

| 전문약품                                                                                                                                                                                         | 분류번호:629                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <div><div><span><span></span></span></div><span><b>강력한 독감치료제</b></span></div> <div><div><span><span></span></span></div><span><b>타이포스</b><sup>®</sup> 캡슐</span></div> <div>(오셀타미비르인산염)</div> | <div>30mg</div> <div>45mg</div> <div>75mg</div> |

##### ■ 원료약품 및 그 분량 : 1캡슐 중

|             |                                              |
|-------------|----------------------------------------------|
| 타이포스캡슐 30mg | 오셀타미비르인산염(USP) …………… 39.40mg (오셀타미비르로서 30mg) |
| 타이포스캡슐 45mg | 오셀타미비르인산염(USP) …………… 59.1mg (오셀타미비르로서 45mg)  |
| 타이포스캡슐 75mg | 오셀타미비르인산염(USP) …………… 98.5mg (오셀타미비르로서 75mg)  |

##### ■ 성분

|             |                                           |
|-------------|-------------------------------------------|
| 타이포스캡슐 30mg | 흰색 또는 연한노란색 가루가 든 상하부 노란색의 경질캡슐체          |
| 타이포스캡슐 45mg | 흰색 또는 연한노란색 가루가 든 상하부 회색의 경질캡슐체           |
| 타이포스캡슐 75mg | 흰색 또는 연한노란색 가루가 든 허부 회색, 상부 연한 노란색의 경질캡슐체 |

##### ■ 효능·효과

- 상부 2주 이상 신생아(수태 후 연령이 36주 미만인 소아에게는 적용되지 않는다)를 포함한 소아 및 성인의 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증 (인플루엔자 감염의 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작해야 한다).
- 1세 이상의 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증의 예방 (인플루엔자 바이러스 감염증에 대한 예방의 일차요법은 백신요법으로 백신에 당해 유행주가 포함되어 있지 않은 경우 또는 백신의 효과를 기대할 수 없거나 백신 접종을 하지 못하는 경우에 한하여 사용하며 이 약은 예방접종을 대체할 수 없다.)

##### ■ 용법·용량

- 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증 : 인플루엔자 증상이 발현된 첫째 또는 둘째 날에 치료를 시작한다. 이 약은 음식을 섭취와 관계없이 투여할 수 있으며 일부 환자에서는 음식물과 함께 복용 시 내약성이 호전될 수 있다.

- 성인 및 13세 이상의 청소년 : 오셀타미비르로서 75mg을 1일 2회, 5일간 경구투여 한다. (캡슐을 삼키기 어려운 성인 및 13세 이상의 청소년은 이 약 현탁액 분말을 이용하여 투약한다.)
- 1세 이상 12세 이하의 소아 : 캡슐을 삼킬 수 있는 체중이 40kg을 초과하는 소아 환자는 이 약 현탁액 권장용량 대신 75mg 캡슐을 1일 2회 또는 30mg 캡슐과 45mg 캡슐을 1일 2회 복용할 수 있다. 다음 용량표에 따라 투여한다.

| 체 중           | 5일간의 권장용량 (오셀타미비르로서) | 현탁액(6mg/mL) 용량 |
|---------------|----------------------|----------------|
| ≤ 15kg        | 30mg 씩 1일 2회         | 5.0mL 씩 1일 2회  |
| 15kg<, ≤ 23kg | 45mg 씩 1일 2회         | 7.5mL 씩 1일 2회  |
| 23kg<, ≤ 40kg | 60mg 씩 1일 2회         | 10.0mL 씩 1일 2회 |
| > 40kg        | 75mg 씩 1일 2회         | 12.5mL 씩 1일 2회 |

- 2주 이상 1세 미만 소아 : 2주에서 12개월 소아 환자에 대한 권장 용량은 이 약으로서 3mg/kg을 1일 2회, 5일간 경구투여 한다. 수태 후 연령이 36주 미만인 소아에게는 적용되지 않는다. 다음 용량표에 따라 투여한다\*.

| 체 중  | 5일간의 권장용량 (오셀타미비르로서) | 현탁액(6mg/mL) 용량 |
|------|----------------------|----------------|
| 3kg  | 9mg 씩 1일 2회          | 1.5mL 씩 1일 2회  |
| 4kg  | 12mg 씩 1일 2회         | 2.0mL 씩 1일 2회  |
| 5kg  | 15mg 씩 1일 2회         | 2.5mL 씩 1일 2회  |
| 6kg  | 18mg 씩 1일 2회         | 3.0mL 씩 1일 2회  |
| 7kg  | 21mg 씩 1일 2회         | 3.5mL 씩 1일 2회  |
| 8kg  | 24mg 씩 1일 2회         | 4.0mL 씩 1일 2회  |
| 9kg  | 27mg 씩 1일 2회         | 4.5mL 씩 1일 2회  |
| 10kg | 30mg 씩 1일 2회         | 5.0mL 씩 1일 2회  |

\* 이 표는 이 환자군의 모든 가능한 체중을 포함하고 있지 않다. 1세 미만 소아는 이 약 3mg/kg을 복용하는 것이 권장된다.

