

바라큐정 0.5mg (엔테카비르)

내성 적은 B형 간염치료제

【원료약품 및 그 분량】 - 1정 중 -

■유효성분：엔테카비르(타)엔테카비르무수물로서 0.5mg)… 0.53mg

■등물유래성분：유당수화물(소, 유유)

■기타첨가제：미결정셀룰로오스, 스테아르산나그레소, 오파드라이헥셀03B28796, 크로스포비돈, 포비돈

【성 상】 흰색의 삼각형 모양의 필름코팅정

【효능・효과】 활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노전이효소(ALT 또는 AST)의 지속적 상승 또는 조직학적으로 활동성 질환이 확인된 성인(16세 이상)의 만성 B형 간염바이러스 감염의 치료

【용법・용량】

- 이 약은 공복 시 (식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구투여합니다.
- 이 약은 1일 1회 엔테카비르로서 0.5mg를 경구투여합니다.
- 라미부딘 저항성 환자, 즉, 라미부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적 증식을 경험하였거나, 라미부딘 저항성 변이가 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	1일 1회 0.5 mg	1일1회 1mg
30 - < 50	1일 1회 0.25 mg* 또는 48시간마다 0.5 mg	1일1회 0.5 mg 또는 48시간마다 1 mg
10 - < 30	1일 1회 0.15 mg* 또는 72시간마다 0.5 mg	1일1회 0.3 mg* 또는 72시간마다 1 mg
< 10, 혈액투석* 또는 CAPD	1일 1회 0.05 mg* 또는 7일마다 0.5 mg	1일1회 0.1 mg* 또는 7일마다 1 mg

a：0.5mg보다 적은 용량은 시럽제 사용이 권장됩니다.

b：혈액투석 일예 투여된다면, 혈액투석 과정 후에 이 약을 투여합니다. (신부전 환자에서의 약동학적 특성：사용상의 주의사항 중*8, 신부전환자에 대한 투여 참조)

【사용상의 주의사항】

1. 경고

- 뉴클레오시드 유사체 단독사용 또는 엔테카비르를 포함한 항레트로바이러스제와 병용했을 때, 치명적인 경우를 포함하여, 유산증 및 지방증이 있는 중증 간증대가 보고되었습니다. 이들 대부분은 여성에서 발생했습니다. 비만 과 지속된 뉴클레오시드 사용이 위험인자들일 수 있습니다. 간질환에 대한 알려진 위험인자 들을 가진 환자에게 뉴클레오시드 유사체를 투여할 때에는 각별한 주의가 요구됩니다. 하지만, 알려진 위험인자들을 가지고 있지 않은 환자에서도 보고된 사례가 있었습니다. 유산증이 보고되었으며, 중증 간대사기능장애, 다른 심각한 의학적 상태(medical condition) 또는 약물노출과 관련된 것이었습니다. 간대사기능장애를 가진 환자의 경우 유산증 위험성 이 더 높습니다. 이 약을 사용한 치료는 유산증이나 명백한 간독성(트랜스아미나제 수치와 상승없는 간증대와 지방증을 포함)을 나타내는 임상적 발견 또는 임상검사가 나타나면 일시 중지되어야 합니다.
- 이 약을 비롯한 항B형간염 요법을 중단한 환자에서 B형간염의 중증 급성악화가 보고되었습니다. 항B형간염 요법을 중단한 환자에 대해서는 적어도 수 개월간 임상 및 임상검사상 간기능을 면밀하게 추적 관찰해야 합니다. 적절한 경우, 항B형간염 요법을 개시할 수 있습니다.
- 이 약은 효과적인 HIV(인체면역결핍바이러스)치료를 받고 있지 않는 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 치료받고 있지 않은 HIV/HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사용한 치료가 권장되지 않습니다. 이 약을 사용하기 전에 환자에게 HIV 항체 테스트가 필요합니다. 이 약은 HIV감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(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)

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 신부전：혈액투석 또는 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min이하인 환자에서는 용량조절이 권장됩니다.
- 간기능 수치자：싸이클로스포린이나 타크로리무스와 같이 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받고 있는 간기능 수치자에서 이 약의 요법을 개시하기 전 및 치료 중에 신기능을 주의하여 평가하여야 합니다.

4. 이상반응

1) 임상에서의 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 63주였으며, A1463026과 A1463014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 73주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 51주였습니다. 이들 연구에서 이 약과 라미부딘의 안전성은 유사하였습니다.

이 약 치료환자에 있어서 최소한 이 약과 관련가능성이 있는 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증, 오심이었습니다. 라미부딘 치료환자에서 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증이었습니다. 이들 4개 연구에서 이상 반응이나 임상검사치 이상으로 중단한 환자는 이 약에서 1%인데 비해, 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.

