

엔타이정 0.5밀리그램 (엔테카비르)

■ 성분 및 용량 : 1정 중

엔테카비르(염기) 0.53mg
(엔테카비르무수물로서 0.5mg)
첨가제(동물유래) : 유당수화물의 우유

■ 성상 : 흰색·회백색의 삼각형 모양의 필름코팅정

■ 효능·효과 :

활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아마노전이효소(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 0.5mg을 경구투여합니다.
- 라미부딘 저항성 환자, 즉, 라미부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적 증식을 경험하였거나, 라미부딘 저항성 변이가 있는 16세 이상의 환자 : 1일1회 공복시 엔테카비르로서 1mg
- 신부전 환자 : 신부전 환자에서는 크레아티닌 청소율이 감소함에 따라 이 약의 경구 소용량은 감소합니다. 혈액투사이나 복막투사(CAPD)를 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에서는 다음과 같이 용량을 조절합니다.

크레아티닌 청소율(mL/min)	엔테카비르 용량	라미부딘 저항성 환자에서의 용량
≥ 50	1일1회 0.5 mg	1일1회 1 mg
30 ~ <50	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 7일마다 0.5 mg	1일1회 0.1 mg* 또는 7일마다 1 mg

a : 0.5mg보다 적은 용량은 시험제 사용이 권장됩니다.
b : 혈액투석 일에 투여한다면, 혈액투석 과정 후에 이 약을 투여합니다.
(신부전 환자에서의 약동학적 특성 : 사용상의 주의사항 중 '8. 신부전환자에 대한 투여 참조')

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 뉴클레오시드 유사체 다독작용 또는 엔테카비르를 포함한 핵로티로바이러스제와 병용했을 때, 치명적인 경우를 포함하여, 유산증 및 저칼슘혈증은 종종 간접적으로 보고되었습니다. 이들 대부분은 여섯에서 팔개월간 요법을 중단한 환자에서 B형 간염의 중증 급성악화가 보고되었습니다. 간 질환에 대한 알려진 위험인자 등을 가진 환자에게 뉴클레오시드 유사제를 투여할 때에는 각별한 주의가 요구됩니다. 하지만, 알려진 위험인자를 가지고 있지 않은 환자에서도 보고된 사례가 있습니다.
- 2) 유산증이 보고되었으며, 종종 간에서 기능장애, 다른 심각한 의학적 상태(medical condition) 또는 약물독성과 관련될 수 있습니다. 간대사기능장애를 가진 환자의 경우 유산증 위험성이 더 높을 수 있습니다.
- 3) 이 약을 사용한 치료는 유산증이나 명백한 간독성(트랜스아미나제 수치 상승)은 간경증과 지방간을 포함하여 임상적 발견된 임상적 징후가 나타나면 일시 중지되어야 합니다.
- 4) 이 약을 비롯한 항B형간염 요법을 중단한 환자에서 B형 간염의 중증 급성악화가 보고되었습니다. 항B형간염 요법을 중단한 환자에서는 적어도 수개월간 임상 및 임상검사상 감시능을 면밀히 하게 추적 관찰해야 합니다. 적절한 경우, 항B형간염 요법을 재시할 수 있습니다.
- 5) 이 약은 효과적인 HIV(인체면역결핍바이러스)치료를 받고 있지 않은 HIV와 HBV에 함께 감염된 환자를 대상으로 평가되지 않았습니다. HIV에 감염되었지만 아직 치료받지 않은 환자에게 만성 B형 간염의 치료로 이 약이 사용된다면 HIV 뉴클레오시드 억제제에 대한 저항성을 나타낼 수 있음이 제한된 임상 시험 경험에서 나타났습니다. 그러므로 고형 핵로티로바이러스 치료법(HAART)으로 함께 치료받고 있지 않은 HIV/HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사용한 치료 권장되지 않습니다. 이 약을 사용한 전에 환자들은 HIV 현재 테스트가 필요합니다. 이 약은 HIV 감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않습니다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오

- 1) 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 이 약을 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 투여하십시오

- 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 저하 환자에서 이 약의 요법을 재시하기 전 및 치료 중 신기능을 주의하여 평가해야 합니다.