- 신기능장애 환자
크레타이린 청소율이 60mL/min 이상인 환자는 용량조절이 필요하지 않으며, 30~60mL/min인 환자는 1일 2회 30mg으로 감량하여 5일간 투여가 권장된다. 크레타이린 청소율이 10~30mL/min인 환자는 1일 1회 30mg으로 감량하여 5일간 투여가 권장된다. 주기적으로 혈액투석을 받는 환자는 치료 범위의 혈중 농도를 유지하기 위해 매 투석 후 이 약 30mg 용량을 투여해야 하며 투여기간은 5일을 초과해서는 안된다. 만약 인플루엔자 증상이 투석 기간 사이 48시간 동안에 발생한다면 투석 시작 전 투여할 수도 있다. 혈액투석의 경우 투석 후 이 약 30mg을 단회 투여하는 것이 권장된다. 투석을 받지 않는 신부전말기 환자 (예, 크레타이린 청소율 10mL/min 미만)에 대한 오셀타미비르의 약동학은 연구되지 않았으므로 이 환자들에 대한 권장 용량은 제공되지 않는다.
- 간기능장애 환자
경증에서 중등도 간장애(Child-Pugh score ≤ 9) 성인 환자에 대한 치료 시 용량조절은 필요하지 않다.
- 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증의 예방
1) 성인 및 13세 이상의 청소년 : 감염된 사람과 가까운 접촉관계에 있는 경우, 오셀타미비르로서 75mg을 1일 1회, 10일간 경구투여한다. 감염된 사람과 접촉하지 2일내에 투여를 시작한다. 인플루엔자가 유행하는 동안 예방을 위한 권장용량은 75mg을 1일 1회 투여하는 것이다. 이 약의 안전성 및 유효성은 6주까지 증명되어 있다. 이 약물을 복용하는 동안 예방효과가 지속된다.
- 1세 이상 12세 이하의 소아 : 캡슐을 삼킬 수 있는 체중이 40kg을 초과하는 소아 환자는 이 약 현탁액 권장용량 대신 75mg 캡슐을 1일 1회 또는 30mg 캡슐과 45mg 캡슐을 1일 1회, 10일간 복용할 수 있다. 다음 용량표에 따라 투여한다.

| 체 중           | 10일간의 권장용량 (오셀타미비르로서) | 현탁액(6mg/mL) 용량 |
|---------------|-----------------------|----------------|
| ≤ 15kg        | 30mg 씩 1일 2회          | 5.0mL 씩 1일 1회  |
| 15kg<, ≤ 23kg | 45mg 씩 1일 1회          | 7.5mL 씩 1일 1회  |
| 23kg<, ≤ 40kg | 60mg 씩 1일 1회          | 10.0mL 씩 1일 1회 |
| > 40kg        | 75mg 씩 1일 1회          | 12.5mL 씩 1일 1회 |

환자처방 투여하기 전 약사가 이 약 현탁액을 조제하는 것이 권장된다.

※ 1세 미만 소아에 대한 인플루엔자 A 및 B 바이러스 감염증 예방의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

- 신기능장애 환자
크레타이린청소율이 60mL/min 이상인 환자는 용량조절이 필요하지 않으며, 30~60 mL/min인 환자는 1일 1회 30mg으로 감량하여 5일간 투여가 권장된다. 크레타이린 청소율이 10~30mL/min인 환자는 1일 1회 30mg으로 감량하여 격일 투여가 권장된다. 주기적으로 혈액투석을 받는 환자는 치료 범위의 혈중 농도를 유지하기 위해 매 2번의 투석 후 이 약 30mg 용량을 투여해야 한다. 초회 용량은 투석 시작전 투여할 수도 있다. 혈액투석의 경우 주 1회 투석 후 이 약 30mg을 투여하는 것이 권장된다. 투석을 받지 않는 신부전말기 환자 (예, 크레타이린 청소율 10mL/min미만)에 대한 오셀타미비르의 약동학은 연구되지 않았으므로 이 환자들에 대한 권장 용량은 제공되지 않는다.
- 간기능장애 환자
경증에서 중등도 간장애(Child-Pugh-score ≤ 9) 성인 환자에 대한 예방시 용량조절은 필요하지 않다.

