

발사이트



정 450mg (염산발간시클로버)
전문의약품

원료물질 및 그 분량

1정(615.9밀리그램) 중
주성분 : 염산 발간시클로버(별구) 496.30mg
(발간시클로버로서 450mg)

성상

분홍색 난형의 필름코팅정

효능·효과

AIDS 성인 환자의 CMV 망막염 치료
CMV 질환 감염위험이 있는 성인 및 소아 고혈장기이식환자(CMV 망성인 자로부터 장기를 이식받은 CMV 음성 환자)에서 CMV 질환의 예방

용법·용량

AIDS 환자의 CMV망막염 치료

성인 환자

- 유도요법

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

● 유지요법

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

소아환자

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

장기이식환자의 CMV질환 예방

성인환자

신장이식환자는 이식 후 10일 이내에 복용을 시작하여 200일까지 1일 1회, 1회 900mg씩 복용한다. 신장 이요와 고혈장기 이식환자는 이식 후 10일 이내에 복용을 시작하여 100일까지 1일 1회, 1회 900mg씩 복용한다.

소아환자

CMV질환이 발생할 위험이 있는 4개월 이상의 소아 고혈장기이식 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 클리어런스 식)로, 계산한 Schwartz 크레아티닌 클리어런스가 150mL/min/1.73m2를 초과하는 경우, 150mL/min/1.73m2를 식에 사용해야 한다.

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

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

k=0.45×(2세 미만), k=0.55(남아2세-13세미만, 여아2세-16세미만), k=0.7(남아13세-16세), 16세가 넘는 분 환자는 성인 용량을 참고한다.
- 계명된 k값은 혈청크레아티닌을 측정하는 Jaffe 방법에 근거하여 효소적 방법을 쓸 때는 보정이 필요할 수 있다.
- ** 적절한 하위 환자군에 대해 더 높은 k값이 필요할 수 있다.

신장이식 소아환자는 이식 후 10일 이내에 복용을 시작하여 200일까지 1일 1회, 799mg 환자가 등극된 28일간(유도요법 21일과 유지요법 7일)의 무작위배정 임상시험에서 발간시클로버와 정맥용간시클로버의 안전성과효과성은 유사하였다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 설사, 호중구감소증, 발열이었다. 경구용발간시클로버군에서 설사, 구강칸디다증, 두통, 피로가 더 많이 보고되었고, 정맥용간시클로버군에서 오심, 추사부위반응이 더 많이 보고되었다.

이상반응	발간시클로버군 (79 명)	정맥용간시클로버 (79 명)
설사	16%	10%
구강칸디다증	11%	6%
두통	9%	5%
피로	8%	4%
오심	8%	14%
정맥염 및 혈전정맥염	—	6%

신장이식 소아환자는 이식 후 10일 이내에 복용을 시작하여 200일까지 1일 1회, 799mg 환자가 등극된 28일간(유도요법 21일과 유지요법 7일)의 무작위배정 임상시험에서 발간시클로버와 정맥용간시클로버의 안전성과효과성은 유사하였다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 설사, 호중구감소증, 발열이었다. 경구용발간시클로버군에서 설사, 구강칸디다증, 두통, 피로가 더 많이 보고되었고, 정맥용간시클로버군에서 오심, 추사부위반응이 더 많이 보고되었다.

모든 계산된 용량은 실제 투여할 수 있는 용량을 고려하여 가장 가까운 25mg의 배수에 반올림된다. 만약 계산 용량이 900mg을 초과할 경우에는 이 약의 최대 용량인 900mg을 투여해야 한다. 위 식에 따라 계산된 용량을 투여하기 위해서는 발사이트 현탁용액을 사용하는 것이 용이하지만, 계산 용량이 450mg 정제의 10% 이내인 경우(405mg-495mg)이고 환자가 정제를 삼킬 수 있을 때는 450mg 정제를 복용한다.

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

특수 환자에서의 용법·용량

●성인 신장장애 환자

신장장애 환자에서는 혈청 크레아티닌 클리어런스를 주의깊게 모니터링하여야 하며 크레아티닌 클리어런스에 따라 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

*크레아티닌클리어런스는 혈청크레아티닌과 다음 공식에 의해 산출된다. (140-연령)X체중(kg) 남자의 크레아티닌 클리어런스 = 72 x (혈청크레아티닌(mg/dl))
여자의 크레아티닌 클리어런스 = 0.85 x 남자의 크레아티닌클리어런스

● 투석환자

투석환자(C_{cr} <10ml/min)에서는 이 약이 사용될 수 없고, 정맥주사를 간시클로버의 사용이 권장되어 투여용량은 현재 정맥주사용 간시클로버 허가사항에 따라 조절한다.

