

케비란[®] 정

KEVIRAN[®] Tabs.

(Entecavir Anhydride)



【원료약품 및 그 분량】 1정 중
0.5mg : 엔테카비르(별표)
(엔테카비르무수물로서 0.5mg)
1mg : 엔테카비르(별표)
(엔테카비르무수물로서 1.0mg)
첨가제(타르색소) : 적색2호 알루미늄레이크, 적색40호 알루미늄레이크, 황색5호 첨가제(타르색소) : 적색2호 알루미늄레이크, 적색40호 알루미늄레이크, 황색5호 알루미늄레이크(1mg 제제에 한 함)

【성상】 0.5mg : 흰색, 회백색의 삼각형 모양의 필름코팅정
1mg : 분홍색의 삼각형 모양의 필름코팅정

【효능·효과】

활동성 바이러스의 복제가 억제되고, 혈청 아미노산아미노산(ALT 또는 AST)의 지속적 상승 또는 초치화되어 활동성 질환에罹患한 성인(16세 이상)의 만성 B형 간염바이러스 감염의 치료

【용법·용량】

- 약은 공복 시 (식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구투여한다.
- 약은 1일 1회 엔테카비르로서 0.5mg을 경구투여한다.
- 리미부딘 저항성 환자, 즉, 리미부딘 치료에 불응하고 8월 간염바이러스의 지속적 증상을 경험하였거나, 리미부딘 저항성 변화가 있는 16세 이상의 환자 : 1일회 공복시 엔테카비르로서 1mg
- 신부전 환자 : 신부전 환자에게는 크레아티닌 청소율이 감소함에 따라 이 약의 경구 투여량을 조정한다. 혈액중에서 나타나는 복합약제(CAPD)를 받고 있는 환자들을 포함하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에서는 다음과 같이 용량을 조절한다.

크레아티닌 청소율 (mL/min)	엔테카비르 용량	리미부딘 저항성 환자에서 의 엔테카비르 용량
≥ 50	1일1회 0.5 mg	1일1회 1 mg
30 ~ (30)	1일1회 0.25 mg 또는 48시간마다 0.5 mg	1일1회 0.5 mg 또는 48시간마다 1 mg
10 ~ (30)	1일1회 0.15 mg 또는 72시간마다 0.5 mg	1일1회 0.3 mg 또는 72시간마다 1 mg
<10, 혈액투석 또는 CAPD	1일1회 0.05 mg 또는 72시간마다 0.5 mg	1일1회 0.1 mg 또는 72시간마다 1 mg

- * : 0.5mg보다 작은 용량은 시럽제 사용이 권장된다.
- * : 혈액투석 일에 투여한다면, 혈액투석 과정 후에 이 약을 투여한다.
- * : (신부전 환자에서의 약동학적 특성 : 사용상의 주의사항 중 8. 신부전환자에 대한 투여 참조)

【사용상의 주의사항】

1. 뉴클레오시드 유사체 단독용제 또는 엔테카비르를 포함한 항레트로바이러스제와 병용한다. 치료적인 경우 병용을 포함하여, 유산증 및 지방증이 있는 중증 간염에 대해 보고되었다. 이들 대부분은 여성에서 발생했다. 비만과 지속적 뉴클레오시드 사용이 위험인자일 수 있다. 간질환에 대한 알려진 위험인자 들을 가진 환자에서 뉴클레오시드 유사체를 투여할 때에는 각별한 주의가 요구된다. 하지만, 알려진 위험인자를 무시하고 있는 것은 환자에서도 보고된 사례가 있었다.

유산증이 보고되었으며, 중증 간대사기능장애, 다른 심각한 의학적 상태 (medical condition) 또는 약물노출과 관련된 것이었다. 간대사기능장애를 가진 환자의 경우 유산증 위험성이 더 높다.

이 약을 사용하던 환자는 유산증이나 명백한 간독성(트랜스아미나제 수치와 상승하는 간효율과 지방증을 포함)을 나타내는 임상적 발현 또는 임상징후가 나타나면 즉시 중지되어야 한다.

2. 이 약을 비롯한 항간염 요법을 중단한 환자에서 8월간염의 중증 증상을 야기 보고되었다. 항간염간염 요법을 중단한 환자에서 발생하는 적어도 수 개 월간 지속 및 임상징후상 간기능을 변별하게 추적 관찰해야 한다. 적절한 경우, 항간염간염 요법을 개시할 수 있다.

3. 이 약은 효과적인 HIV(인체면역결핍바이러스)치료를 받고 있지 않은 HIV와 HBV에 의해 감염된 환자들을 대상으로 평가되지 않았다. HIV에 감염되었지만 아직 치료받지 않은 환자에서 만성 B형 간염의 치료로 이 약이 사용된다면 HIV 뉴클레오시드 억제제와 조합하여 치료할 때와 다를 수 있음이 제한된 임상시험 경험에서 나타났다. 그러므로 고위험 항레트로바이러스 치료 전략(HAART)으로 함께 치료받고 있지 않은 HIV/HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사용하던 치료와 경정지하지 않는다. 이 약을 사용하기 전에 환자들은 HIV 현재 테스트를 필요하다. 이 약은 HIV감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
- 1) 이 약이나 이 약의 성분들에 과민반응이 있는 환자
- 2) 이 약은 유산증을 유발하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), 락스 유당불내증(수소 불흡수(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 불흡수(galucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에서는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
- 1) 신부전 : 혈액투석 또는 복합투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min이하인 환자에서는 용량을 조정해야 권장된다.
- 2) 간기능 수여자 : 바이올로스프린이나 타크로리무스와 같은 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 병용 받고 있는 간기능 수여자에서 이 약의 용량을 개시하기 전 및 치료 중에 신기능을 주의하여 평가해야 한다.
- 3) 이 약은 황색5호(사실로로 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분 과민환자나 알레르기 병력이 있는 환자에서는 신중히 투여한다.(1mg 제제에 한 함)