##### ■ 사용상의 주의사항

- 경구
1) 이 약은 인플루엔자 예방접종을 대신할 수 없다. 이 약의 사용과 매년의 인플루엔자 예방접종 간에는 어떤 상관관계도 없다. 인플루엔자에 대한 예방효과는 이 약을 사용하는 동안에만 지속된다. 현재 인플루엔자 바이러스가 해당 지역에 유행함을 나타내는 신뢰할 만한 의학 자료가 있을 경우에 이 약은 인플루엔자 치료 및 예방에 사용된다.
- 인플루엔자 A, B 이외의 감염 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.
- 이 약을 복용중인 인플루엔자 환자들 중 주 소아 · 청소년 환자에 있어 경련과 설암과 같은 신경정신계 이상반응이 보고되었다. 드물게 이러한 이상반응은 사교로 이어졌다. 이러한 이상반응이 이 약 투여로 인한 것인지는 알려져 있지 않고, 이 약을 복용하지 않았던 환자에서도 이러한 증상을 발견하여 인명치이 보고되었다. 특히 소아와 청소년 환자의 이상행동 발현에 대하여 면밀히 모니터링 해야 한다. 14세 이상의 소아 환자에 있어서는 인과관계는 불분명하지만 이 약의 복용 후에 이상 행동을 발견하고 추적 관찰의 사교에 이를 예가 주로 일련적으로 보고되어 있다. 이 때문에 이 연령대의 환자에게는 합병증이나 과거병력 등으로부터 고위험환자로 판단되는

경우를 제외하고는 원칙적으로 이 약 사용을 하지 않는다. 소아, 청소년에 있어 만일의 사고를 방지하기 위하여 이 약에 의한 치료가 개시된 이후에 이상행동의 발현 위험이 있다는 것과 자택에서 요양하는 경우 적어도 2일간 보호자 등은 소아, 청소년이 혼자 있지 않도록 배려할 것에 대해 환자 및 가족에게 설명해야 한다. 또한 인플루엔자 뇌증 등에 의해서도 동일한 증상이 나타난다는 보고가 있으므로 위와 동일하게 설명해야 한다.

- 다음 환자에는 투여하지 말 것. 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 환자
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
  - 신부전 환자
중등증(크레타이린청소율 30~60mL/min인 환자) 및 중증(크레타이린청소율 10 ~30mL/min인 환자)의 신부전 환자, 혈액투석 또는 복막투석 환자에게 이 약을 투여 시 용량조절이 필요하다(용법용량항 참조). 이 약은 투석을 받지 않는 말기 신부전 환자(예, 크레타이린청소율 10mL/min 미만)에게는 권장되지 않는다. 신부전 소아 환자에는 이 약의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 없다.
  - 고위험군 환자(전신, 만성 기관지직, 면역억제)(사후 경험치 매우 드물다.)
- 이상반응
인플루엔자에 감염된 2,647명 이상의 성인/청소년 및 858명 이상의 소아 환자와 인플루엔자 예방 목적으로 이 약을 투여한 1,945명 이상의 성인/청소년 및 148명 이상의 소아에서의 임상시험 결과를 바탕으로 이 약의 전체적인 안전성을 평가하였다. 성인/청소년에 대한 치료연구 중 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 구역, 구토 및 두통이었다. 이 약물이상반응은 대부분 일회성이었고 투여 첫날 또는 이틀째에 발생하여 이후 1~2일내에 해소되었다. 성인/청소년에 대한 예방연구 중 가장 빈번하게 보고된 약물이상 반응은 구역, 구토, 두통 및 발진이였다. 소아에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 구토였다. 대부분 환자에서 이런 약물이상반응은 약 복용을 중단할 정도에 이르지 않았다.

- 성인/청소년에서의 인플루엔자 치료 및 예방 : 성인/청소년에서의 인플루엔자 치료 및 예방 연구의 권장용량(치료 : 75mg씩 1일 2회 5일간 투여, 예방 : 75mg 씩 1일 1회 6 주까지 투여)에서 가장 빈번하게 발생하였고(1% 이상), 위약투여군보다 발생율이 1% 이상 높았던 약물이상반응은 구역, 구토, 두통 및 통풍이었다(표 1 참조). 인플루엔자 치료 연구는 건강한 성인/청소년 및 고위험군 환자(인플루엔자 합병증의 위험이 있는 환자, 즉, 고령자 및 만성 심장질환 또는 호흡기 질환이 있는 환자)를 대상으로 하였다. 일반적으로 고위험군 환자에서의 안전성 양상은 경증/경소나와 적절한 면에서 유사하였다. 또 오래 약물을 복용했음에도 불구하고 예방 연구(75 mg씩 1일 1회 6 주까지 투여)에서 보고된 안전성 양상은 치료 연구에서 관찰된 것(표 1)과 적절한 면에서 유사하였다.
- 이 약을 복용한 환자에서 발생한 1%미만의 이상반응에는 불안정형 협심증, 빈혈, 위막성 대장염, 폐렴, 편도선위농양, 상완골 골절, 환각, 경련, 피부염, 발진, 두드러기, 습진 등이 있었다.
- 고령자의 인플루엔자 치료 및 예방 : 이 약이나 위약을 투여한 942명의 고령자에서의 안전성 양상을 젊은 사람(65세 이하) 비교군과도 임상적으로 의미 있는 차이가 없었다.

