만성 활동성 B형 간염 바이러스 치료제

아뎁세라정 10밀리그램

(아데포비어디피복실)

전문의약품
분류번호 391

【원료약품의 분량】 1정 중
아데포비어디피복실 (별규) 10 mg

【성상】 흰색 내지 회백색의 원형정제입니다.

【효능 · 효과】
혈청 아미노전이효소 (ALT 또는 AST) 가 지속적으로 상승되거나 조직학적 활성 질환을 나타내는 만성 활동성 B형 간염 바이러스 감염증 환자의 치료
(조직학적, 바이러스학적, 생화학적, 혈청학적 반응을 근거로 대상성 간기능을 나타내는 HBeAg+ 및 HBeAg- 만성 B형 간염 환자 및 대상성 혹은 비대상성 간기능을 나타내는 라미부딘 내성 B형 간염 환자)

【용법 · 용량】
1. 성인
1일 1회, 10밀리그람을 투여합니다.
2. 신장애 환자
신장애 환자에게 이 약을 투여하였을 때 약물의 유의성있는 노출 증가가 관찰되었습니다. 그러므로 크레아티닌 청소율이 50밀리리터/분 미만인 환자에서는 투여 간격을 아래 표와 같이 조절해야 합니다. 이 투여 간격 조절 지침에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았으며, 치료 시작시에 이미 신장해가 있었던 환자의 자료로부터 얻은 것이므로, 이 약으로의 치료 도중에 신장해가 발생한 환자에게 이 지침을 적용하는 것은 적절하지 않습니다. 그러므로 이들 환자에 대한 임상반응 및 신기능을 세심하게 모니터링 하도록 합니다.
〈표〉 신장해 환자 투여간격 조절 지침

크레아티닌 청소율 (밀리리터/분)*	투여용량 (밀리그람)	투여간격 (밀리그람)
50 이상	10	24시간 마다
20~49	10	48시간 마다
10~19	10	72시간 마다
혈액투석 환자	10	투석 후 7일마다

