

바이큐어정 0.5mg, 1mg (엔테카비르)

전문약품

분류번호 391 (간질환환용제)

원료약품의 분량(1정 중)
바이큐어정 0.5 mg
엔테카비르(분류)..... 0.53 mg
(엔테카비르무수물로서 0.5 mg)
바이큐어정 1 mg
엔테카비르(분류)..... 1.06 mg
(엔테카비르무수물로서 1.0mg)

성 상
바이큐어정 0.5 mg :
흰색 삼각형 모양의 필름코팅정



바이큐어정 1 mg :
분홍색의 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) 경구투여 합니다.
- 이 약은 1일 1회 엔테카비르로서 0.5 mg (시럽제의 경우 10 mL)을 경구투여합니다.
라이부딘 저항성 환자, 즉, 라이부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적 증식을 경험하였거나, 라이부딘 저항성 변이가 있는 16세 이상의 환자 : 1일 1회 공복시 엔테카비르로서 1 mg (시럽제의 경우 20 mL)
- 신부전환자 : 신부전 환자에서는 크레아티닌 청소율이 감소함에 따라 이 약의 투구 소실율은 감소합니다. 혈액투석이나 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만인 환자에서는 다음과 같이 용량을 조절 합니다.

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

a : 0.5 mg보다 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 항데트로바이러스제와 병용했을 때, 치명적인 경우를 포함하여, 유산증 및 지방종이 있는 중증 간종대가 보고되었습니다. 이들 대부분은 여성에서 발생했습니다. 비만과 지속된 뉴클레오시드 사용이 위험인자일 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, 중증 간대사기능장애, 다른 심각한 의학적 상태(medical condition) 또는 약물독출과 관련된 것이었습니다. 간대사기능장애를 가진 환자의 경우 유산증 위험성이 더 높습니다.
이 약을 사용한 치료는 유산증이나 명백한 간독성(트랜스아미나제 수치 상승)없는 간종대와 지방증을 포함을 나타내는 임상적 발견 또는 임상검사치가 나타나면 일시 중지되어야 합니다.
- 2) 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.
- 3) 이 약은 효과적인 HIV(인체면역결핍바이러스)치료를 받고 있지 않는 HIV와 HBV에 함께 감염된 환자를 대상으로 평가되지 않았습니다. HIV에 감염되었지만 아직 치료받지 않은 환자에게 만성 B형 간염의 치료로 이 약이 사용된다면 HIV 뉴클레오시드 억제제와 함께 치료하는 것보다 HIV를 악화시킬 수 있습니다. 이러한 임상시험 경험에서 나타났습니다. 그러므로 고효능 항데트로바이러스 치료법(HAART)으로 함께 치료받고 있지 않은 HIV/HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사용한 치료로 권장되지 않습니다. 이 약을 사용하기 전에 환자들은 HIV 항체 테스트가 필요합니다. 이 약은 HIV감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않습니다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오.

- 1) 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 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.

3. 다음 환자에게는 신중히 투여 하십시오.

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

4. 이상반응

- 1) 성인에서의 임상적 이상반응 : 2년 동안 이 약 0.5 mg/day(n=679) 또는 이 약 1 mg/day (n=183), 라이부딘(n=868)을 투여한 만성 B형 바이러스 감염 환자 1,720명에 대한 4개의 이중맹검 임상시험을 근거로 하여 이상반응을 평가했습니다. 치료기간의 중양값은 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, 오심이었습니다. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상검사치 이상으로 중단된 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 오른쪽 표에 나타냈습니다.

표 1. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 중등도~중증(Grade 2~4)의 임상적 이상반응^a

분류/이상반응	뉴클레오시드 저해제 치료를 받은 경험 없음 ^b		라이부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5 mg (n=679)	라이부딘 100 mg (n=668)	이 약 1 mg (n=183)	라이부딘 100 mg (n=190)
중등도~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 치료의제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함
b 임상연구 A463-022 및 A463-027
c 임상연구 A463-026 및 라이부딘에 대해 재발성 바이러스감염을 경험한 환자에서 52주 동안 이 약 (0.1, 0.5, 1 mg) 세 가지 용량과 라이부딘 100mg 1일 1회 투여에 대한 다국가, 무작위, 이중맹검 제2상 임상연구인 A463-014의 이 약 1mg과 라이부딘 치료 arm을 포함
2) 임상검사치 이상 : 이 약과 라이부딘을 비교한 4개 임상연구에서 치료 중 보고된 임상검사치 이상의 빈도를 아래 표에 나타냈습니다.

