건플루캡슐 30mg/45mg/75mg

오셀타미비르인산염

전문의약품

Kuhnflu Cap.

원료약품 및 그 분량 1캡슐 중

건플루캡슐30mg

• 유효성분: 오셀타미비르인산염(USP) ································ 39.40mg (오셀타미비르로서 30mg)

건플루캡슐45mg

• 유효성분: 오셀타미비르인산염(USP) ································ 59.10mg (오셀타미비르로서 45mg)

건플루캡슐75mg

• 유효성분: 오셀타미비르인산염(USP) ································ 98.5mg (오셀타미비르로서 75mg)

공통

• 첨가제(동물유래): 젤라틴(건강한 소의 가죽)

• 기타첨가제: 전호화전분, 캡슐, 탤크, 크로스카멜로오스나트륨, 포비돈, 푸마르산스테아릴나트륨

성상

건플루캡슐30mg: 흰색 또는 연한노란색 가루가 든 상하부 노란색의 경질캡슐제

건플루캡슐45mg: 흰색 또는 연한노란색 가루가 든 상하부 회색의 경질캡슐제

건플루캡슐75mg: 흰색 또는 연한노란색 가루가 든 하부 회색, 상부 연한노란색의 경질캡슐제

효능 · 효과

1. 생후 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.)
2. 1세 이상의 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증의 예방(인플루엔자 바이러스 감염증에 대한 예방의 일차요법은 백신요법이므로 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

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

1) 성인 및 13세 이상의 청소년 :

오셀타미비르로서 75 mg을 1일 2회, 5일간 경구투여 한다. 캡슐을 삼키기 어려운 성인 및 13세 이상의 청소년은 이 약 현탁용 분말을 이용하여 투약한다.

2) 1세 이상 12세 이하의 소아 :

캡슐을 삼킬 수 있는 체중이 40 kg을 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.

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

3) 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*

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

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

환자에게 투여하기 전 약사가 이 약 현탁액을 조제하는 것이 권장된다.

4) 신기능장애 환자

크레아티닌 청소율이 60 mL/min 이상인 환자는 용량조절이 필요하지 않으며, 30 ~ 60 mL/min인 환자는 1일 2회 30 mg으로 감량하여 5일간 투여가 권장된다. 크레아티닌 청소율이 10 ~ 30 mL/min인 환자는 1일 1회 30 mg으로 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. 복막투석의 경우 투석 후 이 약 30mg를 단회 투여하는 것이 권장된다. 투석을 받지 않는 신부전말기 환자 (예. 크레아티닌 청소율 10mL/min 미만)에 대한 오셀타미비르의 약동학은 연구되지 않았으므로 이 환자들에 대한 권장 용량은 제공되지 않는다.

5) 간기능장애 환자

경증에서 중등도 간장애(Child-Pugh score ≤ 9) 성인 환자에 대한 치료 시 용량조절은 필요하지 않다.

2. 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증의 예방

1) 성인 및 13세 이상의 청소년 :

감염된 사람과 가까운 접촉관계에 있는 경우, 오셀타미비르로서 75 mg을 1일 1회, 10일간 경구투여한다. 감염된 사람과 접촉한지 2일내에 투여를 시작한다.

인플루엔자가 유행하는 동안 예방을 위한 권장용량은 75 mg을 1일 1회 투여하는 것이다. 이 약의 안전성 및 유효성은 6주까지 증명되어 있다. 이 약물을 복용하는 동안 예방효과가 지속된다.

2) 1세 이상 12세 이하의 소아 :

캡슐을 삼킬 수 있는 체중이 40 kg을 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.

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

환자에게 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.

3) 신기능장애 환자

크레아티닌청소율이 60 mL/min 이상인 환자는 용량조절이 필요하지 않으며, 30 ~ 60 mL/min인 환자는 1일 1회 30 mg으로 감량하여 투여가 권장된다. 크레아티닌 청소율이 10 ~ 30 mL/min인 환자는 1일 1회 30 mg으로 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. 복막투석의 경우 주 1회 투석 후 이 약 30mg를 투여하는 것이 권장된다. 투석을 받지 않는 신부전말기 환자 (예. 크레아티닌 청소율 10mL/min미만)에 대한 오셀타미비르의 약동학은 연구되지 않았으므로 이 환자들에 대한 권장 용량은 제공되지 않는다.