용법·용량

AIDS 환자의 CMV망막염 치료

성인 환자

- 유도요법

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

● 유지요법

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

소아환자

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

장기이식환자의 CMV질환 예방

성인환자

신장이식환자는 이식 후 10일 이내에 복용을 시작하여 200일까지 1일 1회, 1회 900mg씩 복용한다. 신장 이요와 고혈장기 이식환자는 이식 후 10일 이내에 복용을 시작하여 100일까지 1일 1회, 1회 900mg씩 복용한다.

소아환자

CMV질환이 발생할 위험이 있는 4개월 이상의 소아 고혈장기이식 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 클리어런스 식)로, 계산한 Schwartz 크레아티닌 클리어런스가 150mL/min/1.73m2를 초과하는 경우, 150mL/min/1.73m2를 식에 사용해야 한다.

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

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

799mg 환자가 등극된 28일간(유도요법 21일과 유지요법 7일)의 무작위배정 임상시험에서 발간시클로버와 정맥용간시클로버의 안전성과효과성은 유사하였다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 설사, 호중구감소증, 발열이었다. 경구용발간시클로버군에서 설사, 구강칸디다증, 두통, 피로가 더 많이 보고되었고, 정맥용간시클로버군에서 오심, 추사부위반응이 더 많이 보고되었다.

이상반응	발간시클로버군 (79 명)	정맥용간시클로버 (79 명)
설사	16%	10%
구강칸디다증	11%	6%
두통	9%	5%
피로	8%	4%
오심	8%	14%
정맥염 및 혈전정맥염	—	6%

표는 CMV 망막염환자 또는 고혈장기이식환자를 대상으로 발간시클로버를 투여한 임상관계와 상관없이 인과관계와 상관없이 5%이상 발생한 이상반응을 나타낸 것이다. 표에는 CMV망막염 환자에서 이 약을 유도 또는 유지요법으로 투여 후 또는 투여 후 한 900mg을 투여한 두 임상시험(370명)에 근거한다. 이 환자 중 약 65%가 9개월 이내(최대 30개월) 발간시클로버를 투여받았다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 중증대성과 상관없이 이 약과 관련이 있다고 연구자가 판단한 이상반응은 호중구감소증, 빈혈, 설사, 오심 등이었다.

2) 이식환자에서 CMV 질환 예방

표에는 또한 이식 후 10일 이내에 복용을 시작하여 100일까지 발간시클로버 또는 간시클로버를 투여한 고혈장기이식환자의 임상시험에서 중대성 및 인과관계와 상관없이 시한약치료 후 28일까지 발생한 발생률 5%이상의 이상반응을 나타낸 것이다. 이식 후 100일까지 치료를 받은 고혈장기이식환자에서 가장 흔하게 보고된 이상반응 중 중대성과 상관없이 이 약과 관련이 있다고 연구자가 판단한 이상반응은 백혈구감소증, 설사, 오심, 호중구감소증이었고, 이식 후 200일까지 치료를 받은 신장이식환자에서는 백혈구감소증, 호중구감소증, 빈혈, 설사였다.

표2. 발간시클로버 또는 간시클로버를 투여한 CMV 망막염 또는 고혈장기이식환자에서 5% 이상 발생한 이상반응 백분율 (%)