표 2. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 치료 중 발생한 임상검사치 이상^a

검사	뉴클레오시드 저해제 치료를 받은 경험 없음 ^b		라이부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5 mg (n=679)	라이부딘 100 mg (n=668)	이 약 1 mg (n=183)	라이부딘 100 mg (n=190)
중등도~중증의 임상검사치 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 < 2.5 g/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, 혈당) 250 mg/dL	2%	1%	3%	1%
당뇨 ^e	4%	3%	4%	6%
혈뇨	9%	10%	9%	6%
혈소판 < 50,000/mm ³	<1%	<1%	<1%	<1%

- a 알부민은 치료 중 값(2.5 g/dL), 확인된 크레아티닌 증가는 ≥ 0.5 mg/dL, ALT > 10 x ULN 및 > 2 x 기저값을 제외하고, 모든 변수에 대해 기저값에서 Grade 3 또는 Grade 4로 악화된 치료종
b 임상연구 A463-022 및 A463-027
c A463-026 시험 및 라이부딘 투여 중 바이러스혈증의 재발을 경험한 피험자에서 52주까지 세 가지 용량의 이 약 (0.1, 0.5 및 1 mg) 1일 1회와 지속적으로 라이부딘 100 mg을 1일 1회로 투여하는 제 2상, 다국가, 무작위배정, 이중맹검 시험인 A463-014 시험의 이 약 1 mg과 라이부딘 투여군을 포함.
d 혈액학 검사, 일반적 화학검사, 신장 및 간기능 검사, 해당효소 및 뇨검사를 포함
e Grade 3 = 3+, large, ≥500 mg/dL ; Grade 4 = 4+, 현재, 중증
f Grade 3 = 3+, large; Grade 4 = 4+, 현재, 중증, 혈뇨 증음
ULN = upper limit of normal(정상 상한치)

이들 연구에서, 이 약 치료 환자 중, 치료 중 정상상한치(ULN)의 10배 이상과 기저값보다 2배 이상의 ALT 상승은 전반적으로 치료를 계속하여 소실되었습니다. 이들 대부분은 약하는 ALT 상승에 선행하거나 또는 동시에 ≥ 2bgrg/mL의 바이러스 농도상승과 관련이 있었습니다. 치료 중에는 주기적인 간기능 검사 권장됩니다.
3) 치료 중단 후 간염의 악화 : 간염의 악화 또는 ALT 약하는 ALT가 정상상한치의 10 배 초과 및 피험자의 대조값(기저상태의 최소값 또는 투여 종료 시 최종 측정값)의 2배 초과로 정의됩니다. 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 받은 경우(예 52주 또는 이후의 투여 중단)이 허용되었습니다. 이 약을 치료반응에 상관없이 중단한 경우에는 치료종지 후 간수치 상승율이 더 높아질 수 있습니다.

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

뉴클레오시드 저해제 치료를 받은 경험이 없음	ALT 상승 > 10 x ULN 및 > 2 x 대조값인 피험자 ^a	
	이 약	라이부딘
HBeAg-양성	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-HV 동시감염 : A463038 연구에 참여한 HIV-HBV 동시감염 피험자들(n=51)에 대하여 24주 동안 수행한 맹검 치료에서 이 약 1 mg의 HIV(인체면역결핍 바이러스)감염 환자에게 나타난 안전성 프로파일과 유사하였습니다. [1. 경고 참조]
5) 간기능 저하 : 공개 라벨이며, 간기능 후 수행된 연구인, 간부전 환자에 대한 투여 전에서, 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 조건에서 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 임상시험 A463028과 3상 임상시험 A463189)에 근거합니다. 이 임상시험은 이 약으로 중단 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 1% 초과에서 보고된 약물 유효 반응은 보통, 발진, 맛이나 통증(poor palatability) (제품 맛/맛), 오심, 설사, 구토를 포함하였습니다.
7) 시험 후 조사 설문
(1) 이 약의 시험 후 조사에서 보고된 이상반응들은 다음과 같습니다. 이들 이상 반응들은 전체 치료를 알 수 없는 무작위에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 그 빈도를 확실히 평가하기가 이 약 복용과의 인과관계를 확립하는 것은 불가능합니다.
(2) 국내 시험 후 조사결과 : 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,367명을 대상으로 실시한 시험후 사용성조사결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.57%/255/3,367명, 380건으로 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 1.60%/64/3,367명, 67건으로 보고되고, 0.30%/10/3,367명, 10건으로 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, 19 건으로 간상불면 0.15%/5/3,367명, 5건, 복강내출혈 0.03%/1/3,367명, 2건, 문맥압 항진 위병증, 복통, 위장관출혈, 담관염, 간기능저하, 비종격 편위, 패혈증, 눈꺼풀파부질, 위궤관증, 만성 부비동염 각 0.03%/1/3,367