4) 간기능장애 환자

경증에서 중등도 간장애(Child-Pugh score ≤ 9) 성인 환자에 대한 예방시 용량조절은 필요하지 않다.

사용상의 주의사항

1. 경고

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 역학 자료가 있을 경우에 이 약을 인플루엔자 치료 및 예방에 사용한다.

2) 인플루엔자 A, B 이외의 감염 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

3) 이 약을 복용중인 인플루엔자 환자들 중 주로 소아·청소년 환자에서 경련과 섬망과 같은 신경정신계 이상반응이 보고되었다. 드물게 이러한 이상반응은 사고로 이어졌다. 이러한 이상반응이 이 약 투여로 인한 것인지는 알려져 있지 않고, 이 약을 복용하지 않았던 환자에서도 이러한 정신신경계 이상반응이 보고되었다.

특히 소아와 청소년 환자의 이상행동 발현에 대하여 면밀히 모니터링 해야 한다.

10세 이상의 소아 환자에 있어서는 인과관계는 불분명하지만 이 약의 복용 후에 이상행동이 발현하고 추락 등의 사고에 이른 예가 주로 일본에서 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.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신부전 환자

중등증(크레아티닌청소율 30 ~ 60 mL/min인 환자) 및 중증(크레아티닌청소율 10 ~ 30 mL/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, 크레아티닌청소율 10ml/min 미만) 에게는 권장되지 않는다. 신부전 소아 환자에는 이 약의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 없다.

2) 고위험군 환자(천식, 만성 기관지염, 면역억제)(사용 경험이 매우 드물다.)

4. 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 약물이상반응은 구역, 구토, 두통 및 통증이었다. 소아에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 구토였다. 대부분 환자에서 이런 약물이상반응은 약 복용을 중단할 정도에 이르지 않았다.

1) 성인/청소년에서의 인플루엔자 치료 및 예방 : 성인/청소년에서의 인플루엔자 치료 및 예방 연구의 권장용량(치료 : 75 mg씩 1일 2회 5일간 투여, 예방 : 75 mg 씩 1일 1회 6주까지 투여)에서 가장 빈번하게 발생하였고(1 % 이상), 위약투여군보다 발생률이 1 %이상 높았던 약물이상반응은 구역, 구토, 두통 및 통증이었다(표1 참고). 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 건강한 성인/청소년과 질적인 면에서 유사하였다. 더 오래 약물을 복용했음에도 불구하고 예방 연구(75 mg씩 1일 1회 6주까지 투여)에서 보고된 안전성 양상은 치료 연구에서 관찰된 것(표1)과 질적인 면에서 유사하였다.

2) 이 약을 복용한 환자에서 발생한 1 %미만의 이상반응에는 불안정형 협심증, 빈혈, 위막성 대장염, 폐렴, 편도주위농양, 상완골 골절, 환각, 경련, 피부염, 발진, 두드러기, 습진 등이 있었다.

3) 고령자의 인플루엔자 치료 및 예방 : 이 약이나 위약을 투여한 942명의 고령자에서의 안전성 양상을 젊은 사람(65세 이하)과 비교했을 때 임상적으로 의미 있는 차이가 없었다.

표1. 성인/청소년에서 1 % 이상 발생한 이상반응

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

* 이 약 투여 시 위약보다 1 % 이상 빈번하게 발생한 약물이상반응

이 약 투여 군에서의 이상반응 발생빈도를 위 표에 제시하였으며, 빈도는 매우 자주(≥1/10), 자주(≥1/100, <1/10)로 정의한다.

4) 임상적으로 유의한 이상반응

발생빈도는 명확하지 않으나, 이 약의 투여로 추가적으로 나타날 수 있는 이상반응은 다음과 같다.

