

만성B형 간염 치료제

필크루드

구강용해필름 0.5mg/1mg (엔테카비르)

FILCLUDE Orodispersible Film 0.5mg/1mg (Entecavir)

【원료약품 및 그 분량】

필크루드구강용해필름0.5mg 1매 (43.72mg) 중

주성분 : 엔테카비르입수화물(별규) 0.53 mg
(엔테카비르로서 0.50 mg)

필크루드구강용해필름1mg 1매 (87.44mg) 중

주성분 : 엔테카비르입수화물(별규) 1.06 mg
(엔테카비르로서 1.00 mg)

【성상】 열은 노란색의 직사각형 구강용해필름

【효능·효과】 활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노산전치효소 (ALT 또는 AST)의 지속적인 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) 경구투여한다.
- 이 약은 개별 포장에서 꺼낸 직후에 바로 혀 위에 놓고, 녹여서 꿀 없이 복용한다.
- 이 약은 1일 1회 엔테카비르로서 0.5mg (시럽제의 경우 10 mL)을 경구투여 한다. 라미부딘 저항성 환자, 즉, 라미부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적인 증식을 경험하였거나, 라미부딘 저항성 변이가 있는 16세 이상의 환자 : 1일1회 공복시 엔테카비르로서 1mg (시럽제의 경우 20mL)
- 신부전 환자: 신부전 환자에서는 크레아티닌청소율이 감소함에 따라 이 약의 경우 소실율은 감소한다. 혈액투석이나 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌청소율이 50mL/min 미만인 환자에서는 다음과 같이 용량을 조절한다.

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

a : 0.5mg보다 적은 용량은 시럽제 사용이 권장된다.

b : 혈액투석 일에 투여된다면, 혈액투석 과정 후에 이 약을 투여한다.

(신부전 환자에서의 약동학적 특성 : 사용상의 주의사항 중 ‘c’ 신부전 환자에 대한 투여 참조)

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 뉴클레오시드유사제 단독사용 또는 엔테카비르를 포함한 항레트로 바이러스제와 병용했을 때, 치명적인 경우를 포함하여, 유산증 및 지방증이 있는 중증 간종대가 보고되었다. 이들 대부분은 여성에서 발생했다. 비만과 지속된 뉴클레오시드 사용이 위험인자들일 수 있다. 간질발에 대한 알려진 위험인자들은 가진 환자에게 뉴클레오시드 유사제를 투여할 때에는 각별한 주의가 요구된다. 하지만, 알려진 위험인자들을 가지고 있지 않은 환자에서도 보고된 사례가 있었다. 유산증이 보고되었으며, 종종 간대사기능장애, 다른 심각한 의학적 상태(medical condition) 또는 약물노출과 관련된 것이었다. 간대사 기능장애를 가진 환자의 경우 유산증 위험성이 더 높다. 이 약을 사용한 치료는 유산증이나 명백한 간독성 대사이상이나 신부전 수치의 상승없는 간종대와 지방증을 포함한 나타내는 임상적 발견 또는 임상검사치가 나타나면 일시 중지되어야 한다.
 - 이 약을 비롯한 항바이러스 요법을 중단한 환자에서 B형간염의 중증 급성악화가 보고되었다. 항B형간염 요법을 중단한 환자에 대해서는 적어도 수 개월간 임상 및 임상검사상 7인기를 면밀하게 추적 관찰 해야 한다. 적절한 경우, 항B형간염 요법을 개시할 수 있다.
 - 이 약은 효과적인 HIV(인체면역결핍바이러스)치료를 받고 있지 않은 HIV와 HBV에 함께 감염된 환자를 대상으로 평가되지 않았다. HIV에 감염되었지만 아직 치료받지 않은 환자에게 만성 B형 간염의 치료에 이 약이 사용된다면 HIV 뉴클레오시드 역전사효소억제제에 대한 저항성을 나타낼 수 있음이 제한된 임상시험 경험에서 나타났다. 그러므로 효능은 항레트로바이러스 치료(반-HAART)으로 함께 치료받고 있지 않은 HIV/HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사용한 치료에 권장되지 않는다. 이 약을 사용하기 전에 환자들은 HIV 항체 테스트가 필요하다. 이 약은 HIV감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않는다.
- 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 신부전 : 혈액투석 또는 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min이하인 환자에서는 용량조절이 권장된다.
 - 간이식 수여자 : 사이클로스포린이나 타크로리무스와 같이 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받고 있는 간이식 수여자에서 이 약의 요법을 개시하기 전 및 치료 중에 신기능을 주의하여 평가해야 한다.
- 이상반응
 - 성인에서의 임상적 이상반응
2년 동안 이 약 0.5mg/day(n=679) 또는 이 약 1mg/day(n=183), 라미부딘(n=888)을 투여한 만성 B형 바이러스 감염 환자 1,720명에 대한 4개의 이중맹검 임상시험을 근거로 하여 이상반응을 평가했다. 치료기간의 중앙값은 A1463022 및 A1463027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 69주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 63주였으며, A4463026과 A4463014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 73주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 51주였다. 이들 연구에서 이 약과 라미부딘의 안전성은 유사하였다. 이 약 치료환자에 있어서 최소한 이 약과 관련가능성이 있는 가장 일반적인 임상반응은 두통, 피로, 헛기증, 오심이었다. 라미부딘 치료환자에서 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 헛기증이었다. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상검사치 이상으로 중단한 환자는 이 약에서 1%인데 비해, 라미부딘에서4%였다. 라미부딘과 이 약을 비교한 4개의 임상연구에서 치료 중 발생한 중등도~중증 및 적어도 치료와 관련이 있을 것으로 생각되는 임상적 이상반응을 아래 표에 나타냈다.