명, 1건)으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.58%(188/3,367명, 253건)로 가늠쓰르 0.65%(22/3,367명, 23 건), 감기 0.62%(21/3,367명, 21건), 상복부통 0.30%(10/3,367명, 10건), 기침, 간식섭취 각 0.24%(8/3,367명, 8건), 가려움증 0.21%(7/3,367명, 7 건), 가슴통증 0.18%(6/3,367명, 6건), 변비, 복통, 허리통증 각 0.15%(5,367명, 5건), 복부불쾌감, 콧물 각 0.12%(4/3,367명, 4건) 등의 순으로 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

- 1) 약으로의 치료가 HBV의 상관관계나 혈염으로 인한 전염 위험성을 감소시키다고 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) 지장성

- 1) In cell culture : 세포에 기초한 연구에서, 라미부딘-내성 균주에 대한 엔테카비르 표현형 감수성의 8~30배 저하(reduction)가 발견되었습니다. 엔테카비르 표현형 감수성에서의 그 이상의 저하(70배)에는 rtT184, rtS202, 또는 rtM250 치환에서의 추가적 저하와 함께, 또는 HBV 중합효소 내 nt169의 치환유무와 상관없이 이러한 치환들의 조합과 함께 ntM204I/V 또는 ntM240I/V 과 ntL180Y의 아미노산 치환이 요구됩니다.
- 2) 임상적 저항성 :

뉴클레오시드의 투여 경험에 없는(Nucleoside-naïve) 환자 : 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 HBeAg DNA) 유전자형 평가를 실시하였습니다. 96주까지, 2명(2/562 = (1%)의 피험자에서 rtS202G ntM204V 및 ntL180M 치환과 함께 rtS202G 아미노산 치환 발생의 증가가 발견되었으며, 이 중 1명은 바이러스 돌파현상(virologic rebound, 최저치에서 ≥1log₁₀ 이상 증가를 경험하였습니다). 또한, rtT184, rtS202 또는 rtM250 치환이 없는 상태에서 엔테카비르에 대한 표현형 감수성을 감소시키는, ntM204I/V와 ntL180M, ntL80I, 또는 rtV173L 아미노산 치환 발생이 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자 3명(3/562 = (1%)에서의 치환이 발견되었습니다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들 중에 75%(202/269)가 마지마 투여시점(96주 까지에서) HBV DNA수치가 300 copies/mL 이하를 나타냈습니다. 96주까지 임상시험에서 정되된 완전 반응(complete response)을 달성하지 못한 HBeAg-양성(n=243) 또는 HBeAg-음성(n=39) 치료 naïve 피험자들에게는 rollover 시험에서 이 약을 사용한 치료를 지속할 수 있게 제안되었습니다. HBeAg-양성의 완전 반응은 (0.7MEq/mL(약 7 x 10⁵ copies/mL) 혈청+HBV DNA)이며 HBeAg가 소실된 상태이고, HBeAg-음성은 (0.7 MEq/mL HBV DNA)이고 ALT가 정상화된 상태입니다. 환자들은 추가적으로 144주까지 엔테카비르 1 mg를 1 일 1 회 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 총로 포함까지) 300 copies/mL 이하의 혈청 HBV DNA값을 보였습니다. 각각의 대조군 분자독률로부터 유전자형 평가가 가능한 분자들을 비교하였을때 엔테카비르 내성과 관련된 새로운 치환들은 발견되지 않았습니다.48, 96, 및 240주 240주에 rtT184, rtS202 또는 ntM250 엔테카비르 내성 관련 치환들(ntM204V와 ntL180M 치환이 있는 상태에서의)의 추적 발현 가능성은 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였습니다.