* 크레아티닌 청소율은 제지방 체중 또는 이상 체중을 이용한 Cockcroft-Gault method로 계산한 것 입니다.
청소율이 10밀리리터/분 미만으로 혈액투석을 하지 않는 환자에서는 아데포비어의 약동학은 평가된 바가 없으므로 이 환자들에 대한 투여 지침은 없습니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 이 약은 권장 용량을 초과하여 투여해서는 안됩니다.
2) 치료 중단 후 간염의 악화
① 이 약 투여중단을 비롯하여 B형 간염 치료를 중단한 환자에서 심각한 급성 간염 악화가 보고된 바 있습니다. 이 약 투여 중단 후 일정 기간 동안 정기적으로 환자의 간기능을 모니터링 하여야 하며 필요한 경우 B형 간염 치료를 재개할 수 있습니다.
② 이 약으로의 임상 시험에서, 이 약 투여 중단 후 25%의 환자에서 간염의 악화(ALT의 정상 상한치의 10배 혹은 그 이상 상승)가 발생하였습니다. 이들 사례들은 대부분 약물 투여중단 12주 이내에 발생하였습니다. 이들 악화는 일반적으로 HBeAg 혈청전환이 되지 않은 상태에서 발생하였고, 바이러스 복제가 재개된 동시에 혈청 ALT도 상승되었습니다. 대상성 간질환 HBeAg 양성 및 HBeAg음성 환자를 대상으로 한 시험에서 간염 악화는 간 생검부전을 수반하지는 않았습니다. 이 약 10mg으로 치료 받은 대상성 간 기능 환자들에서 발생한 혈청 ALT 상승은 간 대상부전과 관련된 임상적 또는 실험실 수치 변화를 동반하지 않았습니다. 그러나 진행된 간질환 혹은 간경화 환자에서는 간 대상부전의 위험성이 높을 수 있습니다. 대부분의 사례가 자기한정적이거나 치료를 재개하면 해결 되었으나 치명적인 사례를 포함한 심각한 간염 악화도 보고되었습니다. 그러므로 투여를 중단한 후 몇 개월 동안은 환자를 주의깊게 모니터링하여야 합니다.
③ 진행된 간질환이나 간경화 환자는 치료 초기 동안 주의깊게 모니터링하여야 합니다.
④ HIV감염 환자에서 뉴클레오시드 아날로그 병용요법에 의하여 일반적으로 중증 간비대 및 지방간과 관련 있는 때로 치명적인 유산산증(저산소혈증을 수반하지 않은)이 보고되었습니다. Aminotransferase값이 갑자기 증가하거나 진행성 간비대, 병인이 알려지지 않은 대사성 유산산증이 나타날 경우에는 뉴클레오시드 아날로그 투여를 중단하여야 합니다. 간비대 또는 다른 간질환 관련 위험요인이 있는 환자, 특히 비만인 여성의 경우 뉴클레오시드 아날로그를 처방할 때는 주의하여야 하고 이들 환자를 면밀히 관찰하여야 합니다. 비대상 간질환을 동반한 B형 간염 환자에서 때때로 이러한 이상반응이 보고되었습니다.
3) 신독성
① 이 약의 장기 투여(1일 1회 10밀리그람)로 신독성이 생길 수 있습니다. 정상적인 신기능을 가진 환자에서 신독성의 위험은 낮지만, 신기능 장애가 있거나 신기능 장애의 위험이 있는 환자 또는 사이클로스포린, 타크로리무스, 아미노글리코사이드, 반코마이신 및 비스테로이드성 소염제 등 신기능에 영향을 미칠 수 있는 약물을 병용투여하고 있는 환자에서는 특별히 중요합니다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 모든 환자들의 크레아니틴 청소율을 계산하는 것이 권장됩니다.
② 혈청 크레아티닌의 지속적인 증가 및 혈청 인의 감소로 특징지어지는 신독성이 아데포비어 디피복실 고용량을 투여하는 HIV 감염 환자(1일 60 및 120밀리그람) 및 만성 B형 간염 환자(1일 30밀리그람)에서 아데포비어 디피복실 치료에 대해 치료 제한 독성이 있음이 나타났습니다.