표1. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 중증도-중증(Grade 2-4)의 임상적 이상반응 *

분류/이상반응	뉴클레오시드 대체제치료를 받은 경험 없음 ^b		라미부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5mg (n=679)	라미부딘 100mg (n=668)	이 약 1mg (n=183)	라미부딘 100mg (n=190)
중증도-중증의 이상반응(Grade 2-4) ^a	15%	18%	22%	23%
위장관계				
설사	< 1%	0	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				
불면증	< 1%	< 1%	0	< 1%

a 치료약제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함

b 임상연구 A1463-022및 A1463-027

c 임상연구 A1463-026 및 라미부딘에 대해 재발성 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

2) 임상검정치 이상

이 약과 라미부딘을 비교한 4개 임상연구에서 치료 중 보고된 임상검정치 이상의 빈도를 아래 표에 나타냈습니다.

표2. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 치료 중 발생한 임상검정치 이상 *

검사	뉴클레오시드 대체제치료를 받은 경험 없음 ^b		라미부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5mg n=679	라미부딘 100mg n=668	이 약 1mg n=183	라미부딘 100mg n=190
중증도-중증의 임상검정치 이상(Grade 3-4) ^d	35%	36%	37%	45%
ALT > 10 x ULN 및 > 2 x 기저값	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 > 2.1 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, 질식 > 250mg/dL	2%	1%	3%	1%
당뇨 *	4%	3%	4%	6%
혈뇨 ^f	9%	10%	9%	6%
혈소판 < 50,000/mm ³	<1%	<1%	<1%	<1%

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

b 임상연구 A1463-022 및 A1463-027

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

d 혈액학 검사, 일반적 화학검사, 신장 및 간기능 검사, 헤모글로빈 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 기저값보다 2배 이상의 ALT상승은 전반적으로 치료를 계속하여 소실되었습니다. 이들 대부분의 악화는 ALT상승에 선행하거나 또는 동시에 ≥ 2log10/mL의 바이러스 농도감소와 관련이 있었습니다. 치료중에는 주기적인 간기능 검사가 권장됩니다.

3) 치료 중단 후 간염의 악화

간염의 악화 또는 ALT 악화는 ALT가 정상상한치의 10배 초과 및 피험자의 대조값(기저상태의 최소값 또는 투여 종료 시 최종 측정값)의 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.

표3. 3개 임상연구에서 치료 중단 추적기간 동안 간염의 악화(A1463-022, A1463-027, A1463-026)

	ALT상승 > 10 x ULN 및 > 2 x 대조값인 피험자*	
	이 약	라미부딘
뉴클레오시드 대체제 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 23주였으며 라미부딘을 투여한 피험자에서는 10주였습니다.

4) HIV/HBV 동시감염

A1463038 연구에 참여한 HIV/HBV 동시감염 피험자들(n=51)에 대하여 24주 동안 수행한 맹검 치료에서 이 약 1 mg의 안전성 프로파일은 위약군(n=17)의 안전성 프로파일과 유사하였고, 이는 비-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 참조에서, 이 약을 투여받은 65명 피험자들에서 나타난 이상반응의 발생빈도와 특징들이 간기능을 받은 환자들에서 예상되는 발생빈도 및 이상반응의 특성, 그리고 이 약의 알려진 안전성 프로파일과도 일관성이 있었습니다.

6) 소아 피험자에서 임상 시험 경험

임상 시험은 매우 다양한 조건 하에서 실시되었기 때문에, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상 반응율은 다른 약의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없고 실제 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있습니다. 2세에서 18세까지 소아 환자에서 이 약의 안전성은 만성 HBV 감염이 있는 환자를 대상으로 진행 중인 두 개의 임상시험(2상 약 동화시험[A1463028]과 3상 임상시험[A1463189])에 근거합니다. 이 임상시험은 이 약으로 중간 지속기간 99주 동안 치료 받은 195명의 HBeAg-양성 피험자에서의 경험을 반영합니다. 이 약으로 치료받은 소아 피험자들에서 관찰된 임상 반응은 성인에서 이 약으로 수행한 임상시험에서 관찰된 이상반응과 일관성이 있었습니다. 소아 피험자의 1% 초과에서 보고된 약물 유해 반응은 복통, 발진, 맛의 안 좋음(poor palatability)(제움 맛 이상), 오심, 설사, 구토를 포함하였습니다. 매우 흔하게(≥1/10) 호중구 감소가 보고되었습니다.

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 불가능하지 않습니다.