4. 이상반응

- 1) 성인에서의 임상적 이상반응
전체 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 A463-022 및 A463-027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 69 주이고 라미부딘 치료 환자에 대해 63주였으며, A4 63026과 A463014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 73주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 51주였습니다. 이들 연구에서 이 약과 라미부딘의 안전성은 유사하였습니다.
- 2) 이 약 치료환자에서 있어서 최소한 이 약과 관련이 있는 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증, 오심이었습니. 라미부딘 치료환자에서 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증이었습니. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상검사치 이상으로 중단한 환자는 이 약에서 1%인데 비해, 라미부딘에서 4%였습니다.
- 3) 이 약과 라미부딘을 비교한 4개의 임상연구에서 치료 중 발생한 중증도~중증 및 적어도 치료와 관련이 있을 것으로 생각되는 임상적 이상반응을 아래 표에 나타냈습니다.

표 1. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 중증도~중증(Grade 2~4)의 임상적 이상반응*

분류/이상반응	뉴클레오시드 대체제 치료를 받은 경험 없음		라미부딘 저항성*	
	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)*	15%	18%	22%	23%
위장관계				
설사	<1%	<1%	1%	0
소화불량	<1%	<1%	1%	0
오심	<1%	<1%	<1%	2%
구토	<1%	<1%	<1%	0
전신				
피로	2%	2%	3%	3%
두통	1%	2%	4%	1%
신경계				
어지러움	<1%	<1%	0	1%
졸음	<1%	<1%	0	0
정신신경계				
불면증	<1%	<1%	0	0

- a 치료약제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함
- b 임상연구 A4 63-022 및 A463-027
- c 임상연구 A4 63-026 및 라미부딘 치료환자에 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 A463-014 의 이 약 1mg과 라미부딘 치료 arm을 포함
- d 임상검사치 이상
- e 이 약과 라미부딘을 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

검사	뉴클레오시드 대체제 치료를 받은 경험 없음		라미부딘 저항성*	
	이 약 0.5mg n=679	라미부딘 100mg n=666	이 약 1mg n=183	라미부딘 100mg n=190

중증도~중증의 임상검사치 이상 (Grade 3~4)*	36%	36%	37%	49%
ALT > 10 x ULN 및 > 2 x 기준치	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, 혈당 > 250 mg/dL	2%	1%	3%	1%
당뇨*	4%	3%	4%	6%
혈소	9%	10%	9%	6%
혈소판 < 50,000/mm ³	<1%	<1%	<1%	<1%

- a 알부민(모든 치료군 < 2.5g/dL), 확인된 크레아티닌 증가 ≥ 0.5mg/dL, ALT > 10 x ULN 및 > 2 x 기준치를 제외하고, 모든 변수에 대해 기준치에서 Grade 3 또는 Grade 4 로 악화된 치료군 없음
- b 임상연구 A463-022 및 A463-027
- c A463-026 시험 및 라미부딘 투여 중 바이러스혈종의 재발을 경험한 환자에서 52주까지 세 가지 용량 및 이 약 (0.1, 0.5 및 1mg) 1회와 지속적 또는 라미부딘 100mg을 1일 1회로 투여하는 제 2상, 다국가, 무작위배정, 이중맹검 시험인 A463-014 시험의 이 약 1mg과 라미부딘 투여군을 포함
- d 혈액학 검사, 일반적 화학검사, 신장 및 간기능 검사, 혈청효소 및 뇨검사 포함
- e Grade 3 = 3+, large, > 500 mg/dL; Grade 4 = 4+, 현저, 중증
- f Grade 3 = 3+, large; Grade 4 = > 4+, 현저, 중증, 혈소 없음
- g ULN = upper limit of normal(정상 상한치)
- h 이들 연구에서, 이 약 치료 환자 중, 치료 중 정상상한치(ULN)의 10배 이상과 기준치보다 2배 이상의 ALT 상승은 전반적으로 치료를 계속하여 소실되었습니다. 이들 대부분의 약화는 ALT 상승에 선행하거나 또는 동시에 > 2log10/mL의 바이러스 농도감소와 관련이 있었습니다. 치료종에는 주기적인 간기능 검사가 권장됩니다.
- i 치료 중단 후 간염의 악화

2) 간염의 악화는 ALT 약화는 ALT가 정상상한치의 10배 초과 및 피험자의 대조값(기준치)의 최소값 또는 투여 종료 시 최종 측정값의 2배 초과로 정의됩니다. 투여를 중단한 모든 피험자에 대하여(이유와 상관없이), 다음 표에 각 시험에서 치료종단 후 ALT가 약화된 피험자의 비율을 나타냅니다. 이러한 시험들에서, 피험자의 하위군에서 임상시험계획서에 정의된 투여에 대한 반응을 본인 경우에 52주 또는 이후의 투여 중단이 허용되었습니다. 이 약을 치료반응에 상관없이 중단한 경우에도 치료종단 후 간기능 검사들이 더 높아질 수 있습니다.

