



바라크로스

(엔테카비르)

내성 적은 B형 간염치료제

정

0.5mg
1mg

전문약품

【원료약품 및 그 분량】 - 1정 중 -

엔테카비르(별규) 0.53mg
(엔테카비르무수물로서0.5mg) | 엔테카비르(별규) 1.06mg
(엔테카비르무수물로서1mg)

【성 상】 흰색~회백색의 삼각형 모양의 필름코팅정 | 【성 상】 분홍색의 삼각형 모양의 필름코팅정

【효능·효과】 활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노산[호스(ALT 또는 AST)의 지속적 상승 또는 조직학적으로 활동성 질환이 확인된 성인(16세 이상의 만성 B형 간염바이러스 감염의 치료

【용법·용량】

- 이 약은 공복 시 (식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구투여합니다.
- 이 약은 1일 1회 엔테카비르로서 0.5mg (시판제의 경우 10 mL)을 경구투여합니다.
- 라이부딘 저항성 환자, 즉, 라이부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적 증식을 경험하였거나, 라이부딘 저항성 변이가 있는 16세 이상의 환자: 1일1회 공복시 엔테카비르로서 1mg (시판제의 경우 20mL)
- 신부전환자: 신부전 환자에서는 크레아티닌 청소율이 감소함에 따라 이 약의 경구 소실율은 감소합니다. 혈액투석이나 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에서는 다음과 같이 용량을 조절합니다.

크레아티닌 청소율(mL/min)	엔테카비르 용량	라이부딘 저항성 환자에서의 엔테카비르 용량
≥ 50	1일 1회 0.5 mg	1일1회 1mg
30 - <50	1일 1회 0.25 mg ^a 또는 48시간마다 0.5 mg	1일1회 0.5 mg 또는 48시간마다 1mg
10 - <30	1일 1회 0.15 mg ^a 또는 72시간마다 0.5 mg	1일1회 0.3 mg ^a 또는 72시간마다 1mg
<10, 혈액투석 ^b 또는 CAPD	1일 1회 0.05 mg ^a 또는 7일마다 0.5 mg	1일1회 0.1 mg ^a 또는 7일마다 1mg

- a: 0.5mg보다 적은 용량은 시럽제 사용이 권장됩니다.
b: 혈액투석 일에 투여된다면, 혈액투석 과정 후에 이 약을 투여합니다. (신부전 환자에서의 약동학적 특성: 사용상의 주의사항 중 8. 신부전환자에 대한 투여 참조)

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 1) 뉴클레오시드 유사체 단독사용 또는 엔테카비르를 포함한 항레트로바이러스제와 병용했을 때, 치명적인 경우를 포함하여, 유산증 및 지반증이 있는 중증 간종대가 보고되었습니다. 이들 대부분은 여성에서 발생했습니다. 비만과 지속된 뉴클레오시드 사용이 위험인자들일 수 있습니다. 간질환에 대한 알려진 위험인자들 가진 환자에게 뉴클레오시드 유사제를 투여할 때에는 각별한 주의가 요구됩니다. 하지만, 알려진 위험인자들을 가지고 있지 않은 환자에서도 보고된 사례가 있었습니다. 유산증이 보고되었으며, 종종 간대사기능장애, 다른 심각한 의학적 상태(medical condition) 또는 약물노출과 관련된 것이었습니다. 간대사기능장애를 가진 환자의 경우 유산증 위험성이 더 높습니다. 이 약을 사용한 치료는 유산증이나 명백한 간독성트랜스아미나제 수치 상승을 앓는 간종대와 지방증을 포함을 나타내는 임상적 발견 또는 임상징후가 나타나면 일시 중지되어야 합니다.
 - 2) 이 약을 비롯한 항B형간염 요법을 중단한 환자에서 B형간염의 중증 급성악화가 보고되었습니다. 항B형간염 요법을 중단한 환자에서는 적어도 수 개월간 임상 및 임상징후사 간기능을 면밀하게 추적 관찰해야 합니다. 적절한 경우, 항B형간염 요법을 개시할 수 있습니다.
 - 3) 이 약은 효과적인 HIV인체면역결핍바이러스치료를 받고 있지 않은 HIV와 HBV에 함께 감염된 환자들을 대상으로 평가되지 않았습니다. HIV에 감염되었지만 아직 치료받지 않은 환자에게 만성 B형 간염의 치료로 이 약이 사용된다면 HIV 뉴클레오시드 역전사효소 억제제에 대한 저항성을 나타낼 수 있음이 제한된 임상시험 경험에서 나타났습니다. 그러므로 고효능 항레트로바이러스 치료법(HAART)으로 함께 치료받은 HIV-HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사용한 치료와 권장되지 않습니다. 이 약을 사용하기 전에 환자들은 HIV 항체 테스트가 필요합니다. 이 약은 HIV감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않습니다.