- 면역계 부작용：아나필락시스양 반응(Anaphylatoid reaction) ② 대사 및 영양장애：유산증
- 간담즙증 장애：아미노기전이효소 증가 ④ 피부 및 피하조직 부작용：탈모, 발진

(2) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재시사를 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 없는 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 0.27%(9/3,367명, 19건)로 간상생물 0.15%(5/3,367명, 5건), 복강내출혈, 복수 각 0.03%(1/3,367명, 2건), 문맥암 형진 위병증, 복통, 위장관출혈, 담관염, 간상뇌증, 비장확편위, 폐출혈, 눈꺼풀피부질환, 위열관종, 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), 간기 0.62%(1/3,367명, 2건), 상복부통 0.30%(10/3,367명, 10건), 기침, 간상생물 각 0.24%(8/3,367명, 8건), 가려움증 0.21%(7/3,367명, 7건), 가슴통증 0.18%(6/3,367명, 6건), 변비, 복통, 허리통증 각 0.15%(5/3,367명, 5건), 복부불쾌감, 콧물 각 0.12%(4/3,367명, 4건) 등의 순으로 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

1) 이 약으로의 치료가 HBV의 상관관계 혈액으로 인한 전염 위험성을 감소시킨다고 밝혀진 바 없으며, 따라서 적절하게 주의를 해야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 합니다. 그러므로, 적절한 주의가 수반되어야 합니다.

2) 음식물과 함께 이 약을 투여할 경우 약 18~20% 정도 흡수가 감소되었습니다. 따라서 공복에 복용하도록 합니다.

3) 저항성

- In cell culture：세포에 기초한 연구에서, 라미부딘-내성 균주에 대한 엔테카비르 표현형 감수성의 8-30 배 저하 (reduction)가 발견되었습니다. 엔테카비르 표현형 감수성에서의 그 이상의 저하(>70배)에는 rtT184, rtS202, 또는 rtM250 잔기에서의 추가적 치환과 함께, 또는 HBV 중합효소 내 rtI169의 치환유무와 상관없이 이러한 치환들의 조합과 함께 rtM204/V 또는 rtM240/V/과 rtL180M의 아미노산 치환이 요구됩니다.

② 임상적 저항성

뉴클레오시드의 투여 경험이 없는(Nucleoside-naive) 피험자： 뉴클레오시드 투여경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험(A1463022, A1463027 및 rollover 시험 A1463901)에서 96주까지 이 약을 투여 받은 562명의 피험자로부터의 평가 가능한 검체에서(> 300 copies/mL 혈청-HBV DNA) 유전자형 평가 결과를 실시하였습니다. 96주까지, 2명(2/562 = <1%)의 피험자에서 rtS202G rtM204V 및 rtL180M 치환과 함께 rtS202G 아미노산 치환 발생의 증가가 발견되었으며, 이 중 1명은 바이러스 돌파현상(virologic rebound, 최저치에서 ≥1log₁₀ 이상 증가)을 경험하였습니다. 또한, rtT184, rtS202 또는 rtM250 치환이 없는 상태에서 엔테카비르에 대한 표현형 감수성을 감소시키는, rtM204I/V와 rtL180M, rtL80I, 또는 rtV173I 아미노산 치환 발생이 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자 3명(3/562 = <1%)에서의 HBV에서 발견되었습니다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들 중에 75% (202/269)가 마지막 투여시점(96주 까지)에서 HBV DNA수치가 300 copies/mL 이하를 나타냈습니다. 96주까지 임상시험에서 정의된 완전반응(complete response)를 달성하지 못한 HBeAg-양성(n=243) 또는 HBeAg-음성(n=39) 치료 naive 피험자들에게는 rollover 시험에서 이 약을 사용한 치료를 지속할 수 있게 제한하였습니다. HBeAg-양성의 완전 반응은 <0.7 MEq/mL(약 7 x 10⁶ copies/mL) 혈청 HBV DNA이면서 HBeAg가 소실된 상태이고, HBeAg-음성은 <0.7 MEq/mL HBV DNA이고 ALT가 정상화된 상태입니다. 환자들은 추가적으로 144주까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여받았습니다. 이들 282명의 환자들 중에서 141명의 HBeAg-양성 환자와 8명의 HBeAg-음성 환자들이 장기간의 추적 rollover 연구에 참여하였고 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었습니다. 이 rollover 연구에 참가한 149명의 환자들 중에서 88%(131/149), 92%(137/149), 및 92%(137/149)가 각각 144주, 192주, 및 240주* 투여 종료 포함)때까지 300 copies/mL 이하의 혈청 HBV DNA값을 보였습니다. 각각의 대조값 분리자율로부터 유전자형 평가가 가능한 분리자들을 비교하였을때 엔테카비르에 대한 내성과 관련된 새로운 치환들은 발견되지 않았습니다. 48, 96, 144, 192, 그리고 240주째에 rtT184, rtS202 또는 rtM250 엔테카비르 내성 관련 치환들(rtM204와 rtL180M) 치환이 있는 상태에서의 누적 발현 기능성은 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였습니다.

