

▣ 세비보정 (텔비부딘) - 600mg

Sebivo tablet (*telbivudine*)

▶ 원료약품의 분량

1 정 중

주성분 : 텔비부딘 (별규) 600mg

▶ 성상

약간의 미황색을 띠고 한 쪽면에 'LDT'가 새겨져 있으며 경사진 모서리를 가진 타원형 필름코팅정

▶ 효능·효과

바이러스의 복제와 활성 간염의 징후가 있는 만성 B 형 간염 환자의 치료

▶ 용법·용량

- 16 세 이상의 환자

만성 B 형 간염 환자에게 1 일 1 회 600mg 을 식사와 관계없이 경구투여 한다.

이 약을 처음 투여할 때 다음 사항들이 신중하게 고려되어야 한다.

①HBeAg 양성 환자 : 기저 HBV DNA 가 $9\log_{10}$ copies/mL 미만이며, 기본 ALT 가 정상 상한치(ULN, Upper Limit of Normal)의 2 배 이상인 환자에게 이 약을 투여할 것.

②HBeAg 음성 환자 : 기저 HBV DNA 가 $7\log_{10}$ copies/mL 미만인 환자에게 이 약을 투여할 것.

최적의 치료기간은 정해지지 않았다.

- 신장장애/신부전 환자

이 약은 신기능 장애가 있는 만성 B 형 간염 환자의 치료에 사용될 수 있다. 크레아티닌

청소율(creatinine clearance)이 ≥ 50 mL/min 인 환자는 용량 조절이 필요하지 않다.

혈액투석을 실시하는 말기 신장장애 환자(ESRD)를 포함한 크레아티닌 청소율이 < 50 mL/min 인 환자는 아래 표-1 과 같은 투여 간격 조절이 필요하다. 이 환자들에서 추천 용량(600mg)을 투여한 시험은 실시되지 않았으며 투여 간격 조절은 말기 신장장애 환자를 비롯한 다양한 신장장애 환자들의 결과로부터의 외삽에 근거한 것이다. 투여 간격 조절의 가이드라인에 대한 안전성, 유효성은 임상적으로 평가되지 않았다. 신부전 환자에서의 안전성, 유효성에 대한 근접한 모니터링이 필요하다.

[표-1 신장장애 환자에서 이 약의 투여 간격 조절]

크레아티닌 청소율 (mL/min)	투여 용량
≥ 50	600mg 1 일 1 회

30-49	600mg 매 48 시간 마다 1 회
<30 (투석을 실시하지 않는 경우)	600mg 매 72 시간 마다 1 회
말기 신장애 환자	600mg 매 96 시간 마다 1 회

말기 신장애 환자

말기 신장애 환자의 경우 이 약은 혈액투석을 실시한 후 투여해야 한다.

간장애 환자

이 약은 간장애 환자에게 투여 시 용량 조절이 필요하지 않다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 레오시드 유사체의 단독 투여 또는 다른 항레트로바이러스제와 병용 투여시 유산산증 및 지방증을 동반하는 중증의 간 비대와 보고되었으며, 치명적인 사례를 포함한다. 여성, 비만, 장기간 뉴클레오시드에의 노출이 위험 요인이 될 수 있다. 특히 간 질환에 대해 위험 요인을 지닌 환자에게 뉴클레오시드 유사체를 투여할 경우 특별히 주의해야 하며, 알려진 위험 요인이 없는 환자에서도 보고되었다.

또한 이 약으로 인한 유산산증의 시판 후 사례가 보고되었다. 이러한 사례들은 흔히 다른 심각한 상태(예, 황문근용해)로 인한 이차적 발생 및/또는 근육 관련 사례(예, 근육병증, 근육염)와 연관이 있었다. 일부 사례에서 황문근용해로 인해 이차적으로 발생한 유산산증의 치명적인 결과가 보고되었다.

임상적 또는 검사 결과에서 유산산증 또는 현저한 간 독성(아미노전달효소의 뚜렷한 상승 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)이 의심되는 환자는 이 약의 치료를 중단해야 한다.