4. 임상시험

	받은 경험 없음 이 약 0.5mg (n=679)	리미부딘 100mg (n=668)	이 약 1mg (n=183)	리미부딘 100mg (n=190)
중등도~중증도의 이상반응(Grade 2~4)*	15%	18%	22%	23%
위장장애				
설사	<1%	0	1%	0
소화불량	<1%	<1%	1%	0
구토	<1%	<1%	<1%	2%
인식	<1%	<1%	<1%	0
전신				
피로	1%	1%	3%	3%
신장장애				
두통		2%	4%	1%
아지티움	<1%	<1%	0	1%
졸음	<1%	<1%	0	0
전신인검				
혈청ALT	<1%	<1%	0	<1%

- * 치료약제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함
- 임상연구 A463-022 및 A463-027
- 임상연구 A463-026 및 리미부딘에 대해 재발성 바이러스성간염을 경험한 환자에서 52주 동안 이 약 (0.1, 0.5, 1mg) 세 가지 용량과 리미부딘 100mg 1일 1회 투여에 대한 대조군, 무작위, 이중맹검 제2상 임상연구인 A463-014의 이 약 1mg과 리미부딘 치료 arm을 포함
- 2) 임상징후치 이상

이 약과 리미부딘을 비교한 47개 임상연구에서 치료 중 보고된 임상징후치 이상 또는 2년간의 47개의 이 약 임상연구에서 보고된 치료 중 발생한 임상징후치 이상

검사	뉴클레오시드 대체제 치료를 받은 경험 없음*	리미부딘 저항성
	이 약 0.5mg 리미부딘 100mg (n=679)	이 약 1mg 리미부딘 100mg (n=183)
중증도~중증도의 임상검 사치 이상(Grade 3~4)*	35%	46%
ALT>10xULN 및 >2x정상	2%	11%
ALT>5xULN	11%	24%
알부민(<2.5g/dL)	<1%	2%
총빌리루빈(>2.5xULN)	2%	2%
리파제>2.1xULN	7%	7%
크레아티닌>3.0xULN	0	0
혈청인 크레아티닌(단종) ≥0.5mg/dL	1%	1%
고혈당, 혈청>250mg/dL	2%	1%
당화 혈색소	4%	6%
혈색소	9%	6%
혈소판 < 50,000/mm ³	1%	1%

- * 알부민(모든 치료군 <2.5g/dL), 혈청인 크레아티닌 증가 > 0.5mg/dL, ALT>10 x ULN 및 >2 x 기저치로 치료를 제외하고, 모든 변수에 대해 기저치에서 Grade 3 또는 Grade 4로 악화된 치료군 제외
- 임상연구 A463-022 및 A463-027
- A463-026 임상 및 리미부딘 투여 중 바이러스성간염의 재발을 경험한 환자에서 52주까지 세 가지 용량의 이 약 (0.1, 0.5 및 1mg) 1일 1회와 지속적 또는 리미부딘 100mg을 1일 1회로 투여하는 제 2상, 대조군, 무작위, 이중맹검, 이중맹검 시험인 A463-014 시험의 이 약 1mg과 리미부딘 투여군을 포함
- 혈액학 검사, 임상적 회복감, 신장 및 간기능 검사, 혈당검사 및 뇨검사를 포함
- Grade 3 = 3+, large, Grade 4 = 2+, 한자, 중증, 혈소판 감소, ULN = upper limit of normal(정상 상한치)
- 이들 연구에서, 이 약 치료 환자 중 정상상한치(ULN)의 10배 이상까지 기저치보다 2배 이상의 ALT증상을 나타내거나 치료를 계속하여 실시했다. 이들 대부분의 약물은 ALT증상에 선행하거나 또는 동시에 > 20mg/mL의 바이러스 수 감소와 관련이 있었다. 치료중에는 주기적인 간기능 검사가 권장된다.
- 3) 치료 중단 후 간염의 악화

간염의 악화는 ALT 약화는 ALT가 정상상한치의 10배 초과 및 필러치의 대조군 기저치의 최소값 이상에서 투여 종료 시 최종 측정값의 2배 초과 증가는 나타났다. 투여를 중단한 모든 환자에서 대조군(대우와 상관없이). 이들 모든 환자에서 치료종료 후 ALT가 약화된 파열치의 비율을 나타낸다. 이러한 시험에서, 파열치의 하위군에서 임상시험결과에서 정의된 투여에 대한 반응을 보인 환자들 52주 또는 이후의 투여 중단이 허용되었다. 이 약을 치료받은 후에 상환일이 중단된 경우에는 치료종지 후 간수치 상승률이 더 높아질 수 있다.

