를 받은 고형장기이식 환자에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 중 중대성과 상관없이 이 약과 관련이 있다고 연구자가 판단한 이상반응은 백혈구감소증, 설사, 오심, 호중구감소증이었고, 이식 후 200일까지 치료를 받은 신장이식 환자에서는 백혈구감소증, 호중구감소증, 빈혈, 설사였다.

【표2】 발간시클로비르 또는 간시클로비르를 투여한 CMV막막염 또는 고형장기이식 환자에서 5% 이상 발생한 이상반응 백분율(%)

	CMV 막막염 환자 발간시클로비르 370명	이식 후 100일까지 복용한 고형장기이식 환자 발간시클로비르 244명	경구용간시클로비르 126명
S O C			
위장관계 이상			
설 사	38	30	29
구 토	25	23	23
부 통	20	16	14
복 변	13	14	14
변 비	6	20	20
심부부종	6	9	6
소확발암	4	12	10
복부팽만	2	6	6
복 수	－	9	6
전신이상 및 투여부위상태			
빈 혈	26	13	14
피로	20	13	15
하지부종	5	21	16
통 증	3	5	7
부 종	1	11	9
말초부종	1	6	7
무 력	4	6	6
혈액 및 림프계 이상			
호중구감소증	24	8	3
빈 혈	22	12	15
혈소판감소증	7	5	5
백혈구감소증	4	14	7
감 염			
구강칸디다증	20	3	8
인두염/비인두염	12	4	3
부비염	10	3	－
상기도감염	9	7	7
인두류두양	9	－	7
폐렴	6	4	2
기관지염	6	－	1
폐포작세포렴	6	－	－
요로감염	5	11	9
신경계 이상			
두 통	18	22	27
불 면	14	20	16
말초신경병증	7	1	－
감각이상	6	5	5
진 전	2	28	25
현기증(vertigo제외)	9	10	6
피부 및 피하조직 이상			
피부염(모든 종류)	18	4	5
아 한	7	3	4
가려움증	6	7	4
어 드 물	<1	4	6
발진(모든 종류)	9	<1	－
호흡기, 흉부 및 근육통 이상			
호흡곤란	16	6	8
호흡기염	9	11	10
슬상기흉	5	2	2
콧 물	2	4	6
흉막삼출	<1	7	8
눈 이상			
망막염	13	－	－
시력저하	6	1	4
정신 이상			
우 울	9	7	6
조 사			
체중감소	9	3	3
혈청크레아티닌증가	1	10	14
근골격계 및 결합조직 이상			
오 통	8	20	15
관 절 통	7	7	7
근육경련	2	6	11
사지마비	3	5	7
신장 및 비뇨기계 이상			
신 장 에	1	－	12
배뇨곤란	2	7	6
면역계 이상			
이식거부반응	－	24	30
대사 및 영양 이상			
식욕부진	5	3	－
악 열 설	5	－	－
과잉혈색소	2	14	14
지황혈색소	<1	8	2
지디아제소혈색소	<1	8	8
고혈당증	1	6	7
식욕감소	8	4	5
탈 수	6	5	6
저인산혈증	<1	9	6
지질불혈증	<1	4	6
간담도계 이상			
간담도기능 이상	3	9	11
수술 및 시술			
수술 후 합병증	1	12	－
수술 후 통증	2	13	7
수술 후 상처감염	1	11	6
손상, 중독, 합병증			
상처발생증가	－	5	9
상처결손	<1	5	6
혈관 이상			
저혈 압	1	3	－
고혈 압	3	8	－

빈도가 5% 미만인에서 위 두 표에 언급되지 않았으나, 이 약 투여와 관련이 있다고 간주된 중대한 이상반응은 다음과 같다.

- －혈액 및 림프계： 범혈구감소증, 골수기능억제, 재생불량성빈혈, 열성호중구감소증
- －비뇨기계： 신 크레아티닌클리어런스 감소
- －출혈합병증： 혈소판감소증과 관련된 생명위협 가능성이 있는 출혈
- －중추 및 말초신경계： 경련, 정신적 이상, 환각, 혼란, 초조
- －전신： 발간시클로비르 파인반응

몇몇 호중구감소증(ANC500/μL)은 이식 후 200일까지 발간시클로비르를 투여하거나(10%) 이식 후 100일까지 발간시클로비르 또는 경구용간시클로비르를 투여하는 고형장기이식 환자(각각 5%, 3%)에서 보다 발간시클로비르로 치료받은 CMV막막염 환자(16%)에서 더 자주 나타난다. CMV막막염 환자와 비교할 때, 발간시클로비르와 경구용간시클로비르로 이식 후 100일 또는 200일까지 치료받은 고형장기이식 환자에서 혈청크레아티닌이 크게 증가한다. 신기능상승은 고형장기이식 환자에서 공통적인 특징이다.

고형기관 신장이식 환자에서 200일까지 예방기간을 연장했을 때 이 약의 안전성 프로파일은 크게 변하지 않았다. 백혈구감소증 이 200일군에서 다소 높은 빈도수로 보고된 반면, 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증은 두 군에서 유사했다.