【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		라미부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5mg (n=679)	라미부딘100mg (n=668)	이 약 1mg (n=183)	라미부딘100mg (n=190)
중등도~중증의 이상반응(Grade 2~4) ^a	15%	18%	22%	23%
위장관계				
설사	(%)	0	1%	0
소화불량	(%)	(%)	1%	0
오심	(%)	(%)	(%)	2%
구토	(%)	(%)	(%)	0
전신				
피로	1%	1%	3%	3%
신경계				
두통	2%	2%	4%	1%
어지러움	(%)	(%)	0	1%
졸음	(%)	(%)	0	0
정신신경계				
불면증	(%)	(%)	0	(%)

a 치료약제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함

b 임상연구 A1463-022 및 A1463-027

c 임상연구 A1463-026 및 라미부딘에 대해 재발성 바이러스감염을 경험한 환자 에서 52주 동안 이 약 (0.1, 0.5, 1mg) 세 가지 용량과 라미부딘100mg 1일 1회 투여에 대한 다국가, 무작위, 이중맹검 제2상 임상연구인 A1463-014의 이 약 1mg과 라미부딘 치료 arm을 포함

2) 임상검사치 이상

이 약과 라미부딘을 비교한 4개 임상연구에서 치료 중 보고된 임상검사치 이상의 빈도를 아래 표에 나타냈다.

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

검사	뉴클레오시드 저해제 치료를 받은 경험 없음 ^b		라미부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5mg (n=679)	라미부딘100mg (n=668)	이 약 1mg (n=183)	라미부딘100mg (n=190)
중등도~중증의 임상 검사치 이상 (Grade 3~4) ^d	35%	36%	37%	45%
ALT) 10 x ULN 및 12 x 기저값	2%	4%	2%	11%
ALT) 5.0 x ULN	11%	16%	12%	24%
알부민 (<25g/dL	(%)	(%)	0	2%
총빌리루빈) 2.5 x ULN	2%	2%	3%	2%
리파제 ≥ 21 x ULN	7%	6%	7%	7%
크레아티닌 3.0 x ULN	0	0	0	0
확진된 크레아티닌 ≥ 0.5mg/dL	1%	1%	2%	1%
고혈당, 질식) 250mg/dL	2%	1%	3%	1%
당뇨 ^e	4%	3%	4%	1%
혈뇨 ^f	9%	10%	9%	6%
혈소판 < 50,000/mm ³	(%)	(%)	(%)	(%)