라미부딘-내성 폐렴자 : 라미부딘-내성 HBV 시험들에서(AI463026, AI463014, AI463015, 및 rollover 시험 AI463901) 96주까지 이 약을 투여 받은 190명의 폐렴자들로부더의 평가 가능한 검체에 대한 유전자형 평가가 수행되었습니다. 96주까지, 폐렴자 22명(22/190=12%)에서의 HBV에서 rtM204I/V (rtL180V이 있거나/없는), rtL80V, 또는 rtV173L/M 아미노산 치환이 있는 상태에서 rtS202, rtT184, 또는 rtM250 (rtI169변화가 있거나/없는) 내성 관련 아미노산 치환이 나타났으며, 이 중 16명이 바이러스 돌파현상을 경험하였고(최저치에서 $\geq 1\log_{10}$ 이상 증가), 이 중 4명은 <300 copies/mL로 억제되지 않았습니다. 이러한 4명의 폐렴자들에서의 HBV는 기저 상태에서 엔테카비르 내성치환을 보였으며 이후 엔테카비르 투여를 변경하였습니다. 22명의 폐렴자 외에, 3명의 폐렴자가 rtM204I/V와 rtL180M, rtL80V, 또는 rtV173L/M의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험하였습니다. 내성 치환의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험한 폐렴자로부터의 분리주에 대해(n=19), 대조값으로부터의 엔테카비르 EC₅₀의 중앙 배수 변화(fold-change)값은 기저상태에서 19배 및 바이러스 돌파현상에서 106 배였 습니다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들은 투여 종료(96주 까지)시에 40%(31/77)가 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였습니다. 96주까지 이 임상시험에서 정의한 완전 반응을 보이지 못한 라미부딘-내성 환자들 (n=157)에게는 엔테카비르 치료를 계속할 수 있게 제안되었습니다. 환자들은 144주째까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여받았습니다. 이들 환자들 중에서 80명 환자들은 장기간 추적 연구에 참여하여 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었습니다. 144주, 192주, 240주(투여 종료)까지 34%(27/80), 35%(28/80), 및 36%(29/80)가 각각 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였습니다. 48, 96, 144, 192, 240주째에 rtT184, rtS202 또는 rtM250 엔테카비르 내성관련 치환들(rtM204I/V (rtL180M)이 같이 있거나/없는) 치환이 있는 상태 에서의 누적 발현가능성은 각각 6.2%, 15%, 36.3%, 46.6%, 51.5%를 보였습니다. 6명 환자들의 HBV는 엔테카 비르 치료 중에 rtA181C/G/S/T/아미노산 치환을 나타냈습니다. 그리고 이들 중 4명은 rtT184, rtS202 또는 rtM 250에서 엔테카비르 내성관련 치환을 나타냈고 1명은 기저치에서 rtT184S 치환을 나타냈습니다. 기저치에서 rtA181 치환을 나타낸 HBV를 가진 7명의 환자들 중에서 2명은 기저값에서 rtT184, rtS202 또는 rtM250 치환을 나타냈고 다른 2명 엔테카비르 치료 중에 이들 치환을 나타냈습니다.

교차 내성 :

HBV 뉴클레오시드 유사체들 간에 교차내성이 관찰되었습니다. 세포기반 분석에 의하면, 엔테카비르는 라미부딘과 텔 비부딘 저항성 rtM204I/VrtL180M 치환을 가진 HBV 에서 야생형 HBV (wild-type HBV)에 비교하여 HBV DNA 함량의 저해 정도가 8~30배 낮았습니다. rtL180M, rtL80I/V, 또는 rtV173L 이 있거나 없는 rtM204I/V 치환들은 라미부딘과 텔비부딘 저항성과 관련이 있으며, 엔테카비르에 대하여 표현형 민감도(phenotypic susceptibility)를 또한 감소시켰습니다. 아데포비어 저항성과 관련된 rtN236T 또는 rtA181V 치환이 encoding 된 재조합 HBV는 세 포 배양 시험에서 엔테카비르에 대한 감수성이 있었습니다 (각각 0.3-와 1.1-배 변화). 아데포비어 저항성 관련치환 을 가진 HBV (HBV harboring adefovir resistance associated substitutions)에 대한 엔테카비르의 효능은 임상 연에서 정립되지 않았습니다. 엔테카비르 요법에 실패한 라미부딘 불응성 폐렴자들에서 분리된HBV 는 아데포비어 에는 반응성이 있었으나, 라미부딘에는 저항성을 유지하였습니다.