③ 이 약으로 치료를 받는 모든 환자들, 특히 신장애나 그 병력이 있는 환자나 기타 신장애의 위험이 있는 환자들은 신기능을 모니터링 하는 것이 중요합니다. 이러한 환자들에서는 혈청 크레아티닌 및 혈청 인 변화의 정기적인 모니터링이 권장됩니다. 치료 초기 또는 치료 도중에 신기능 부족을 나타내는 환자들은 용량 조절이 필요할 수 있습니다. 이 약의 치료로 신독성이 나타난 환자에서는 이 약의 투여를 중단하기 전에 이 약 치료의 유익성과 위험성을 주의깊게 고려해야 합니다.
④ 혈액 투석 이외의 투석법(예, 휴대 복막 투석)을 받고 있는 말기 신장 질환 환자에 대해서는 연구되지 않았습니다.
4) HIV 내성
이 약으로의 치료를 시작하기 전에 모든 환자에 대해 HIV 항체 테스트를 실시해야 합니다. 확인이 안되거나 치료를 받지 않고 있는 HIV에 감염된 만성 B형 간염 환자를 대상으로 이 약과 같이 HIV에 대해서도 활성을 나타내는 약제로 B형 간염을 치료할 경우 HIV 내성이 나타날 수 있습니다. 이 약은 환자의 HIV RNA를 억제하지 않는 것으로 나타났으나 HIV에 동시 감염된 만성 B형 간염 환자를 치료하기 위해 이 약을 사용한 자료는 제한적입니다.
5) HIV 동시 감염
이 약 10mg 투여가 HIV 복제 억제에 효과적이라는 것은 밝혀지지 않았습니다. HIV에 동시 감염된 환자는 이 약으로 HBV 감염 치료를 시작하기 전에 입증된 항바이러스 치료법으로 HIV RNA를 조절(400 copies/mL)하여야 합니다. HIV에 동시 감염되었으나 항바이러스 치료가 요구되지 않는 환자들에게 만성 B형 간염 치료 목적으로 이 약을 단독 투여시 HIV 변이의 위험이 있습니다.
6) 유산 산증 / 지방증을 동반한 중증 간비대
뉴클레오시드 유사체 단독투여 또는 다른 항레트로바이러스제를 병용투여했을 때 치명적인 사례를 포함한 유산산증과 지방증을 동반한 중증 간비대가 보고되었습니다. 아데포비어도 구조적으로 뉴클레오시드와 관련이 있으므로 이러한 위험이 배제될 수 없습니다. 이들 사례의 대부분은 여성에게서 보고되었고 비만과 장기간에 걸친 뉴클레오시드 에 대한 노출이 위험요소가 될 수 있습니다. 간질환에 대한 위험요소가 있는 환자에게 뉴클레오시드 유사체를 투여할 경우에는 특별히 주의해야 하나, 위험요소가 없는 환자에서도 사례들이 보고되었습니다. 유산산증 또는 뚜렷한 간독성(눈에 띄는 아미노기 전이효소의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 합니다.
7) 기타
① 이 약의 투여가 다른 사람에게로의 B형 간염 전염 위험을 감소시키는 지는 증명되지 않았으므로 적절한 주의가 필요함을 환자에게 충고하여야 합니다.
② 생체 내에서 아데포비어 디피복실이 아데포비어로 대사되면서 생기는 pivalic acid는 자유 카르니틴과 축합하여 신장으로 배설됩니다. 따라서 이 약을 카르니틴 결핍증(선천성) 환자에게 투여시 주의하여야 합니다. 카르니틴과의 결합에 대한 임상적 유의성은 알려지지 않았습니다. Valproic acid와 같이 카르니틴 농도를 감소시킬 가능성이 있는 약물이나 pivalic acid를 분리시키는 다른 약물과 이 약을 병용투여한 자료는 없습니다. 만성 B형 간염 환자에게 이 약을 투여한 임상시험에서 혈청 카르니틴의 수치의 변화는 이 약 투여군과 위약 투여군에서 비슷하였습니다. 따라서 이 약 투여시 일반적인 L-카르니틴 보조요법이나 혈청 카르니틴 수치의 모니터링을 필요로 하지 않습니다.