표 3. 3개 임상연구에서 치료 종단 추적기간 동안 간염의 악화(A4 63-022, A4 63-027, A4 63-026)

	ALT 상승 > 10 x ULN 및 > 2 x 대조값인 피험자*	
	이 약	라미부딘
뉴클레오시드 대체제 치료를 받은 경험이 없음		
HBeAg-양성	4/14(29%)	13/14(93%)
HBeAg-음성	24/30(80%)	30/27(111%)
라미부딘 저항성	6/52(12%)	0/16

a 대조값은 기준치상태의 최소값 또는 투여종료시의 최종 측정값입니다. 투여 종료까지의 중앙 시간은 이 약을 투여한 피험자에서는 23주였으며 라미부딘을 투여한 피험자에서는 10주였습니다.

4) HIV/HBV 동시감염

A463038 연구에 참여한 HIV/HBV 동시감염 피험자(n=51)에 대하여 24주 동안 수행한 맹검 치료에서 이 약 1mg의 안전성 프로파일은 위약군(n=17)의 안전성 프로파일과 유사하였습니다. 이는 비-HIV(인체면역결핍바이러스)감염 환자에서 나타난 안전성 프로파일과도 유사하였습니다 [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100].

5) 간기능 저하

공개 라벨 및, 간기능 후 수행한 연구 [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100].

6) 임상 시험에서 임상 시험 경험

임상 시험은 매우 다양한 조건 하에서 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 약동학 시험[A463026] 과 3상 임상시험[A463188])에 보고되었습니다. 이 임상시험은 이 약으로 중간 지속기간 24주 동안 치료 받은 173명의 HBeAg-양성 피험자에서의 경험을 반영합니다. 이 약으로 치료받은 소아 피험자에서 관찰된 이상 반응은 성인에서 이 약으로 수행한 임상시험에서 관찰된 이상반응과 일관성이 있었습니다. 소아 피험자의 1% 초과에서 보고된 약물 유해 반응은 복통, 발진, 및 미안 증후(poor palatability)(재투 및 이상), 오심, 설사, 구취를 포함하였습니다.

7) 사후 조사 결과

이 약의 사후 조사에서 보고된 이상반응들은 다음과 같습니다. 이들 이상반응들은 전체 코기를 알 수 없는 모진 상태에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 그 빈도를 확실하게 평가하거나 이 약 복용과의 인과관계를 확립하는 것은 가능하지 않습니다.

- ① 면역계 부작용 : 아나필락시스상 반응(Anaphylatoid reaction)
- ② 대사 및 영양장애 : 유당증
- ③ 간기능 장애 : 아마노전이효소 증가
- ④ 피부 및 피하조직 부작용 : 발진, 발진
- ⑤ 국내 사후 조사결과
국내에서 재조사 결과를 위하여 6년 동안 3,367명을 대상으로 실시한 사후조사 사용성적조사결과 이상 반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.5%(253/3,367명, 36건)로 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 유해사례 발현율은 1.60%(54/3,367명, 6건)로 피로가 0.30%(10/3,367명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음은 상복부통 0.24%(8/3,367명, 8건), 가슴소름 0.21%(7/3,367명, 7건), 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 증후 각 0.03%(1/3,367명, 2건), 문맥막 혈전 위험증, 복통, 위장관출혈, 담관염, 간기능 장애, 비정규적인, 폐혈증, 눈가쪽피부질환, 위궤양, 만성, 복통, 동맥 각 0.03%(1/3,367명, 1건)으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.58%(188/3,367명, 253건)로 가슴소름 0.65%(22/3,367명, 22건), 기침 0.62%(21/3,367명, 21건), 상복부통 0.30%(10/3,367명, 10건), 기침, 간신생물 각 0.24%(8/3,367명, 8건), 가려움증 0.21%(7/3,367명, 7건), 가슴소름 0.18%(6/3,367명, 6건), 발진, 복통, 허리통증 각 0.15%(5/3,367명, 5건), 복부불쾌감, 콧물 각 0.12%(4/3,367명, 4건) 등의 순으로 보고되었습니다.

