



② 임상적 저항성 :

뉴클레오사이드 투여 경험치 없는(Nucleoside-naïve) 피험자 : 뉴클레오사이드 투여경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험(A1463022, A1463027 및 rollover 시험 A1463901)에서 96주까지 이 약을 투여 받은 562명의 피험자로부터의 평가 가능한 검체에 ③300copies/mL 혈청HBV DNA 유전자 발현 평가를 실시하였습니다. 96주까지, 2명(2/562 = 1%)의 피험자에서 rtS202G rtM204V 및 rtL180M 치환과 함께 rtS202G 아미노산 치환 발생의 증거가 발견되었으며, 이 중 1명은 바이러스 돌파현상(virologic rebound, 최저치에서 ≥1log10 이상 증가)을 경험하였습니다. 또한, rtT184, rtS202 또는 rtM250 치환이 있는 상태에서 엔테카비어에 대한 표현형 감수성을 감소시키는, rtM204I/V와 rtL180M, rtL80I, 또는 rtV173L 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(96주차)에서 HBV DNA 수치가 300copies/mL 이하를 나타냈습니다.

96주까지 임상시험에서 정의된 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 제안하였습니다. HBeAg-양성의 완전 반응은 < 0.7MEq/mL(약 7 x 10<sup>3</sup>copies/mL) 혈청 HBV DNA 이면서 HBeAg가 소실된 상태이고, HBeAg-음성은 < 0.7MEq/mL HBV DNA에 ALT가 정상상인 상태입니다. 환자들은 추가적으로 144주까지 엔테카비어 1mg을 1일 1회 투여받았습니다. 이들 282명의 환자들 중에서 141명의 HBeAg-양성 환자들과 8명의 HBeAg-음성 환자들에 장기간의 추적 rollover 연구에 참여하였고 엔테카비어에 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)까지 300copies/mL 이하의 혈청 HBV DNA값을 보였습니다. 각각의 대조군 분리주들로부터 유전자형 평가가 가능한 분리주들을 비교하였을때 엔테카비어 내성과 관련된 새로운 치환들은 발견되지 않았습니다. 48, 96, 144, 192, 그리고 240주째에 rtT184, rtS202 또는 rtM250 엔테카비어 내성 관련 치환들(rtM204와 rtL180M 치환이 있는 상태에서)의 누적 발현 가능성은 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였습니다.

라미부딘-내성 피험자 :

라미부딘-내성 HBV 시험들에서(A1463026, A1463014, A1463015, 및 rollover 시험 A1463901) 96주까지 이 약을 투여 받은 190명의 피험자로부터의 평가 가능한 검체에 대한 유전자형 평가가 수행되었습니다. 96주까지, 피험자 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 ≥1log10 이상 증가), 이 중 4명은 (300copies/mL로 억제되지 않았거나, 이러한 4명의 피험자들에서의 HBV는 기저상태에서 엔테카비어에 내성 치환을 보였으며 이후 엔테카비어 투여를 변경하였습니다. 22명의 피험자 외에, 3명의 피험자가 rtM204I/V와 rtL180M, rtL80V, 또는 rtV173L/M의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험하였습니다. 내성 치환의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자로부터의 분리주들(내성=19), 대조군으로부터의 엔테카비어 EC<sub>50</sub>의 중앙 배수 변화(fold-change)값은 기저상태에서 19배 및 바이러스 돌파현상에서 106배였습니다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들은 투여 종료(96주차)시에 40%(31/77)가 300copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였습니다.

96주까지 이 임상시험에서 정의한 완전 반응을 보이지 못한 라미부딘-내성 환자들(n=157)에게 엔테카비어 치료를 계속할 수 있게 제안되었습니다. 환자들은 144주째까지 엔테카비어 1mg을 1일 1회 투여받았습니다. 이들 환자들 중에서 80% 환자들은 장기간 추적 연구에 참여하였고 엔테카비어에 대한 내성이 평가되었습니다. 144주, 192주, 240주(투여 종료 포함)까지 34%(27/80), 35%(28/80), 그리고 36%(29/80)가 각각 300copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였습니다.