(1) 쇼크, 아나필락시스반응 : 쇼크와 아나필락시스반응이 발생할 수 있으며, 환자를 신중히 관찰해야 하며, 만일 두드러기, 안면 및 후두 부종, 호흡곤란, 혈압저하와 같은 증상이 나타나면 투여를 중단하고, 적절한 조치를 취해야 한다.

(2) 폐렴 : 폐렴이 발생하는 것으로 보고되었다. 만일 이상이 관찰되면, 방사선검사와 적절한 방법을 통해 원인(예, 약물, 감염)을 결정해야 한다.

(3) 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.

(4) 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군) : 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군) 등과 같은 피부이상이 발생할 수 있다. 환자를 신중히 관찰하고, 만일 이런 증상이 발생하면, 투여를 중단하고, 적절한 조치를 취해야 한다.

(5) 급성 신부전 : 급성 신부전이 발생할 수 있다. 환자를 신중히 관찰하고, 만일 이런 이상이 관찰되면 즉시 투여를 중단하고 적절한 조치를 취해야 한다.

(6) 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.

(7) 정신신경계 증후군 : 정신신경 증상(의식장애, 이상행동, 섬망, 환각, 망상, 경련)이 나타날 수 있다. 만일 이상이 관찰되면, 투여를 중단해야 한다. 환자를 신중히 관찰하고, 각각의 증상에 따라 적절한 조치를 취해야 한다.

(8) 출혈 대장염 : 출혈 대장염이 발생할 수 있다. 만일 혈변과 같은 이상이 관찰되면, 투여를 중단하고, 환자에게 적절한 조치를 취해야 한다.

5) 기타 이상반응

이 외 이 약의 투여 후 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 이러한 이상반응이 확인되면 증상에 따라 투여 중단과 같은 적절한 처치를 한다.

표 2. 이 약의 투여 후 보고된 기타 이상반응

	빈도불명*)	≥ 0.5 %
피부	발적, 두드러기, 홍반(다형홍반 포함), 가려움, 피하출혈	
위장관계	입술염/구내염(궤양성 구내염 포함), 혈변, 흑변, 토혈, 소화궤양	복부팽만, 대변 이상, 구강불쾌, 식욕부진
정신신경계	흥분, 진전, 저린감, 무기력	졸음
순환기계	심실위빈맥, 심실주기외수축, 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, 저체온, 부종	혈당증가, 배통, 흉통

*) 빈도를 계산할 수 없는 자발적 보고는 빈도불명으로 분류되었음.

6) 1세 이상 소아의 인플루엔자 치료 및 예방 : 인플루엔자 치료 임상에 참여한 소아 1,480명(1 ~ 12세 건강한 소아와 6 ~ 12세의 소아천식 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 약물

이상반응은 구토(이 약 투여군 16 %, 위약투여군 8 %)였다. 집안에서 노출 후 예방 요법(post-exposure prophylaxis) 연구(n = 99)와 별도의 6주 소아 예방 연구(n = 49)에서 1일 1회 권장용량을 투여한 148명의 소아 중 가장 흔하게 발생한 약물이상반응은 구토였다(이 약 투여 군 8 %, 예방요법을 실시하지 않은 군 2 %). 이상의 임상시험에서 이 약은 내약성이 좋았고 보고된 이상반응은 기존 소아 치료 연구에서 관찰된 것과 일치하였다.

표 3. 소아에서 1 % 이상 발생한 이상반응(치료)과 5 % 이상 발생한 이상반응(예방)

이상반응	치료: 이 약 투여군 (n=858)	치료: 위약투여군 (n=622)	예방: 이 약 투여군 (n=148)	예방: 예방요법을 실시하지 않은 군 (n=87)
감염 및 감염증				
자주 :				
폐렴	1 %	3 %	0 %	1 %
부비동염	1 %	2 %	<1 %	0 %
기관지염	2 %	3 %	0 %	2 %
중이염	5 %	8 %	2 %	2 %
호흡기계, 흉부 및 종격				
매우 자주 :				
기침	<1 %	<1 %	12 %	26 %
비충혈	<1 %	0 %	11 %	20 %
자주 :				
천식(악화된 천식 포함)	3 %	4 %	1 %	1 %
비출혈	2 %	2 %	<1 %	0 %
위장관계				
자주 :				
구토	16 %	8 %	8 %	2 %
설사	9 %	9 %	<1 %	0 %
구역	4 %	4 %	4 %	1 %
복통(상복부통증 포함)	3 %	3 %	2 %	0 %
눈				
자주 :				
결막염(안구충혈, 누액분비, 안구통증 포함)	1 %	<1 %	0 %	1 %
귀 및 미로				
자주 :				
귀 통증	1 %	<1 %	<1 %	0 %
피부 및 피하조직				
자주 :				
피부염(알레르기 및 아토피 피부염 포함)	1 %	2 %	0 %	0 %