③ 이 약은 테노포비어 또는 엠트리시타빈과 테노포비어의 복합체, 에머비렌즈, 엠트리시타빈, 테노포비어의 복합제와 같이 테노포비어를 포함하는 제제와 함께 투여하여서는 안됩니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
아데포비어 또는 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
라미부딘 내성 B형 간염의 임상적 근거를 보이는 간이식 전(n=226) 및 후(n=241) 만성 B형 간염 환자를 대상으로 각각 평균 치료기간 51주 및 99주로 203주까지 이 약으로 공개 임상시험을 진행하였습니다. 신 기능장애에 대하여 사이클로스포린과 타크로리무스와의 병용투여, 치료초기 신 기능부족, 고혈압, 당뇨, 장기 이식 등을 포함한 위험요소를 지닌 간이식 전 후 환자들에게서 신기능의 변화가 발생하였습니다. 따라서, 신기능에서의 이러한 변화들에 대해 이 약이 미치는 영향은 평가하기가 어렵습니다. Kaplan-Meier estimate에 의해 볼 때, 간이식 전 환자들 가운데 48주까지 12%의 환자에서, 96주까지 28%의 환자에서, 144주까지 30%의 환자에서 초기보다 ≥0.5mg/dL의 혈청 크레아티닌 상승이 관찰되었고, 간이식후 환자들 가운데 48주까지 18%의 환자에서, 96주까지 35%의 환자에서, 144주까지 35%의 환자에서 초기보다 ≥0.5mg/dL의 혈청 크레아티닌 상승이 관찰되었습니다. 치료초기에 간 이식 전이었던 환자들을 고려하면, 48주까지 혈청 크레아티닌이 최소 0.5mg/dL 증가한 것으로 확인된 환자들의 퍼센트(%)에 대한 Kaplan-Meier estimate가 간이식 전보다 간이식 후에서 더 높았습니다(52% vs 5%). 최종 방문까지 간이식 전 환자 중 1.3%(226명 가운데 3명), 간이식 후 환자 중 2.5%(241명 가운데 6명)에서 (2.0 mg/dL 의 혈청 인 수치를 보였습니다. 간이식 전 후 환자들 가운데 4%의 환자가(467명 가운데 19명) 신장 반응으로 인해 이 약의 투여를 중단하였습니다. 이 약으로 치료 받은 간 이식 전후 환자에서 치료와 관련된 것으로 2% 혹은 그 이상의 빈도로 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.
① 전신 : 무력증, 두통, 발열 ② 위장관 : 복통, 구역, 구토, 위장자내공기첩, 설사, 간부전, 소화불량 ③ 대사 및 영양 : ALT 및 AST 상승, 비정상적 간기능, 저인산혈증
④ 호흡기 : 기침 증가, 인두염, 부비동염 ⑤ 피부 및 피부 부속기관 : 가려움증, 발진 ⑥ 비뇨기계 : 크레아티닌 상승, 신부전, 신기능 부족
4. 이상반응
1) 48주간 이 약(n=294) 또는 위약(n=228)으로 이중맹검 치료를 받은 만성 B형 간염 환자 및 대상성 간질환 환자 522명을 대상으로 한 두 시험에서 보고된 이상반응을 평가하였습니다. 연장 치료에 의해, 이 약 10mg을 최소 1회 이상 투여한 총 492명의 환자들에 대한 평균 치료 기간은 49주였고, 최대 치료기간은 109.4주였습니다. 3% 이상 보고된 이상반응을 표 10에 나타내었고, 위약과 비교하여 이 약의 치료 동안 보고된 실험실적 검사수치 이상을 표 2에 요약하였습니다.
〈표 1〉 이 약으로 치료받은 환자에서 3% 이상 보고된 치료 관련 이상반응(0~48주)