48, 96, 144, 192, 240주째에 rtT184, rtS202 또는 rtM250 엔테카비어 내성관련 치환들 (rtM204I/V (rtL180M이 같이 있거나 없는) 치환이 있는 상태에서의) 누적 발현가능성은 각각 6.2%, 15%, 36.3%, 46.6%, 51.5%를 보였습니다. 6명 환자들의 HBV는 엔테카비어 치료 중에 rtA181C/G/S/T 아미노산 치환을 나타냈습니다. 그리고 이들 중 4명은 rtT184, rtS202 또는 rtM250에서 엔테카비어 내성관련 치환들을 나타냈고 1명은 기저치에서 rtT184S 치환을 나타냈습니다. 기저치에서 rtA181 치환을 나타낸 HBV를 가진 7명의 환자들을 중에서도 2명은 기저치에서 rtT184, rtS202 또는 rtM250 치환을 나타냈고 다른 2명 엔테카비어 치료 중에 이들 치환을 나타냈습니다.

4) 약동학적 특성

- ① 흡수 : 건강한 피험자에서 엔테카비어는 신속하게 흡수되어 0.5~1.5시간에 최대 혈장농도에 도달하였습니다. 6~10일간 1일 1회 투여한 후 약 2배의 농도를 보이며 정상상태에 도달하였습니다. 표준 고지방식이나 경장식과 함께 엔테카비어 0.5mg을 경구투여 한 결과, 약간의 흡수 지연, C<sub>max</sub>의 감소(44~46%), AUC의 감소(18~20%)를 보였습니다.
- ② 분포 : 엔테카비어의 추정 분포용량은 전신 수분량을 초과하였으며, 이는 조직으로의 침투성이 우수하다는 것을 의미합니다. in vitro에서 사람의 혈청 단백질에 대한 단백질결합은 약 13%였습니다.
- ③ 대사 및 배설 : 엔테카비어는 CYP450 효소계의 기질이나 저해제, 유도제가 아닙니다. 최고 농도에 도달한 후, 엔테카비어의 혈장농도는 최종 배설 반감기가 약 128~149시간으로 bi-exponential하게 감소하였습니다. 관찰된 약물 제거율은 1일 1회 투여에서 2배로, 약 24시간의 유효 누적반감기를 의미하였습니다. 엔테카비어는 주로 신장으로 배설되며, 신장기능은 용량과 무관하게 360~471mL/min으로 사구체여과 및 총체여과된 분비 과정을 거칩니다.

- 5) 만성 B형 간염 감염 환자에서 이 약의 적정 치료기간 및 치료와 간경변 및 간세포암양과 같은 결과군의 상관관계는 알려져 있지 않습니다.
- 6) 간식식 수여자에서 이 약의 안전성과 유효성은 알려져 있지 않습니다.

6. 상호작용

- 1) 약은 신장으로 주로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관분비에 경쟁적인 약물과의 병용 투여는 이들 약물의 혈청 농도를 상승시킬 수 있습니다. 라미부딘, 아레보비르 디포스 및 푸마르산 테노포비르 디소프탈레이트 병용에서 유의한 약물 상호작용을 초래하지 않았습니다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 병용투여에 대한 영향을 평가하지는 않았습니다. 엔테카비어를 이들 약물과 병용 투여할 때에는 이상반응에 대해 환자들을 면밀히 관찰해야 합니다.
- 2) In vitro 및 in vivo연구가 이 약의 대사를 평가하였습니다. 이 약은 시토chrome P450효소의 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. 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 CYP450시스템에 의해 대사되거나, 이를 저해 또는 유도는 약물들의 병용에 영향을 받지 않을 것입니다. 이와 같이, 기지의 CYP 기질의 약동학적 특성은 이 약의 병용에 영향을 받지 않을 것입니다.
- 3) 안정용량의 싸이클로스포린A(n=5)나 타크롤리무스(n=4) 치료를 받고 있는 HBV-감염된 간식식 수여자에서 있어서 소규모의 예비연구에서, 이 약의 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 피험자에 대한 노출량의 약 2배였습니다. 이 약과 싸이클로스포린A나 타크롤리무스의 약동학적 상호작용 가능성에 대해서는 구체적인 평가되지 않았습니다. 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 받았거나 투여 중인 간식식 수여자에게 이 약을 투여하기 전이나 투여 후에는 신기능을 주의하여 관찰해야 합니다.