7) 소아 인플루엔자 치료 연구 중 이 약 투여 시 1 % 미만으로 발생한 이상반응에는 림프절염(이 약 투여군 <1 %, 위약 투여군 1%), 고막이상(이 약 투여군 <1 %, 위약 투여군 1 %)이 있었다.

8) 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 이상인 미성숙아 포함)을 5일간 1일 2회씩 체중 kg당 2 ~ 3.5 mg을 이 약에 노출시켰을 때의 안전성 자료를 포함한다. 안전성 양상은 연구된 연령 범위에서 유사하였으며, 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.

9) 면역장애 환자에서의 인플루엔자 예방

475명의 면역장애 환자(18명의 소아 환자 포함)가 인플루엔자 예방에 대한 임상시험에 참여하였다. 인플루엔자 유행기간 동안 예방을 위하여 12주 동안 이 약을 투여 받은 13세 이상의 청소년 및 성인 면역장애환자에서 이상반응은 기존 예방연구에서 관찰된 이상반응과 동일하였다.

10) 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 : 피부염, 발진, 습진, 두드러기, 다형홍반, 알레르기 및 아나필락시스 또는 아나필락시스모양 반응, 안면부종, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사용해(리엘증후군)와 같은 과민반응이 보고되었다.

(2) 간 및 담도계 : 간염 및 간효소 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 : 췌장염, 혈관부종, 후두부종, 허부종, 기관지연축, 안면부종, 혈뇨 등이 보고되었다.

(9) 일반적으로 인플루엔자와 고열은 이 약을 투여하지 않았어도 일부 경우 불면증, 착란, 경련, 환각과 같은 중증 신경정신계 장애와 관련이 있다. 이러한 이상반응이 이 약의 시판 후 보고되었으나 약물과의 연관성은 확립되지 않았다.

11) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,130명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 0.93 %(29례/3,130례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 0.67 %(21례/3,130례)이었다. 구역이 12례로 가장 많았고, 그 다음은 구토 4례, 설사 2례의 순으로 나타났으며, 그 밖에 복통, 악몽, 어지럼, 피부염이 각 1례씩 보고되었다.

12) 국내 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2016년6월)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

· 정신계 : 수면장애

5. 일반적 주의

1) 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.

2) 입원을 요하는 위험한 상태에 있거나 심하게 안 좋은 상태에 있는 환자에 대한 치료정보는 제공된 바 없다. 또한 치료과정을 반복하였을 때의 안전성 및 유효성에 대해 연구된 바 없다. 인플루엔자 치료에 관한 3상 임상연구에서 6주 이상 이 약을 투여한 경험은 없다.

3) 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 있지 않다.

4) 증상 발현 40시간 후 치료를 시작한 환자에서 이 약의 유효성은 확립되어 있지 않다.

5) 중증 세균감염은 인플루엔자모양 증상으로 시작될 수 있으며 인플루엔자와 같이 존재하거나 또는 인플루엔자가 진행되는 동안 합병증으로 발생할 수 있다. 이 약은 이런 합병증을 예방할 수 없다.

6) 만성 심장 질환이나 호흡기 질환을 가진 환자에 대한 이 약의 유효성은 확립되어 있지 않다. 이들 집단을 대상으로 이 약과 위약을 투여한 경우 이 약 투여군과 위약 투여군 사이에 합병증 발생에 있어 어떤 차이도 관찰되지 않았다.