2) 만성 B형 간염 치료를 받고 있는 환자가 이를 중단할 경우 B형 간염의 심각한 급성 악화가 보고되었다. 만성 B형 간염 치료를 중단한 환자의 경우 최소한 수개월간 임상적, 실험실적으로 간기능에 대해 주의 깊게 모니터링 하여야 한다. 그 결과가 타당할 경우 B형간염 치료를 다시 시작할 수 있다.

3) 만성 B형 간염은 자연적 악화가 상대적으로 자주 발생하며 이의 특징은 혈청 ALT의 일시적 증가이다. 항바이러스 치료를 시작한 후 일부 환자에서 HBV DNA 혈청 수치가 감소되며 혈청 ALT가 증가할 수 있다. 평균적으로 텔비부딘을 투여하는 환자에서 악화가 발생하기까지 4~5주가 걸린다. 대상성 간질환 환자에서 이 혈청 ALT 상승은 일반적으로 혈청 빌리루빈 수치의 상승이나 간 대상부전을 동반하지 않는다. 간 대상부전과 이후 간염 악화 위험성은 간경화 환자에서 상승될 수 있다. 따라서 이러한 환자는 면밀한 모니터링을 해야 한다.

간염의 악화는 B형 간염 치료를 종료한 환자에서도 발생하였음이 보고 되었고 치료 후 악화는 보통 HBV DNA 증가와 관련이 있다. 이러한 경우의 대부분은 자기-제한적(self-limiting)임이 입증되었다. 그럼에도 불구하고 중증의, 때때로 치명적 악화가 보고 되었으며 텔비부딘에 관한 자료는 아직까지 없다.

뉴클레오사이드 유도체에 대한 투여 경험이 없는 다른 유사한 치료제를 투여한 B형 간염

환자 중, 악화가 발생하는 중앙값은 치료 개시 후 약 반년 정도이며 대부분의 악화는 HbeAg-음성 환자에서 나타났다. 간기능에 대한 임상적, 실험실적 수치는 B형 간염 치료의 종료 이후 최소한 1년간 반복적으로 모니터링 해야 한다. 그리고 적절하다면 B형 간염 치료를 재개하는 것이 도움이 될 수 있다.

- 4) 페그인터페론알파 2 에이(180 μ g, 1 주 1 회)와 텔비부딘(600mg, 1 일 1 회)의 병용투여를 각 약물의 단독투여와 비교한 한 연구에서, 병용투여시 말초신경병증 발병 증가의 위험성이 관찰되었다. 이러한 위험은 페그인터페론알파 2 에이의 다른 용법 또는 기타 인터페론알파(페길화된 인터페론 혹은 일반 인터페론)에 대해서도 배제될 수 없다. 이들 병용투여의 잠재적 유익성은 추후에 정립되어야 한다. 따라서 인터페론알파와 텔비부딘을 병용투여하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 텔비부딘 또는 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 16 세 미만의 환자
- 3) 인터페론알파를 투여받고 있는 환자(1.경고 중 4)항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장에 환자

텔비부딘은 일차적으로 신장으로 배설되므로 혈액투석을 하는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 <50mL/min 인 환자에게는 투여 간격 조절이 필요하다. 또한 이 약과 신장 기능에 영향을 미치는 약물이 병용 투여될 경우 텔비부딘과/또는 병용투여된 약물의 혈장 농도가 변화할 수 있다.

2) 간이식 환자

간이식 환자에서의 텔비부딘의 안전성과 유효성은 알려져 있지 않다. 텔비부딘은 사이클로스포린과의 병용하여 여러 용량으로 투여한 후에도 약동학적 항정상태에 변화가 생기지 않는다. 사이클로스포린 또는 타크로리무스 등 신장 기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 복용했거나 복용하고 있는 간이식환자에게 텔비부딘의 투여가 필요한 경우에는, 이 약의 투여 전과 투여 중에 신장 기능이 반드시 모니터링 되어야한다.