3) 간시클로비 사용경험

이 약은 간시클로비르로 빠르게 전환된다. 위에 언급되지 않았으나 간시클로비르에서 보고된 부작용은 다음과 같다.

위장관계： 장관염, 삼킴곤란, 트림, 식도염, 대변실금, 가스팽만(고창), 위염, 위장관장애, 위장관출혈, 구강장애, 책장염, 혀장염(longue symptoms)
전신：인분종증： 피부염, 발진, 발라미, 콧방이, 콧방이 및 바이러스감염증, 출혈, 림관염, 점액성 마아상, 광과민반응, 경직, 패혈증, 홍풍, 부종, 경직, 식욕 부진
근골격계： 근육통, 근육경련, 근육경련, 근육경련
면역계 장애： 부유인성, 단순포진

간장애： 간염, 황달, ALT 증가, AST 증가, 혈중 LDH 증가

피부 및 부속기관 장애： 여드름, 탈모증, 박탈성 피부염, 피부진주, 광과민반응, 발진환자, 두드러기, 반구진성 발진
중추 및 말초신경계 장애： 비정상적인 꿈, 전만증, 불면, 초파동성환상, 혼수, 구강건조, 감각정착장애, 운동장애다중통과, 과다근긴장증, 상감소, 간대사장애
변사, 신장기능증, 졸음, 비정상적 사교, 전진, 보행장애, 다형성, 조증

비뇨생식기계 장애： 혈뇨, 발기부전, 신부전, 다뇨증, 유방암
대사 및 영양학적 장애： 혈중 alkaline phosphatase 상승, 혈중 creatine phosphokinase 상승, 혈중 포도당감소, 과열 당증, 혈중 lactic dehydrogenase 상승, 혈중 마그네슘 감소, 당뇨병, 부종, 긴가분 이상, 저칼슘혈증, 저칼륨혈증, 저단 백혈증

부속간장장애： 악사, 실명, 귀암이, 눈출혈, 눈봉종, 청각장애, 녹내장, 미각장애, 귀울음(이명), 시각장애, 유리체장애, 망막암, 결막염

혈액 및 림프계 장애： 호산구증가증, 백혈구용해, 림프결장장애, 비장비대, 혈결립성 빈혈

심혈관계 장애： 부정맥(심실부정맥을 포함한), 고혈압, 저혈압, 편두통, 정맥염, 빈맥, 심혈전성정맥염, 혈관확장

호흡기계 장애： 흉막삼출, 중출혈(ginus congestion)

- 소아 환자

이 약은 CMV질환의 예방 위력이 있는 소아 고형장기이식 환자(3주~16세) 179명, 중후생선천성 CMV질환이 있는 신생아(2일~31일) 133명을 대상으로 간시클로비르와 노출범위 2~200일 동안 연구되었다.

1) 고형장기이식 소아 환자의 CMV질환 예방

【표3】은 이식 후 10일 이내에 복용 시작하여 100일까지 발간시클로비르를 투여 받은 고형장기이식 소아 환자와 이식 후 10일 이내에 복용 시작하여 200일까지 1일 1회 발간시클로비르를 투여 받은 신장이식 소아 환자의 두 임상시험에서, 중대성 및 인과관계와 상관없이 10% 이상의 빈도 발생한 이상반응을 나타낸다.

소아 환자에서의 전반적인 안전성 프로파일은 성인과 비교하여 유사하였다. 그러나 상기도 감염, 발열, 복통, 폐노장애 등과 같이 소아 환자에 특유한 특정 이상반응은 성인보다 높은 발생율을 나타내었다. 호중구감소증 역시 두 소아임상시험에서 성인과 비교하였을 때 다소 높은 발생율을 보였으나 호중구감소증과 감염증은 보통 소아 환자와 관련이 있지 않았다. 신장이식 소아 환자에서 200일까지 발간시클로비라 노출되었을 때 이상반응 발생률이 증가하지 않았다.

【표3】 고형장기이식 소아 환자에서 10% 이상 발생한 이상반응

	고형장기이식 소아 환자			
	발간시클로비르, 100일(63명)		발간시클로비르, 200일(56명)	
S O C	N	%	N	%
감 염				
요로감염	4	6	19	34
E.coli 요로감염	－	－	7	13
상기도감염	14	22	19	34
위장관계 이상				
설 사	20	32	18	32
변 비	7	11	3	5
오 심	7	11	5	9
복 통	4	6	10	18
구 토	13	21	7	13
혈액 및 림프계 이상				
백혈구감소증	1	2	14	25
빈 혈	9	14	9	16
호중구감소증	8	13	13	23
전신이상 및 투여부위 상태				
발 열	15	24	9	16
조 사				
혈청크레아티닌증가	1	2	9	16
신장 및 비뇨기계 이상				
혈 뇨	4	6	6	11
배뇨곤란	1	2	10	18
신경계 이상				
진 전	2	3	10	18
두 통	4	6	12	21
혈관계 이상				
고 혈 압	14	22	9	16
면역계 이상				
이식거부반응	6	10	3	5

2) 선천성 CMV

중후생 선천성 CMV질환이 있는 신생아(2~31일) 133명을 대상으로 한 두 임상시험에서 발간시클로비르와 간시클로비르의 안전성 프로파일은 평가하였다. 데이터가 제한