

자율을 고려하면 48주까지 혈청 크레아티닌이 최소 0.5mg/dL 증가한 것으로 확인된 환자들과 퍼센트(%)에 대해 Kaplan-Meier estimate가 간이식 전보다 간이식 후에서 더 높았습니다(52% vs 5%). 최종 생존율도 간이식 전 환자군 13% (22명) 가운데 3명, 간이식 후 환자군 25% (24명 가운데 6명)에서 <0.1mg/dL의 혈청 인 수치를 보였습니다. 간이식 전후 환자들 가운데 4% (한 환자)가 (46명 가운데 19명) 신장병환으로 인해 이 약의 투여를 중단하였습니다. 이 약으로 치료받은 간이식 전후 환자에서 치료와 관련된 것으로 2% 혹은 그 이상의 빈도도 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.

- ① 전신성: 무력증, 두통, 발열
- ②신장성: 복통, 구역, 구토, 위장장애, 공기질, 설사, 간부전, 소화불량
- ③대상 및 영향: ALT 및 AST 상승, 비정상적 간기능, 저인산혈증
- ④호흡기: 기침 증가, 인두염, 부비염 등
- ⑤소변 및 피부 부속기관: 가려움증, 발진
- ⑥노기능: 크레아티닌 상승, 신부전, 신기능 부족

4. 이상반응

1) 48주 간 이 약(n=294) 또는 위약(n=228)으로 이중맹검 치료를 받은 만성 B형 간염환자 및 대상성 간질환 환자 522명을 대상으로 한 두시험에서 보고된 이상반응을 평가하였습니다. 연구 시작에 의해 이 약 10mg을 최소 1회 이상 투여한 후 492명의 환자에게 대한 평균 치료기간은 49주였고, 최대 치료기간은 109 주였습니다. 3%이상 보고된 이상반응을 표 1에 나타내었고 위약과 비교하여 이 약의 치료동안 보고된 실험실적 검사수치 이상은 표 2에 요약하였습니다.

<표 1> 약으로 치료받은 환자에서 3%이상 보고된 치료관련 이상반응 (0-48주)

	이 약 10mg (n=294)	위약 (n=228)
무력증	13%	14%
두통	9%	10%
복통	9%	11%
구역	5%	8%
구토, 침차 및 가스팽만	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 (>5x ULN)	29%	41%
빌루 (>3 x)	11%	10%
AST (>5x ULN)	8%	23%
크레아티닌 키나아제 (>4x ULN)	7%	7%
아밀라아제 (>2x ULN)	4%	4%
당뇨 (>3 x)	1%	3%

*ULN = Upper limit of normal

이 임상시험에서 실험실적 수치이상이 이 약 치료군 및 위약군에서 비슷한 빈도로 발생하였으나 간 아미노기전이 효소의 상승은 위약군에서 더 자주 발생하였습니다.

2) 이 약을 연장 투여한 아미노 글루탐산염 시험에서 크레아티닌의 증가가 부작용으로 나타났습니다.

HBeAg 음성환자 129명에게 연장 투여했을 때 (최대 226주간) 혈청 크레아티닌이 초기값보다 최소 0.5mg/dL 증가한 피합자는 4%이었고 증가된 크레아티닌 농도로 인해서 1명이 시�험을 중단하였습니다. HBeAg 양성환자 65명에게 연장 투여했을 때 (최대 237주간) 혈청 크레아티닌이 초기값보다 최소 0.5mg/dL 증가한 피합자는 6%이었고 증가된 혈청 크레아티닌 농도로 인해서 2명이 시�험을 중단하였습니다.

3) 정상 신기능을 가진 환자 가운데 초기보다 혈청 크레아티닌이 0.3mg/dL 이상 상승된 환자는 48주까지 이 약을 투여받은 환자의 4%였고 그리고 위약을 투여받은 환자의 2%에서 관찰되었습니다. 48주까지 초기보다 혈청 크레아티닌이 0.5mg/dL 이상 상승된 환자는 없었습니다. Kaplan-Meier estimate에 의해 볼 때, 96주까지 이 약 치료환자의 10% 및 2%에서 혈청 크레아티닌이 각각 >0.3mg/dL 및 >0.5mg/dL 상승되었었습니다 (48주 이후부터의 위약 대조 시험 결과는 없습니다). 492명 가운데 혈청 크레아티닌이 초기보다 >0.3mg/dL 상승된 29명 가운데 20명은 치료를 지속하여 회복되었고 (초기보다 <0.2mg/dL), 8명은 변화가 없었고 1명은 치료를 중단한 후 회복되었습니다.