CMV 망막염환자	이식 후 100 일까지 복용한 고혈장기이식환자	
발간시클로버	발간시클로버	경구용 간시클로버
370 명	244 명	126 명

위장관계 이상			
설사	38	30	29
오심	25	23	23
구토	20	16	14

복통	13	14	14
변비	6	20	20
상복부통증	6	9	6
소화불량	4	12	10
복부팽만	2	6	6

복통	13	14	14
변비	6	20	20
상복부통증	6	9	6
소화불량	4	12	10
복부팽만	2	6	6

전신이상 및 투여부위상태

발열	26	13	14
피로	20	13	15
하지부종	5	21	16
두통	3	5	7
부종	1	11	9
말초부종	1	6	7
무력	4	6	6

부종	1	11	9
말초부종	1	6	7
무력	4	6	6
신경계 이상			
호중구감소증	24	8	3
빈혈	22	12	15

혈소판감소증	5	5	5
백혈구감소증	4	14	7
감염			
구강칸디다증	20	3	3
인두염/인두염	12	4	8

부비동염	10	3	—
상기도염	7	7	7
인플루엔자	9	—	—
폐렴	7	4	2
기관지염	6	—	—
폐포충증폐렴	6	—	—
요로감염	8	11	9

신경계 이상			
두통	18	22	27
두통	14	20	16
말초신경병증	1	1	1
감각이상			
간기능 이상	3	9	11

감각이상	6	5	5
진전	2	28	25
현기증(vertigo 제외)	9	10	6
피부 및 피하조직이상			
피부염(모든 종류)	18	4	5
아한	7	3	4
여드름	<1	4	4
발진(모든 종류)	9	<1	—
호흡기, 흉부 및 종격동이상			
기침	16	6	8
호흡곤란	9	11	10
설상기침	5	2	2
숨결	2	4	6
흉막삼출	<1	7	8
눈 이상			
망막박리	13	—	—
시력저하	6	1	4
정신이상			
우울	9	7	6

진전	2	28	25
현기증(vertigo 제외)	9	10	6
피부 및 피하조직이상			
피부염(모든 종류)	18	4	5
아한	7	3	4
여드름	<1	4	4
발진(모든 종류)	9	<1	—
호흡기, 흉부 및 종격동이상			
기침	16	6	8
호흡곤란	9	11	10
설상기침	5	2	2
숨결	2	4	6
흉막삼출	<1	7	8
눈 이상			
망막박리	13	—	—
시력저하	6	1	4
정신이상			
우울	9	7	6

몇몇 호중구감소증(ANC<500/uL)은 이식후 200일까지 발간시클로버를 투여하거나(10%) 이식후 100일까지 발간시클로버 또는 경구용간시클로버를 투여하는 고혈장기이식환자(각각 5%, 3%)에서 보다 발간시클로버로 치료하는 CMV망막염 환자(16%)에서 더 자주 나타난다. CMV 망막염 환자와 비교할 때, 발간시클로버와 경구용간시클로버로 이식후 100일 또는 200일까지 치료받는 고혈장기이식환자에서 혈청크레아티닌이 크게 증가한다. 신기능손상은 고혈장기이식환자에서 공통적인 특징이다.

고위험군 신장이식환자에서 200일까지 예방기간을 연장했을 때 이 약의 안전성 프로파일은 크게 변하지 않았다. 백혈구 감소증이 200일군에서 다소 높은 빈도로 보고된 반면, 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증은 두 군에서 유사했다.

진전	2	28	25
현기증(vertigo 제외)	9	10	6
피부 및 피하조직이상			
피부염(모든 종류)	18	4	5
아한	7	3	4
여드름	<1	4	4
발진(모든 종류)	9	<1	—
호흡기, 흉부 및 종격동이상			
기침	16	6	8
호흡곤란	9	11	10
설상기침	5	2	2
숨결	2	4	6
흉막삼출	<1	7	8
눈 이상			
망막박리	13	—	—
시력저하	6	1	4
정신이상			
우울	9	7	6

3) 간시클로버 사용결함
이 약은 간시클로버로 빠르게 전환된다. 위에 언급되지 않았으나 간시클로버에서 보고된 부작용은 다음과 같다.

위장관계 : 담관염, 심막관란, 트림, 식도염, 대변실금, 가스팽만(고창), 위염, 위장관장애, 위장관출혈, 구강개열, 혀정염, 혀창염(tongue symptoms), 전신-일반증상 : 무력증, 방대력, 골골이, 골골이 및 바이러스감염증, 출혈, 관절염, 점막성 막이상, 광과민반응, 경직, 폐혈증, 홍통, 부종, 감각, 쇠약