7) 환자들은 가능한 한 독감 증상 초기에 이 약을 사용하도록 지시받아야 한다. 제 시간에 약을 복용하지 못한 경우, 다음 예정시간과의 간격이 2시간 이내인 경우를 제외하고는 가능한 빨리 누락된 용량을 복용하여야 하며, 이후 일정 시간에 복용해야 한다.

8) 자동차 운전이나 기계조작 등에 미치는 영향은 관찰되지 않았으나, 인플루엔자에 의한 이러한 능력 손상 가능성을 유의해야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약의 약리 및 약동학 시험 결과, 임상적으로 유의성 있는 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

2) 이 약은 주로 간에 존재하는 에스터라제에 의해 활성형으로 신속하게 전환된다. 에스터라제에 대한 경쟁에 기초한 약물상호작용은 문헌에 거의 보고되어 있지 않다. 이 약과 활성형의 단백결합율이 낮아 약물대체 상호작용의 가능성도 희박하다. 시험관내 실험에 의하면, 이 약과 활성대사체 모두 CYP-450 mixed-function oxidase나 glucuronyl transferase의 작용을 받지 않아, CYP-450 동종효소 관련 약물상호작용은 없을 것으로 판단된다.

3) 경쟁적 신세뇨관 분비에 관련된 약물들은 그 약물들의 안전역, 활성 대사체의 배설 특성(사구세여과 및 음이온성 세뇨관 분비), 배설능의 특성으로 인하여 임상적으로 중요한 상호작용은 없을 것으로 보이나, 능동 신배설이 이루어지는 안전역이 좁은 약물(예, 클로르프로파미드, 메토트렉세이트, 페닐부타존)은 병용 투여시 주의해야 한다.

4) 경구용 피임제와의 상호작용은 작용기전 상 근거가 없다.

5) 위의 산성도를 바꾸는 것으로 알려진 시메티딘은 CYP-450 동종효소에 대한 비특이적인 저해제로서 신세뇨관 분비에서 염기성 또는 양이온성 약물과 경쟁한다. 시메티딘은 이 약 또는 이 약의 활성대사체의 혈장 농도에 영향을 미치지 않는다. 그러므로 위의 산성도를 바꾸는 약물이나(제산제) 위와 같은 대사경로로 배설되는 약물과 임상적으로 중요한 약물상호작용은 예상되지 않으며, 제산제와의 상호작용은 생체내에서 시험되지 않았다.

6) 프로베네시드를 병용한 결과, 능동적 신세뇨관 분비의 감소 때문에, 활성대사체에 대한 전신적 이용률이 약 2배 증가하였으나, 안전역이 넓기 때문에 용량을 조절할 필요는 없었다.

7) 아목시실린과 병용시 서로간의 혈장농도를 변화시키지 않았다. 이는 음이온성 배설 경로에서 거의 경쟁하지 않는다는 것과 신세뇨관을 통하여 배설되는 다른 유기산(예, 아스피린)과 중요한 경쟁을 할 확률이 낮다는 것을 의미한다.

8) 아세트아미노펜과 병용시에도 이 약과 그 활성 대사체 및 아세트아미노펜의 혈장농도는 변화되지 않았다.

9) 이 약과(75 mg, 1일 2회 4일간 투여) 아스피린 900 mg 병용 투여 후, 이 약의 활성 대사체 및 아스피린의 약물 동태 변수에 유의한 변화가 없었다.

10) 이 약과 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 포함한 제산제 또는 탄산칼슘을 포함한 제산제, 아세트아미노펜, 아스피린, 시메티딘, 와르파린, 리만타딘을 병용 투여 후, 이 약 및 활성 대사체의 약물 동태 변수에 유의한 변화가 없었다.

11) 기질이 신세뇨관으로 분비되는 간시클로비르와의 상호작용이 시판후 보고되었다.