3) 비대상성 간경화 환자

비대상성 간경화 환자에서 텔비부딘의 안전성과 유효성은 알려져 있지 않다. 중증의 간기능 이상반응은 대상성 간기능 환자에서보다 비대상성 간경화 환자에서 더 자주 보고 되었다.

4) 이 약은 동시에 감염된 B형 간염 환자에 관한 연구가 진행된 적은 없다.

(예 : HIV, HCV, HDV)

5) 노인 환자에 대한 투여

텔비부딘의 임상시험에는 65 세 미만의 환자에 비해 특정 반응이 존재하는지 판단할 충분한 수의 65 세 이상의 노인 환자가 포함되지 않았다. 일반적으로 65 세 이상의 노인 환자들은

수반되는 질병 또는 다른 약물과의 병용사용으로 인해 신장 기능이 저하되어 있다는 관점으로 볼 때 텔비부딘의 처방 시 주의해야 한다.

- 6) 이 약이 성적 접촉이나 수혈로 인한 HBV 감염 위험성을 감소시키지 않는다는 것을 환자에게 알려야 한다.

4. 이상반응

- 1) 약 1,699 명의 만성 B 형 간염 환자를 대상으로 텔비부딘 600mg 을 1 일 1 회 용량으로 하여 임상시험을 실시하였으며, 텔비부딘 600mg/day(n=847) 또는 라미부딘(n=852)을 이중 맹검 시험법으로 104 주간 실시하는 연구(007 GLOBE 와 NV-02B-015)를 우선적으로 하여 이상반응을 평가하였다. 이 시험에서 정중 시험기간은 60 주였다.

이 시험에서 텔비부딘과 라미부딘의 안전성 프로파일은 일반적으로 거의 동등하였다.

104 주간의 임상시험에서 텔비부딘은 대부분의 이상반응이 경증 또는 중등도로 분류되었으며 일반적으로 높은 내약성을 나타냈다.

첫 52 주 동안 이상반응 발생이나 질병의 진행 혹은 유효성의 부족으로 연구를 중단한 환자는 텔비부딘의 경우 0.3%, 라미부딘의 경우 1.2%였다.

텔비부딘과 관계가 있거나 혹은 없는 흔한 이상 반응은 상기도감염(12%), 비인두염(10%), 피로(10%), 두통(10%)이었으며 라미부딘과 관계가 있거나 혹은 없는 흔한 이상반응은 두통(12%), 상기도감염(12%), 비인두염(10%), 피로(9%)였다.

104 주 동안 이상반응, 임상적 질병의 진행 또는 유효성의 부족으로 투약을 중단한 환자는 텔비부딘군에서 1.5%, 라미부딘군에서 4.1%로 나타났다.

표 1 에 기술된 이상반응은 104 주간의 007 GLOBE 와 NV-02B-015 시험에서 나타난 이상반응으로 MedDRA 장기 계통 분류에 의해 열거된다. 각 장기 계통 분류 내에서, 이상반응은 빈도에 따라 나열되며, 가장 빈번하게 나타나는 반응을 먼저 기재한다. 각 빈도 그룹 내에서는 이상반응의 중증도가 감소하는 방향으로 표시된다. 또한 각 이상반응에 해당하는 빈도 수의 범주는 CIOMS III에 따라 구분한다 : 매우 흔하게 ($\geq 1/10$) ; 흔하게($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$) ; 흔하지 않게($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$) ; 드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$).

[표-1 104 주 007 GLOBE 와 NV-02B-015 시험에서 텔비부딘 600mg 을 투여한 만성 B 형 간염 환자군에서의 임상적 이상반응]

신경계 이상	흔하게	현기증, 두통
	흔하지 않게	말초 신경병증
위장관 이상	흔하게	혈중 아밀라아제 증가, 설사, 리파아제 증가, 구역
피부 및 피하조직 이상	흔하게	발진
근골격,연결조직 및 뼈 이상	흔하지 않게	근육병증, 근육염, 관절통, 근육통