4) 임상시험에서의 이상반응 보고에 추가하여 아미노비타디노피록실의 시판 후, 사용자 아래와 같은 이상반응이 발생할 수 있음이 확인되었습니다. 이러한 사례들은 알려지지 않은 환자로부터 자발적으로 보고된 것이므로 발생 확률을 산정할 수 없습니다.

- 골 골격계와 결합조직 장애: 근육병증, 골연화증 (두 사례 모두 근위요제 관절관과 관련 있음)
- 신장: 근위요제관절염, 판코니 증후군
- 대사 및 영향: 저인산혈증
- 위장관: 설염

5. 일반적 주의

- 1) 이 약의 최적 치료기간 및 치료요법과 간세포종양 또는 비대상성 간경화 및 같은 장기적인 결과 간의 상관관계는 알려지지 않았습니다.
- 2) 이 약이 기계적 조직 및 온건능력에 미치는 영향은 연구된 바 없으나 이 약의 약작용에 근거했을 때 이러한 능력에 영향을 미칠 것으로 예상되지는 않습니다.
- 3) 신장기능이 있는 약물은 이 약과 같은 신장 물질정착성 (유기용이성운반체, H₂OAT1)를 이용하여 배설되는 약물을 투여하고 있는 환자에 대한 이 약의 연구는 이루어지지 않았습니다.

6. 상호작용

- 1) 아미노비타디노피록실 또는 배설되므로 신기능을 감소시키는 약물 또는 알성제나 다른 분비에 대해 경쟁적으로 작용하는 약물과 이 약을 병용투여 할 때 아미노비타디노피록실 또는 배설되는 약물의 혈중농도를 증가시킬 수 있습니다.
- 2) 라미부딘과 아미노비타디노피록실/실파메독시를 아세트아미노펜, 이부프로펜, 페노포비타를 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/실파메독시를 아세트아미노펜, 이부프로펜, 라미부딘의 약물농도를 낮추는 것으로 밝혀지지 않았습니다.
- 4) 신장으로 배설되는 약물 또는 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 기타 약물과 이 약을 병용투여할 때 이상반응에 대해 주의 깊게 모니터링하여야 합니다.

- 5) 이부프로펜 800mg의 치료를 1일 3회 투여하였을 때 아미노비타디노피록실의 AUC는 약 23%, C_{max}는 약 33%가 증가되었습니다. 이들 증가는 이 약의 신 신리율의 감소보다는 생물학적 이용률이 더 높아진 것에 기인한 것으로 생각되며 아미노비타디노피록실은 이들 증가는 임상적으로 유의하지 않았다고 합니다.
- 6) 아미노비타디노피록실은 CYP450 효소를 억제하지 않지만 아미노비타디노피록실 CYP450 효소를 유도할 가능성은 알려지지 있지 않습니다.
- 7) 사이클로스포린 및 타크로리무스 농도에 대한 아미노비타디노피록실의 영향은 알려지지 있지 않습니다.
- 8) 이 약과 라미부딘 100mg을 병용 투여했을 때 각 약물의 약물동태 양상을 변화시키지는 않았습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