라미부딘-내성 환자 : 라미부딘-내성 HBV 시험들에서(A463026, A463014, A463015, 및 rollover 시험 A463901) 96주까지 이 약을 투여 받은 190명의 피험자로부터의 평가 가능한 검체에 대한 유전자형 평가가 수행되었습니다. 96주까지, 피험자 22명(22/190=12%)에서 HBV에서 ntM204V (ntL180V이 있거나/없는), ntL80V, 또는 rtV173L 아미노산 치환이 있는 상태에서 rtS202, rtT184, 또는 rtM250 (nt169변화가 있거나/없는) 내성 관련 아미노산 치환이 나타났으며, 이 중 169명이 바이러스 돌파현상을 경험하였기때문에서 ≥1log₁₀ 이상 증가, 이 중 4명은 (300 copies/mL) 억제되지 않았습니다. 이러한 4 명의 피험자들에서의 HBV는 기저상태에서 엔테카비르 내성 치료를 받았으며 이후 엔테카비르 투여를 변경하였습니다.22명의 피험자에서, 3명의 피험자가 ntM204I/V와 ntL180M, ntL80V, 또는 rtV173L/V의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험하였습니다.내성 치환의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자로부터의 분자주에 대해(n=19, 대조군으로부터의 엔테카비르 EC₅₀의 중앙 배수 변화(fold-change)값은 1.9) 지속한 환자에서 19배 및 바이러스 돌파현상에서 106배였습니다.48주 이상 치료를 지속한 환자들은 투여 총로 (96주 까지에서) 40%(31/77)가 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였습니다. 96주까지 이 임상시험에서 정의한 완전 반응을 보지 못한 라미부딘-내성 환자들(n=157)에게는 엔테카비르 치료를 계속할 수 있게 제안하였습니다. 환자들은 144주까까지 엔테카비르 1mg를 1일 1회 투여받았습니다. 이 환자들 중에서 80명 환자들은 장기간 추적 연구에 참여하였고 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었습니다.144주, 192주, 240주(투여 총로로 포함까지) 34%(27/80), 35%(28/80), 그리고 36%(29/80)가 각각 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였습니다. 48, 96, 144, 192, 240주에 rtT184, rtS202 또는 ntM250 엔테카비르 내성관련 치환들(ntM204I/V ntL180M) 같이 있거나 없는) 치환이 있는 상태에서의 추적 발현 가능성은 각각 6.2%, 15%, 36%, 36.3%, 46.6%, 51.5%를 보였습니다. 6명 환자들의 HBV는 엔테카비르 치료 중에 ntA181C/G/G/S/T 아미노산 치환을 나타냈습니다. 그리고 이들 중 4명은 rtT184, rtS202 또는 ntM250에서 엔테카비르 내성관련 치환들을 나타냈고 1명은 기저치치에서 rtT184S 치환을 나타냈습니다.기저치에서 ntA181 치환을 나타낸 HBV를 가진 7명의 환자들 중에서 2명은 기저치에서 rtT184, rtS202 또는 ntM250 치환을 나타냈고 다른 2명 엔테카비르 치료에 들어간 환자들 나타냈습니다. **교차 저항 :** HBV 뉴클레오시드 유사체를 간에 교차내성이 관찰되었습니다. 세포기반 모델에 의하면, 엔테카비르는 라미부딘과 탈리부민 저항성 ntM204/V ntL180M 치환을 가진 HBV에서 야생형HBV (wild-type HBV)에 비해보다 HBV DNA 함량의 저해 정도가 8~30배 낮았습니다. ntL180M, ntL80I/V, 또는 rtV173 I이 있거나 없는 ntM204I/V 치환들은 라미부딘과 탈리부민 저항성과 관련이 있으며, 엔테카비르에 대하여 표현형 민감도(phenotypic susceptibility)를 또한 감소시켰습니다. 아데포비어 저항성과 관련된 ntN267 또는 ntA181V 치환이 encoding 된 재조합 HBV는 세포 배양 시험에서 엔테카비르에 대한 감수성이 엔테카비르 (각각 0.3~와 1, 1~배 변화, 아데포비어 저항성 관련 치환을 가진 HBV(HBV harboring adenofovir resistance associated substitutions)에 대한 엔테카비르의 효능은 임상 연구에서 정립되지 않았습니다. 엔테카비르 요법에 실패한 라미부민 불응성 피험자들에서 분리된 HBV는 아데포비어에는 반응성이 없었으나, 라미부딘에는 저항성을 유지하였습니다.