5. 임상적 주의

- 1) 이 약으로의 치료는 HBV의 생식능력 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
① In vitro culture : 세포에 기초한 연구에서, 라미부딘 내성 균주에 대한 엔테카비르 표현형 감수성 8~30배 저하(reduction)가 발견되었습니다. 엔테카비르 내성 균주에서의 이 약의 저항(8배)에는 nT184, nS202, 또는 nM250 잔기에서의 추가적 변화와 함께, 또는 HBV 종합소 nS1169의 치환유무와 상관없이 이러한 치환들의 조합과 함께 nM204V 또는 nM240V와 nL180M, 아마노산 치환이 요구됩니다.
- ② 임상적 저항성
크레아티닌의 투여 경험에 있는 환자(nucleoside-naïve) 피험자 : 뉴클레오시드 투여경험이 없는 환자 대상으로 한 임상시험(A463022, A463027 및 rollover 시험 A463001)에서 96주까지 이 약을 투여 받은 562명의 피험자로부터 평가 가능한 검체에서 >300 copies/mL 발현 HBV DNA) 유전자형 평가를 실시하였습니다. 96주까지, 2명(2/562 = 0.4%)의 피험자에서 nS202G/M204V 및 nL180M 치환과 함께 nS202G 아마노산 치환 발현의 증가가 발견되었으며, 이 중 1명은 바이러스 돌파현상(virologic rebound, 최저치에서 >1log10 이상 증가)을 경험하였습니다. 또한, nT184, nS202 또는 nM250 치환이 없는 상태에서 엔테카비르에 대한 표현형 감수성을 감소시키는, nM204V와 nL180M, nL80I, 또는 nV173L 아마노산 치환 발현이 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자 3명(3/562 = 0.5%)에서의 HBV에서 발견되었습니다. 4, 8주 이상 치료를 지속한 환자들 중 75%(202/269)가 마지막 투여시점(96주까지)에

서 HBV DNA 수치가 300 copies/mL 이하를 나타냈습니다.
96주까지 임상시험에서 정의된 완전 반응(complete response)을 달성하지 못한 HBeAg-양성 (n=243) 또는 HBeAg-음성(n=39) 치료 naïve 환자들에게는 rollover 시험에서 이 약물 사용 한 치료를 지속할 수 있게 제안되었습니다. HBeAg-양성의 완전 반응은 <0.7 MEq/mL(약 7.0 ×10³ copies/mL), 혈청 HBV DNA가 0.01 MEq/mL 이하로 감소된 상태이고, HBeAg-음성은 <0.7 MEq/mL HBV DNA가 0.01로 정상화된 상태입니다. 환자들은 추가적으로 144주까지 엔데카비르 1mg을 1일 1회 투여받았습니다. 이들 282명의 환자들 중에서 141명의 HBeAg-양성 환자 및 89명의 HBeAg-음성 환자에서 장기적인 추적 관찰 연구에 참여하였고 엔데카비르에 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 총 60회)까지 300 copies/mL 이하의 혈청 HBV DNA값을 보였습니다. 각각의 대조군 환자들로부터 유전자형 평가가 가능한 분리자들과 비교하였을 때 엔데카비르 내성과 관련된 새로운 치환들은 발견되지 않았습니다. 48, 96, 144, 192, 그리고 240주에 nt184, nt520 또는 nt250 엔데카비르 내성 관련 치환들(nt204와 nt180A 치환이 있는 상태)의 누락 발현 가능성은 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였습니다.

라미부딘-내성 환자:
라미부딘-내성 HBV 환자들에서(A163026, A163014, A163015, 및 rollover 시험 A163901) 96주까지 이 약을 투여 받은 190명의 환자들로부터의 평가 가능한 검체에 대한 유전자형 평가가 수행되었습니다. 96주까지, 피험자 22명(22/190=12%)에서의 HBV에서 nt204V/nt180V 이 있거나 있거나, nt80V, 또는 nt173L/nt180V 치환이 있는 상태에 nt520, nt184, 또는 nt250 (nt169변이가 있거나 없음) 내성 관련 아미노산 치환이 나타났으며, 이중 16명이 바이러스 DNA를 검출하여 4명의 피험자 >1log10 이상 증가, 이 중 4명은 3300 copies/mL로 억제되지 않았습니다. 이러한 환자에서 엔데카비르의 HBV는 기저 상태에서 엔데카비르 내성 치환을 보였으며 이후 엔데카비르 투여를 변경하였습니다. 22명의 환자 외에, 3명의 피험자가 nt204V/nt180M, nt80V, 또는 nt173L/nt180V의 발생과 함께 바이러스 DNA를 검출하였으나 내성 치환의 발생과 함께 바이러스 DNA를 검출한 환자들로부터의 분리자에 대해 (n=19), 대조군으로부터의 엔데카비르 EC₅₀의 평균 배수(fold-change)값은 기저 상태에서 19배 및 바이러스 DNA를 검출한 환자에서 106 배였습니다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들 중 48주 (96주까지)에 40%(31/77)가 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였습니다. 96주까지 이 임상시험에서 정의된 완전 반응을 보이지 못한 라미부딘-내성 환자들(n=157)에게는 엔데카비르 치료를 계속할 수 있게 제안되었습니다. 환자들은 144주째까지 엔데카비르 1mg을 1일 1회 투여받았습니다. 이들 환자들 중에서 80명 환자들은 장기적 추적 연구에 참여하였고 엔데카비르에 대한 내성이 평가되었습니다. 144주, 192주, 240주(투여 총 60회)까지 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 nt184, nt520 또는 nt250 엔데카비르 내성 관련 치환들(nt204V/nt180M)이 같이 있거나 없는 치환이 있는 상태에서의) 누적 발현 가능성은 각각 6.2%, 15%, 36.3%, 46.6%, 51.5%를 보였습니다. 6명 환자들의 HBV는 엔데카비르 치료 중에 nt181C/G/S/T 아미노산 치환을 나타냈습니다. 그리고 이들 중 4명은 nt184, nt520 또는 nt250에서 엔데카비르 내성 관련 치환을 나타냈고 1명은 기저 상태에서 nt184S 치환을 나타냈습니다. 기저치에서 nt181 치환을 나타낸 HBV를 가진 7명의 환자들 중에서 2명은 기저치에서 nt184, nt520 또는 nt250 치환을 나타냈고 다른 2명 엔데카비르 치료 중에 이 치환을 나타내지 않았습니다.

