

엔테카비렐[®]

0.5mg, 1mg

전문약

엔테카비르제제

이 약을 복용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고시고, 약과 함께 보관하십시오.

【원료약품의 분량】 매 정량

엔테카비렐 정 0.5mg : 엔테카비르(별규) 0.53mg
(엔테카비르무수물로서 0.5mg)

엔테카비렐 정 1mg : 엔테카비르(별규) 1.06mg
(엔테카비르무수물로서 1.0mg)

참가제(타르색소) : 청색2호, 적색40호, 황색5호

【성상】 엔테카비렐 정 0.5mg : 흰색 또는 거의 흰색의 삼각형 모양의 필름코팅정제입니다.

엔테카비렐 정 1mg : 분홍색 삼각형 모양의 필름코팅정제입니다.

【용법·용량】

- 이 약은 공복 시 (식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구투여합니다.
- 이 약은 1일 1회 엔테카비르로서 0.5mg을 경구투여합니다.
- 라미부딘 저항성 환자, 즉, 라미부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적 증식을 경험하였거나, 라미부딘 저항성 변화가 있는 16세 이상의 환자 : 1일1회 공복시 엔테카비르로서 1mg
- 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	라미부딘 저항성 환자에서의 엔테카비르 용량
≥ 50	1일1회 0.5mg	1일1회 1mg
30 - (50)	1일1회 0.25mg ^a 또는 48시간마다 0.5mg	1일1회 0.5mg 또는 48시간마다 1mg
10 - (30)	1일1회 0.15mg ^a 또는 72시간마다 0.5mg	1일1회 0.3mg ^a 또는 72시간마다 1mg
<10, 혈액투석 ^b 또는 CAPD	1일1회 0.05mg ^a 또는 7일마다 0.5mg	1일1회 0.1mg ^a 또는 7일마다 1mg

a : 0.5mg보다 적은 용량은 시험적 사용이 권장됩니다.

b : 혈액투석 일에 투여된다면, 혈액투석 과정 후에 이 약을 투여합니다.

(신부전 환자에서의 약동학적 특성 : 사용상의 주의사항 중 "8. 신부전환자에 대한 투여" 참조)

【효능·효과】

활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노전효소(ALT 또는 AST)의 지속적 상승 또는 조직학적 소견 활동성 질환이 확인된 성인(16세 이상)의 만성 B형 간염바이러스 감염의 치료

【사용상의 주의사항】

1. 경고

- 뉴클레오시드 유사체 단독사용 또는 엔테카비르를 포함한 항레트로바이러스제와 병용했을 때, 치명적인 경우를 포함하여, 유산증 및 지방증이 있는 중증 간증과 보고되었습니다. 이들 대부분은 여성에서 발생했습니다. 비만과 지속된 뉴클레오시드 사용이 위험인자들일 수 있습니다. 간질환에 대한 알려진 위험인자들을 가진 환자에게 뉴클레오시드 유사체를 투여할 때에는 각별한 주의가 요구됩니다. 하지만, 알려진 위험인자들을 가지고 있지 않은 환자에서도 보고된 사례가 있었습니다. 유산증이 보고되었으며, 종종 간대사가부상에, 다른 심각한 의학적 상태(medical condition) 또는 약의 약물과 관련된 것이었습니다. 간대사가부상을 가진 환자의 경우 유산증 위험성이 더 높습니다. 이 약을 사용한 치료는 유산증이나 병발한 간독성(트랜스아미나제 수치 상승)은 간증과 지방증(지방)을 나타내는 임상적 발견 또는 임상검사에서 나타나면 일시 중지되어야 합니다.
- 이 약을 비롯한 항B형간염 요법을 중단한 환자에서 B형간염의 중증 급성악화가 보고되었습니다. 항B형간염 요법을 중단한 환자에서는 적어도 수 개월간 임상 및 임상검사상 간기능을 면밀하게 추적 관찰해야 합니다. 적절한 경우, 항B형간염 요법을 재시할 수 있습니다.
- 이 약은 효과적인 HIV(인체면역결핍바이러스) 치료를 받고 있지 않은 HIV와 HBV에 함께 감염된 환자를 대상으로 평가되지 않았습니다. HIV에 감염되었지만 아직 치료받지 않은 환자에서 만성 B형 간염의 치료로 이 약이 사용된다면 HIV 뉴클레오시드 억제제에 대한 저항성을 나타낼 수 있을 것이 제한된 임상시험 경험에서 나타났습니다. 그러므로 고요한 항레트로바이러스 치료법(HAART)으로 함께 치료받지 않은 HIV/HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사용한 치료 권장되지 않습니다. 이 약을 사용하기 전에 환자들은 HIV 항체 테스트가 필요합니다. 이 약은 HIV 감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 않습니다.