- 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
 - 1) 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
 - 2) 이 약은 유당증 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내증(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.(유당 함유 제제에 한함)
- 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
 - 1) 신부전: 혈액투석 또는 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이하인 환자에서는 용량조절이 권장됩니다.
 - 2) 간기능 수치자: 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받고 있는 간기능 수치자에서 이 약의 요법을 개시하기 전 및 치료 중에 신기능을 주의하여 평가해야 합니다.
- 이상반응
 - 1) 성인에서의 임상적 이상반응
2년 동안 이 약 0.5mg/day(n=679) 또는 이 약 1mg/day(n=858)를 투여한 만성 B형 바이러스 감염 환자 1,720명에 대한 4개의 이중맹검 임상시험을 근거로 하여 이상반응을 평가했습니다. 치료기간의 중앙값은 A463022 및 A463027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 69주였고 라이부딘 치료 환자에 대해 63주였으며, A463026과 A463014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 73주였고 라이부딘 치료 환자에 대해 51주였습니다. 이들 연구에서 이 약과 라이부딘의 안전성은 유사하였습니다.
이 약 치료환자에 있어서 최소한 이 약과 관련가능성이 있는 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증, 오심 이었습니다. 라이부딘 치료환자에서 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증이었습니다. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상징후 이상으로 중단한 환자는 이 약에서 1%인데 비해, 라이부딘에서 4%였습니다. 라이부딘과 이 약을 비교한 4개의 임상연구에서 치료 중 발생한 중등도~중증 및 적어도 치료와 관련이 있을 것으로 생각되는 임상적 이상반응을 아래 표에 나타냈습니다.
 - 표. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 중등도~중증(Grade 2~4)의 임상적 이상반응^a

- 2) 임상경차치 이상
이 약과 라이부딘을 비교한 4개 임상연구에서 치료 중 보고된 임상경차치 이상의 빈도를 아래 표에 나타냈습니다.
표. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 치료 중 발생한 임상경차치 이상^a

검사	뉴클레오시드 대체제치료를 받은 경험 없음 ^b		라이부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5mg n=679	라이부딘 100mg n=668	이 약 1mg n=183	라이부딘 100mg n=190
중등도~중증의 임상경차치 이상(Grade 3~4) ^d	35%	36%	37%	45%
ALT > 10 x ULN 및 > 2 x 기준값	2%	4%	2%	11%
ALT > 5.0 x ULN	11%	16%	12%	24%
알부민 < 2.5g/dL	<1%	<1%	0	2%
총빌리루빈 > 2.5 x ULN	2%	2%	3%	2%
리파제 ≥ 21 x ULN	7%	6%	7%	7%
크레아티닌 > 3.0 x ULN	0	0	0	0
확인된 크레아티닌증가 ≥ 0.5 mg/dL	1%	1%	2%	1%
고혈당, 혈당 > 250mg/dL	2%	1%	3%	1%
당뇨 ^e	4%	3%	4%	6%
혈뇨 ^f	9%	10%	9%	6%
혈소판 < 50,000/mm ³	<1%	<1%	<1%	<1%

