전문의약품 | 약효분류 : 391 간장질환용제

082517

레보비르® 캡슐30mg
(클레부딘)

레보비르® 캡슐은 만성 B형 간염 치료제로서 국내의 기술로 개발된 세계적인 신약입니다. B형 간염 바이러스에 대해 치료 효과가 신속히 나타나기 시작하고 지속적으로 유지되어 바이러스 억제 및 간정상화 작용에 우수한 효과를 나타냅니다. 또한 부작용이 적고 내성 발현도 적어 기존의 치료제와는 차별화된 약제입니다.

【원료약품 및 그 분량】 1캡슐 중

유효성분 : 클레부딘(별규) ····· 30.0mg

첨가제(타르색소) : 청색 1호, 황색 5호, 황색 203호

기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 캡슐

【성상】 흰색의 냄새가 없는 분말이 든 연녹색의 불투명한 경질캡슐

【효능·효과】 활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노전이효소(ALT 또는 AST)의 상승이 확인된 만성 B형간염 바이러스감염증 환자(HBeAg 양성 및 HBeAg 음성)의 바이러스 증식 억제

【용법·용량】 성인 : 1회 30mg을 1일 1회 경구투여

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 뉴클레오시드 유사체는 단독사용 또는 항레트로바이러스제와 병용하였을 때, 치명적인 경우를 포함하여, 유산증 및 지방증이 있는 증증의 간증대가 보고된 바 있다.

2) 일반적으로 항B형간염 요법을 중단한 환자에서 B형간염의 중증의 급성악화가 보고되었다. 항B형간염 요법을 중단한 환자에 대해서는 적어도 수개월간 임상 및 임상 검사상 간기능을 면밀하게 추적 관찰해야 한다. 적절한 경우, 항B형간염 요법을 개시할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 클레부딘 또는 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자

2) 만18세 미만의 환자

3) 신기능 장애 환자 - 이 약은 주로 신장을 통해 배설되므로 신장애환자의 경우 클리어런스 감소로 인하여 클레부딘의 배설반감기가 연장될 수 있으므로 용량 조절이 필요하나, 신기능 장애 환자의 용법·용량 조절에 대한 임상적 연구는 이루어지지 않은바, 크레아티닌 클리어런스가 60mL/분 미만인 환자는 투여하지 말 것.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

1) 다른 약물과 병용 투여 해야 하는 환자

(1) 이 약은 신장으로 주로 배설되어, 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관분비에 경쟁적인 약물과의 병용 투여는 이들 약물의 혈청 농도를 상승시킬 수 있다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 병용 투여에 대한 영향이 평가되지 않은바, 이 약을 이들 약물과 병용 투여할 때에는 이상반응에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.

(2) 약물의 대표적 대사 효소인 CYP450 효소계의 저해여부에 대한 in vitro 시험결과, CYP4501A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4에 대하여 이 약은 저해제로 작용하지 않음이 확인되었으나 기질여부, 유도 여부에 대해 연구된 바 없으므로 본 효소에 의하여 영향 받는 약물과 병용 투여시 이상반응에 대해 면밀히 관찰해야 한다.

4. 이상반응

24주간 이 약(n=246) 또는 위약(n=84)을 투여한 만성 B형 간염 환자 330명에 대한 두 개의 치료적 확증 임상시험을 근거로 이상반응을 평가하였다. 이들 임상연구에서 이상반응이나 임상검사치 이상으로 시험을 중단한 환자는 위약 치료군에서 약 2.4%이었고, 이 약을 투여 받은 환자군에서는 없었다.

1) 임상적 이상반응 - 이 약의 치료(24주간 1일 1회 클레부딘 30mg 투여) 동안 5% 이상 보고된 이상반응을 표1에 나타내었다. 이 약과 관련가능성이 있는 중등도~중증의 임상적 이상반응은 감기 또는 상기도감염, 발진, 졸음,두통이었고 그 발생율은 이 약 투여군에서는 모두 1% 미만이었다(표2 참조).