|                                                | 치 료                          |                      | 예 방                          |                      |
|------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
| 이상반응                                           | 이 약 75mg 1일 2회 투여군 (n=2,647) | 위약투여군 (n=1,977)      | 이 약 75mg 1일 1회 투여군 (n=1,945) | 위약투여군 (n=1,588)      |
| 감염 및 감염증 자주 : 기관지염 상기도 감염 부비동염 단순포진 코인두염 인플루엔자 | 3% <1% 4% 1% <1% 0%          | 4% <1% 1% 1% <1% 0%  | <1% 3% <1% <1% 4% 2%         | <1% 3% <1% <1% 4% 3% |
| 신경계 매우 자주 : 두통* 자주 : 불면                        | 2% 1%                        | 1% <1%               | 17% 1%                       | 16% <1%              |
| 호흡기계, 흉부 및 종격 자주 : 기침 콧물 비출혈 인후통               | 2% <1% 1% <1%                | 2% <1% 1% <1%        | 5% 1% 7% 5%                  | 6% 1% 7% 5%          |
| 위장관계 매우 자주 : 구역* 자주 : 구토* 복통 상복부통증 설사 소화불량     | 10% 8% 2% 6% <1%             | 6% 3% 3% 7% <1%      | 8% 2% 3% 3% <1%              | 4% 1% 3% 4% 1%       |
| 근골격, 관절척 및 뼈 자주 : 통풍증 근육통                      | <1% <1%                      | <1% <1%              | 2% 1%                        | 3% 2%                |
| 생식계 및 유방 자주 : 생리통                              | <1% 0%                       | 0% 3%                | 3% 3%                        | 3% 3%                |
| 전신 자주 : 어지럼 피로 발열 통풍* 인플루엔자유사증상 사지통증           | 2% <1% <1% <1% 0% 0%         | 3% <1% <1% 4% 1% <1% | 1% 7% 2% 4% 1%               | 1% 7% 2% 3% 2%       |

\* 이 약 투여 시 위약보다 1 % 이상 빈번하게 발생한 약물이상반응은 이 약 투여 군에서의 이상반응 발생빈도를 10%에 제시하였으며, 빈도는 매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, <1/100)로 정의한다.

① 임상적으로 유의한 이상반응 발생빈도는 명확하지 않으나, 이 약의 투여로 추가적으로 나타날 수 있는 이상반응은 다음과 같다.

- 소크, 아나필락시스반응 : 소크와 아나필락시스반응이 발생할 수 있으며, 환자를 신중히 관찰해야 하며, 만일 두드러기, 인면 및 후두 부종, 호흡곤란, 혈압하락과 같은 증상이 나타나면 투여를 중단하고, 적절한 조치를 취해야 한다.
- 폐렴 : 폐렴이 발생하는 것으로 보고되었다. 만일 이상이 관찰되면, 방사선검사나 적절한 방법을 통해 원인(예, 약물, 감염)을 결정해야 한다.
- 간염, 간기능 이상, 황달 : AST, ALT, γ-GTP 및 ALP의 현저한 증가를 수반하는 간염, 간기능 이상, 황달이 발생할 수 있다. 환자들을 신중히 관찰하고, 만일 이상이 발생하면 투여를 중단하고 적절한 조치를 취해야 한다.
- 피부질환(만종류근괴사(니브스-존슨증후군), 독성표피괴사용해(라엘증후군) : 피부정맥관 증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(라엘증후군) 등과 같은 피부상이 발생할 수 있다. 환자를 신중히 관찰하고, 만일 이런 증상이 발생하면, 투여를 중단하고, 적절한 조치를 취해야 한다.
- 급성 신부전 : 급성 신부전이 발생할 수 있다. 환자를 신중히 관찰하고, 만일 이런 이상이 관찰되면 투여를 중단하고 적절한 조치를 취해야 한다.
- 백혈구 감소, 혈소판 감소 : 백혈구 감소와 혈소판 감소가 발생할 수 있다. 환자를 신중히 관찰하고, 만일 이런 이상이 관찰되면, 치료 중단과 같은 적절한 조치를 취해야 한다.
- 정신신경계 증후군 : 정신신경 증상(이상행동, 설암, 환각, 망상, 경련)이 나타날 수 있다. 만일 이상이 관찰되면, 투여를 중단해야 한다. 환자를 신중히 관찰하고, 각각의 증상에 따라 적절한 조치를 취해야 한다.
- 출혈 대장염 : 출혈 대장염이 발생할 수 있다. 만일 혈변과 같은 이상이 관찰되면, 투여를 중단하고, 적절한 조치를 취할 수 있다.
- 기타 이상반응
이 외 이 약의 투여 후 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 이러한 이상반응이 확인되면 증상에 따라 투여 중단과 같은 적절한 처치를 한다.