4) 약동학적 특성

- 1) 흡수 : 건강한 피험자에서 엔테카비르는 신속하게 흡수되어 0.5~1.5시간에 최대 혈장농도에 도달하였습니다. 6~10일간 1 일 1회 투여 후 약 2개의 농도를 보이며 정상상태에 도달하였습니다. 표준 고장상에서 건강하고 함께 엔테카비르 0.5 mg를 경구투여 한 결과, 약간의 흡수 지연, Cmax의 감소 (44~46%), AUC의 감소 (18~20%)를 보였습니다.
- 2) 분포 : 엔테카비르의 조직 분포용적은 전신 수분량을 초과하였으며, 이는 조직으로의 침투율이 우수하다는 것을 의미합니다. in vitro에서 저형의 혈청단백에 대한 단백질결합은 약 13%였습니다.
- 3) 대사 및 배설 : 엔테카비르는 CYP450 효소계의 기질이나 저해제, 유도제가 아닙니다. 최고 농도에 도달한 후, 엔테카비르의 혈장농도는 최종 배설반감기가 약 128~149시간으로 bi-exponentially하게 감소하였습니다. 관찰된 약물 유체적자는 1일 1회 투여에서 2배로, 약 24시간의 약물 유체적반감기를 의미하였습니다. 엔테카비르는 주로 신장으로 배설되며, 신장수송을 용량과 무관하게 360~471mL/min으로 사구체여과 및 총세뇨관 분비 과정을 거칩니다.
- 5) 만성 B형 간염 감염 환자에서 이 약의 적정 치료기간 및 치료와 간경변 및 만성 신장질환과 같은 결과의 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 디포비어나 푸마르산 테노포비어 디포비어와 병용에서 서로의 약물 상호작용을 초래하지 않았습니다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 병용투여에 대한 영향을 평가하지는 않았습니다. 엔테카비르를 이들 약물과 병용 투여할 때에는 신기능에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 합니다.
- 2) In vitro 및 In vivo 연구로 이 약의 대사를 평가하였습니다. 이 약은 시트코를 P450 효소계의 기질이나 유도제, 저해제가 아닙니다. 사람에게 보다 약 10,00 배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6, 2E1을 저해하지 않습니다. 사람에게 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 CYP450 효소에 의해 대사되거나, 이들 저해 또는 유도는 약물과의 병용에 영향을 받지 않을 것입니다. 이와 같이, 기지의 CYP 기질의 약동학적특성은 이 약의 병용에 영향을 받지 않을 것입니다.
- 3) 인종차별의 싸이클로스포린(n=5)이나 타크롤리무스(n=4) 치료를 받고 있는 HBV-감염된 간질환 환자들에게 있어서 소규모의 예비연구에서, 이 약의 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 피험자에서 대조 노출량과 약 2배였습니다. 변이된 신장 기능이 이들 피험자들에서 엔테카비르의 노출을 증가시켰습니다. 이 약과 메틸글루타민 나트륨클로리무스의 약동학적 상호작용 증가에 대해서는 구체적으로 평가되지 않았습니다. 싸이클로스포린이나 타크롤리무스의 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 받았거나 투여 중인 간질환 환자에게 이 약을 투여하기 전이나 투여 중에는 신기능을 주의하여 관찰해야 합니다.