- 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-3-포스페이트 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에는 투여하면 안 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 신부전 : 혈액투석 또는 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min이하인 환자에서는 용량조절이 권장됩니다.
- 간기능 저하 : 싸이클로스포린이나 타크로리무스와 같이 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받고 있는 간기능 저하 환자에서 이 약의 용량을 재시하기 전 및 치료 중에 신기능을 주의하여 평가해야 합니다.
- 엔테카비렐 정 1mg은 황색5호(신선허색약 PFC, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.

4. 이상반응

- 임상적 이상반응
2년 동안 이 약 0.5mg/day(n=679) 또는 이 약 1mg/day(n=183), 라미부딘(n=858)을 투여한 만성 B형 바이러스 감염 환자 1,720명에 대한 4개의 이중맹검 임상시험을 근거로 하여 이상반응을 평가했습니다. 치료기간의 중앙값은 A1463022 및 A1463027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 69주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 63주였고, A1463026과 A1463014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 73주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 51주였습니다. 이들 연구에서 이 약과 라미부딘의 안전성은 유사하였습니다(“경고·항목 참조”).
A1463038 연구에서 모집된 HIV/HBV 중복감염 환자에서 이 약 1mg(n=51)의 안전성은 24주간의 평균 치료 및 평균 17주간의 공개요법(모든 환자가 이 약을 복용) 후, 이상반응 및 임상검사치 이상은 이 약 및 위약 치료군(n=17)과 유사하였고 HIV에 감염되지 않은 환자에서 관찰된 것과 유사하였습니다(“경고·항목 참조”).
이 약 치료환자에서 있어서 최소한 이 약과 관련가능성이 있는 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증, 오심이었습니 다. 라미부딘 치료환자에서 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증이었습니 다. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상검사치 이상으로 중단한 환자는 이 약에서 1%인데 반해, 라미부딘에서 4%였습니다.

라미부딘과 이 약을 비교한 4개의 임상연구에서 치료 중 발생한 중증도~중증 및 적어도 치료와 관련이 있을 것으로 생각되는 임상적 이상반응을 아래 표에 나타냈습니다.

분류/이상반응	뉴클레오시드 치료를 받은 경험 없음 ^b	라미부딘 저항성 ^c
	이 약 0.5mg (n=679)	이 약 1mg (n=183)
중증도~중증의 이상반응(Grade 2~4) ^a	15%	23%
위장관계 질환	<1%	0

소화불량	<1%	<1%	1%	0
오심	<1%	<1%	<1%	2%
구토	<1%	<1%	<1%	0
전신 피로	1%	1%	3%	3%
신경계 두통	2%	2%	4%	1%
어지러움	<1%	<1%	0	1%
졸음	<1%	<1%	0	0
정신신경계 발현증	<1%	<1%	0	<1%

a 치료약제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함

b 임상연구 A1463-022 및 A1463-027

c 임상연구 A1463-026 및 라미부딘에 대해 개발성 바이러스감염을 경험한 환자에서 52주 동안 이 약 (0.1, 0.5, 1mg) 세 가지 용량과 라미부딘 100mg 1일 1회 투여에 대한 다국가, 무작위, 이중맹검 제2상 임상연구인 A1463-014의 이 약 1mg과 라미부딘 치료 arm을 포함

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

검사	뉴클레오시드 치료를 받은 경험 없음 ^b	라미부딘 저항성 ^c
	이 약 0.5mg n=679	이 약 1mg n=190
중증도~중증의 임상검사치 이상(Grade 3~4) ^d	35%	36%
ALT > 10 x ULN 및 > 2 x 기준값	2%	4%
ALT > 5.0 x ULN	11%	16%
알부민 < 2.5g/dL	<1%	<1%
총빌리루빈 > 2.5 x ULN	2%	2%
리파제 > 2.1 x ULN	7%	6%
크레아티닌 > 3.0 x ULN	0	0
확인된 크레아티닌증상 > 0.5 mg/dL	1%	1%
고혈당, 질식 > 250mg/dL	2%	1%
당뇨 ^e	4%	3%
혈뇨 ^f	9%	10%
혈소판 < 50,000/mm ³	<1%	<1%

a 알부민(모든 치료군 값 < 2.5g/dL), 확인된 크레아티닌 증가 ≥ 0.5mg/dL, ALT/10xULN 및 > 2 x 기준값을 제외하고, 모든 변수에 대해 기준값에서 Grade 3 또는 Grade 4로 악화된 치료군 값

b 임상연구 A1463-022 및 A1463-027

c A1463-026 시험 및 라미부딘 투여 중 바이러스혈증의 재발을 경험한 피험자에서 52주까지 세 가지 용량의 이 약 (0.1, 0.5 및 1mg) 1일 1회와 지속적으로 라미부딘 100mg을 1일 1회로 투여하는 제 2상, 다국가, 무작위배정, 이중맹검 시험인 A1463-014 시험의 이 약 1mg과 라미부딘 투여군을 포함.