표1. 치료적 확증 임상시험에서 24주 투약 기간 동안 5% 이상 보고된 이상반응

	이 약 30mg (N=246)	위약 (N=84)
감염 (감기 또는 상기도 감염)	14.2% (35/246)	16.7% (14/84)
무력감	10.2% (25/246)	9.5% (8/84)
복통	6.5% (16/246)	8.3% (7/84)
소화불량	6.1% (15/246)	6.0% (5/84)
두통	5.7% (14/246)	3.6% (3/84)

표2. 치료적 확증 임상시험에서 24주 투약 기간 동안 보고된 중등도~중증(Grade2~4)의 임상적 이상반응*

	이 약 30mg	위약
두통	0.8% (2/246)	1.2% (1/84)
감기 또는 상기도감염	0.4% (1/246)	2.4% (2/84)
골절	0.4% (1/246)	1.2% (1/84)
빌진	0.4% (1/246)	0%
졸음	0.4% (1/246)	0%
봉소염	0.4% (1/246)	0%
결막염	0.4% (1/246)	0%
자궁내막염	0.4% (1/246)	0%
치은염	0.4% (1/246)	0%
위궤앙	0.4% (1/246)	0%

* 치료약제와 관련 가능성이 있는 모든 경우를 포함.

2) 임상적 검사치 이상 - 이 약과 위약을 비교한 두개의 치료적 확증 임상시험에서 치료 중 보고된 임상 검사치 이상의 빈도를 표3에 나타내었다. 이들 연구에서, 이 약 치료 환자 중, 치료 초기의 ALT 또는 AST 상승은 전반적으로 이 약의 투여를 계속함에 따라 소실되었다. 치료 중에도 주기적인 간기능 검사가 권장된다.

표 3. 치료적 확증 임상시험에서 24주 투약기간 동안 1% 이상 보고된 치료 중 발생한 임상검사치 이상

	이 약 30mg (N=246)	위약 (N=84)
ALT〉5×ULN	15.5% (38/246)	32.1% (27/84)
AST〉5×ULN	6.9% (17/246)	17.9% (15/84)
크레아틴 포스포키나아제(CPK)〉4×ULN	2.9% (7/246)	3.6% (3/84)
리파아제〉2×ULN	1.2% (3/246)	1.2% (1/84)

ULN = 정상상한치(Upper limit of normal)

3) 간염의 악화 - 이 약의 치료적 확증 임상시험에서 ALT 또는 AST 수치가 〉20×ULN 또는 〉10×ULN 및 기저값의 10배를 초과할 때 '간염의 악화'라고 정의하였다. 치료기간 동안 및 치료 중단 후 추적기간 동안 '간염의 악화'가 나타난 환자의 비율은 아래표와 같다. (표4. 참조)

표 4. 치료적 확증 임상시험에서 치료기간 및 치료 중단 후 추적기간 동안 나타난 '간염악화' 비율

	이 약 30mg (N=246)	위약 (N=84)
투약기간(24주) 동안 ALT 또는 AST 상승 〉20×ULN 또는 10×ULN 및 〉10×기저값 인 환자	5/246 (2.0%)	11/84 (13.1%)
치료중단후 추적기간 (24주 투약후 24주 추적조사) 동안 ALT 또는 AST 상승 〉20×ULN 또는 10×ULN 및 〉10×기저값 인 환자	12/246 (4.9%)	5/84 (6.0%)
HBeAg-양성인 환자	10/183 (5.5%)	3/61 (4.9%)
HBeAg-음성인 환자	2/63 (3.2%)	2/23 (8.7%)