12) Ⅲ상 임상시험에서 이 약을 ACE저해제(에날라프릴, 캅토프릴), 티아지드계 이뇨제(벤드로플루아지드), 항생제(페니실린, 세팔로스포린, 아지트로마이신, 에리트로마이신, 독시사이클린), H2 수용체 차단제(라니티딘, 시메티딘), 베타차단제(프로프라놀롤), 잔틴류(테오필린), 교감신경흥분제(수도에페드린), 아편류(코데인), 부신피질호르몬제, 흡입형 기관지확장제, 진통제(아스피린, 이부프로펜, 아세트아미노펜) 등 통상 사용되는 약물과 함께 투여하여도 이상반응의 종류나 빈도에는 변함이 없었다.

13) 인플루엔자 백신 : 비강내 생약독화 인플루엔자 백신(LAIV)과 이 약의 동시 사용에 대한 평가가 되지 않았다. 이러한 제제 간에 잠재적 간섭 때문에, 의학적으로 입증된 경우를 제외하고 LAIV를 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. 3가 불활성화 인플루엔자 백신은 이 약 사용과 연관하여 아무 때나 투여할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 출생 전·후 발생 및 모체기능시험에서 랫트에 1,500 mg/kg/day 투여시 분만시간이 지연되었고, 출생후 4일째 출생자수가 감소되었다. 랫트와 토끼에 대한 생식독성실험 결과, 기형발생은 관찰되지 않았다. 랫트에서의 수태능과 생식능 실험결과, 실험했던 모든 용량에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

2) 랫트와 토끼에서 태자에 대한 약물 노출은 모체의 노출과 비교하여 약 15 ~ 20 %이었다. 현재, 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.

3) 임부에서 이 약 사용에 관한 임상연구는 없지만, 시판후 조사 및 관찰연구 보고를 통한 제한된 연구가 있다. 이 데이터를 동물실험과 결합하여 분석한 결과 임신, 배아/태아, 출생후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적인 위해작용이 나타나지 않았다. 안전성 정보, 유행 인플루엔자 바이러스 균주의 병원성, 임부의 상태를 고려한 후, 이 약을 투여할 수 있다

4) 수유기 랫트에서, 이 약과 그 활성대사체가 유즙로 분비되었다. 동물실험 자료로부터 이 약은 0.01 mg/day, 활성대사체형은 0.3 mg/day정도 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 균주의 병원성, 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 보였으며 1세 이상 소아 및 성인과 동등한 안전성 프로필을 나타냈다. 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. 고령자들은 종종 신체적 기능(신기능, 간기능 등)이 감소되고, 여러 지병을 앓기 쉬우므로 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 참고).

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

1) 일본에서의 인플루엔자 예방에 관한 Ⅲ상 임상연구에서 당뇨병 악화가 한 건 보고되었으며, 해외에서 시행된 인플루엔자 예방에 관한 Ⅲ상 임상연구에서는 당 대사 장애를 갖는 환자에서 당뇨병 악화 또는 고혈당증 7건이 보고되었다. 그러나 임상 용량의 100배를 투여한 비임상 시험에서 당 대사 억제는 관찰되지 않았다.

2) 바이러스 내성

① 오셀타미비르에 대한 내성 또는 감소된 민감성을 지닌 인플루엔자 바이러스의 발현가능성이 임상시험을 통해 평가되었다. 오셀타미비르 내성 바이러스 보균자들은 모두 일시적이었고, 바이러스가 정상적으로 제거되었으며, 기저 증상의 악화도 관찰되지 않았다.

환자 군	내성 돌연변이가 있는 환자(%): 표현형*	내성 돌연변이가 있는 환자(%): 유전형 및 표현형*
성인 및 청소년	4/1,245(0.32 %)	5/1,245(0.4 %)
소아(1~12세)	19/464(4.1 %)	25/464(5.4 %)

* 전체 유전형 분석은 모든 시험에서 수행되지 않았다.

면역력이 있는 환자를 대상으로 Post-exposure(7일), household contacts post-exposure(10일), 계절적 인플루엔자 예방(42일)에 대해 실시된 임상시험에서, 타미플루 투약과 관련된 약제내성 발현에 대한 증거는 없었다. 면역력이 저하된 환자에서 12주 예방 시험 동안 내성은 관찰되지 않았다.