|       | 빈도불명*                                 | ≥ 0.5%                          |
|-------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 피부    | 발적, 두드러기, 홍반(대형홍반 포함), 가려움, 피하출혈      |                                 |
| 위장관계  | 입술염/구내염(광양성 구내염 포함), 혈변, 흑변, 토혈, 소화장애 | 복부팽만, 대변 이상, 구강불쾌, 설사부진         |
| 정신신경계 | 흥분, 진전, 저리감, 무기력                      | 졸음                              |
| 순환기계  | 심실위반맥, 심실주기와수축, 심전도 이상(ST 증가), 심계항진   |                                 |
| 간     |                                       | AST 증가,ALT 증가, γ-GPT 증가, ALP 증가 |
| 신장    | 혈뇨                                    | 단백뇨 양성                          |
| 혈액계   |                                       | 호산구증가증                          |
| 눈     | 시각이상(예, 시야이상, 시야 흐림, 복시, 눈 통증)        |                                 |
| 기타    | 발열, 지체온, 부종                           | 혈당증가, 배통, 흉통                    |

\* 빈도를 계산할 수 없는 자발적 보고는 빈도불명으로 분류되었음.

- 1세 이상 소아의 인플루엔자 치료 및 예방 : 인플루엔자 치료 임상에 참여한 소아 1,480명(1~12세 건강한 소아와 6~12세의 소아전신 환자)의 소아 환자 중 총 858명의 환자가 이 약 현탁액을 투여 받았다. 자연적으로 인플루엔자에 감염되어 치료 목적으로 이 약을 투여(n=858)한 1~12세 소아에서 1% 이상 발생했고 위약(n=622)에 비해 발생률이 1% 이상 높았던 약물이상반응은 구토(이 약 투여군 16%, 위약투여군 8%)였다. 집단에서 중증 후 예방 요법(post-exposure prophylaxis) 연구(n=99)와 별도의 6주 소아 예방 연구(n=49)에서 1월 1회 권장용량을 투여한 148명의 소아 중 가장 흔하게 발생한 약물이상반응은 구토였다(이 약 투여군 8%, 예방요법을 실시 하지 않은 군 2%). 이상의 임상시험에서 이 약은 내약성이 좋았고 보고된 이상반응은 기존 소아 치료 연구에서 관찰된 것과 일치하였다.

|                                          | 치 료             |               | 예 방             |                  |
|------------------------------------------|-----------------|---------------|-----------------|------------------|
| 이상반응                                     | 이 약 투여군 (n=858) | 위약투여군 (n=622) | 이 약 투여군 (n=148) | 실시하지 않은 군 (n=87) |
| 감염 및 감염증 자주 : 폐렴 부비동염 기관지염 종이염           | 1% 1% 2% 5%     | 3% 2% 3% 8%   | 0% <1% 0% 2%    | 1% 0% 2% 2%      |
| 호흡기계, 흉부 및 종격 매우 자주 : 기침 비출혈 자주 : 기침 비출혈 | <1% <1%         | <1% 0%        | 12% 11%         | 26% 20%          |
| 위장관계 자주 : 구토 설사 구역 복통(상복부통증 포함)          | 3% 4% 4% 3%     | 2% 4% 3%      | 1% <1%          | 0% 1%            |
| 눈 자주 : 결막염(안구충혈, 눈액 분비, 안구통증 포함)         | 1%              | <1%           | 0%              | 1%               |
| 귀 및 미로 자주 : 귀 통증                         | 1%              | <1%           | <1%             | 0%               |
| 피부 및 피하조직 자주 : 피부염(알레르기 및 아토피 피부부염 포함)   | 1%              | 2%            | 0%              | 0%               |