	이 약 10mg(n = 294)	위약(n = 228)
무력증	13%	14%
두통	9%	10%
복통	9%	11%
구역	5%	8%
위, 장자 내 가스 팽만	4%	4%
설사	3%	4%
소화불량	3%	2%

〈표 2〉 이 약으로 치료받은 환자에서 1% 이상 보고된 실험실적 검사수치 이상

	이 약 10mg (n = 294)	위약 (n = 228)
ALT () 5×ULN)	20%	41%
혈뇨 (≥ 3+)	11%	10%
AST () 5×ULN)	8%	23%
크레아틴 키나아제 () 4×ULN)	7%	7%
아밀라제 () 2×ULN)	4%	4%
당뇨 (≥ 3+)	1%	3%

* ULN = Upper limit of normal
이 임상 시험에서 실험실적 수치 이상이 이 약 치료군 및 위약군에서 비슷한 빈도로 발생하였으나, 간 아미노기 전이 효소의 상승은 위약군에서 더 자주 발생하였습니다.
2) 이 약을 연장 투여한 아래 두 공개임상시험에서, 크레아티닌의 증가가 부작용으로 나타났습니다. HBeAg 음성 환자 125명에게 연장 투여했을때(최대 226주간) 혈청 크레아티닌이 초기값보다 최소 0.5mg/dL 증가한 피험자는 4명이었고 증가된 혈청 크레아틴 농도로 인해서 1명이 시험을 중단하였습니다. HBeAg 양성 환자 65명에서 연장 투여했을때(최대 234주간) 혈청 크레아티닌이 초기값보다 최소 0.5mg/dL 증가한 피험자는 6명 이었고 증가된 혈청 크레아티닌 농도로 인해서 2명이 시험을 중단하였습니다.
3) 정상 신기능을 가진 환자 가운데 초기보다 혈청 크레아티닌이 0.3mg/dL 이상 상승된 환자는 48주까지 이 약을 투여 받은 환자의 4%에서 그리고 위약을 투여 받은 환자의 2%에서 관찰되었습니다. 48주까지 초기보다 혈청 크레아티닌이 0.5mg/dL 이상 상승된 환자는 없었습니다. Kaplan-Meier estimate에 의해 볼 때, 96주까지 이 약 치료 환자의 10% 및 2%에서 혈청 크레아티닌이 각각≥0.3mg/dL 및 0.5mg/dL 상승되었습니다(48주 이후부터의 위약 대조시험 결과는 없습니다.). 492명 가운데 혈청 크레아티닌이 초기보다 ≥0.3mg/dL 상승된 29명 가운데 20명은 치료를 지속하여 회복되었고(초기보다 ≤0.2mg/dL), 8명은 변화가 없었으며 1명은 치료를 중단한 후 회복되었습니다.
4) 임상시험에서의 이상반응 보고에 추가하여 이 약의 시판 후 사용시 이래와 같은 이상반응이 발생할 수 있음이 확인되었습니다. 이러한 사례들은 알려지지 않은 환자수로부터 자발적으로 보고된 것이므로 발생 확률을 산정할 수 없습니다.
– 근 골격계와 결합조직 장애 : 골연화증(뼈 통증이 나타나며 드물게 골절을 초래함)과 근육병증(두 사례 모두 근위요세관질환과 관련있음) – 신장 : 근위요세관질환, 판코니 증후군
– 대사 및 영양 : 저인산혈증 – 위장관 : 췌장염
5) 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 4,158명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1,78%(74명/4,158명, 118건)로 보고되었습니다. 간부전 0.22%(9명/4,158명, 9건), 기침증가, 간신생물 각각 0.17%(7명/4,158명, 7건), 복통 0.14%(6명/4,158명, 7건), 소화불량, 무력증, 가래증가 각각 0.12%(5명/4,158명, 5건), 오심 0.10%(4명/4,158명, 5건), 위창자내공기첩, 간경변증, 정맥류 각각 0.10%(4명/4,158명, 4건)등의 순으로 조사되었습니다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 0.65%(27명/4,158명, 40건)로 보고되었습니다. 복통, 소화불량, 무력증 각각 0.10%(4명/4,158명, 4건), 오심, 피로 각각 0.07%(3명/4,158명, 3건), 위창자내공기첩, 기침증가, 발진 각각 0.05%(2명/4,158명, 2건), 적혈구이상 0.02%(1명/4,158명, 2건), 설사, 황달, 복수, 내성, 가래증가, 단백뇨, 배뇨곤란, 요도질환, 고칼슘혈증, 국소피부반응, 두통, 골수과다형성, 골수기능억제, 비장비대가 각각 0.02%(1명/4,158명, 1건)이었습니다. 국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.77%(32명/4,158명, 49건)이었으며, 간부전 0.22%(9명/4,158명, 9건), 간신생물 0.17%(7명/4,158명, 7건), 간경변증, 정맥류 각각 0.10%(4명/4,158명, 4건)등 이었습니다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 0.02%(1명/4,158명, 3건)로 발진, 황달, 복통 각각 1건이었습니다.국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.94%(39명/4,158명, 61건)이었으며, 간신생물 0.17%(7명/4,158명, 7건), 가래증가 0.12%(5명/4,158명, 5건), 간경변증, 정맥류 0.10%(4명/4,158명, 4건)등 이었습니다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 0.22%(9명/4,158명, 17건)이었으며, 피로 0.07%(3명/4,158명, 3건), 적혈구이상 0.02%(1명/4,158명, 2건), 고칼슘혈증, 단백뇨, 내성, 배뇨곤란, 요도질환, 비장비대, 복수, 골수기능억제, 골수과다형성, 국소피부반응, 가래증가, 황달 각각 0.02%(1명/4,158명, 1건)로 보고되었습니다.

5. 일반적 주의
1) 이 약의 최적 치료기간 및 치료반응과 간세포종양 또는 비대상성 간경화와 같은 장기적인 결과 간의 상관관계는 알려져 있지 않습니다.
2) 이 약이 기계조작 및 운전능력에 미치는 영향은 연구된 바 없으나 이 약의 약리작용에 근거했을때 이러한 능력에 영향을 미칠 것으로 예상되지는 않습니다.
3) 신독성이 있는 약물 또는 이 약과 같은 신장 물질전달체(유기음이온운반체1, hOAT1)를 이용하여 배설되는 약물을 투여 받고 있는 환자에 대한 이 약의 연구는 이루어지지 않았습니다.