② 오셀타미비르에 노출된 적 없는 환자로부터 분리한 인플루엔자 A, B에서 오셀타미비르에 대한 민감성 감소와 연관된 자연 돌연변이가 in vitro에서 관찰되었다. 2008년 유럽에서, 순환하는 H1N1 인플루엔자의 99% 이상에서 오셀타미비르 내성과 관련있는 H275Y 치환이 발견되었다. 반면에, 2009 H1N1 인플루엔자("돼지 독감")는 오셀타미비르에 대해 거의 균일하게 민감하였다. 오셀타미비르 치료를 받은 면역능력이 있는 환자와 면역력이 저하된 환자 모두에서 내성 균주가 분리되었다. 오셀타미비르에 대한 민감성과 내성 바이러스들의 유병률은 계절적으로, 지리학적으로 다양하다. 또한, 오셀타미비르 내성은 유행성 H1N1 인플루엔자를 갖고 있는 환자의 치료 및 예방 요법 중에도 보고된 바 있다.

내성 발현율은 면역력이 저하된 환자와 만 12세 미만의 소아에서 높을 수 있다. 오셀타미비르를 투약한 환자로부터 분리한 오셀타미비르 내성 바이러스와 오셀타미비르 내성 인플루엔자 바이러스의 실험실 균주에서 N1과 N2 neuraminidases 돌연변이가 포함된 것이 관찰되었다. 내성 돌연변이는 virus sub-type 특이적인 경향이 있다.

처방의는 타미플루 처방을 결정할 때 각 계절별 인플루엔자 바이러스 약물 민감성 패턴을 고려해야 한다.

13. 의약품동등성시험 정보[주1)]

가. 시험약 오셀타미비르인산염캡슐75밀리그램[(주)제뉴원사이언스]와 대조약 타미플루캡슐75밀리그램[㈜한국로슈]을 2x2 교차시험으로 각각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 45명의 혈중 오셀타미비르를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.80에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목: AUC_{0-12hr} (ng·hr/mL)	비교평가항목: C_{max} (ng/mL)	참고평가항목: T_{max}(hr)	참고평가항목: $t_{1/2}$(hr)
대조약	타미플루캡슐75밀리그램 (㈜한국로슈)	123.3±35.4	65.65±31.62	0.75 (0.25~4.00)	1.51± 0.44
시험약	오셀타미비르캡슐75밀리그램 ((주)제뉴원사이언스)	123.8±28.1	64.18±32.00	0.50 (0.25~5.00)	1.50± 0.39
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9777 ~ log 1.0433	log 0.8423 ~ log 1.1248	-	-

(AUC, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=45)

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 한국오셀타미캡슐30밀리그램(오셀타미비르인산염)[(주)제뉴원사이언스] 및 한국오셀타미캡슐45밀리그램(오셀타미비르인산염)[(주)제뉴원사이언스]은 대조약 한국오셀타미캡슐75밀리그램(오셀타미비르인산염)[(주)제뉴원사이언스]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

[주1.] 이 약은 (주)제뉴원사이언스 한국오셀타미캡슐75밀리그램, 45밀리그램 및 30밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 (주)제뉴원사이언스에 위탁 제조하였음.

저장방법 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

포장단위 10 캡슐/피티피

제조자 **㈜제뉴원사이언스** 세종특별자치시 전의면 산단길 245

• 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)

• 반드시 첨부문서를 읽은 후 사용(복용)하시고 첨부문서는 약과 함께 보관하시기 바랍니다.

• 반드시 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

• 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사·약사와 상담 후 사용하십시오.

• 본 제품의 품질관련 문의사항은 080-581-5800으로, 기타 제품관련 문의사항은 (02)714-0091로 연락하시기 바랍니다.

• 만약 구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에게만 교환하여 드립니다.

• 본사는 제조물 책임법 시행에 따라 고객상담 전용창구(전화 080-719-2000)를 운영하고 있습니다.

• 최신의 정보 확인방법 : 이 첨부문서 작성년월일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.kuhnilbiopharm .com)에서 확인할 수 있습니다.

• 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.

작성년월일: 2021.09.24

제조의뢰자
건일바이오팜㈜
충남 천안시 서북구 직산읍 거리막길 33 제일동