- 소아 인플루엔자 치료 연구 중 이 약 투여 시 1% 미만으로 발생한 이상반응에는 림프절염 이 약 투여군 <1%, 위약 투여군 1%), 고막이상이 이 약 투여군 <1%, 위약 투여군 1%)이 있었다.
- 2주 이상 1세 미만 소아에 대한 자료
이상반응의 평가는 2개의 open-label 연구에 근거한다. 이 연구는 인플루엔자에 감염된 2주령~1세 미만 소아 135명(수태연령이 36주 이상 미성숙아 포함)을 5일간 1일 2 회씩 체중kg당 2~3.5mg을 이 약에 노출할 때의 안전성 자료를 포함한다. 안전성 양상은 연구된 연령 범위에서 유사하였으, 구토, 설사 및 기저귀 발진이 가장 흔하게 보고된 이상반응이었다. 2주~1세 미만 소아에서 관찰된 안전성 양상은 1세 이상 성인 및 청소년에 대하여 확립된 것과 일치하였다.
- 면역장애 환자에서의 인플루엔자 예방
475명의 면역장애 환자(18명의 소아 환자 포함)가 인플루엔자 예방에 대한 임상시험에 참여하였다. 인플루엔자 예방기간 동안 예방을 위하여 12주 동안 이 약을 투여 받은 13 세 이상의 청소년 및 성인 면역장애환자에서 이상반응은 기존 예방군에서 관찰된 이상반응과 동일하였다.
- 시판후 경험
이 약의 시판후 다음과 같은 이상반응이보고되었다. 다음 이상반응은 정확한 수를 알 수 없는 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 빈도 및/또는 이 약과의 연관성을 확립하기 어렵다.
(1) 피부 및 피하조직 : 다형성 발진, 습진, 두드러기, 다형홍반, 알레르기 및 아나필락시스 또는 아나필락시스모양 반응, 안면부종, 피부정맥관증후군(스티븐스- 존슨 증후군) 및 독성표피괴사용해(라엘증후군)와 같은 과민반응이 보고되었다.
(2) 간 및 담도계 : 간염 및 간조소 수치 상승이 보고되었다.
(3) 심혈관계 : 부정맥
(4) 정신신경계 : 발작, 혼란
(5) 위장관계 : 위장관 출혈, 출혈성 대장염
(6) 대사 : 당뇨병 악화
(7) 혈액 : 호산구증가증, 백혈구감소증
(8) 기타 : 헤장염, 혈관부종, 후두부종, 허부종, 기관지연축, 안면부종, 혈뇨 등이 보고 되었다.
(9) 일반적으 인플루엔자와 고령은 이 약을 투여하지 않았어도 일부 경우 불면증, 착란, 경련, 환각과 같은 증증 신경정신계 장애와 관련이 있다. 이러한 이상반응이 이 약의 시판 후 보고되었으나 약물과의 연관성은 확립되지 않았다.
- 중증 세균감염을 인플루엔자모양 증상으로 시작할 수 있으며 인플루엔자와 같이 존재하거나 또는 인플루엔자가 진행되는 동안 합병증으로 발생할 수 있다. 이 약은 이런 합병증현을 예방할 수 없다.
(6) 만성 심장 질환이나 호흡기 질환을 가진 환자에 대한 이 약의 유효성은 확립되어 있지 않다. 이들 질환을 가진 환자가 이 약의 위약을 투여한 경우 이 약 투여군과 위약 투여군 사이에 합병증 발생율이 어떤 차이도 관찰되지 않았다.
- 환자들을 가능한 한 독감증상 초기에 이 약을 사용하도록 지시받아야 한다. 제 시간에 약물을 복용하지 못한 경우, 다음 예절시험과 같은 치료기간 이내인 경우를 제외하고는 가능한 한 빨리 노력된 용량을 복용해야 하며, 이후 일정 시간에 복용해야 한다.
- 자동차 운전이나 기계작업 등에 미치는 영향은 관찰되지 않았으나, 인플루엔자에 의한 이러한 능력 손상 가능성을 유의해야 한다.