교차 내성:
HBV 유래 소스인 유사체들 간에 교차내성이 관찰되었습니다. 세포기반 분석에 의하면, 엔데카비르 또는 라미부딘과 델타부딘 저항성 nt204V/nt180M 치환을 가진 HBV에서 야생형 HBV (wild-type HBV)에 비교하여 HBV DNA 함량의 저해 정도가 8-30배 낮았습니다. nt180M, nt80V, 또는 nt173L 이 있거나 없는 nt204V/nt180M 치환들은 라미부딘과 델타부딘 저항성과 관련이 있으며, 엔데카비르에 대하여 표현형 민감도(phenotypic susceptibility)를 또한 감소시켰습니다. 야생형 HBV에 대한 엔데카비르 저항성 nt236T 또는 nt181V 치환이 encoding 된 재조합 HBV는 세포 배양 시험에서 엔데카비르에 대한 감소성이 있었습니다 (각각 0.3- 및 1.1-배 변화). 야생형 또는 야생형 관련 치환을 가진 HBV (HBV harboring adenofovir resistance associated substitutions)에 대한 엔데카비르의 효능은 임상 연구에서 정립되지 않았습니다. 엔데카비르 요법에 실패한 라미부딘 불응성 환자들에서 분리된 HBV는 야생형 바이러스에 비해 내성이 있었으나, 라미부딘은 저항성을 유지하였습니다.

4) 약동학적 특성

- ① 흡수: 건강한 피험자에서 엔데카비르는 신속하게 흡수되어 0.5-1.5시간에 최대 혈장농도에 도달하였습니다. 6-10일간 1일 1회 투여한 후 약제의 누적 정도가 예상대로 도달하였습니다. 표준 고지혈성이나 경장성 치환과 함께 엔데카비르 0.5mg을 경구투여 한 결과, 약간의 흡수 지연, C_{max}의 감소(44-46%), AUC의 감소(18-20%)를 보였습니다.
- ② 분포: 엔데카비르의 추적 분포용적은 전신 수분량을 초과하였으며, 이는 조직으로의 침투성이 부족하다는 것을 의미합니다. in vitro에서 사람의 혈장 단백질에 대한 단백질결합은 약 13%였습니다.
- ③ 대사 및 배설: 엔데카비르는 CYP450 효소계의 기질이나 억제제, 유도제가 아닙니다. 최고 농도에 도달한 후, 엔데카비르의 혈장 농도는 최고 배설 반감기 약 128-149시간으로 bi-exponential하게 감소하였습니다. 관찰된 약물 농도에서는 1일 1회 투여에서 2배로 약 24시간의 유혈 농도변화를 의미하였습니다. 엔데카비르는 주로 신장으로 배설되며, 신장 소실은 동량과 B형 간염 환자에서 약간의 정적 차이와 및 치료와 간경변 및 간세포염과 같은 결과의 상관관계는 알려져 있지 않습니다.