4) 약동학적 특성

- 흡수 : 건강한 폐렴자에서 엔테카비르는 신속하게 흡수되어 0.5-1.5시간에 최대 혈장농도에 도달하였습니다. 6-10일간 1일 1회 투여한 후 약 2배의 농도를 보이며 정상상태에 도달하였습니다. 표준 고지방식이나 경량식과 함께 엔테카비르 0.5mg을 경구투여 한 결과, 약간의 흡수지연, Cmax의 감소(44~46%), AUC의 감소(18~20%)를 보였습니다.
- 분포 : 엔테카비르의 추정 분포용적은 전신 수분량을 초과하였으며, 이는 조직으로의 침투성이 우수하다는 것을 의미합 니다. in vitro에서 사람의 혈청단백에 대한 단백질결합은 약 13%였습니다.
- 대사 및 배설 : 엔테카비르는 CYP450 효소계의 기질이나 저해제, 유도제가 아닙니다. 최고 농도에 도달한 후, 엔테카 비르의 혈장농도는 최초 배설 반감기 약 128~149시간으로 bi-exponential하게 감소하였습니다. 관찰된 약물 누 적지수는 1일 1회 투여에서 2배로, 약 24시간의 유효 누적반감기를 의미하였습니다. 엔테카비르는 주로 신장으로 배설 수 2인 신장소율은 용량과 무관하게 360~471mL/min에서 사구체여과 및 총세뇨관 분비 과정을 거칩니다.

5) 내성 B형 간염 감염 환자에서 이 약의 적정 치료기간 및 치료와 간경변 및 간세포암과 같은 결과간의 상관관계는 알려져 있지 않습니다.

6. 상호작용

- 1) 이 약은 신장으로 주로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관분비에 경쟁적인 약물과의 병용 투여는 이들 약물의 혈청 농도를 상승시킬 수 있습니다. 라미부딘, 아데포비어 디피복실 및 푸마란산 테노포비어 디스포실과 병용에서 유의한 약물 상호작용을 관찰하지 않았습니다. 신장애로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 병용투여에 대한 영향을 평가하지는 않았습니다. 엔테카비르를 이들 약물과 병용 투여할 때에는 이상반응에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 합니다.
- 2) In vitro 및 in vivo연구로 이 약의 대사를 평가하였습니다. 이 약은 시토크롬 P450효소계의 기질이나 유도제, 저해제가 아닙니다. 사람에게 보다 약 10,000배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6, 2E1을 저해하지 않았습니다. 사람에게서 관찰된 것 보다 약 340배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, 2B6를 유도하지 않았습니다. 이 약의 약동학적 특성은 CYP450시스템에 의해 대체되거나, 이를 저해 또는 유도하는 약물과의 병용에 영향을 받지 않을 것입니다. 이와 같이, 기지의 CYP 기질의 약 동학적특성은 이 약의 병용에 영향을 받지 않을 것입니다.
- 3) 안정용량의 싸이클로스포린A(n=5)나 타크롤리무스(n=4) 치료를 받고 있는 HBV-감염된 간이식 수여자에서 임상 규모 1의 예비연구에서, 이 약의 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 폐렴자에 대한 노출량의 약 2배였습니다. 변화된 신장 기능 이 이들 폐렴자들에서 엔테카비르의 노출을 증가시켰습니다. 이 약과 싸이클로스포린A나 타크롤리무스의 약동학적 상호 작용 가능성에 대해서는 구체적인 수치로 평가되지 않았습니다. 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 받았거나 투여 중인 간이식 수증자에게 이 약을 투여하기 전이나 투여 중에는 신기능을 주의하여 관찰해야 할것입니다.

7. 임부 및 수유부, 소아 및 청년, 노인환자 등에 대한 투여

1) 임부(Pregnancy Category C)

임신부에 대한 적절한게 잘 진행된 연구는 없었습니다. 이 약은 임신 중에는 유약성이 태아에 대한 위험성을 상화하는 경우에만 사용해야 합니다. 임신부에 대한 연구와 근대로부터 유아에게 HBV의 전염에 대한 이 약의 영향에 대한 데이터는 없습 니다. 따라서, 신생아의 HBV 감염을 방지하기 위해 적절하게 조정해야 합니다.

2) 수유부

이 약이 사람의 우유으로 분비되는지는 알려져 있지 않습니다. 하지만, 이 약의 수증분은 젖트의 우유으로 분비됩니다. 많은 의약품들이 사람의 우유으로 분비가 되고 수유 중인 유아에서 이 약의 잠재적인 심각한 부작용 때문에, 수유부의 동향간 치료 중단을 수유 의 이익 등의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약의 투약을 중단하여야 합니다.

3) 소아

이 약은 HBeAg-양성의 만성 HBV에 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 폐렴자를 대상으로 한 두 개의 임상 시험에서 연구되었습니다. 뉴클레오시드 저해제 치료 경험 없고 라미부딘 치료받은 적 있는 HBeAg-양성의 만성 HBV 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 폐렴자에서 0.015 mg/kg(최대 0.5 mg 1일 1회) 또는 0.03 mg/kg (최대 1 mg 1일 1회)로 각각 투여 받은 임상시험 AI463028에서 이 약의 노출이 연구 되었습니다. 무작위배정, 위약 대조 치료 시험인 임상시험 AI463189에서 치료 경험이 없는 소아 폐렴자에서 선택된 용량의 안전성과 유효성이 확인되었습니다 (효능효과, 용법용량, 4. 이상반응)의 6) 소아 폐렴자에서 임상시험 경험 참조). 이 약의 유효성과 안전성은 2세 미만의 환자에서는 확립되지 않았습니다. 이 연령 그룹에하는 HBV의 치료가 거의 요구되지 않으므로 이 연령 그룹에서 이 약의 사용 은 연구되지 않았습니다.