a 치료약제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함

b 임상연구 A1463-022 및 A1463-027

c 임상연구 A1463-026 및 라미부딘에 대해 재발성 바이러스감염을 경험한 환자 에서 52주 동안 이 약 (0.1, 0.5, 1mg) 세 가지 용량과 라미부딘100mg 1일 1회 투여에 대한 다국가, 무작위, 이중맹검 제2상 임상연구인 A1463-014의 이 약 1mg과 라미부딘 치료 arm을 포함

2) 임상검사치 이상

이 약과 라미부딘을 비교한 4개 임상연구에서 치료 중 보고된 임상검사치 이상의 빈도를 아래 표에 나타냈다.

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

검사	뉴클레오시드 저해제 치료를 받은 경험 없음 ^b		라미부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5mg (n=679)	라미부딘100mg (n=668)	이 약 1mg (n=183)	라미부딘100mg (n=190)
중등도~중증의 임상 검사치 이상 (Grade 3~4) ^d	35%	36%	37%	45%
ALT) 10 x ULN 및 12 x 기저값	2%	4%	2%	11%
ALT) 5.0 x ULN	11%	16%	12%	24%
알부민 (<25g/dL	(%)	(%)	0	2%
총빌리루빈) 2.5 x ULN	2%	2%	3%	2%
리파제 ≥ 21 x ULN	7%	6%	7%	7%
크레아티닌 3.0 x ULN	0	0	0	0
확진된 크레아티닌 ≥ 0.5mg/dL	1%	1%	2%	1%
고혈당, 질식) 250mg/dL	2%	1%	3%	1%
당뇨 ^e	4%	3%	4%	1%
혈뇨 ^f	9%	10%	9%	6%
혈소판 < 50,000/mm ³	(%)	(%)	(%)	(%)

a 알부민(모든 치료군 값(<25g/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 치료군 값

b 임상연구 A1463-022 및 A463-027

c A463-026 시험 및 라미부딘 투여 중 바이러스혈종의 재발을 경험한 피험자에서 52주 까지 세 가지 용량의 이 약 (0.1, 0.5 및 1mg) 1일 1회와 지속적으로 라미부딘100mg을 1일 1회 투여하는 제 2상, 다국가, 무작위배정, 이중맹검 시험인 A463-014 시험의 이 약 1mg과 라미부딘투여군을 포함.

d 혈액학 검사, 일반적 화학검사, 신장 및 간기능 검사, 확정효소 및 노검사를 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 많음.

이들 연구에서, 이 약 치료 환자 중, 치료 중 정상상한치(ULN)의 10배

이상과 기저값보다 2배 이상의 ALT상승은 전반적으로 치료를 계속하여 소실되었다. 이들 대부분의 악화는 ALT 상승에 선행하거나 또는 동시에 ≥ 200μg/mL의 바이러스 농도 감소와 관련이 있었다. 치료종에는 추가적인 간기능 검사가 권장된다.

3) 치료 중단 후 간염의 악화

간염의 악화 또는 ALT 악화는 ALT가 정상상한치의 10배 초과 및 피험자의 대조값(기저상태)의 최소값 또는 투여 종료 시 최종 측정값의 2배 초과로 정의한다. 투여를 중단한 모든 피험자에 대하여(이유와 상관없이), 다음 표에 각 시험에서 치료종단 후 ALT가 악화된 피험자의 비율을 나타낸다. 이러한 시험들에서, 피험자의 하위군으로 임상시험계획서에 정의된 투여에 대한 반응을 보인 경우와 52주 또는 이후의 투여 중단이 허용되었다. 이 약을 치료반응에 상관없이 중단한 경우에는 치료종지 후 간수치 상승율이 더 높아질 수 있다.