일반 장애 및 투여부위	흔하게	피로
	흔하지 않게	불쾌감
검사치 이상	흔하게	혈중 크레아틴인산효소 증가, 알라닌아미노전이효소 증가, 혈중 아밀라아제 증가
	흔하지 않게	아스파라진산아미노전이효소 증가

- 2) 크레아틴 키나제(Creatine kinase : CK) 상승이 텔비부딘과 라미부딘 양쪽 투여군에서 모두 나타났다. 정중 CK 농도는 텔비부딘 투여환자에게서 더 높게 나타났다. 007 GLOBE 와 NV-02B-015 연구에서 104 주간의 투여결과를 종합 분석한 결과, 등급 3/4 의 CK 상승은 텔비부딘 투여군(n=847)에서 12.6%, 라미부딘 투여군에서 4.0% 나타났다.
- 대부분의 CK 상승은 병적 징후를 보이지 않으며 CK 값은 계속된 치료에도 다음 방문 시 전형적으로 감소하였다. CK 값이 상승한 환자의 임상적 이상반응의 분석 결과, 텔비부딘 투여환자와 라미부딘 투여환자에서 유의한 차이가 발견되지 않았다.
- 2,207 명의 중국인 환자를 대상으로 한 공개 라벨 연구(CLDT600ACN03)에서 Grade 3/4 의 CK 상승은 52 주에 텔비부딘 투여군에서 3.1%가 나타났다.

[표-2 새로운 3/4 등급(Grade 3/4)의 CK 상승*이 나타난 환자의 백분율]

투여 기간**	텔비부딘 600mg (n=680)	라미부딘 100mg (n=687)
0 ~ 24 주	1.8%	1.5%
24 ~ 52 주	6.3%	1.9%
52 ~ 76 주	3.9%	0.5%

* 새로운 Grade 3/4 의 CK 상승은 치료 초기에는 정상이거나 낮은 CK 등급을 보였던 환자들 중 Grade 3/4 의 CK 상승이 일어난 환자로 정의된다.

** 한 기간에서 여러 번의 Grade 3/4 CK 상승을 보인 환자는 각 기간 당 한 번으로 계산하였다.

- 3) 알라닌 아미노전이효소(Alanine aminotransferase : ALT) 상승의 발생빈도는 처음 6 개월간 텔비부딘과 라미부딘 두 약물군에서 유사하였다.
- ALT 상승은 24 주 이후 두 약물군에서 모두 이전보다 낮은 빈도로 나타났으나 표-4 에서와 같이 라미부딘 투여군(5.3%)에 비해 텔비부딘 투여군(2.0%)에서 더 낮게 나타났다. 투여기간 동안 간기능에 대한 정기적인 모니터링이 권고된다.

[표-3 007 GLOBE 연구에서의 24 주 이후 만성 B형 간염 환자의 ALT 상승 범주의 분석]

ALT 상승 범주*	텔비부딘 600mg (n=680)	라미부딘 100mg (n=687)
ALT≥2 x 초기값 ≥ 2 x	0.3%	1.0%

ULN**		
ALT ≥ 3 x 초기값 ≥ 3 x ULN	0.1%	1.9%
ALT ≥ 500 IU/L & ≥ 2 x 초기값	0.1%	1.2%
ALT ≥ 2 x 초기값 & 빌리루빈 ≥ 2 x 초기값 & ≥ 2 x ULN	0%	0.4%
총합계 (24 주부터 52 주까지)	0.6%	4.5%

* 각 환자는 하나의 범주 안에만 포함된다.

** Upper limit of normal : 정상 상한치

[표-4. 007 GLOBE 및 NV-02B-015 시험에서 6 개월 간격의 ALT 상승¹ 요약]

¹ 아미노전이효소 활성이 정상상한치의 10 배를 초과하고 기저값의 2 배를 초과하는 간헐적 상승

	텔비부딘 600mg (n=847)	라미부딘 100mg (n=852)
전체	4.8%	7.9%
기저값부터 24 주까지	3.0%	2.9%
24 주부터 52 주까지	0.4%	1.7%
52 주부터 76 주까지	0.7%	2.0%
76 주부터 104 주까지	1.3%	2.0%
24 주부터 치료 종료 시까지	2.0%	5.3%

4) 007 GLOBE 연구에서 이 약 투여 후 208 주의 결과는 다음과 같다.