7. 임부 및 수유부, 소아 및 청년, 노인환자 등에 대한 투여

- 1) 임부(Pregnancy Category C) : 임신부에 대한 적절한가 잘 진행된 연구는 없었습니다. 이 약은 임신 중에는 유익성이 매체 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 합니다.임신부에 대한 연구와 데이터로부터 유아에게 HBV의 전염에 대한 이 약의 영향에 대한 데이터는 없습니다. 따라서, 신생아의 HBV 감염을 방지하기 위해 적절한가 조정해야 합니다.
- 2) 수유부 : 이 약이 사람의 우유으로 분비되는지는 알려져 있지 않습니다. 하지만, 이 약의 주요성분은 캣츠의 우유으로 분비됩니다. 많은 약학들이 사람이 우유으로 분비되고 수유 유아에서 이 약의 잠재적인 심각한 부작용을 때문에, 수유부의

- B형간염 치료 종단과 수유의 이익 등의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약의 투약을 중단하여야 합니다.
- 3) 소아 : 이 약은 HBeAg-양성의 만성 HBV에 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2 세 이상의 소아와 피험자를 대상으로 한 두 개의 임상시험에서 연구되었습니다. 뉴클레오시드 저해제 치료 경험 없고 라미부딘 치료받은 적 없는 HBeAg-양성의 만성 HBV 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 피험자에서 0.015mg/kg(최대 0.5mg 1일 1회) 또는 0.03 mg/kg(최대 1 mg 1회)로 각각 투여 받은 임상시험 A463028에서 이 약의 노출이 연구 되었습니다. 무작위배정, 위약 대조 치료 시험인 임상시험 A463189에서 이들 경향이 없는 소아 피험자에서 선택된 용량의 안전성과 유효성이 확인되었습니다(나승효창, 용범윤창, 4, 임상발굴의 6)소아 피험자에서 임상시험 경험 참조). 이 약의 유효성과 안전성은 2 세 미만의 환자에서는 확립되지 않았습니다. 이 연령 그룹에서는 HBV의 치료가 거의 요구되지 않으므로 이 연령 그룹에서 이 약의 사용은 연구되지 않았습니다.
- 4) 고령자 : 건강한 청년 및 노인 지원자에게 1mg를 단회 경구투여한 후 이 약의 약동학적 특성에 대한 영향을 평가하였습니다. 청년 피험자에 비해 노인 피험자 에서 이 약의 AUC가 29.3% 더 컸습니다. 청년과 노인 피험자 간에 노출량의 차이는 거의 신기능의 차이로 인한 것으로 보였습니다. 이 약의 임상연구에는 충분한 수의 65세 이상 피험자가 참여하지 않아서, 청년 피험자와 다르게 반응하는 지향성 수 없습니다. 이 약은 상당량이나 신장으로 배설되므로, 이 약에 대한 유효한 반응의 위험성이 신기능 손상환자에게 더 클 수 있습니다. 고령 환자의 신기능은 더 감소될 것이기 때문에, 용량 설정에 주의를 기울여야 하며, 신기능을 관찰하는 것이 유익합니다.
- 5) 타사 : 이 약의 약동학적 특성은 성별 및 인종에 따라 유익하게 차이가 없습니다.

8. **신부전 환자에 대한 투여** : 혈액투석이나 복막투석(CAPD)으로 신부전을 관리하는 환자를 포함하여, 어느 정도의 신부전이 있는 환자(만성 B형 간염에 감염되었지만)에 대해 1 mg를 단회 투여 후 이 약의 약동학에 대해 연구하였습니다. 결과는 다음 표에 같습니다. 혈액투석이나 CAPD환자를 비롯하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이하인 환자에 대해서는 용량의 조정이 권장됩니다.

신부전의 정도에 따른 피험자의 엔테카비르 약동학적 변수

	신기능군					CAPD관리 중 신기능(n=4)
	크레아티닌 청소율 기저값(mL/min)	정상 (>80 (n=6))	경미 (>50-≤80 (n=6))	중등도 30-50 (n=6))	중증 (<30 (n=3))	혈액투석 관리 중 신기능(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(0-7) (ng · hr/mL) (CV)	27,9 (25,2)	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/(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 CLr = 신정소율 CLT/r = 평행한 경우 소실율