4) 국내 시판 후 조사결과 - 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 6,453명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.31%(665/6,453명, 1,057건)로 보고되었으며, 주 유해사례는 복통 1.01%(65/6,453명, 76건), 소화불량 0.73%(47/6,453명, 47건), 크레아틴인산활성효소증가 0.65%(42/6,453명, 44건), 오심 0.51%(33/6,453명, 34건) 등으로 조사되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.35%(216/6,453명, 288건)로, 크레아틴인산활성효소증가 0.54%(35/6,453명, 37건), 근육병증 0.42%(27/6,453명, 27건), 근육쇠약 0.40%(26/6,453명, 26건), 근육통 0.28%(18/6,453명, 19건), 복통 0.20%(13/6,453명, 15건), 다리힘없음증 0.22%(14/6,458명, 14건), 소화불량, 피로 각 0.20%(13/6,453명, 13건), 오심 0.14%(9/6,453명, 9건), 감기 0.12%(8/6,453명, 8건), 두통 0.11%(7/6,453명, 7건) 등으로 보고되었다. 또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.93%(60/6,453명, 79건)로 간암 0.26%(17/6,453명, 17건), 복통 0.06%(4/6,453명, 5건), 식욕부진 및 전신쇠약 0.06%(4/6,453명, 4건), 식도정맥류 0.05%(3/6,453명, 3건), 간기능상실, 대장염, 설사, 어지러움, 오심, 찢긴상처, 폐렴 각 0.03%(2/6,453명, 2건), 간경변증, 간신생물, 간혼수, 간효소증가, 고혈압, 골반골절, 근육통, 난소낭종, 뇌출혈, 두통, 방광염, 뱀물림, 복강내출혈, 복수, 소뇌경색, 소화불량, 신우신염, 열, 요로감염, 자궁출혈, 체중감소, 출혈성심이지장궤양, 충수돌기염, 콩팥염, 팔골절, 폐혈성쇼크, 폐결핵, 혈뇨, 호흡곤란, 횡문근융해, 흉막삼출, 흑색변 각 0.02%(1/6,453명, 1건) 이었다. 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 6.85%(442/6,453명, 634건)로 피로 0.51%(33/6,453명, 35건), 오심 0.51%(33/6,453명, 34건)이 가장 많았으며, 어지러움 0.40%(26/6,453명, 27건), 설사 0.40%(26/6,453명, 26건), 가려움증 0.28%(18/6,453명, 18건), 간암, 감각저하, 식욕부진 각 0.26%(17/6,453명, 17건), 전신쇠약 0.23%(15/6,453명, 15건), 불면증 및 위염 0.22%(14/6,453명, 14건), 가슴통증 및 체중감소 0.19%(12/6,453명, 12건), 변비 및 열 0.17%(11/6,453명, 11건), 체중증가 0.12%(8/6,453명, 8건), 위창자신생물 0.11%(7/6,453명, 8건), 목/어깨통증 0.11%(7/6,453명, 7건) 등이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응의 발현율은 1.13%(73/6,453명, 102건)로 피로 0.20%(13/6,453명, 13건), 오심 0.14%(9/6,453명, 9건), 가려움증 및 감각저하 0.08%(5/6,453명, 5건), 가슴통증, 식욕부진, 전신쇠약 각 0.05%(3/6,453명, 3건), 구토, 근육통 그리고/또는 근력 약화로 정의한다. 클레부딘과 관계가 있는 근육병증 환자 사이에서 CK 수치의 정도나 시간과 관련한 일정한 패턴이 존재하지 않는다. 또한 클레부딘 투여 환자에서 근육병증이 발병하는 소인도 밝혀지지 않았다. 지속적으로 말 수 없는 근육통, 근육압통, 근무력이 나타날 때에는 환자가 반드시 사실을 알리도록 해야 한다. 그리고 근육병증이 진단되었을 경우 클레부딘의 투여를 중지해야 한다. 이 계열의 약물을 투여했을 때 근육병증의 위험이 증가하는 것이 근육병증과 관련된 다른 약물과의 병용투여 때문인지에 대한 인과관계는 알려지지 않았다. 의사는 이 약 투여 시 근육병증과 관련이 있는 다른 약물을 함께 투여할 때 잠재적 유익성과 위험성을 주의 깊게 따져보아야 하며 알 수 없는 근육통, 근육압통, 근무력의 증상이나 징후에 대한 모니터링이 필요하다.

11) 클레부딘을 6개월 또는 1년, 또는 1년 6개월 복용한 환자를 대상으로 3개월 또는 6개월간 추적 조사한 시점에서 HBV DNA 수치가 4,700copies/mL 미만, ALT 수치가 정상, HBeAg 양성 환자의 경우 최종 2시점에서 연속적으로 HBeAg seroconversion을 보인 환자를 대상으로 추가로 2년간 추적 조사 하였다. 이 임상시험에 등록된 환자 중 위의 기준을 만족한 환자 63명(HBeAg 양성 환자 : 26명, HBeAg 음성환자 : 37명) 중 2년간 추적 조사 이후에 HBV DNA 수치가 4,700copies/mL 미만인 환자는 35%이었고(HBeAg 양성환자 : 46%, HBeAg 음성환자 : 27%), HBV DNA 수치가 141,500copies/mL 미만인 환자는 73%(HBeAg 양성환자 : 77%, HBeAg 음성환자 : 70%)이었다. 그리고 ALT 수치가 정상인 환자는 75%(HBeAg 양성환자 : 88%, HBeAg 음성환자 : 65%)이었으며 HBeAg seroconversion이 81%에서 유지되었다.

6. 상호작용

1) 음식물과의 상호작용

공복상태와 고지방식이 후의 본 약물(클레부딘 600mg)의 약물동태 평가 결과 식사상태에서 Cmax는 감소한 반면 Tmax는 증가하여 흡수율이 감소하는 것으로 나타났으나, AUC 및 CL/F, Cmax에 대한 분산계수를 고려할 때 생물학적 이용률은 일정한 것으로 나타났다.