소아 내성 분석은 두 개의 진행 중인 임상시험(AI463028과 AI463189)에서 HBeAg 양성인 만성 B형간염 바이러스에 감염 된 뉴클레오시드 치료를 받은 적이 없는 소아 환자로부터 얻은 자료를 기반으로 합니다. 두 임상시험은 1년 시점에서 치료받고 관찰된 183명의 환자와 2년 시점에서 치료받고 관찰된 180명의 환자에서의 내성 자료를 제공합니다. 96주 동안 바이러스 돌파현상(virologic breakthrough)이 있었거나 48주나 96주에서 HBV DNA가 ≥ 50 IU/mL이었던 평가 가능한 검체를 지닌 모든 환자에 대해 유전자형 평가를 실시했습니다. 2년 시점에서 2명의 환자에게 엔테카비르에 대한 유전자적 내성이 발견되었습니다(2년 시점 내성 누적발생률 1.1%).

4) 고령자

건강한 청년 및 노인 지원자에게 1mg을 단회 경구투여한 후 이 약의 약동학적 특성에 대한 영향을 평가하였습니다. 청년 피 령자에 비해 노인 폐렴자에서 이 약의 AUC가 29.3% 더 컸습니다. 청년과 노인 폐렴자 간에 노출량의 차이는 거의 신기능의 차이로 인한 것으로 보였습니다. 이 약의 임상연구에는 충분한 수의 65세 이상 폐렴자가 참여하지 않아서, 청년 폐렴자와 다르게 반응하는지 확인할 수 없습니다. 이 약은 상당량이 신장으로 배설되므로, 이 약에 대한 유독한 반응의 위험성이 신기능 손상환자에서 더 클 수 있습니다. 고령 환자와의신기능은 더 감소될 것이기 때문에, 용량 설정에 주의를 기울여야 하며, 신기능을 관찰하는 것이 유용합니다.

5) 기타 : 이 약의 약동학적 특성은 성별 및 인종에 따라 유의하게 차이가 없습니다.

8. 신부전 환자에 대한 투여

혈액투석이나 복막투석(CAPD)으로 신부전을 관리하는 환자를 포함하여, 어느 정도의 신부전이 있는 환자(만성 B형 간염에 감염 되지 않은)에 대해 1 mg을 단회 투여 후 이 약의 약동학에 대해 연구하였습니다. 결과는 다음 표와 같습니다. 혈액투석이나 CAPD환자를 비롯하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min미만인 환자에 대해서는 용량의 조절이 권장됩니다.

신부전의 정도에 따른 폐렴자의 엔테카비르 약동학적 변수

	신기능군					혈액투석 관리 중증 신기능 ^a (n=6)	CAPD관리 중증 신기능 (n=4)
	크레아티닌 청소율 기저값(mL/min)						
	정상 >80 (n=6)	경미 >50 - ≤80 (n=6)	중증도 30 - 50 (n=6)	중증 ≤30 (n=6)			
Cmax(ng/mL) (CV%)	8.1 (30.7)	10.4 (37.2)	10.5 (22.7)	15.3 (33.8)	15.4 (56.4)	16.6 (29.7)	
AUC (0-T)(ng·hr/mL) (CV)	27.9 (25.6)	51.5 (22.8)	69.5 (22.7)	145.7 (31.5)	233.9 (28.4)	221.8 (11.6)	
CLR(mL/min) (SD)	383.2 (101.8)	197.9 (78.1)	135.6 (31.6)	40.3 (10.1)	NA	NA	
CLT/F(mL/min) (SD)	588.1 (153.7)	309.2 (62.6)	226.3 (60.1)	100.6 (29.1)	50.6 (16.5)	35.7 (19.6)	

a 혈액투석 직후 투여

CL_R = 신장소율 CL_{T/F} = 명백한 경구 소실율

혈액투석 2시간 전에 이 약 1mg을 단회투여한 후, 혈액투석으로 이 약의 약 13%가 4시간 동안 제거되었습니다.

CAPD로는 7일 동안에 투여량의 약 0.3%가 제거되었습니다. 이 약은 혈액투석 후에 투여해야 합니다.