혈액투석 2시간 전에 이 약 1mg를 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 중등도 또는 중증의 상간 간부전(Child-Pugh Class B or C)에 대해 1 mg 용량을 단회 투여한 후 이 약의 약동학을 연구하였습니다. 이 약의 약동학은 간부전 환자와 건강한 대조 피험자 간에 유사하였으며, 따라서 간부전 환자에서 이 약의 용량은 조절할 필요가 없습니다. 간부전 소아 : 환자에서의 약동학은 연구된 바가 없습니다. 간식 수여자들 : 만성 HBV 감염의 합병증으로 인해 간식을 받은 65명의 피험자들에서 이 약의 안전성과 유효성을 단일군, 공개 연구로 평가하였습니다. 간식 시점에 HBV DNA가 172 IU/mL (약 1000 copies/mL) 미만인 피험자들은 B형 간염 면역 글로불린(hepatitis B immune globulin)을 포함한 환자들(이식 후 요법과 더불어 이 약 1mg 1일 1회로 치료받았습니다. 시험군의 82%가 남성이고, 39%가 코카시안 인종이었고, 37%가 아시아인이었고, 평균 연령은 49 세였으며, 피험자의 88%가 이식 시점에 HBeAg-음성이었습니다. 65명 피험자 중 4명이 이 약물 4주 이후로 투여받았으므로 평가가 허가되었습니다(2명 사망, 1명 제1식(transplantation), 1명 임상시험계에서 위반). 이 약물 4주 이상 투여받은 61명 피험자들 중 60명 피험자에서 B형 간염 면역 글로불린 이식 후 요법(hepatitis B immune globulin post-transplant)을 받았습니. 53명 피험자 중 65명(중 82%)이 연구를 완료하였고, 이식 후 72주 치료 후에도 HBV DNA를 측정하였습니다. 모든 53명 피험자들이 HBV DNA 수치가 <60 IU/mL (약 300 copies/mL)이었습니다. 피험자들 중 89%가 72주 치료 평가가 가능한 HBV DNA 데이터가 없었고, 이들 중 3%는 연구를 완료하기 전에 사망되었습니다. 이 약을 투여받은 중에 (B형 간염 면역 글로불린과 함께 투여) HBV DNA 값이 50 IU/mL 이상인 피험자는 없었습니다. 평가 가능한 모든 61명 피험자들은 이식 후 HBeAg (HBeAg post-transplant)가 소실되었습니다. 이들 중 2명 피험자들은 HBV 바이러스 혈청(viremia)의 재발 가능성이 높은 HBeAg 배양을 경험하였습니다. 이 약을 B형 간염 면역 글로불린 단독 요법과 비교하여, B형 간염 면역 글로불린에 이 약을 추가한 요법이 이식 후 HBV DNA가 측정 가능한 피험자들의 비율을 감소시키지 는지 여부를 평가하도록 계획되지 않았습니다. 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같은 면역 억제제를 투여받은 환자들 있거나, 투여받지 않은 간식 수여자들에게 이 약 요법이 필요한 것으로 판단되면, 이 약 치료 시작 전과 치료 기간 중에 주의하여 모니터링하여야 합니다.

10. **과량투여시의 처치** : 환자에서 이 약 과량투여 경험은 제한적입니다. 40mg까지 단회투여 또는 14일 동안 20 mg/day까지 반복투여한 건강한 피험자에서 이상 반응의 중개에 있어 알려진 이상 반응은 없었습니다. 과량으로 투여되었을 경우, 독성의발현에 대해 환자를 관찰해야 하며 필요시 표준 지지요법을 실시해야 합니다. 이 약 1mg를 단회투여 후, 4시간 동안 혈액투석으로 투여량의 약 13%가 제거되었습니다.