표 3. 2개 임상연구에서 치료 중단 추적기간 동안 간염의 악화(A463-022, A463-027, A463-026)

	이 약	리미부딘
뉴클레오시드 대체제 치료를 받은 경험이 없음		
HBeAg 음성	4/174(2%)	13/147(9%)
HBeAg 음성	24/302(8%)	30/270(11%)
리미부딘 저항성	6/52(12%)	0/16

* 대조군은 기저치에서의 최소값 또는 투여종료에서의 최종측정값이다. 투여 종료까지의 최종 ALT값은 이 약을 투여한 환자들에서는 23주였으며 리미부딘을 투여한 환자들에서는 10주였다.

- HIV/HBV 동시감염
- A463036 연구에 참여한 HIV/HBV 동시감염 환자들(n=51)에 대하여 24주 동안 52주까지 병행 치료에서 이 약 1mg의 안전성 프로파일은 무위험(n=17)의 안전성 프로파일과 유사하였다. 이는 바-HIV(인체면역결핍바이러스)감염 환자에게 나타난 안전성 프로파일과 유사하였다 [1. 검토 참조]
- 간기능 수여자

각각 리미부딘, 간기능 후 수혈한 연구 (9. 간부전 환자에서 대한 투여 참조)에서, 이 약을 투여받은 66명 환자들에서 나타난 이상반응의 발생빈도와 특징들이 간기능을 받은 환자들에서 예상되는 이상반응 및 이상반응의 특성, 그리고 이 약의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다.

- 6) 이 약 환자에서 임상 시험 경험
- 임상 시험은 매우 다양한 조건 하에서 실시되었기 때문에, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상 반응들은 다른 약의 임상시험에서의 바일과 직접적으로 비교할 수 없고 임상 경험과는 바일을 반영하지 않을 수 있다.
- 2세에서 16세의 소아 환자에서 이 약의 안전성은 임상 HIV 감염이 있는 환자들을 대상으로 진행 중인 두 개의 임상시험(2상 안전성 시험(A463028) 및 3상 임상시험(A463081))로 근거한다. 이 임상시험은 이 약으로 60주 지속기간 60 주 동안 지속 받은 173명의 HIV-음성 HIV환자에서의 증상을 반영한다. 이 약으로 치료받은 소아 환자들에서 관찰된 이상 반응은 성인에서 이 약으로 수혈한 임상시험에서 관찰된 이상반응과 일관성이 있었다. 소아 환자에서의 1% 초과에서 보고된 약물 유발 반응은 복통, 발진, 기타 다른 좋은(poor palatability)(저렴 및 이상), 오심, 설사, 구토를 포함한다.

- 7) 사후 후 조사 경험
- 1) 이 약의 사후 조사에서 보고된 이상반응 들은 다음과 같다. 이들 이상반응 들들은 전제 크기를 알 수 없는 오직임상에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 이 정보를 확실히 평가하거나 이 약 복용과의 인과관계를 확립하는 것은 가능하지 않다.
- 2) 면역계 부작용 : 아나필락시스양 반응(Anaphylactoid reaction)
- 3) 대사 및 영양장애 : 유산증
- 4) 간담낭성 질환 : 아미노기전효소 증가
- 5) 피부 및 피하조직 부작용 : 탈모, 발진
- 6) 국내 사후 조사 경험

국내에서 재발성을 위하여 6년동안 3,367명을 대상으로 실시한 사후조사 사용성조사결과 이상반응들의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.5%(255/3,367명, 3002)로 나타났다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해 사례 발현율은 1.63%(54/3,367명, 672)로 파로가 0.33%(103/3,367명, 192)로 가장 많았고, 그 다음은 소화불량 0.24%(83/3,367명, 62), 기침설사 0.21%(71/3,367명, 82), 두통 0.18%(61/3,367명, 62), 오심 0.12%(43/3,367명, 42) 등의 순으로 나타났다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.27%(93/3,367명, 192)로 간기능장애 0.15%(53/3,367명, 52), 복부감소증, 복수 각 0.03%(1/3,367명, 22), 문맥압 항진 위험증, 복통, 위장관질환, 담낭염, 간염, 비종양질환, 폐질환, 눈꺼풀부종, 위장관질환, 위장관질환, 만성 부비염 등 0.03%(1/3,367명, 12)으로 보고되었으며, 예상치 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.88%(189/3,367명, 253)로 기침설사 0.65%(22/3,367명, 23), 감기 0.62%(21/3,367명, 21), 설사, 소화불량 0.30%(10/3,367명, 102), 기침, 간기능장애 각 0.24%(83/3,367명, 62), 기러움 각 0.21%(71/3,367명, 72), 기침설사 0.18%(61/3,367명, 62), 변비, 복통, 위장관 질환 각 0.15%(53/3,367명, 52), 복부감소증, 설사 각 0.12%(43/3,367명, 42) 등의 순으로 보고되었다.