6) 상호작용

- ① 이 약은 신장 또는 주로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 농동적인 세포관변에 경쟁적인 약물의 병용 투여는 이들 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있습니다. 라미부딘, 아데포비어 디포스페이트 및 루미딘은 신기능을 감소시킬 수 있으므로 신기능을 감소시키는 약물과 병용 투여에 대한 임상 연구를 평가하지 않았습니다. 엔데카비르를 이들 약물과 병용 투여할 때에는 신기능에 대한 환자들을 면밀히 관찰해야 합니다.
- ② in vitro 및 in vivo 연구로 이 약의 대사를 평가하였습니다. 이 약은 시토크롬 P450 효소계의 기질이나 유도제, 저해제가 아닙니다. 사람에게 보다 이 10,000배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6, 2E1을 저해하지 않았습니다. 사람에게 관찰된 것보다 약 340배 더 높은 농도에서 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, 2B6를 유도하지 않았습니다. 이 약의 약동학적 특성은 CYP450 효소계에 의해 대사되거나, 이들 저해 또는 유도는 약물의 약동학에 영향을 받지 않았습니다. 이와 같이, 기지의 CYP 기질의 약동학적 특성은 이 약의 병용에 영향을 받지 않았습니다.
- ③ 안전성 연구에서 사이클로스포린(n=5)나 타크롤리무스(n=4) 치료를 받고 있는 HBV-감염된 간염 환자에서 소규모의 예비연구에서, 이 약의 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 간염 환자에 대한 노출량의 약 2배였습니다. 변화된 신장 기능이 이들 피험자들에서 엔데카비르의 노출을 증가시켰습니다. 이 약과 사이클로스포린이나 타크롤리무스의 약동학적 상호작용 가능성에 대해서는 구체적으로 평가되지 않았습니다. 사이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 받았거나 투여 중인 간염 환자에서 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 적절한 임상 시험은 이루어지지 않았습니다. 이 약은 임신 중에는 유약성이 대아에 대한 위험성을 상충하는 경우에만 사용해야 합니다. 임신부에 대한 연구와 모태로부터 유아에게 HBV의 전염에 대 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 주성분은 젖의 유즙으로 분비됩니다. 많은 의약품들이 사람의 유즙으로 분비되고 수유 중인 유아에서 이 약의 잠재적인 심각한 부작용을 때문에, 수유부의 B형간염 치료 중단과 수유의 일시적 또는 영구적 중단을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약의 투약을 중단해야 합니다.
- ③ 소아
이 약은 HBeAg-양성의 만성 HBV에 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 이 환자들을 대상으로 한 두 개의 임상시험에서 연구되었습니다. 뉴클레오타이드 저해제 치료 경험 없고 라미부딘 치료받은 적 없는 HBeAg-양성의 만성 HBV 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 피험자(약 0.015 mg/kg(체중 0.5 mg 1일 1회) 또는 0.03 mg/kg(체중 1 mg 1일 1회)로 4주 투여 받은 임상시험 A163026에서 이 약의 노출이 연구되었습니다. 무작위화된, 위약 대조 치료 시험인 임상시험 A163189에서 치료 경험 없는 소아 피험자에서 선택된 용량의 안전성과 유효성이 확인되었습니다(효능효과, 유효성, 4. 이상반응의) 이 소아 피험자에서 임상시험 경험 없음).

- ④ 이 약의 유효성과 안전성은 2세 미만의 환자에서는 확립되지 않았습니다. 이 연령 그룹에서는 HBV의 치료와 기의 요구되지 않으므로 이 연령 그룹에서 이 약의 사용은 연구되지 않았습니다.
- ⑤ 고령자
건강한 청년 및 노인 자원자에게 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 기의 신기능의 치료로 인한 것으로 보였습니다. 이 약의 임상연구에는 충분한 수의 65세 이상 피험자가 참여하지 않아서, 청년 피험자와 다르게 반응하지는 확인될 수 없습니다. 이 약은 신장기능이 신장으로 배설되므로, 이 약에 대한 유혈 반응의 위험성이 신기능이 손상된 환자에서 더 높을 수 있습니다. 고령 환자의 신기능은 더 감소될 것이기 때문에, 유혈 반응에 주의를 기울여야 하며, 신기능을 관찰하는 것이 유용합니다.
- ⑥ 기타: 이 약의 약동학적 특성은 성별 및 인종에 따라 유의하게 차이가 없습니다.

8) 신부전 환자에 대한 투여

이 약은 신부전 환자(CKD)에 대한 임상시험(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 50 mL/min 미만인 환자들에 대해서는 용량의 조절이 권장됩니다.