9. 간부전 환자에 대한 투여

만성 B형간염의 감염이 없는 중증도 또는 중증의 성인 간부전 환자(Child-Pugh Class B or C)에 대해 1mg 용량을 단회 투여한 후 이 약의 약동학을 연구하였습니다. 이 약의 약동학은 간부전 환자와 건강한 대조 폐렴자 간에 유사하였 으며, 따라서 간부전 환자에서 이약의 용량은 조절할 필요가 없습니다. 간부전 소아 환자에서의 약동학은 연구된 바가 없습니다. 간이식 수증자들, 만성 HBV 감염의 합병증으로 인해 간이식을 받은 65명의 폐렴자들에서 이 약의 안전성과 유효성을 단일군, 공개 연구로 평가하였습니다. 간이식 시점에 HBV DNA가 172 IU/mL (약1000 copies/mL) 미만 인 폐렴자들은 B형 간염 면역 글로불린(hepatitis B immune globulin)을 포함한 일반적인 이식 후 요법과 더불어 이 약 1mg 1일 1회로 치료받았습니다. 시험군의 82%가 남성이었고, 39%가 코카시안 인종이었으며, 37%가 아시아인이었고, 평균 연령은 49 세였으며, 폐렴자들의 89%가 이식 시점에 HBeAg-음성이었습니다.

65명 폐렴자 중 4명이 이 약을 4주 이하로 투여받았으므로 평가가 불가하였습니다 (2 명 사망, 1명 재이식 (retransplan tation), 1명 임상시험계척서 위반). 이 약을 4주 이상 투여받은 61명 폐렴자들 중 60 명 폐렴자들이 B형 간염 면역 글로불린 이식 후 요법(hepatitis B immune globulin post-transplant)을 받았습니다. 53명 폐렴자들 (65명 중 82%)이 연구 를 완료하였고, 이식 후 72주 치료 후에 HBV DNA를 측정하였다. 모든 53명 폐렴자들이 HBV DNA 수치가 <50 IU/mL (약 300 copies/mL)이었습니다. 폐렴자들 중 8명이 72주 차에 평가가 가능한 HBV DNA 데이터가 있었고, 이들 중 3명은 연구 를 완료하기 전에 사망하였습니다. 이 약을 투여받은 중에 (B형 간염 면역 글로불린과 함께 투여) HBV DNA 값이 50 IU/mL 이상인 폐렴자는 없었습니다. 평가 가능한 모든 61 명 폐렴자들은 이식 후 HBSAg (HBsAg (HBsAg post-transplant)가 소실되었습니다: 이들 중 2명 폐렴자들은 HBV 바이러스 혈증(viremia)의 재발 없이 측정 가능한 HBSAg 재발을 경험하였습니다. 이 연구는 B형 간염 면역 글로불린 단독 요법과 비교하여, B형 간염 면역 글로불린에 이 약을 추가한 요법이 이식 후 HBV DNA가 측정 가능한 폐렴자들의 비율을 감소시킨지 여부를 평가하도록 계획되지 않았습니다. 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같은 면역 억제제를 투여받은 경험이 있거나, 투여 받고 있는 간 이식 수증자들에게 이 약 요법이 필요한 것으로 판단되면, 이 약 치료 시작 전과 치료 기간 중에 주의하여 모니터링하여야 합니다.

10. 과량투여시의 처리

환자에서 이 약 과량투여 경험은 제한적입니다. 40mg까지 단회투여 또는 14일 동안 20 mg/day까지 반복투여한 건강한 폐렴자에서 이상반응의 증가나 예상치 않았던 이상반응은 없었습니다. 과량으로 투여되었을 경우, 독성의 발현에 대해 환자를 관찰해야 하며 필요시 표준 지지요법을 실시해야 합니다. 이 약 1mg을 단회투여 후, 4시간 동안 혈액투석으로 투여량의 약 13%가 제거되었습니다.

11. 기타 : 비임상적 안전성

1) 발암성

마우스와 랫드에서 사람에게 최대 추천 용량 1mg/day에서 관찰되는 노출의 약 42배(마우스)와 35배 (랫드)의 노출에 대해서 엔테카비르의 장기 경구 발암원성 실험이 시행되었습니다. 마우스와 랫드 실험에서, 엔테카비르는 발암성 결과에서 양성으로 나타났습니다. 마우스에서 사람에서 노출되는 양의 3~40배에서 수컷과 암컷에서 폐선종이 증가 되었습니다. 사람에게 노출되는 양의 40배의 노출에서 수컷과 암컷 마우스 모두에서 폐암이 증가되었습니다.