##### 5. 일반적 주의

- 이 약은 인플루엔자 백신의 대용품이 아니다. 이 약의 사용은 Center for Disease Controls Prevention Advisory Committee on Immunization Practices의 지침에 따른 인플루엔자 예방접종에 영향을 미쳐서는 안 된다.
- 임원을 요하는 위험한 상태에 이르지 않나 상태에 있는 환자에 대한 치료정보는 제공된 바 없다. 또한 치료정보를 반복하였을 때에 안전성 및 유효성에 대해 연구된 바 없다. 인플루엔자 치료에 관한 3성 임상시험에서 6주 이상 이 약을 투여한 경험은 없다.
- 면역장애 환자에서 인플루엔자 유행 기간 중 예방을 위하여 최대 12주까지 투여에 대하여 안전성이 확보되었다. 면역 장애 환자에서 인플루엔자 치료 및 예방을 위한 이 약의 유효성은 명확하게 확립되어 있다.
- 중증 설염 40시간 후 치료를 시작한 환자에서 이 약의 유효성은 확립되어 있지 않다.
- 중증 세균감염은 인플루엔자모양 증상으로 시작될 수 있으며 인플루엔자와 같이 존재하거나 또는 인플루엔자가 진행되는 동안 합병증으로 발생할 수 있다. 이 약은 이런 합병증현을 예방할 수 없다.
- 만성 심장 질환이나 호흡기 질환을 가진 환자에 대한 이 약의 유효성은 확립되어 있지 않다. 이들 질환을 가진 환자가 이 약의 위약을 투여한 경우 이 약 투여군과 위약 투여군 사이에 합병증 발생율이 어떤 차이도 관찰되지 않았다.
- 환자들을 가능한 한 독감증상 초기에 이 약을 사용하도록 지시받아야 한다. 제 시간에 약물을 복용하지 못한 경우, 다음 예절시험과 같은 치료기간 이내인 경우를 제외하고는 가능한 한 빨리 노력된 용량을 복용해야 하며, 이후 일정 시간에 복용해야 한다.
- 자동차 운전이나 기계작업 등에 미치는 영향은 관찰되지 않았으나, 인플루엔자에 의한 이러한 능력 손상 가능성을 유의해야 한다.

##### 6. 상호작용

- 이 약의 약리 및 약동학 시험 결과, 임상적으로 유의성 있는 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
- 이 약은 주로 간에 존재하는 에스테라제에 의해 활성형으로 신속하게 전환된다. 에스테라제에 대한 중독을 기호한 약물 상호작용은 문헌에 거의 보고되어 있지 않다. 이 약과 활성형에 의한 결합결합은 이 약의 활성제에 상호작용의 가능성도 희박하다. 시험관내 실험에 의하면, 이 약과 활성제대체 모투 CYP-450 mixed-function oxidase나 glucuronyl transferase의 작용을 받지 않아, CYP-450 동종효소 관련 약물상호작용은 없을 것으로 판단된다.
- 경정제 시술과도 분비에 관련된 약물들은 그 약물들의 안전역, 활성 대사체의 배설 특성(사구체 여과 및 음이온성 세분 분배), 배설률 특적으로 인하여 임상적으로 중요한 상호작용은 없을 것으로 보인다. 농동 신배설이 이루어지는 안전역이 좁은 약물(예, 클로로프로마이드, 메토트렉세이트, 페닐부타민)은 병용 투여시 주의해야 한다.
- 경구용 피임제와와 상호작용은 작용기전 상 근거가 없다.
- 위된 산성도를 바꾸는 것으로 알려진 시메티딘은 CYP-450 동종효소에 대한 비특이적인 저해제로서 신세뇨관 분비에 있어서는 경기조는 양이온성 약물과 경쟁한다. 시메티딘은 이 약 또는 이 약의 활성대사체의 혈장 농도에 영향을 미치지 않는다. 그러므로 위된 산성도를 바꾸는 약물(이-제산제) 위와 같은 대사경로로 배설되는 약물과 임상적으로 중요한 약물상호작용은 예상되지 않으며, 제산제와의 상호작용은 현재내내 시험되지 않았다.
- 프로베나시드를 병용한 결과, 농동적 신세뇨관 분비의 감소 때문에, 활성대사체에 대한 안전성 이용률이 약 2배 증가하였으나, 안전역이 넓기 때문에 용량을 조절할 필요는 없었다.
- 약독시술과 병용 시 서로간의 혈장농도는 병용치기 않았다. 이는 음이온성 배설 경로에서 거의 경쟁하지 않는다는 것과 신세뇨관을 통하여 배설되는 다른 유산(예, 아스피린)과 중요한 경쟁을 할 확률이 낮다는 것을 의미한다.
- 아세트아미노펜과 병용시에도 이 약과 그 활성 대사체 및 아세트아미노펜의 혈장농도는 변화되지 않았다.
- 이 약과(75mg, 1일 2회 4일간 투여) 아스피린 900mg 병용 투여 후, 이 약의 활성 대사체 및 아스피린의 약을 동태 반수에 유의한 변화가 없었다.
- 이 약과 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 포함한 제산제 또는 탄산칼슘을 포함한 제산제, 아세트아미노펜, 아스피린, 시메티딘, 리탄타딘을 병용 투여 후, 이 약 및 활성 대사체의 약을 동태 반수에 유의한 변화가 없었다.
- 기침이 신세뇨관으로 분비되는 간사분비비율의 상호작용이 시판후 보고되었다.
- 위상 임상시험에서 이 약을 ACE저해제(에날라프릴, 칼로프롤), 타이저드제 노이제(벤디플루마지드), 항생제(아미노실린, 세팔로스스핀, 아지트로마이신, 에리트로마이신,