신부전의 정도에 따른 피험자의 엔데카비르 약동학적 변수

		신기능군		혈액투석 관리		CAPD관리	
		정상 >80 (n=6)	경도 >50-80 (n=6)	중등도 30-50 (n=6)	중등 <30 (n=6)	중등 신기능 (n=6)	중등 신기능 (n=4)
C _{max} (mg/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 _{0-12h} (mg·h/mL)(CV%)		27.9(25.6)	51.5(22.8)	69.5(22.7)	145.7(31.5)	233.9(26.4)	221.8(11.6)
CL _{CR} (mL/min)(SD)		383.2(101.8)	197.9(78.1)	136.6(31.6)	40.3(10.1)	NA	NA
CL _{T/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 = 신장소실률 CL_{T/F} = 명백한 경우 소실률
혈액투석 2시간 전에 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 성인 간부전 환자(Child-Pugh Class B or C)에 대해 1mg을 단회 투여한 후 이 약의 약동학에 대해 연구하였습니다. 이 약의 약동학은 간부전 환자와 건강한 대조군 환자 간에 유사하였으나, 따라서 간부전 환자에서 이 약의 용량은 조절할 필요가 없습니다. 간부전 소아 환자에서의 약동학은 연구된 바가 없습니다.
간염 소아 환자들: 만성 HBV 감염의 합병증으로 인해 간염을 받은 65명의 피험자들에서 이 약의 안전성과 유효성을 단일군 공개 연구로 평가하였습니다. 간염 시점에서 HBV DNA가 172 IU/mL (약 1000 copies/mL) 미만인 피험자들 중 B형 간염 면역 글로불린(hepatitis B immune globulin)을 포함한 일일적인 이식 수 요인과 더불어 이 약 1mg 1회로 치료받았습니다. 시험군의 82%가 남성이고, 39%가 코카시아인종이었으며, 37%가 아시아인이었고 평균 연령은 49 세였으며, 피험자들의 89%가 이식 시점에 HBeAg-음성이었다.
65명 피험자 중 4명이 이 약을 4주 이하로 투여받았으며 평가가 종료되었습니다 (2명 사망, 1명 대사역(hepatoregulation), 1명 임상시험계획서 위반). 이 약을 4주 이상 투여받은 61명 피험자 중 60명 피험자들이 B형 간염 면역 글로불린 이식 수 요법(hepatitis B immune globulin post-transplant)을 받았었습니다. 53명 피험자들 (65명 중 82%)이 연구를 완료하였고, 이식 후 72주 치료 후에 HBV DNA를 측정하였습니다. 모든 53명 피험자들이 HBV DNA 수치가 <50 IU/mL (약 300 copies/mL)이었습니다. 피험자들 중 89명(72주 치료 평가가 가능한 HBV DNA 데이터가 없음)이 이들 중 3명은 연구를 완료하기 전에 사망하였습니다. 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 혈증(viremia)의 재발 없이 측정 가능한 HBeAg 재발을 경험하였습니다. 이 연구는 B형 간염 면역 글로불린 단독 요법과 비교하여, B형 간염 면역 글로불린에 이 약을 추가하여 요법이 이식 후 HBV DNA가 측정 가능한 피험자들의 비율을 감소시키는지 여부를 평가하기 위해 계획되지 않았습니다.

신장 기능에 영향을 줄 수 있는 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같은 면역억제제를 투여받은 경우 이 약을 투여하고 있는 간염 소아 환자들에게 이 약 요법이 필요한 것으로 판단되며, 이 약 투여 시작 전과 치료 기간 중에 주의하여 모니터링해야 합니다.