6. 상호작용
1) 아데포비어는 신장으로 배설되므로 신기능을 감소시키는 약물 또는 양성 세뇨관 분비에 대해 경쟁적으로 작용하는 약물과 이 약을 병용투여 할 때 아데포비어 또는 병용투여되는 약물의 혈청농도를 증가시킬 수 있습니다. 2) 라미부딘과 트리메토프림/설파메톡사졸, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 테노포비어를 제외하고는 신장으로 배설되는 약물이나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물과 이 약을 병용투여 하였을 때 신기능에 미치는 영향은 연구된 바 없습니다. 3) 이 약은 트리메토프림/설파메톡사졸, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 라미부딘의 약물동태를 변화시키지 않습니다. 4) 신장으로 배설되는 약물 또는 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 기타 약물과 이 약을 병용투여할 때 이상반응에 대해 주의 깊게 모니터링 하여야 합니다. 5) 이부프로펜 800밀리그람을 1일 3회 투여하였을 때 아데포비어의 AUC는 약 23%, Cmax는 약 33%가 증가되었습니다. 이들 증가는 이 약의 신 클리어런스의 감소보다는 생물학적 이용률이 더 높아진 것에 기인한 것으로 생각되며, 아데포비어 노출 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았습니다. 6) 아데포비어는 일반적으로 CYP450 효소를 저해하지 않지만 아데포비어가 CYP450 효소를 유도할 가능성은 알려져 있지 않습니다. 7) 사이클로스포린 및 타크로리무스 농도에 대한 아데포비어의 영향은 알려져 있지 않습니다. 8) 이 약과 라미부딘 100mg을 병용투여했을때 각 약물의 약물동태 양상을 변화시키지는 않았습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 ① 아데포비어 디피복실을 경구로 랫드에 35mg/kg/day까지(사람의 치료용량인 10mg/day에서 사람에서보다 23배의 전신 노출을 나타내었습니다.) 혹은 토끼에 20mg/kg/day까지(사람의 치료용량인 10mg/day에서 사람에서보다 40배의 전신 노출을 나타내었습니다.) 투여한 생식 시험에서 배아독성 또는 최기형성은 나타나지 않았습니다. ② 모성독성과 관련된 용량으로(20mg/kg/day, 전신 노출은 사람의 38배) 임신한 랫드에 아데포비어를 정맥투여 하였을 때, 배아독성 및 태아 기형 사례의 증가(전신부종, 함몰된 안구 돌출, 배꼽탈장, 앙킵 꼬리)가 관찰되었습니다. 임신한 랫드에 아데포비어 2.5mg/kg/day을 정맥투여 하였을 때 발달과 관련된 이상반응은 나타나지 않았습니다(전신 노출은 사람의 12배). ③ 임부를 대상으로 적절하게 잘 조절된 임상시험은 없습니다. 동물의 생식독성 시험결과로 인체에서의 반응을 잘장 예측할 수 있는 것은 아니므로 주의깊게 고려하여 유익성이 위험성을 상회하여 명백하게 투여가 필요하다고 판단될 때에만 이 약을 투여하도록 합니다. 2) 진통 및 분만:임부를 대상으로 시험한 자료 및 HBV가 모체에서 태아로 전달되는데 대한 이 약의 영향과 관련된 자료는 없습니다. 그러므로 B형 간염 바이러스가 신생아에게 획득되는 것을 방지하기 위하여 적절한 영아 면역을 실시해야 합니다.
3) 수유부 : 아데포비어가 모유로 이행되는지에 관해서 알려지지는 않았으나 이 약을 투여받는 경우에는 수유하지 않는 것이 바람직합니다.
4) 가임 여성 : 사람의 태아 발달에 대한 잠재적인 위험은 알려지지 않았으나, 이 약을 투여받고 있는 가임 여성은 효과적으로 피임하여야 합니다.