7. 임부 및 수유부, 소아 및 청년, 노인환자 등에 대한 투여

- 1) 임부(Pregnancy Category C) 임부부에 대한 적절하게 잘 진행된 연구는 없었습니다. 이 약은 임신 중에는 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 합니다. 임신부에 대한 연구와 모체로부터 유아에게 HBV의 전염에 대한 이 약의 영향에 대한 데이터는 없습니다. 따라서, 신생아의 HBV 감염을 방지하기 위해 적절하게 조정해야 합니다.
- 2) 수유부 이 약이 사람의 유즙으로 분비되는지는 알려져 있지 않습니다. 하지만, 이 약의 구성분은 젖트의 유즙으로 분비됩니다. 많은 의약품들이 사람의 유즙으로 분비가 되고 수유 중인 유아에서 이 약의 잠재적인 심각한 부작용 때문에, 수유부의 B형간염 치료 중단과 수유의 이익 등의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약의 투약을 중단하여야 합니다.
- 3) 소아 16세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다.
- 4) 고령자 건강한 청년 및 노인 지원자에게 1mg을 단회 경구투여한 후 이 약의 약동학적 특성에 대한 영향을 평가하였습니다. 청년 피험자에 비해 노인 피험자에서 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 반응하는지 확인할 수 없습니다. 이 약은 상당량에 신장으로 배설되므로, 이 약에 대한 유독한 반응의 위험성이 신기능 손상환자에서 더 클 수 있습니다. 고령 환자의 신기능은 더 감소될 것이기 때문에, 용량 선정에 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 감염되지 않은)에 대해 1mg을 단회 투여 후 이 약의 약동학에 대해 연구하였습니다. 결과는 다음 표와 같습니다. 혈액투석이나 CAPD환자를 비롯하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에 대해서는 용량의 조절이 권장됩니다. 신부전의 정도에 따른 피험자의 엔테카비어 약동학적 변수

|                                | 신기능군          |                  |                 |              | 혈액투석 관리 중증 신기능 <sup>a</sup> (n=6) | CAPD관리 중증 신기능 (n=4) |
|--------------------------------|---------------|------------------|-----------------|--------------|-----------------------------------|---------------------|
|                                | 정상 >80 (n=6)  | 경미 >50~≤80 (n=6) | 중등도 30~50 (n=6) | 중증 <30 (n=6) |                                   |                     |
| C <sub>max</sub> (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

CLR = 신장속도를 CLT/F = 명백한 경우 소실률

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 중등도 또는 중증의 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 피험자 간에 유사하였으며, 따라서 간부전 환자에서 이 약의 용량은 조절할 필요가 없습니다. 간식식 수여자에서 있어서 이 약의 안전성과 유효성은 알려져 있지 않습니다.

10. 과량투여시의 처치

환자에서 이 약 과량투여 경험은 제한적입니다. 40mg까지 단회투여 또는 14일 동안 20mg/day까지 반복투여한 건강한 피험자에서 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 랫트에서 사람에게 최대 추천 용량 1mg/day에서 관찰되는 노출의 약 42배(마우스)와 35배(랫트)의 노출에 대해서 엔테카비어의 장기 경구 발암원성 실험이 시행되었습니다. 마우스의 랫트 실험에서, 엔테카비르는 발암성 결과에서 양성으로 나타났습니다. 마우스에서 사람에서 노출되는 양의 3~40배에서 수컷과 암컷에서 폐 선종이 증가되었습니다. 사람에서 노출되는 양의 40배의 노출에서 수컷과 암컷 마우스 모두에서 폐암이 증가되었습니다. 폐 선종과 폐암을 통한 것은 사람에서의 노출된 양의 3배에서는 수컷 마우스에서 증가되었으며, 40배의 양에서는 암컷 마우스에서 증가되었습니다. 폐에서 종양 발생은 폐 세포의 증식이 진행되었는데, 이는 엔테카비르를 투여 받은 랫트, 개, 또는 원숭이에서 관찰되지 않았으며, 이는 마우스에서 관찰된 폐종양은 종 특이적이라는 결론을 뒷받침합니다. 간세포성 간암이 수컷에서 증가되었으며, 간 선종과 간 종양을 포함한 숫자 또한 사람에서 노출되는 양의 42배의 노출에서 증가되었습니다. 암컷 마우스에서 혈관 종양(난소와 간장의 혈관 종양과 비장의 혈관종양)은 사람에서의 노출의 40배 노출에서 증가되었습니다. 랫트에서 간세포성 선종은 사람에서 노출된 양의 24배의 노출에서 암컷에서 증가되었으며, 선종과 종양의 통합 빈도 또한 사람에서 노출된 양의 24배의 노출에서 암컷에서 증가됩니다. 뇌신경 교종이 사람에서 35배와 24배의 노출에서 수컷과 암컷 모두에서 유도되었습니다. 폐부 섬유종이 사람에서 노출된 양의 4배의 노출에서 암컷에서 유도되었습니다. 설치류의 발암성 실험에 사람에서 얼마나 예측적일 수 있는가에 대해서는 알려져 있지 않습니다.