【표 3】 3개 임상연구에서 치료 중단 추가기간 동안 간염의 악화 (A1463-022, A1463-027, A1463-026)

	ALT상승) 10 x ULN 및) 2 x 대조값인 피험자 ^a	
	이 약	라미부딘
뉴클레오시드저해제 치료를 받은 경험이 없음		
HBeAg-양성	4/17(42%)	13/147(9%)
HBeAg-양성	24/302(8%)	30/270(11%)
라미부딘 저항성	6/52(12%)	0/16

a 대조값은 기저상태의 최소값 또는 투여종료시의 최종측정값이다. 투여 종료까지의 중앙 사기간 이 약을 투여한 피험자에서는 23주였으며 라미부딘을 투여한 피험자에서는 10주였다.

4) HIV/HBV 동시감염

A463038 연구에 참여한 HIV/HBV 동시감염 피험자들(n=5)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 프로파일과 유사하였다 (1, 경도 참조)

5) 간이식 수여자

공개 라벨없이, 간이식 수 수행한 연구 [9, 간부전 환자에 대한 투여 참조] 에서, 이 약을 투여받은 66명 피험자들에서 나타난 이상반응의 발생빈도와 특징들이 간이식을 받은 환자들에서 예상되는 발생빈도 및 이상반응의 특성, 그리고 이 약의 알려진 안전성 프로파일과 일관성이 있었다.

6) 소아 피험자에서 임상 시험 경험

임상 시험은 매우 다양한 조건 하에서 실시되었기 때문에, 이 약의 임상 시험에서 관찰된 이상 반응들은 다른 약의 임상시험에서의 비율과 직접 적으로 비교할 수 없고 실제 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다. 24에서 18세의 소아 환자에서 이 약의 안전성은 만성 HBV 감염이 있는 환자를 대상으로 진행 중인 두 개의 임상시험(상 악화된 시험(A463028) 과 3상 임상시험(A463189)에 근거한다. 이 임상시험은 이 약으로 중간 지속기간 60주 동안 치료 받은 173명의 HBeAg-양성 피험자에서의 경험을 반영한다. 이 약으로 치료받은 소아 피험자들에서 관찰된 이상 반응은 성인에서 이 약으로 수행한 임상시험에서 관찰된 이상반응과 일관성이 맞았다. 소아 피험자의 % 초과에서 보고된 약물 유해 반응은 보통, 발진, 잇몸 안 통증(pooper palatability)(제품 맛 이상), 오심, 설사, 구토를 포함하였다.

7) 시판 후 조사 경험

(i) 이 약의 시판 후 조사에서 보고된 이상반응들은 다음과 같다. 이들 이상반응들은 전체 크기를 알 수 없는 모집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 그 빈도를 확실히 평가하거나 이 약 복용과의 인과 관계를 확립하는 것은 불가능하지 않다.

① 면역학적 반응성 : 이나발파시드 반응(Anaphylatoid reaction)

② 대사 및 영양장애 : 유산증

③ 간담즙성장애 : 아미노기전이효소 증가

④ 피부 및 비화조직 부작용 : 탈모, 발진

(2) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재사용을 위하여 6년동안 3,367명을 대상으로 실시한 시판후 사용조사결과와 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.57% (255/3,367명, 380건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 3,677명은 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 나타났다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.27% (9/3,367명, 19건)로 간신생물 0.15%(5/3,367명, 5건), 복강내출혈, 복수 각 0.03%(4/3,367명, 2건), 문맥암, 허전 위양증, 복통, 위장관질환, 담관염, 간성뇌증, 비중증편파, 패혈증, 눈꺼풀부피질환, 위알종증, 만성 부비 동염 각 0.03%(1/3,367명, 1건)으로 보고되었다. 이 약을 복용한 유해 사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.58%(188/3,367명, 253건)로 가슴쓰림 0.65%(22/3,367명, 23건), 감기 0.62%(21/3,367명, 21건), 상복 부통 0.30%(10/3,367명, 10건), 기침, 간신생물 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 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약으로의 치료가 HBV의 성관계나 혈액으로 인한 전염 위험성을 감소 시킨다고 밝혀진 바 없으며, 따라서 적절하게 주의를 해야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 한다. 그러므로, 적절한 주의가 수반되어야 한다.