5. 임상시험 주의
- 1) 이 약으로의 치료와 HBV의 생리학적 혈액으로 인한 전염 위험성을 감소시킨다. 하지만, 바 없으며, 따라서 적절한 예방 조치를 해야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 한다. 그러므로, 적절한 주의가 수반되어야 한다.
- 2) 임신과 출산 : 이 약을 투여할 경우 약 18-20% 정도 흡수가 감소되었다.
- 3) 저당성
- ① In cell culture : 세포에 기초한 연구에서, 리미부딘-내성 균주에 대한 엔테카비르 표현형 감수성의 8~30 배 차(reduction)가 발견되었다. 엔테카비르 표현형 감수성에서의 이 약성의 저하(100배)는 rt118A, rtS202, 또는 rtM250 잔기에서의 추가적 치환과 함께, 또는 HBV 중독으로 내 rt169의 치환유형과 상관없이 이러한 치환들의 조합과 함께 rtM204V 또는 rtM204V/rt169의 이미노신 치환이 요구된다.
- ② 임상적 저항성 : 뉴클레오시드의 투여 경험이 없는(Nucleoside-naïve) 파열자 : 뉴클레오시드 투여경험이 없는 환자들 대상으로 한 임상시험(A463022, A463027 및 rollover 시험 A463301)에서 96주까지 이 약을 받은 562명의 파열자 환자들에서 평가 가능한 검체에서(300 copies/mL, 혈청HBV DNA) 유전자형 평가가 실시되었다. 96주까지, 2명(2/562 = 1%)의 파열자에서 rtS202, rtM204V, rt169M 치환과 함께 rtS202, 이미노신 치환 발현의 증가가 발견되었으며, 이 중 1명은 바이러스 돌파현상(virologic rebound, 최저치에서 > 1xlog₁₀ IU/mL 증가)을 경험하였다. 또한, rt118A, rtS202 또는 rtM250 치환이 없는 상태에서 엔테카비르에 대한 표현형 감수성을 감소시키는, rtM204V/rt169M, rt169M, 또는 rt173K 이미노신 치환 발현이 바이러스 돌파현상을 경험한 파열자 3명(3/562 = 1%)에서의 HBV에서 발견되었다. 48주까지 치료를 지속한 환자들 중 75%(202/269)가 치환이 없는 파열자에서 HBV DNA가 300 copies/mL 이하를 나타냈다. 96주까지 임상시험에서 정의된 완전 반응(complete response)을 달성하지 못한 HBeAg-양성(n=243) 또는 HBeAg-음성(n=39) 치료 naïve 파열자들에

개는 rollover 시험에서 이 약을 사용한 치료를 지속할 수 있게 제안하였다. HBeAg-양성의 환자 반응은 < 0.7 MEQ/mL (약 1.7 x 10⁶ copies/mL) 평균 HBV DNA이면서 HBeAg가 소실된 상태이고, HBeAg-음성은 < 0.7 MEQ/mL (약 1.7 x 10⁶ copies/mL) 이하로 정상상태로 나타났다. 환자들은 추가적으로 14명까지 엔테카비르 1mg을 1회 투여받았다. 이들 22명의 환자들 중에서 14명의 HBeAg-양성 환자와 8명의 HBeAg-음성 환자들이 장기간의 추적 rollover 연구에 참여하여 엔테카비르에 대한 내성 평가되었다. 이 rollover 연구에 참여한 149명의 환자들 중에서 88% (131/149), 32% (137/149), 및 92% (137/149)가 각각 14주, 192주, 및 240주 후에 치료 포함기준치 300 copies/mL 이하의 혈청 HBV DNA를 보였다. 각각의 대조군 분리주로부터 유전자형 평가가 가능한 분리주를 비교하였을 때 엔테카비르 내성과 관련된 시료를 환자들은 발견되지 않았다. 48, 96, 144, 그리고 240주 후에 rIT184, rIS202 또는 rIM250 엔테카비르 내성 관련 치환물(rIM204와 rIL180M 치환물이 있는 상태)에서의 추적 발견 가능성은 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였다.

라미부딘-내성 환자:
라미부딘-내성 HBV 시험들에서(A46302E, A46301A, A46301S, 및 rollover 시험 A463001) 96주까지 이 약을 투여 받은 199명의 피험자들로부터의 평가 가능한 검체에 대한 유전자형 평가가 수행되었다. 96주차, 피험자 22명 (22/190 = 12%)에서 HBV에서 rIM204/V (rIL180/V) rIS202/V (rIL180/V) 또는 rIM250/V (rIL180/V) 아미노산 치환이 있는 상태에서 rIT184, rIL207, 또는 rIM250 (r1699)까지 있거나/없는 내성 관련 아미노산 치환이 나타났으며, 이 중 16명이 비아리스를 투여한 환자들에서 관찰되었다(치환자/총치환자: 2/1019 아미노산 중), 이 중 4명은 <300 copies/mL로 억제되지 않았다. 이러한 4명의 피험자들에서 HBV는 기저치상태에서 엔테카비르 내성 치환을 보였으며 이후 엔테카비르로 투여를 변경하였다. 22명의 피험자 4명, 3명의 피험자가 rIM204/V와 rIL180M, rIL207, 또는 rIT178/V와 rIL180M 함께 바이러스를 억제하는 관찰되었다. 내성 치환의 발생과 함께 바이러스를 억제하는 관찰된 피험자들로부터 피험자수에 대해(n=19). 대조군으로부터의 엔테카비르 Ecn 의 중앙 배수 변화(fold-change)는 기저치상태에서 19배 및 바이러스를 투여한 상태에서 106 배였다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들에서 투여 종료(96주까지)시 40% (31/77)가 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였다. 96주차에서 이 임상시험에서 정해진 완전 반응을 보이지 못한 라미부딘-내성 환자들(n=157)에서 엔테카비르 치료를 계속할 수 있게 제안되었다. 한 환자들 144주까지 엔테카비르 1mg을 1회 투여받았다. 이들 환자들 중에서 80명 환자들은 44주까지 추적 연구에 참여하여 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었다. 각각 14, 192, 240주(투여 종료 포함)까지 34%(7/21), 65%(28/80), 그리고 36%(29/80)가 각각 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였다.