- a 알부민(모든 치료군 값 < 2.5g/dL), 확인된 크레아티닌 증가 ≥ 0.5mg/dL, ALT>10 x ULN 및 >2 x 기준값을 제외하고, 모든 변수에 대해 기준값에서 Grade 3 또는 Grade 4로 악화된 치료군 값
b 임상연구 A463-022 및 A463-027
c A463-026 시험 및 라이부딘 투여 중 바이러스혈종의 재발을 경험한 피험자에서 52주까지 세 가지 용량의 이 약 (0.1, 0.5 및 1mg) 1일 1회와 지속적으로 라이부딘 100mg을 1일 1회로 투여하는 제 2상, 다국가, 무작위배정, 이중맹검 시험인 A463-014 시험의 이 약 1mg과 라이부딘 투여군을 포함
d 혈액학 검사, 일반적 화학검사, 신장 및 간기능 검사, 체중감소 및 뇨검사를 포함
e Grade 3 = 3+, large, ≥500 mg/dL ; Grade 4 = 4+, 현저, 중증
f Grade 3 = 3+, large; Grade 4 = ≥4+, 현저, 중증, 혈뇨 없음
ULN = upper limit of normal(정상 상한치)
이들 연구에서, 이 약 치료 환자 중, 치료 중 정상상한치(ULN)의 10배 이상과 기준값보다 2배 이상의 ALT상승은 전 반적으로 치료를 계속하여 소실되었습니다. 이들 대부분의 약화는 ALT상승에 선행하거나 또는 동시에 ≥ 2log₁₀/mL의 바이러스 농도감소와 관련이 있었습니다. 치료종에는 주기적인 간기능 검사가 권장됩니다.
3) 치료 중단 후 간염의 악화
간염의 악화로 또는 ALT 약화는 ALT가 정상상한치의 10배 초과 및 피험자의 대조값(기저상태)의 최소값 또는 투여 종료 시 최종 측정값의 2배 초과로 정의합니다. 투여를 중단한 모든 피험자에 대하여(이유와 상관없이), 다음 표에 각 시험에서 치료종단 후 ALT가 악화된 피험자의 비율을 나타냅니다. 이러한 시험들에서, 피험자의 하위군에서 임상시험계획서에 정의된 투여에 대한 반응을 보인 경우에 52주 또는 이후의 투여 중단이 허용되었습니다. 이 약을 치료반응에 상관없이 중단한 경우에는 치료종지 후 간수치 상승율이 더 높아질 수 있습니다.

표. 3개 임상연구에서 치료 중단 후 추적기간 동안 간염의 악화(A463-022, A463-027, A463-026)	ALT상승 > 10 x ULN 및 > 2 x 대조값인 피험자 ^a	
	이 약	라이부딘
뉴클레오시드 대체제 치료를 받은 경험이 없음		
HBeAg-음성	4/174(2%)	13/147(9%)
HBeAg-음성	24/302(8%)	30/270(11%)
라이부딘 저항성	6/52(12%)	0/16

- a 대조값은 기저상태의 최소값 또는 투여종료시의 최종측정값입니다. 투여 종료까지의 중앙 시간은 이 약을 투여한 피험자에서는 23주였으며 라이부딘을 투여한 피험자에서는 10주였습니다.
4) HIV/HBV 동시감염
A463038 연구에 참여한 HIV/HBV 동시감염 피험자들(n=51)에 대하여 24주 동안 수행한 맹검 치료에서 이 약 1mg의 안전성 치료받은 위약군(n=17)의 안전성 프로파일과 유사하였고, 이는 바-HIV(인체면역결핍바이러스)감염 환자에서 나타난 안전성 프로파일과도 유사하였습니다 [1. 경고 참조]
5) 간기능 수치자
공개 라벨이며, 간기능 후 수행한 연구 [9. 간부전 환자에 대한 투여 참조]에서, 이 약을 투여받은 65명 피험자들에서 나타난 이상반응의 발생빈도와 특징들이 간기능을 받은 환자들에서 예상되는 발생빈도 및 이상반응의 특성, 그리고 이 약의 알려진 안전성 프로파일과 일관성이 있었습니다.
6) 소아 피험자에서 임상 시험 경험
임상 시험은 매우 다양한 조건 하에서 실시되었기 때문에, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상 반응들은 다른 약의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없고 실제 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있습니다. 2세에서 18세의 소아 환자에서 이 약의 안전성은 만성 HBV 감염이 있는 환자를 대상으로 진행 중인 두 개의 임상시험(2상 단독 시험 A463028)과 3상 임상시험 A463189)에 근거합니다. 이 임상시험은 이 약으로 중간 지속기간 60주 동안 치료 받은 173명의 HBeAg-양성 피험자에서의 경험을 반영합니다. 이 약으로 치료받은 소아 피험자들에서 관찰된 이상 반응은 성인에서 이 약으로 수행한 임상시험에서 관찰된 이상반응과 일관성이 있었습니다. 소아 피험자의 % 초과에서 보고된 약물 유해 반응은 복통, 발진, 맛의 인 저음(poor palatability)제품 맛 이상, 오심, 설사, 구토를 포함하였습니다.
7) 시판 후 조사 경험