폐 선종과 폐암을 통합한 것은 사람에서의 노출된 양의 3배에서는 수컷 마우스에서 증가되었으며, 40배의 양에서는 암컷 마우스에서 증가되었습니다. 폐에서 종양 발생은 폐 세포의 증식이 선행되었는데, 이는 엔테카비르를 투여 받은 랫드, 개, 또는 원숭이에서 관찰되지 않았으며, 이는 마우스에서 관찰된 폐종양의 종 특이적이라는 결론을 뒷받침합니 다. 간세포성 간암이 수컷에서 증가되었으며, 간 선종과 간 종양을 통합한 수컷 또한 사람에게 노출되는 양의 42배의 노출에서 증가되었습니다. 암컷 마우스에서 혈관 종양(난소와 자궁의 혈관 종양과 비장의 혈관육종)은 사람에서의 노 출의 40배 노출에서 증가되었습니다. 랫드에서 간세포성 선종은 사람에게 노출된 양의 24배의 노출에서 암컷에서 증 가되었으며, 선종과 종양의 통합 빈도 또한 사람에게 노출된 양의 24배의 노출에서 암컷에서 증가되었습니다. 뇌신경 교종 이 사람에게서 35배와 24배의 노출에서 수컷과 암컷 모두에서 유도되었습니다. 피부 섬유종이 사람에게 노출된 양의 4배의 노출에서 암컷에서 유도되었습니다. 설치류의 발암성 실험이 사람에게 얼마나 예측될 수 있는가에 대해서는 알려져 있지 않습니다.

2) 변이원성, 수태능 손상 및 최기형성

엔테카비르는 사람 임파구 배양에 대해 염색체 이상을 나타냈습니다. 대사활성의 유-무에 상관없이 S. typhim urium과 E. coli 균주를 사용한 Ames 미생물 변이원성시험, 포유세포 유전자변이 시험, 시리안 햄스터 배세포에 대한 변형시험에서 엔테카비르는 변이원성을 보이지 않았습니다. 엔테카비르는 랫드에서 또한 경구 소화시험과 경구 DNA무극 시험에서 음성을 나타냈습니다. 생식독성시험에서, 수컷 및 암컷 랫드에서 사람에게 추천되는 최고용량인 1mg/kg의 90배 이상의 전신적 노출량인 30mg/kg 용량까지 4주를 투여한 동물에서 수태능 이상을 보이는 증가는 없었습니다. 설치류와 개를 사용한 독성시험들에서 사람에게 투여된 용량의 35배 또는 그 이상의 용량에서 수정세포의 퇴각이 관찰되었습니다. 원숭이 연구에서 고환의 변이를 나타내지 않았습니다.

랫드와 토끼에 대하여 생식독성 시험이 실시되었습니다. 사람에게 최고 권장 용량인 1 mg/day의 약 28배(랫드)와 212배 (토끼)의 용량을 임신 중인 동물에게 경구 투여했을 때 배태독성은 나타내지 않았습니다. 랫드에서는 사람 투여량의 3,100배로 노출했을 때 모체독성, 배-태자 독성(흡수), 태자 저체중, 고리 및 척추 기형, 골화 감소(적중, 복장 비배설, 지름) 및 여부의 유주와 갈비뼈가 관찰되었습니다. 토끼에서는 사람 투여량의 883배로 노출했을 때 배-태자 독성(흡수), 골화 감소(설골) 및 13번째 갈비뼈 발생을 증가가 관찰되었습니다. 주산-수유기시험에서는 엔테카비르를 랫드에게 경구 투여하여 사람 투여량의 94배 초과하여 노출했을 때 출산자에서 이상반응을 보이지 않았습니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의를 기울입니다.
- 2) 정제 : 밀폐용기, 실온(15~30도) 보관, 차광을 위해 외부 포장층(종이 상자) 안에 보관,

사람 : 차광 밀폐용기, 실온(15~30도) 보관
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 합니다.
- 4) 이 약의 시림을 물이나 기타 다른 용매로 희석하거나 다른 액성제품과 혼합하는 것은 바람직하지 않습니다.
- 5) 이 약의 시림은 외부포장 (종이 상자) 안에 보관하는 것이 바람직합니다. 차광하여 보관합니다.림은 개봉 후에도 사용기한까지 사용할 수 있습니다. 사용기한 이후에는 용기와 내용물은 폐기합니다.

【포장정보】 30정(10정/PTP)×3 【저장방법】 밀폐용기에 넣어 차광하여 실온(15~30℃) 보관 【사용기한】 케이스 측면 별도 표기 참조
제조외의자 : ㈜서정 = 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명로 61
제조자 : 진양제약(주) : 강원특별자치도 원주시 지정면 신흥로 34
판매자 : ㈜세스엘비이오 : 서울특별시 금천구 가산디지털1로 142,14층 1402호(가산디지털빌리1차)

- * 본 의약품은 KGMP(의약품제조 및 품질관리기준) 적격업체에서 생산하여 엄격한 품질관리를 펼친 제품입니다. 구입시 유의기한 또는 사용기한이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
- * 약은 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- * 의약품 용어설명, 의약품 허가 변경사항 등 기타 자세한 의약품 정보는 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)의 의약품 정보를 참조하여 주시기 바랍니다.
- * 의약품 부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223 또는 14-3330)
- * 소비자 상담실 : 070-8624-2593
- * 작성일자 : 2026.03.24

작성연월일 : 2026.03.24