48, 96, 144, 192, 240주에서 rIT184, rIS202 또는 rIM250 엔테카비르 내성과 관련 치환물(rIM204/V (rIL180M) 같이 있거나 없는) 치환이 있는 상태에서는 각각 1% 미만 가능성을 각각 6.2%, 15.9%, 36.3%, 46.6%, 51.5%를 보였다. 6명 환자들 HBV는 엔테카비르 치료 중에 rA181C/G/S/T 아미노산 치환을 나타냈다. 그리고 이들 중 4명은 rIT184, rIS202 또는 rIM250에서 엔테카비르 내성관련 치환을 나타냈고 1명의 기저치에서 rIT184S 치환이 나타났다. 기저치에서 rA181 치환을 나타낸 HBV 환자 7명의 환자들 중 5명은 기저치상태에서 rIT184, rIS202 또는 rIM250 치환을 나타냈고 다른 2명 엔테카비르 치료 중에 이들 치환을 나타냈다.

교차 내성:
HBV 뉴클레오시드 유사제들 간에 교차내성이 관찰되었다. 세포기반 분석에 의하면, HBV 뉴클레오시드 라미부딘과 텔비라피드 치환물 rIM204/V와 rIL180M 치환물 가진 HBV에서 야생형 HBV (wild-type HBV)에 비교하여 HBV DNA 함량의 차이는 2-8-30배 낮았다. rIL180M, rIL207/V, 또는 rIT173/V 이 있거나 없는 rIM204/V 치환물은 라미부딘과 텔비라피드 저항성과 관련이 있었다. 엔테카비르에 대하여 표현형 내성(phenotypic susceptibility)을 통한 분석이 있었다. 아데로비어 저항성과 관련된 rIV236T 또는 rA181V 치환이 encoding된 조직 활성은 세포 배양 시스템에서 엔테카비르에 대한 감수성이 낮았다(각각 0.3와 1.1배 변화). 아데로비어 저항성 관련 치환물 가진 HBV (HBV harboring adeno virus resistance associated substitutions)에 대한 엔테카비르의 효능은 임상 연구에서 정밀하지 않았다. 엔테카비르에 노출에 실패한 라미부딘 불응성 피험자들에서 분리된HBV는 아데로비어에 반응성이 있었으나, 라미부딘에는 저항성을 보이지 않았다.

- 4) 약동학적 특성**
1) 흡수 : 건강한 피험자에서 엔테카비르는 신속하게 흡수되어 0.5~1.5시간에 최대 혈장농도에 도달하였다. 6~10시간 1회 투여하면 약 24%의 농도를 보이며 정상상태에 도달하였다. 표준 고지혈환이나 경장과 함께 엔테카비르 0.5mg을 경구투여 한 결과, 약간의 흡수 지연, Cmax의 감소(44~46%), AUC의 감소(18~20%)를 보였다.
2) 분포 : 엔테카비르의 추정 분포용량은 전신 수분량을 초과하였으나, 이는 조직으로의 침투성이 우수하다는 것을 의미한다. In vitro에서 사람의 혈장 단백질에 대한 단백질결합은 약 139%였다.
3) 대사 및 배설 : 엔테카비르는 CYP450 효소들의 기질이나 저해제, 유도제 아니다. 최고 농도에 도달한 후, 엔테카비르의 혈장농도는 최종 배설 반감기 t1/2와 t1/2-elimination으로 exponents를 감소시켰다. 관찰된 약물의 추적 지수는 1일 1회 투여에서 2배로 약 28시간의 유효 노출기간을 의미하였지만 300~471mg/min으로 수구하하여 약 총체노출은 큰 영향을 미치지 않았다.
5) 만성 B형 간염 환자에서 이 약의 적정 투여기간 및 치료와 관련된 안전성 피험자들과 같은 결과와 상관관계는 알려져 있지 않다.