11. 기타 : 비임상적 안전성

- 1) 발달성 : 마우스와 랫드에서 사람에서 최대 추정 용량 1mg/day에서 관찰되는 노출은 약 42배(마우스의 35배 (펫트의)보다)에 대해서 엔테카비르의 장기 경구 발암원성 시험이 시행되었습니다. 마우스와 랫드 실험에서, 엔테카비르는 발암성 결과에서 양성으로 나타났습니다. 마우스에서 사람에서 노출되는 양의 3~40 배보다 수컷과 암컷에서 배 선종이 증가되었습니다. 사람에게 노출되는 양의 40 배의 노출에서 수컷과 암컷 마우스 모두에서 폐암이 증가되었습니다. 폐 선종과 폐암을 통한 것은 사람에게서 노출된 양의 3배에서는 수컷 마우스에서 증가되었으, 40배의 암컷에서 암컷 마우스에서 증가되었습니다. 폐에서 종양 발생은 폐 세포의 종식이 선행되었는데, 이는 엔테카비르를 투여 받은 랫드, 개, 쥐는 원문에서 관찰되지 않았으며, 이는 마우스에서 관찰된 폐종양은 종 통이어서라는 결론을 뒷받침합니다. 간세포종 간암이 수컷에서 증가되었습니다. 간 선종과 간 종양을 포함한 숫자 또한 사람에게서 노출되는 양의 42배의 노출에서 증가되었습니다. 암컷 마우스에서 월간 종양빈도와 자궁의 월간 종양과 비정형의 월관육종은 사람에게서 노출과 40배 노출에서 증가되었습니다. 암컷에서 간세포종 선종은 사람에게서 노출된 양의 24배의 노출에서 암컷에서 증가되었으며, 선종과 종양의 통합 빈도 또한 사람에게서 노출된 양의 24배의 노출에서 암컷에서 증가되었습니다. 뇌신경종이 사람에게서 35배와 24배의 노출에서 수컷과 암컷 모두에서 유도되었 습니다. 피부 섬유종이 사람에게서 노출된 양의 4배의 노출에서 암컷에서 유도되었습니다. 설치류에서 발암성 실험에 사람에게서 얼마나 예측적일 수 있는가에 대해서는 알려져 있지 않습니다.
- 2) 변이원성, 수태능 손상 및 치기형성 : 엔테카비르는 사람 임파구 배양에 대해 염색체 이상을 나타냈습니다. 대사활성의 유 · 무에 활성형인 *S. typhimurium*과 *E. coli* 균주를 사용한 Ames 미생물 변이원성시험, 포유세포 유전자독성 시험, 시리안 햄스터 배아세포에 대한 변형시험에서 엔테카비르는 변이원성을 보이지 않았습니다. 랫드와 토끼에 대해서는 또한 경구 소핵시험과 경구 DNA포기 시험에서 음성을 나타냈습니다. 생식독성시험에서, 수컷 및 암컷동물에서 사람에게서 추천되는 최고 용량인 1mg/kg(약 60배) 이상의 전신적-노출량인 30mg/kg 용량까지 3주를 투여한 동물에서 수태능 이상을 보이는 증가는 없었습니다. 설치류와 개를 사용한 독성 시험에서 사람에게서 투여된 용량의 35배 또는 그 이상의 용량에서 수정장애의 퇴화가 관찰되었습니다. 쥐종이 연구에서 고환의 변형을 나타내지 않았습니다. 랫드와 토끼에 대하여 생식독성 시험이 실시되었습니다. 사람에게 최고 권장 용량인 1 mg/day 및 28배(랫드)와 212배(토끼)의 용량을 임신 중인 동물에게 경구 투여했을 때 배태독성이나 모태독성은 나타나지 않았습니다. 랫드에서는 사람 투여량의 3,100배로 노출했을 때 모태독성, 배태독성 독성(출수), 태아 체중, 고리 및 척추 기형, 골화 감소(척추, 보정배분절, 지골) 및 여분의 오목와 갈비뼈가 관찰되었습니다. 토끼에서는 사람 투여량의 883배로 노출했을 때 배-태독성 독성(출수), 골화 감소(출골) 및 13번째 갈비뼈 발생을 증가가 관찰되었습니다. 9주대 수컷유기시험에서는 엔테카비르를 배태에게 경구 투여하여 사람 투여량의 94배-초과하여 노출했을 때 출산지에서 이상반응을 보이지 않았습니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의를 기울입니다.
- 2) 정제 : 밀폐용기, 실온(15~30도) 보관, 지장을 유발할 우려의 포장조건에 상자 안에 보관
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣은 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 합니다.

저장방법 : 밀폐용기, 15~30도 보관 **포장단위** : 30정

- 이 제품은 공정거래위원회 고시 소비자 분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상을 받을 수 있습니다.
- 이 설명서는 2015년 7월 9일자로 작성되었으며 이후로 변경된 내용은 홈페이지(www.ildong.com)에서 확인할 수 있습니다.

일동제약주식회사

본사 : 서울특별시 서초구 바우뫼로27길 2

공장 : 경기도 안성시 옌로 25

지사/상장담당 : (전화)080-022-1010(수신자부담)