2) 변이원성, 수태능 손상 및 최기형성

엔테카비어는 사람 임파구 배양에 대해 염색체 이상을 나타냈습니다. 대사활성의 유·무에 상관없이 S. typhimurium과 E. coli 균주를 사용한 Ames 미생물 변이원성시험, 포유세포 유전자변이 시험, 리리안 헬스터 배세포에 대한 변형시험에서 엔테카비어는 변이원성을 보이지 않았습니다. 엔테카비어는 랫트에서 또한 경구 소핵시험과 경구DNA복구 시험에서 음성을 나타냈습니다. 생식 독성시험에서, 수컷 및 암컷 랫트에서 사람에서 추천되는 최고용량인 1mg/kg의 90배 이상의 전신적 노출량인 30mg/kg 용량까지 4주를 투여한 동물에서 수태능 이상을 보이는 증거는 없었습니다. 설치류와 개를 사용한 독성시험들에서 사람에서 투여된 용량의 35배 또는 그 이상의 용량에서 수정 세관의 퇴화가 관찰되었습니다. 원숭이 연구에서 고환의 변화를 나타내지 않았습니다. 랫트와 토끼에 대하여 생식독성 시험이 실시되었습니다. 사람에서 최고 권장 용량인 1mg/day의 약 28배(랫트)와 212배(토끼)의 용량을 임신 중인 동물에게 경구 투여했을 때 배자독성이나 모체독성은 나타나지 않았습니다. 랫트에서는 사람 투여량의 3,100배로 노출했을 때 모체독성, 배-태자 독성(흡수), 태자 저체중, 꼬리 및 척추 기형, 골화 감소(척추, 복장뼈분절, 지골) 및 여분의 요추와 갈비뼈가 관찰되었습니다. 토끼에서는 사람 투여량의 883배로 노출했을 때 배-태자 독성(흡수), 골화 감소(설골) 및 13번째 갈비뼈 발생을 증가가 관찰되었습니다. 주산-수유기시험에서는 엔테카비어를 랫트에게 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(15~30℃) 보관, 구강붕괴형 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사과의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 합니다.

**[주의]**

1) 개봉 후에는 타 제품과의 혼입 및 혼용이 되지 않도록 주의하십시오.

2) 제품 개봉시 또는 취급시 포자계(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

**[저장방법]**

기밀용기에 넣어 실온(1~30℃)에 보관하십시오.

**[포장방법]**

10, 30정

구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 사용하지 마시고 구입하신 곳에서 교환하십시오.

약은 어린이의 손이 닿지 않게 보관해야 합니다.

KGMP(우수약물 제조 및 품질관리기준)적격업소 제품

®=등록상표

101



종근당

본사 : 서울특별시 서대문구 중정로 8 (충정로3가)  
공정 : 충남 천안시 서북구 성거읍 망항로 797-48  
소비자상담실 : 080-6776-080(수신자부담)

이 첨부문서 작성일자(2015. 3. 30)이후 변경된 내용은 종근당 인터넷 홈페이지(www.ckdpharm.com)나 소비자 상담전화(080-6776-080)를 통해 확인할 수 있습니다.