- 6) 상용성**
1) 이 약은 산성으로 주로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적인 배설과관련해 경쟁적인 약물의 배설 또는 이들 약물의 배설 농도를 상승시킬 수 있다. 라미부딘, 아데포비어 디파록실 및 페마시트 테노포비어 디소포록시과 병용에서 유의한 약물 상호작용을 관찰하지 않았다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물이 이 약의 배설률에 대한 영향을 평가하지는 않았다. 엔테카비르를 이들 약물과 병용 투여할 때는 이상반응에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.
2) In vitro 및 In vivo 연구에 이 약의 대사를 평가하였다. 이 약은 시토크롬 P450 효소들의 기질이나 유도제, 저해제 아니다. 사람에게서 약 10,000배, 2.1배는 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 2A6, 3A4, 2B6, 2E1을 저해하지 않았다. 사람에게서 관찰된 것 보다 약 340배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2A6, 3A4, 2B6을 유도하지 않았다. 이 약의 약동학적 특성은 CYP450 효소들에 의해 대변되지 않는다. 이를 통해 모든 유도하는 약물의 병용에 영향을 받지 않을 것이다. 이와 같이, 기저의 CYP 기질의 약동학적특성은 이 약의 병용에 영향을 받지 않을 것이다.
3) 안절용성의 싸이클로스포린(n=5)나 타크로리무스(n=4) 치료를 받은 이 HBV-감염된 21건의 수여자에서 있어서 수증기의 예외적인 경우, 이 약의 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 피험자에 비해 노출량의 4 배였다. 변화한 정상 신기능 이들을 피험자들에서 엔테카비르의 노출을 증가시켰다. 이 약과 타크로리무스나 테크로리무스의 약동학적 상호작용 가능성을 대해서 는 구체적인 평가되지 않았다. 싸이클로스포린이나 타크로리무스에 있어 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 받았거나 투여 중인 21건의 수여자에서 이 약을 투여하지 전이나 투여 중에는 신기능을 주의하여 관찰해야 한다.

- 7. 임부 및 수유부, 소아 및 청년, 노인환자 등에 대한 투여**
1) 임부(Pregnancy Category C)
임신부에 대한 적절한 장기 실행된 연구는 없었다. 이 약은 임신 중에는 유익성이 없기 때문에 만약 위험성을 상충하는 경우에만 사용해야 한다. 임신부에서 태반 연구와 모체로부터 유아에게 HBV의 전염에 대한 이 약의 영향에 대한 데이터는 없다. 따라서, 신생아의 HBV 감염을 방지하기 위해 적절하게 조정해야 한다.
2) 수유부
이 약이 사람의 유즙으로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 하지만, 이 약의 주성분은 젖의 유즙으로 분비된다. 많은 의학자들이 사람의 유즙으로 분비되기 되고 수유 중인 유아에서 이 약의 잠재적인 심각한 부작용 때문에, 수유부의 6명간지 치료 중단과 수유의 이전 등의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약의 투약을 중단하여야 한다.
3) 소아
이 약은 HBeAg-양성의 만성 HBV에 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상 소아와 피험자를 대상으로 한 두 개의 임상시험에서 연구되었다. 2세 미소시 저해제 치료 경험 없고 라미부딘 치료받은 적 있는 HBeAg-양성의 만성 HBV 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상 소아 피험자에서 0.015 mg/kg(최대 0.5 mg 1일 1회) 또는 0.03mg/kg(최대 1 mg 1일 1회)로 각각 하루 또는 임상시험 A463028에서 이 약의 노출이 큰 되었다. 무작위배정, 위약 대조 치료 시험인 임상시험 A46308에서 치료 경험이 없는 소아 피험자에서 선택된 용량의 안전성과 유효성이 확인되었다(효능효과, 용법용량, 4. 이상반응률) 6) 소아 피험자에서 임상시험 경험 전경).
이 약의 유효성과 안전성은 2세 미만의 환자에서는 확립되지 않았다. 이 연령 그룹에서는 HBV의 치료와 거의 요구되지 않으므로 이 연령 그룹에서 이 약의 사용은 연구되지 않았다.

4) 고령자
건강한 청년 및 노인 지원자에게 1mg을 1회 경구투여한 후 이 약의 약동학적 특성에 대한 영향을 평가하였다. 청년 피험자에 비해 노인 피험자에서 이 약의 AUC가 29.3% 더 컸다. 청년과 노인 피험자 간에 노출량의 차이는 거의 신기능의 차이로 인한 것으로 보인다.
이 약의 임상연구에서 충분한 수의 65세 이상 피험자가 참여하지 않았기, 청년 피험자와 다르게 반응하는지 확인할 수 없다. 이 약은 상당량이 신장으로 배설되므로, 약에 대해 유독한 반응의 위험성이 신기능 손상환자에게 더 클 수 있다. 고령 환자의신기능은 더 감소될 것이기 때문에, 용량 신중에 주의를 기울여야 하며, 신기능을 관찰하는 것이 유용하다.