2) 약물과의 상호작용

(1) 이 약은 신장으로 주로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관분비에 경쟁적인 약물과의 병용 투여는 이들 약물의 혈청 농도를 상승시킬 수 있다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 병용 투여에 대한 영향을 평가하지는 않았다. 이 약을 이들 약물과 병용 투여할 때에는 이상반응에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.

(2) 약물의 대표적 대사 효소인 CYP450 효소계의 저해여부에 대한 in vitro 시험 결과, CYP450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4에 대하여 이 약은 저해제로 작용하지 않음이 확인되었으나, 기질여부, 유도여부에 대해 연구된 바 없으므로 본 효소에 의하여 영향 받는 약물과 병용 투여시 이상반응에 대해 면밀히 관찰해야 한다.

7. 임부 및 수유부, 소아 및 노인환자 등에 대한 투여

1) 임부

랫드 및 토끼에서의 생식독성시험 결과, 최기형성의 증거나, 암수의 생식능력 또는 태자에 미치는 영향은 없었다. 클레부딘을 경구로 랫드에 하루에 1,000mg/kg 까지, 토끼에 하루에 500mg/kg까지 투여한 생식독성시험에서 투약에 기인한 태자의 외형적 기형이나 발달 변이는 나타나지 않았다. 동물에서의 생식독성시험을 제외하고 임신부에 대해 진행된 연구는 없었다. 이 약은 임신중에는 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다. 모체로부터 유아에게 HBV의 전염에 대한 이 약의 영향에 대한 데이터는 없다.

2) 수유부

이 약이 사람의 유즙으로 분비되는지는 밝혀지지 않았으므로 이 약을 복용하는 경우에는 모유를 수유하지 않도록 해야 한다.

3) 소아

만 18세 미만의 환자에 대한 이 약의 임상적 경험은 없다.

4) 고령자

이 약의 임상연구에는 65세 이상 피험자가 참여하지 않아서, 청년 피험자와 다르게 반응하는지 확인할 수 없다. 이 약은 상당량이 신장으로 배설되며 고령 환자의 신기능은 더 감소될 것이기 때문에, 용량 선정에 주의를 기울여야 하며, 투여기간 동안 신기능을 관찰하는 것이 유용하다.

8. 과량투여시의 처치

마우스와 랫드를 대상으로한 급성 독성시험 결과 치사량은 마우스에서 5,000mg/kg이상, 랫드에서 3,000mg/kg 이상이었다. 환자에서 이약을 과량 투여한 경험은 보고되지 않았다. 건강한 지원자에게 1일 클레부딘 1,200mg을 투여하였을 때, 경미한 이상반응이 나타났으며 별다른 처치없이 회복되었다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

10. 기타(비임상적 안전성)

1) 유전독성

클레부딘의 유전독성을 평가하기 위하여 5,000㎍/plate의 용량에서 대사활성 유무상태에서 실시된 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험(bacterial reverse mutation assay : Ames assay), CHO 세포에서 염색체 이상을 관찰하는 *in vitro* 시험, 2,000mg/kg를 경구로 투여받은 랫드에서의 *in vivo* 소핵시험 등이 실시되었다. 세 시험 모두에서 클레부딘의 유전독성은 나타나지 않았다.

2) 면역독성

수컷 마우스에 클레부딘 85, 250, 750mg/kg/day를 28일간 경구 반복 투여한 후 체액성 및 세포매개성 영향을 평가하는 시험이 실시되었다. 그 결과 클레부딘은 B cell 또는 T cell proliferation assay에서 면역독성을 나타내지 않았다.

3) 발암성

마우스와 랫드를 대상으로 클레부딘의 장기 발암성 시험을 실시한 결과, 사람에서의 투여 용량인 30mg/day에서 관찰되는 노출의 88배 노출 용량에서 발암성은 관찰되지 않았다.

【포장단위】 30캡슐/병

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

※ 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(http://www.drugsafe.or.kr → 의약품유해사례보고)에 알리도록 하십시오.

※ 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)의약품 정보 참조

※ 만일, 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 제품이 발견된 경우에는 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환해 드립니다.

제조·판매
부광약품주식회사
경기도 안산시 단원구 능안로 47

국민 건강을 위해 꾸준히 노력해 온 저희 부광약품은 소비자의 편의를 위해 부광약품이 통화료를 부담하는 소비자 상담실을 운영하고 있습니다. 제품 문의 및 궁금하신 사항이 있으시면 지금 전화해 주십시오.

♣ 소비자 상담실 : TEL 080-933-2233 http://www.bukwang.co.kr

※ 이 첨부문서 작성일자 (2017년 08월 25일)이후 변경된 내용은 홈페이지에서 확인할 수 있습니다.