d 혈액학 검사, 일반적 화학검사, 신장 및 간기능 검사, 해당효소 및 뇨검사를 포함

e Grade 3 = 3+, large; Grade 4 = ≥ 4+, 현재, 중증, 혈뇨 많음

f Grade 3 = 3+, large; Grade 4 = ≥ 4+, 현재, 중증, 혈뇨 많음

ULN = upper limit of normal(정상 상한치)
이들 연구에서, 이 약 치료 군과, 치료 중 정상상한치(ULN)의 10배 이상과 기준값보다 2배 이상의 ALT상승은 전반적으로 치료를 계속하여 소실되었습니다. 이들 대부분의 약효는 ALT상승에 선행하거나 또는 동시에 ≥ 2log₁₀/mL의 바이러스 농도감소와 관련이 있었습니다. 치료중에는 주기적인 간기능 검사가 권장됩니다.

- 3) 치료 중단 후 초기의 악화
간염의 악화는 ALT 약효는 ALT가 정상상한치의 10배 초과 및 피험자의 대조값(기준상대)의 최소값 또는 투여 종료 시 최종 측정값)의 2배 초과로 정의합니다. 이 때를 중단한 모든 피험자에 대해(이유와 상관없이), 다음 표에 각 시험에서 치료군과 ALT가 악화된 피험자의 비율을 나타냈습니 다. 이러한 시험들에서, 대부분의 하위군에서 임상시험계획서에 정의된 투여에 대한 반응을 보인 경우에도 치료 중 또는 이후에 투여 중단이 허용되었습니다. 이 약을 치료반응에 상관없이 중단한 경우에는 52주 종료 후 간기능 상승율이 더 높아질 수 있습니다.

3개 임상연구에서 치료 중단 후 초기간 간염의 악화(A1463-022, A1463-027, A1463-026)

	ALT상승 > 10 x ULN 및 > 2 x 대조값인 피험자 ^a	
	이 약	라미부딘
뉴클레오시드 치료를 받은 경험이 없음		
HBeAg-양성	4/174(2%)	13/147(9%)
HBeAg-음성	24/302(8%)	30/270(11%)
라미부딘 저항성	6/52(12%)	0/16

a 대조값은 기저상태의 최소값 또는 투여종료시의 최종측정값입니다. 투여 종료까지의 중앙 시간은 이 약을 투여한 피험자에서는 23주였고 라미부딘을 투여한 피험자에서는 20주였습니다.

- 4) 사망 후 조사 결과

(1) 이 약의 사망 후 조사에서 보고된 이상반응들은 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 : 아나필락시스양 반응(Anaphylatoid reaction)

② 대사 및 영양장애 : 유산증

③ 간담즙 장애 : 아미노기전효소 증가

④ 피부 및 피하조직 부작용 : 탈모, 발진

(2) 국내 사망 후 조사결과
국내에서 제1사망을 위하여 6년동안 3,367명을 대상으로 실시한 사망후 사용성적조사결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.57%(255/3,367명, 380건)로 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 1.60%(54/3,367명, 67건)로 피로가 0.30%(10/3,367명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음은 상복부증 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 0.27%(9/3,367명, 19건)로 간신생물 0.15%(5/3,367명, 5건), 복강내출혈, 복수 각 0.03%(1/3,367명, 2건), 큰맥압 항진 위험증, 복통, 위장관출혈, 담관염, 간신생물, 비종격막, 폐혈증, 눈꺼풀파열, 위궤양증, 만성 부비동염 각 0.03%(1/3,367명, 1건)으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.58%(188/3,367명, 253건)로 가슴쓰림 0.65%(22/3,367명, 23건), 감기 0.62%(21/3,367명, 21건), 상복부증 0.30%(10/3,367명, 10건), 기침, 간신생물 각 0.24%(8/3,367명, 8건), 가려움증 0.21%(7/3,367명, 7건), 가슴증 0.16%(6/3,367명, 6건), 변비, 복통, 허리통증 각 0.15%(5/3,367명, 5건), 복부불쾌감, 콧물 각 0.12%(4/3,367명, 4건)의 순으로 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

- 이 약으로의 치료는 HBV의 성관계나 혈액으로 인한 전염 위험성을 감소시킨다고 밝혀진 바 없으며, 따라서 적절한 주의가 해야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 합니다. 그러므로, 적절한 주의가 필요합니다.
- 음식물과 함께 이 약을 투여할 경우 약 18~20% 정도 흡수가 감소되었습니다. 따라서 공복에 복용하도록 합니다.