면역계 장애 : 병용약, 단순포진

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

피부 및 부속기 장애 : 여드름, 발모증, 박탈성 피부병, 피부진조, 광과민반응, 발한증가, 두드러기, 반구진성 발진

중추 및 말초신경계 장애 : 비정삼적인 꿈, 건망증, 불만, 조화운동불능, 혼수, 구강건조, 감각정장애, 운동과다증후군, 과다근육긴장, 성욕감소, 간대상근경련 반사, 신경과민증, 졸음, 비정삼적 사고, 진전, 보행장애, 다형증, 조증

근골격계 장애 : 근골격계통증, 근육병증후군, 조약근련

비뇨생식기계 장애 : 혈뇨, 발기부전, 신부전, 다뇨증, 유방통

대사 및 영양학적 장애 : 혈중 alkaline phosphatase 상승, 혈중 creatine phosphokinase 상승, 혈중 포도당상승, 과알칼혈증, 혈중 lactic dehydrogenase 상승, 저단백혈, 저마그네슘 감소, 당뇨병, 부종, 간기능 이상, 저칼슘혈증, 저칼륨혈증, 저단백혈

특수 감각 장애 : 약시, 실명, 귀먹이, 눈출혈, 눈통증, 청각장애, 녹내장, 미각장애, 귀속수(이명), 시각장애, 유리체장애, 망막염, 결막염

혈액 및 림프계 장애 : 호산구증가증, 백혈구용해, 림프절장애, 비장비대, 철결핍성 빈혈

신혈관계 장애 : 부정맥(심실부정맥을 포함한), 고혈압, 저혈압, 편두통, 정맥염, 빈맥, 심혈전정맥염, 혈관확장

호흡기 장애 : 흉막삼출, 동혈염(sinus congestion)

● 소아환자
이 약은 CMV 질환의 발병 위험이 있는 소아 고혈장기 이식환자(3주-16세) 179명, 중추신선전성 CMV 질환이 있는 신장아(2일-31일) 133명을 대상으로 간시클로버의 효능범위 2일-200일 동안 연구되었다.

표 3. 고혈장기이식소아환자에서 10%이상 발생한 이상반응
고혈장기이식소아환자의 CMV 질환 예방
표3은 이식 후 10일 이내에 복용을 시작하여 100일까지 발간시클로버를 투여 받은 고혈장기이식소아환자와 이식 후 10일 이내에 복용을 시작하여 200일까지 1일1회 발간시클로버를 투여 받은 신장이식소아환자의 두 임상시험에서, 중대성 및 임상관계와 상관없이 인과관계와 상관없이 10%이상 발생한 이상반응을 나타낸 것이다. 표에는 신장이식 환자와 비교하여 이 약을 유도 또는 유지요법으로 투여 후 또는 투여 후 한 900mg을 투여한 두 임상시험(370명)에 근거한다. 이 환자 중 약 65%가 9개월 이내(최대 30개월) 발간시클로버를 투여받았다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 중증대성과 상관없이 이 약과 관련이 있다고 연구자가 판단한 이상반응은 호중구감소증, 빈혈, 설사, 오심 등이었다.

수술 및 기술			
수술 후 합병증	1	12	8
수술 후 통증	2	13	7
수술 후 상처감염	1	11	6
소상, 종독, 합병증			
상처치유능 증가	—	5	9
상처결손	<1	5	6
혈관이상			
지혈합	1	3	8
고혈합	3	18	15

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

-혈액 및 림프계 장애 : 백혈구감소증, 골수기능억제, 재생혈량생빈혈, 혈성호중구감소증

-비뇨기계 : 신 크레아티닌클리어런스 감소

-출혈합병증 : 혈소판감소증과 관련된 생명 위험 가능성이 있는 출혈

-중추 및 말초신경계 : 경련, 정신적 이상, 환각, 혼란, 초조

-전신 : 발간시클로버 과민반응

몇몇 호중구감소증(ANC<500/uL)은 이식후 200일까지 발간시클로버를 투여하거나(10%) 이식후 100일까지 발간시클로버 또는 경구용간시클로버를 투여하는 고혈장기이식환자(각각 5%, 3%)에서 보다 발간시클로버로 치료하는 CMV망막염 환자(16%)에서 더 자주 나타난다. CMV 망막염 환자와 비교할 때, 발간시클로버와 경구용간시클로버로 이식후 100일 또는 200일까지 치료받는 고혈장기이식환자에서 혈청크레아티닌이 크게 증가한다. 신기능손상은 고혈장기이식환자에서 공통적인 특징이다.

고위험