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

3) 저항성

① In cell culture : 세포에 기초한 연구에서, 라미부딘-내성 균주에 대한 엔테카비르 표현형 감수성의 8~30 배 저하(reduction)가 발견되었다. 엔테카비르 표현형 감수성에서의 그 이상의 저하(70배)에는 nt184, ntS202, 또는 ntM250 잔기에서의 추가적 치환과 함께, 또는 HBV 중합 효소 내 nt69의 치환유무와 상관없이 이러한 치환들의 조합과 함께 ntM240/V 또는 ntM240/V와 nt180M의 이러한 치환이 요구된다.

② 임상적 저항성 :

뉴클레오시드의 투여 경험이 없는(Nucleoside-naïve) 피험자 :

뉴클레오시드 투여경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험(A463022, A1463027 및 rollover 시험 A1463901)에서 96주까지 이 약을 투여 받은 562명의 피험자로부터의 평가 가능한 검체에서(0)300 copies/mL 혈청 HBV DNA) 유전자형 평가를 실시하였다. 96주까지, 2명(2/562 = 1%)의 피험자에서 ntS202G ntM204V 및 nt180M 치환과 함께 ntS202G 아미노산 치환 발생의 증거가 발견되었으며, 이 중 1명은 바이러스 돌파현상 (virologic rebound, 최저치에서 ≥1log₁₀ 이상 증가)을 경험하였다. 또한, nt184, ntS202 또는 ntM250 치환이 없는 상태에서 엔테카비르에 대한 표현형 감수성을 감소시키는, ntM204/V와 nt180M, nt80, 또는 ntV73L 아미노산 치환 발생이 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자 3명(3/562 = 1%)에서의 HBV에서 발견되었다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들 중에 75%(202/269)의 환자들(96주 투여시험(96주 까지)에서 HBV DNA수치가 300 copies/mL 이하를 나타냈다. 96주까지 임상시험에서 정의된 완전 반응 (complete response)을 달성하지 못한 HBeAg-양성(n=243) 또는 HBeAg-양성(n=39) 치료 naïve 피험자들에게는 rollover 시험에서 이 약을 사용한 치료를 지속할 수 있게 제안되었다. HBeAg-양성의 완전 반응은 < 0.7 Meq/mL(약 7 x 10³ copies/mL) 혈청 HBV DNA이며서 HBeAg가 소실된 상태이고, HBeAg-양성은 < 0.7 Meq/mL HBV DNA이고 ALT가 정상화된 상태이다. 환자들은 추가적으로 144주까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여받았다. 이들 282명의 환자들 중에서 141명의 HBeAg-양성 환자(8명)의 HBeAg-양성 환자들이 장기적인 치료 rollover 연구에 참여하였고 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었다. 이 rollover 연구에 참가한 149명의 환자들 중에서 88%(131/149), 92%(137/149), 및 92% (137/149)가 각각 144주, 192주, 및 240주투여 종료 포함때까지 300 copies/mL 이하의 혈청 HBV DNA값을 보였다. 각각의 대조값 분리주들로부터 유전자형 평가가 가능한 분리주들을 비교하였을때 엔테카비르 내성과 관련된 새로운 치환들은 발견되지 않았다. 48, 96, 144, 192, 그리고 240주때에 nt184, ntS202 또는 ntM250 엔테카비르 내성 관련 치환들(ntM204와 nt180M 치환이 있는 상태에서의 누적 발견 기능성은 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였다.