- (1) 이 약의 시판 후 조사에서 보고된 이상반응 들은 다음과 같습니다. 이들 이상반응들은 전체 크기를 알 수 없는 모집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 그 빈도를 확실히 평가하거나 이 약 복용과의 인과관계를 확립하는 것은 가능하지 않습니다.
① 면역계 부작용: 아나필락시스와 반응(Anaphylatoid reaction)
② 대사 및 영양장애: 유산증
③ 간담즙성 장애: 아미노기전이효소 증가
④ 피부 및 피하조직 부작용: 발모 발진
(2) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심을 위하여 6년동안 3,367명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.57%(255/3,367명, 380건)로 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 유해사례 발현율은 1.60%(54/3,367명, 67건)로 피로가 0.30%(10/3,367명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음은 상복부통 0.24%(8/3,367명, 8건), 가슴쓰림 0.21%(7/3,367명, 8건), 소화불량 0.18%(6/3,367명, 6건), 오심 0.12%(4/3,367명, 4건) 등의 순으로 나타났습니다. 또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.58%(188/3,367명, 253건)로 가슴쓰림 0.65%(22/3,367명, 23건), 감기 0.62%(21/3,367명, 22건), 상복부통 0.30%(10/3,367명, 10건), 기침, 간신생물 각 0.24%(8/3,367명, 8건), 거머움증 0.21%(7/3,367명, 7건), 가슴통증 0.18%(6/3,367명, 6건), 복통, 허리통증 각 0.15%(5/3,367명, 5건), 복부불쾌감, 콧물 각 0.12%(4/3,367명, 4건) 등의 순으로 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

- 이 약으로의 치료와 HBV의 상관관계나 혈액으로 인한 전염 위험성을 감소시킨다고 밝혀진 바 없으며, 따라서 적절하게 주의를 해야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 합니다. 그러므로 적절한 주의가 수반되어야 합니다.
- 음식물과 함께 이 약을 투여할 경우 약 18~20% 정도 흡수가 감소되었습니다. 따라서 공복에 복용하도록 합니다.
- 저항성
 - ① In cell culture: 세포에 기초한 연구에서, 라이부딘-내성 군주에 대한 엔테카비르 표현형 감수성의 r1184, rS202, rM250 치환과 함께 발견되었습니다. 엔테카비르 표현형 감수성에서의 그 이상의 저항(r708)에 대한 r1184, rS202, 또는 rM250 치환에서의 추가적 치환과 함께, 또는 HBV 중환자소 내 r169의 치환유무와 상관없이 이러한 치환들의 조합과 함께 rM204/V 또는 rM240/V/ rL180M의 아미노산 치환이 요구됩니다.
 - ② 임상적 저항성: 뉴클레오시드의 투여 경험이 없는(Nucleoside-naïve) 피험자: 뉴클레오시드 투여경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험 A463022, A463027 및 rollover 시험 A463901)에서 96주까지 이 약을 투여 받은 562명의 피험자로부터의 평가 가능한 검체에서 >300 copies/mL 혈청 HBV DNA 유전자형 평가를 실시하였습니다. 96주까지, 2명(2/562 = <1%)의 피험자에서 rS202G rM204V 및 rL180M 치환과 함께 rS202G 아미노산 치환 발생의 증가가 발견되었으며, 이 중 1명은 바-HSV 돌파반상(virologic rebound, 최저치에서 ≥log₁₀ 이상 증가를 경험하였습니다. 또한, r1184, rS202 또는 rM250 치환이 없는 상태에서 엔테카비르에 대한 표현형 감수성을 감소시키는, rM204/V/ rL180M, rL801, 또는 rV73L