- 5) 기타 : 이 약의 약동학적 특성은 성별 및 인종에 따라 유의하게 차이가 없다.
8. 신부전 환자에 대한 투여
혈액투석이나 복막투석(CAPD)으로 신부전을 관리하는 환자를 포함하여, 어느 정도의 신부전 이 있는 환자(만성 B형 간염에 걸렸지만 용량에 대해 1 mg을 1회 투여 후 이 약의 약동학에 대해 연구하지 않). 결과는 다음 표와 같다.
혈액투석이나 CAPD환자를 비롯하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만인 환자에 대해서는 용량의 조정이 권장된다.
신부전의 정도에 따른 피험자의 엔테카비르 투여기준 준수

신기능준		신기능준		신기능준	
크레아티닌 청소율 <30ml/min		크레아티닌 청소율 30-50 ml/min		크레아티닌 청소율 >50 ml/min	
정상 (n=6)	경미 (n=6)	중등 (n=6)	중증 (n=6)	정상 (n=6)	중증 (n=4)
Cmax(ng/mL) (CV%)	8.1 (30.7)	10.4 (37.2)	15.3 (22.7)	15.4 (33.8)	16.8 (29.7)
AUC(0-12h) (ng·h/mL) (CV%)	27.9 (25.6)	51.5 (22.8)	69.5 (22.7)	145.7 (31.8)	223.9 (20.4)
CL _{CR} (mL/min) (SD)	98.32 (191.8)	197.5 (78.1)	136.6 (31.6)	40.3 (10.1)	NA
CL _{CR} (mL/min) (SD)	588.1 (153.7)	399.2 (62.6)	228.3 (60.1)	100.6 (23.1)	90.6 (16.5)

- 9. 혈액투석 직후 투여**
CLR = 신기능을 CL/F = 약학적 경구 소실률
혈액투석 2시간 전에 이 약 1mg을 단회투여한 후, 혈액투석으로 이 약의 약 13%가 4시간 동안 제거되었다. CAPD는 7일 동안에 투여량의 약 0.3%가 제거되었다. 이 약은 혈액투석 후 투여해야 한다.
9. 간부전 환자에 대한 투여
만성 B형간염의 감염이 없는 중등도 또는 중증의 성인 간부전 환자(Child-Pugh Class B or C)에 대해 1mg 용량을 1회 투여한 후 이 약의 약동학을 연구하였다. 이 약의 약동학은 간부전 환자와 건강한 대조 피험자 간에 유사하였으나, 따라서 간부전 환자에 이 약의 용량을 조절할 필요가 없다. 간부전 소아 환자에서의 약동학은 연구된 바가 없다.
간기능 수치에서 만성 HBV 감염의 합병증으로 인해 간기능을 받은 65명의 피험자들에서 이 약의 안전성과 유효성을 더미고, 공개 연구를 평가하였다. 간기능 수치에서 HBV DNA가 17.2 IU/mL (91,000 copies/mL) 이하면 피험자들은 6명씩 간염 관련 글로불린(hepatitis B immune globulin)을 포함한 일관적인 이식 수 요법과 더불어 이 약 1mg 1회로 치료받았다. 시합군의 82%가 남아있고, 399%가 4개월 인종이었고, 37%가 4시간이었고, 평균 인종은 8 세였으며, 피험자 중 89%가 이 약의 시점에서 HBeAg-음성이었다.
65명 피험자 중 4명이 이 약을 4주 이하로 치료받았으므로 평가가 불가하였다 (2명 사망, 1명 재이식 (retransplantation), 1명 임상시험/재이식 위반). 이 약을 4주 이상 투여받은 61명 피험자들 중 60명 피험자가 8명 간염 관련 글로불린 이식 수 요법(hepatitis B immune globulin post-transplant)을 받았다. 53명 피험자들 (86% 중 82%)이 연구를 완료하였고, 이식 후 72주 후에 HBV DNA를 측정하였다. 모든 53명 피험자들이 HBV DNA 수치가 <50 IU/mL (약 300 copies/mL)이었다. 피험자들 중 8명이 12주 후에 평가가 가능한 HBV DNA 데이터가 없었고, 이들 중 3명은 연구를 완료하지 전에 사망하였다. 이 약을 투여받은 5명 (8명 간염 관련 글로불린과 함께 투여) HBV DNA 수치 50 IU/mL 이하의 피험자는 없었다. 평가 가능한 모든 61명 피험자들은 이식 후 HBeAg (HBeAg post-transplant)가 소실되었다. 이들 중 2명 피험자들은 HBV 바이러스 혈중(viremia)의 재발 없이 측정 가능한 HBeAg 재발을 경험하였다. 이 연구는 B형 간염 만성 감염을 받은 단독 요법과 비교하여, B형 간염 만성 감염을 받은 이 약을 추가한 요법으로 이 약 수 HBV DNA가 측정 가능한 피험자들의 비율을 감소시키는 지 여부를 평가하도록 계획되지 않았다.
신장 기능이 영향을 볼 수 있는 싸이클로스포린이나 테크로리무스와 같은 면역억제제를 투여받은 감염이 있거나, 투여받고 있는 간 이식 수여자들에게 이 약 요법에 필요한 것은 판단되던, 이 약 치료 시작 전과 치료 기간 중에 주의하여 모니터링하여야 한다.