10) 과량투여에 대한 조치

환자에서 이 약 과량투여 경험은 제한적입니다. 40mg까지 단회투여 또는 14일 동안 20 mg/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 사람에서 최대 추천 용량 1mg/day에서 관찰되는 노출의 약 42배(마우스)와 35배(랫트)의 노출에 대해서 엔데카비르의 장기 경구 발암원성 시험이 시행되었습니다. 마우스와 랫트 실험에서, 엔데카비르를 발암성 결과에 대해서 양성으로 나타냈습니다. 마우스에서 사람에서 노출되는 양의 3-40배까지 수컷과 암컷에서 폐 선종이 증가되었습니다. 사람에서 노출되는 양의 40배의 노출에서 수컷과 암컷 모두에서 폐암이 증가되었습니다. 폐 선종과 폐암을 통한 것은 사람에서의 노출된 양의 4배에서 수컷과 암컷에서 폐암이 선택되었습니다. 이는 폐암과 폐암을 투여 받은 랫트 또는 폐암에서 관찰되지 않았으며, 이는 마우스에서 관찰된 폐암종은 폐 암종이라는 결론을 뒷받침합니다. 간세포암 간염이 수컷에서 증가되었으며, 간 선종과 간 암종을 포함 한 수컷과 암컷에서 간세포암은 양성에서 노출된 양의 24배의 노출에서 암컷에서 증가되었으며, 간 선종과 암종의 포함 한 수컷과 암컷에서 노출된 양의 24배의 노출에서 암컷에서 증가되었습니다. 뇌신경 종양이 사람에서 35배와 24배의 노출에서 수컷과 암컷 모두에서 유도되었습니다. 피부 섬유종이 사람에서 노출된 양의 4배의 노출에서 암컷에서 유도되었습니다. 설치류의 발암성 시험에 사람에게서 나타나지 않는 종양이 있는가에 대해서는 알려져 있지 않습니다.
- ② 변이원성, 수태성 손상 및 초기형성
발암성 시험은 사람 입구로 배양에 대해 염색체 이상을 나타냈습니다. 대사활성의 유, 유에 상연인 *S. typhimurium*과 *E. coli* 균주를 사용한 Ames 발암성 변이원성 시험, 유독성 유전자 시험, 시리아 햄스터 배아에 대한 변형 시험에서 엔데카비르는 변이원성을 보이지 않았습니다. 엔데카비르는 랫트에서 또한 경구 수컷 시험에서 사람에서 시험에서 음성으로 나타났습니다. 생식독성 시험에서, 수컷 및 암컷 랫트에서 4주 투여한 동물에서 추천되는 최고용량인 1mg/kg의 90배 이상의 전신적 노출량인 30mg/kg 용량까지 수컷을 투여한 동물에서 수태성 이상을 보이는 증가는 없었습니다. 설치류의 개를 사용한 독성 시험에서 사람에게서 투여된 용량의 35배 또는 그 이상의 용량에서 수정세포의 퇴화가 관찰되었습니다. 원숭이 연구에서 고령의 변화를 나타내지 않았습니다.

랫트와 토끼에 대하여 생식독성 시험이 실시되었습니다. 사람에게 최고 권장 용량인 1mg/day의 약 28배(랫트)와 212배(토끼)의 용량을 임신 중인 동물에게 경구 투여했을 때 태독성이나 모태 독성은 나타나지 않았습니다. 랫트에서는 사람 투여량의 3,100배로 노출했을 때 태독성, 태대 독성(출산) 태자 저체중, 꼬리 및 척추 기형, 골화 감소(척추, 복강벽, 지골) 및 어머니와 태아의 길비비과 관찰되었습니다. 토끼에서는 사람 투여량의 883배로 노출했을 때 태대 독성(출산) 골화 감소(출산) 및 13번째 길비비과 발생을 증가시 관찰되었습니다. 임신-수유기 시험에서는 엔데카비르를 랫트에게 경구 투여하여 사람 투여량의 94배 초과하여 노출했을 때 출산에서 이상반응을 보이지 않았습니다.

12) 보관 및 취급상의 주의사항

- ① 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의를 기울입니다.
- ② 기온: 밀폐용기, 실온(15-30도) 보관. 차광을 위해 외부 포장(종이 상자) 안에 보관
- ③ 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 되거나 불완전 용량에서 비롯될 수 있으므로 이를 주의하여야 합니다.

■ 사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월

■ 저장방법: 밀폐용기, 15-30도 보관

■ 포장 단위: 자사포장단위

■ 제조처: (주)대웅제약, 경기도 화성시 함평로 제45-14

- * 본 의약품은 우수약품재질관리기준을 필한 제품입니다. 첨부문서를 읽은 후 사용(유효)기간을 반드시 확인하시고 복용하여 주시기 바랍니다. 사용(유효)기간이 경과되었거나 유효성, 포장 등에 변질, 변태 또는 오손된 제품을 구입 했을 때에는 구입한 약국이나 병원 등에서 교환해 드립니다. (소비자지원센터: 041-951-4300)
- * 설명서 작성된 이후 변경내용은 온라인약도서관(<http://drug.mfds.go.kr>)의약품 정보 또는 당사 홈페이지 www.globalpharm.co.kr의 각 제품 관련 기재되어 있으니 참조하시기 바랍니다.

--- 약은 어린이 손에 닿지 않게 보관해야 합니다.

작성일자 2015년 07월 28일

제조의회사



(주)한국글로벌제약
www.globalpharm.co.kr
충남 서천군 통진면 통진로32번길 25