- 독시사이클린), H2 수용체 차단제(라니티딘, 시메티딘), 베타차단제(프로프라놀롤), 탄티푸르(데오필린), 고강신경증분제(수도메데탄), 아편류(코데인), 마니피잘로르 문제, 흡입형 기관지확장제, 진통제(아스피린, 이부프로펜, 아세트아미노펜) 등 통상 사용되는 약물과 함께 투여하여도 이상반응의 종류나 빈도에는 변함이 없었다.
- 인플루엔자 백신 : 비간나 생약독와 인플루엔자 백신(LAV)과 이 약의 동시 사용에 대한 평가가 되지 않았다. 이러한 제제 간에 잠재적 간섭 때문에, 의학적으로 입증된 경우를 제외하고 LAV를 이 약 투여 전 2주 이내 또는 이 약 투여 후 48시간 이내에 투여해서는 안된다. 생백신 바이러스의 복제를 억제하는 항바이러스 약물에 대한 잠재적 간섭 가능성 고려가 증가되고 있다. 3기 불활성과 인플루엔자 백신은 이 약 사용과 연관하여 아무 때나 투여할 수 있다.

##### 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 출생 전·후 발생 및 모체 임신시절에 컷트에 1,500mg/kg/day 투여시 분만시간이 지연되었고, 출생후 4일째 출생자수자 감소되었다. 컷트와 토끼에 대한 생식독성실험 결과, 기형발생은 관찰되지 않았다. 컷트에서의 수태능과 생식은 실험결과, 실패했던 모든 용량에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.
- 컷트와 토끼에서 태아에 대한 약물 노출과 비교하여 약 15~20%이었다. 컷트, 이 약을 투여한 임부에 대한 자료가 불충분하여 이 약이 태아 기형이나 태아독성을 일으킬 가능성이 있는지는 판단할 수 없다. 그러므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에 이 약을 사용할 경우에는, 치료상의 유익성이 위험성을 상회하여야 한다.
- 임부에서 이 약 사용에 관한 임상연구는 없지만, 시판후 조사 및 관찰연구 보고를 통한 제한된 연구가 있다. 이 데이터들 동물실험과 결합하여 분석한 결과 임신, 배아/태아, 출생후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적인 위해작용이 나타나지 않았다. 안전성 정보, 유행 인플루엔자 바이러스 군주의 병발성, 임부의 상태를 고려한 후, 이 약을 투여할 수 있다
- 수유기 컷트에서, 이 약과 그 활성대사체가 유즙로 분비되었다. 동물실험 자료로부터 이 약은 0.01mg/day, 활성대사체형은 0.3mg/day정도로 분비될 것으로 예측된다. 이 약을 복용한 수유부의 모유를 섭취한 영아, 모유에서 이 약의 검출여부에 관한 정보는 매우 제한적이다. 이 제한된 데이터는 이 약과 그 활성대사체가 모유로 분비된다는 점을 보여주었으나, 그 양이 적고 치료용량보다 저용량으로 나타났다. 이러한 정보, 유행 인플루엔자 바이러스 군주의 병발성, 수유부의 상태 등을 고려하여 명백한 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는 경우, 수유부에게 이 약 투여를 고려할 수 있다.

##### 8. 소아에 대한 투여

- 이 약은 1세 미만의 소아에 대한 유효성이 확립되어 있지 않다. 약동학 데이터에 따르면 2주~12개월 소아에게 이 약 3mg/kg을 1일 2회 투여하였을 때, 임상적 유효성이 예상되는 전구약물 및 활성대사체의 혈중농도를 보여줬으며 1세 이상 소아 성인과 동등한 안전성 프로파일을 나타났다. 인플루엔자 치료에 있어 2주 미만의 신생아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았으며, 인플루엔자 예방에 있어 1세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

##### 9. 고령자에 대한 투여

- 고령자에 대한 임상 자료는 제한적이나, 약물노출과 내약성을 고려할 때, 용량조절은 필요하지 않다. 고령자에는 종종 신체적 기능(신기능, 간기능 등)이 감소되고, 여러 지병을 앓기 수우므로 이 약 투여시 환자를 주의 깊게 관찰하도록 한다.

##### 10. 과량투여시의 처치

- 임상시험 및 시판후 경험에서 과량 투여된 사례가 보고되었으며 대부분의 경우 이상반응이 보고되지 않았다. 과량투여 후 보고된 이상반응은 이 약을 용법용량대로 투여하였을 때의 이상반응과 그 유형 및 빈도가 유사하였다(이상반응항 참조).

##### 11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.