8. 소아 및 청소년에 대한 투여 : 소아 및 청소년(18세 미만) 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여 1) 65세 이상의 환자들이 이 약에 대해 젊은 환자들과 다르게 반응하는지를 확인할 수 있을 만큼 충분한 수를 대상으로 한 임상시험이 실시되지는 않았습니다. 일반적으로 병발 질환 또는 기타 약물 치료로 인해 신기능 또는 심기능이 감소되어 있을 가능성이 크므로, 고령자에게 이 약을 투여할 때에는 주의를 기울여야 합니다.
2) 고령자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

10. 과량투여
1) 만성 HBV 감염 치료 권장 용량의 25~50배에 해당하는 용량인 아데포비어 디피복실 250mg 및 500mg을 1일 1회 14일간 HIV 양성인 피험자에게 투여하였을 때, 경증~중등도의 위장관계 이상반응이 발생하였습니다. 2) 과량투여 발생시에는 독성 증상과 관련하여 환자를 모니터링해야 하며, 필요시 표준 보조 치료법을 실시합니다. 아데포비어는 혈액투석으로 제거될 수 있습니다. 아데포비어의 체중-교정 혈액투석 청소율의 중앙값은 104mL/min입니다. 이 약 10mg을 1회 투여한 후 4시간의 혈액 투석시 아데포비어의 약 35%가 제거되었습니다. 복막 투석에 의한 아데포비어의 제거는 연구되지 않았습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하십시오.

12. 기타
1) 동물에서의 독성 : 조직 변화 및/또는 BUN 및 혈청 크레아티닌의 증가로 특징지어지는 신 세뇨관 신장병증은 동물에서 아데포비어 디피복실의 투여와 관련된 일차 용량제한적 독성이었습니다. 사람의 권장 치료용량인 10밀리그람/일을 투여하였을 때 대략 3~10배 정도 높은 전신 노출을 나타낸 동물에서 신독성이 관찰되었습니다.
2) 발암성 : 마우스와 랫드를 대상으로 아데포비어의 발암성 시험을 실시하였습니다. 마우스에서는 1, 3, 10mg/kg/day의 용량으로 시험하였는데 10mg/kg/day에서도 치료와 관련된 종양 증가는 발견되지 않았습니다(사람의 치료용량인 10mg/day에서 사람에서보다 10배의 전신 노출을 나타내었습니다.). 랫드에서는 0.5, 1.5, 5mg/kg/day의 용량으로 시험하였는데 치료와 관련된 종양 증가는 발견되지 않았습니다(5mg/kg/day에서는 사람에서보다 4배의 전신 노출을 나타내었습니다.).
3) 유전독성 : 아데포비어 디피복실은 대사 활성계의 유무와 관계없이 in vitro상 마우스 림프종 세포 분석에서 유전독성이 있었습니다. 아데포비어는 in vitro상 사람 말초혈 림프구 분석에서 대사활성계 없이 염색체 이상을 유발하였습니다. 아데포비어는 in vivo상 마우스 미소핵 분석에서 2,000mg/kg 까지도 염색체 이상을 유발하지 않았으며 대사활성계의 유무와 관계없이 S. typhimurium 및 E. coli균을 사용한 세균 복귀 돌연변이 분석(Ames test)에서도 돌연변이원성은 없었습니다.
4) 생식독성 : 생식독성 시험에서 암컷 혹은 수컷 랫드에 30mg/kg/day 용량까지 투여하였을 때 생식능력의 손실 근거는 나타나지 않았습니다(사람의 치료용량에서 사람에서보다 19배의 전신 노출을 나타내었습니다.)

【포장단위】 30 정 **【저장방법】** 기밀용기, 실온 (1~30℃)보관

※ 이 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결 기준에 따라 소비자의 정당한 피해는 보상받을 수 있습니다. 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변패, 오염, 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 이 첨부문서의 작성일자 (2016년 1월 20일) 이후 변경된 내용은 홈페이지 (www.greencross.com) 나 소비자 상담실 (080-260-8232) 로 문의하시기 바랍니다.

제조판매자
녹십자
GREEN CROSS
충북 음성군 금왕읍 무극로65번길 26 TEL.031)260-9300
소비자 상담실 TEL.080-260-8232

설명-10-1014-5