- 1) 아미노비타디노피록실을 경구로 35mg/kg/day까지 (사람의 치료용량인 10mg/일)에서 사람에게서도 23세의 임신 산을 나타내었습니다. 혹은 도중에 20mg/kg/day까지 (사람의 치료용량인 10mg/일)에서 사람에게서도 40명의 임신 산을 나타내었습니다. 투여한 생식 시험에서 배아 독성 또는 후기형성은 나타나지 않았습니다.
- 2) 모실독성과 관련된 용량으로 (20mg/kg/day) 임신 산은 사람의 38배) 임신한 랫드에서 아미노비타디노피록실을 정맥투여하였을 때 배아독성 및 태아 기형성의 증가 (전신부종, 혈관된 안구 돌출, 배꼽탈장, 엉킴 꼬리)가 관찰되었습니다. 임신한 랫드에서 아미노비타디노피록실 정맥투여하였을 때 발달과 관련된 이상반응은 나타나지 않았습니다 (임신 산은 사람의 12배).
- 3) 임부대 대상으로 적절하게 잘 조절된 임상시험은 없습니다. 동물생식 독성 시험결과로 인해 사람의 반응을 항상 예측할 수 있는 것은 아니므로 주의 깊게 고려하여 유익성이 위험성을 상회하여 명백하게 투여가 필요하다고 판단될 때에만 이 약을 유해하도록 하십시오.

2) 산모 및 분만

임부대 대상으로 시험한 자료 및 HIV와 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

아미노비타디노피록스 모유로 이행되는지에 관해서 알려지지 않았으나 이 약을 투여받는 경우에는 수유하지 않는 것이 바람직합니다.

4) 임신 여성

사람의 태아 발달에 대한 잠재적인 위험은 알려지지 않았으나 이 약을 투여받고 있는 가임 여성은 피임으로 피할하여야 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 변별 정확도는 기타 약물 치료로 인해 신기능 또는 신기능이 감소되어 있을 가능성이 크므로 고령자에게 이 약을 투여할 때는 주의가 필요합니다.

2) 고령자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

10. 과량투여

- 1) 만성 HIV 감염으로 건강용량의 25~50배에 해당하는 용량인 아미노비타디노피록실 25mg 및 500mg을 1일 1회 14일간 HIV양성인 피합자에게 투여하였을 때 중증~중증도의 위장관장애 이상반응이 발생하였습니다.
- 2) 과량투여 발생시에는 독성증상과 관련하여 관찰을 모니터링해야 하며 필요 시 표준 보조 치료법을 실시하십시오. 아미노비타디노피록실은 혈액투석으로 제거될 수 없습니다. 아미노비타디노피록실의 체중/표면적 투여량의 투여량은 104 mL/m²/min입니다. 이 약 10mg을 1회 투여한 후 4시간의 혈장투석 시 아미노비타디노피록실의 약 35%가 제거되었습니다. 복막투석에 의한 아미노비타디노피록실의 제거는 연구되지 않았습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 보관 및 취급의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유형에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하십시오.

12. 기타

- 1) 동물에서의 독성: 독성변화 및/또는 BUN 및 혈청 크레아티닌의 증가로 특징지어지는 신장애를 신장장애 동물에서 아미노비타디노피록실의 투여와 관련된 일차 용량-독성 독성 실험에서, 사람의 권장 치료용량인 10mg/일/일 용량에 비해 대략 3~10배 정도 높은 전신 농도를 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 종양증가는 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 vitro* 상 마우스 림프종 세포분석에서 유전독성이 있었습니다. 아데포비어는 *in vitro* 상 사람 말초혈 림프구 분석에서 대사활성계없이 암색체 이상을 유발하였습니다. 아데포비어는 *in vivo* 상 마우스 미소핵 분석에서 2,000mg/kg까지도 암색체 이상을 유발하지 않았으며 대사활성계의 유무와 관계없이 *S. typhimurium* 및 *E. coli*를 사용한 세균복귀 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).

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

【포장단위】 30정

“약국 등의 개설자에 한하여 사용기간이 경과되었거나 변질, 변태, 오손된 의약품 또는 부작용 등은 본사 마케팅부(수신자 부담, 080-555-7171)에서 상담 및 교환, 반품해 드립니다. 그리고 제조과정과 관련된 제품의 품질에 대한 문의사항은 백암공장 품질경영본부(전화 080-333-6312)로 연락바랍니다.”

작성일: 2010. 5. 13

HY-B-0000-K5-01

“이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.jeilpharm.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.”



제일약품

제일약품 주식회사

본사: 서울특별시 서초구 반포동 745-5
중앙·경기·도농민서: 초안구 백암면 근곡리 117-1