- 10. 피험자들의 처치**
환자에서 이 약과 피험자 경험은 제한되었다. 40mg까지 단회투여 또는 14일 동안 20 mg/day의 단회투여한 건강한 피험자에서 이상반응의 증가나 예상치 않았던 이상반응은 없었다. 피험자 중 여러이상을 경우, 독성의 발현에 대한 한 지를 관찰하여 하여 필요시 표준 지지요법을 실시하였다. 이 약 1mg을 단회투여 후, 4시간 동안 혈액투석으로 투여량의 약 13%가 제거되었다.
11. 기타 : 비임상적 안전성
1) 발암성
마우스와 랫트에서 시험에서 최대 추천 용량 1mg/day에서 관찰되는 노출의 약 4배(n=4)와 2배(n=2)의 노출에 대해서 엔테카비르의 장기 경구 발암성 시험이 수행되었다. 마우스와 랫트 시험에서, 엔테카비르는 발암성 결과에서 안전성 나타냈다. 마우스에서 시험에서 노출되는 양의 4배에서 20배의 용량에서 체 신종양 증가가 있었다. 시험에서 노출되는 양의 4배의 노출에서 수컷과 암컷 마우스 모두에서 폐암이 증가되었다. 폐 신종양 폐암을 통한 것은 사형에서 노출된 양의 4배에서 수컷 마우스에서 증가되었고, 40%의 암컷에서 암컷 마우스에서 증가되었다. 폐에서 종양 발생은 폐 세포의 증식이 신형되었다. 이는 엔테카비르를 투여 받은 폐, 또는 암컷에서 관찰되지 않았으며, 이는 마우스에서 관찰된 폐암은 종 특이적이라는 결론을 뒷받침한다. 간세포 신종양이 수컷에서 증가되었다. 간 신종양 2종양을 투여받은 수컷 또는 암컷에서 노출되는 양의 4배에 노출에서 증가되었다. 암컷 마우스에서 관찰된 종양(간세포 신종양과 비장)의 발암성(종양)은 시험에서의 노출과 4배 노출에서 증가되었다. 랫트에서 2배로 수컷 신종양 시험에서 노출된 양의 4배의 노출에서 암컷에서 증가되었다. 신종양 종양의 통합 빈도 또한 암컷에서 노출된 양의 4배에 노출에서 암컷에서 증가되었다. 비신장 괴종양 이상에서 35배와 24배의 노출에서 수컷과 암컷 모두에서 유도되었다. 피부 섬유종양 시험에서 노출된 양의 4배에 노출에서 암컷에서 유도되었다. 신장괴종의 발암성 실험에 시험에서 얼마나 예측할 수 있는가에 대해서는 알려져 있지 않다.
2) 변이원성, 수태성 손상 및 배아독성
엔테카비르는 시험 일과구 배양에 대해 염색체 이상을 나타냈다. 대사활성의 유, 무에 상관없이 S. typhimurium과 E. coli 균을 사용한 Ames 배양을 변이원성 시험, 포유세포 유전자독성 시험, 사람 플라스미드 배양에 대한 변이원성 시험에서 엔테카비르는 변이원성을 보이지 않았다. 엔테카비르는 변이원성에서 경구 수컷 시험과 경구 수컷시험과 시험에서 음성을 나타냈다. 생식독성 시험에서, 수컷 및 암컷 랫트에서 시험에서 투여되는 최고용량인 1mg/kg의 90 배 이상의 전신적 노출량인 30mg/kg 총량까지 4주를 투여한 동물에서 수태 또는 임신율은 증가하는 않았다. 실험치와 개를 사용한 생식독성시험에서 시험에서 투여된 용량의 35배 또는 그 이상의 용량에서 수컷시험과 폐화가 관찰되었다. 한대어 연구에서 고환의 변화를 나타내지 않았다.
3) 태아독성, 태아 발달, 태아 독성
랫트와 개에 대해 생식독성 시험이 실시되었다. 시험에서 최고 권장 용량인 1 mg/day의 약 20배(랫트)와 212배(개)의 용량을 임신 중인 동물에 개 경구 투여했을 때 배태독성이나 모태독성 나타내지 않았다. 랫트에서 시험에서 투여한 1.300배도 노출했을 때 모태독성, 배태 독성(출생), 태아 지체, 사망, 32% 및 수컷 기형, 골화 감소(척추, 목장형변형, 지골) 및 여분의 뼈와 골반뼈가 관찰되었다. 토끼에서 시험에서 투여한 883배도 노출했을 때 모태 독성(출생), 골화 감소(출생) 및 13번째 경골뼈 발달을 증가가 관찰되었다. 수산 수컷 시험에서는 엔테카비르를 랫트에서 경구 투여하여 시험에서 투여한 94배 초과하여 노출했을 때 출산에서 이상반응을 보이지 않았다.

- 12. 보관 및 취급상의 주의사항**
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의를 기울인다.
2) 저장 : 일회용제, 실온(15~30도) 보관, 지용을 위해 외부 포장(종이 상자) 안에 보관.
3) 다른 용기에 비우지 않는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의하여야 한다.
4) 이 약의 시험을 받아들이기 전에 용매로 희석하거나 다른 액상제들과 혼합하는 것은 바람직하지 않다.
5) 이 약의 시험은 외부포장(종이 상자) 안에 보관하는 것이 바람직하다. 차광하여 보관한다. 시험은 개봉 후에도 사용기간까지 사용할 수 있다. 시용기 한 마세에는 용기와 내용물은 폐기한다.

[저장방법]
일회용제, 실온(15~30도)보관
[포장단위]
자사포장단위

본 제품은 일정한 품질관리를 통한 제품입니다.
만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처에 소 회환해 드립니다.
제품에 대한 기타 자세한 사항과 이후 변경된 내용은 본사 약국정보(02-516-6103)로 문의하시기 바랍니다.