007 GLOBE 연구에서 78%의 환자(530/680 명)와 NV-02B-015 연구에서 82%의 환자(137/167 명)의 환자가 104 주의 텔비부딘 치료 후 208 주까지 텔비부딘 치료를 계속하기 위하여 CLDT600A2303 의 연장시험에 참가하였다. CLDT600A2303 연구의 장기 안전성 관찰 대상은 총 655 명의 환자였으며, 이 중 007 GLOBE 연구에서 518 명, NV-02B-015 연구에서 137 명의 환자가 포함되었다.

104 주부터 208 주까지 진행된 분석에서 보여진 전반적인 안전성 양상은 유사하였다. 이 연구에 참여하여 텔비부딘 치료를 받은 환자에서 등급 3/4 의 CK 상승은 15.9%(104/655 명) 나타났다. 대부분의 등급 3/4 의 CK 상승은 증상이 없었고(74%의 환자가 근육관련 이상반응이 없었음), 일시적이었으며(97.5% 에피소드는 첫 번째 또는 두 번째의 방문(방문 간격 2-12 주)에서만 지속되었고 86.6%의 환자가 1 번 또는 2 번 발생했다.) 대부분의 Grade 3/4 의 CK 상승(93.2%)은 자발적으로 해소되거나 기저 수치로 되돌아갔다. 텔비부딘을 치료받은 655 명의 환자 중에서 근육병증 2 건과 근염 2 건이 보고되었다.

5) B형간염의 치료를 중단한 환자에서 B형 간염의 심각한 급성 악화가 보고되었다.

텔비부딘의 투여중단 이후 B형 간염의 악화에 대한 데이터가 충분하지 않다.

- 6) 시판 후 자발적 보고와 문헌에 기초하여 다음의 약물 이상반응이 정의되었으며 장기계통분류에 의해 분류되었다. 이들 반응은 불분명한 크기의 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 빈도에 대한 신뢰성있는 평가가 가능하지 않으므로 빈도불명으로 분류된다. 다음의 이상반응은 심각한 정도가 감소하는 순으로 기술 되었다.

- 근골격, 연결조직 및 뼈 이상: 횡문근융해

- 대사 및 영양 질환 : 유산산증

7) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,895 명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 6.75%(263/3,895 명, 356 건)로 보고되었다.

- 주된 유해사례는 혈중 크레아틴인산효소 증가 1.16%(45 명), 악성 간종양 0.67%(26 명), B형간염 바이러스 DNA 증가, 복통 각 0.28%(11 명) 등의 순으로 나타났으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현 증례율은 1.98%(77/3,895 명, 83 건)으로, 주된 약물유해반응으로는 혈중 크레아틴인산효소 증가 1.13%(44 명), B형간염 바이러스 DNA 증가 0.18%(7 명), 근육통, 근육병증 각 0.10%(4 명) 등 이었다.

- 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.08%(120/3,895 명, 161 건)로 악성 간종양 0.67%(26 명), 간성뇌증 0.21%(8 명), 간경변, 졸림 각 0.13%(5 명) 등 이었으며, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응 발현율은 0.23%(9/3,895 명, 11 건)이었다, 주된 중대한 약물유해반응으로는 B형간염 바이러스 DNA 증가 0.05%(2 명), 당뇨병, 구역, 간성뇌증, 세균성복막염, 말초부종, 혈중크레아틴 인산효소 증가, 체중감소, 근육통, 근육병증이 각각 0.03%(1 명) 씩 보고되었다.

- 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.96%(193 명/3,895 명, 총 262 건)으로 악성간종양 0.67%(26 명), 복통 0.28%(11 명), 간성뇌증 0.21%(8 명), 복수 0.18%(7 명), 발열 0.13%(5 명) 등 이었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.41%(16/3,895 명, 총 16 건)으로, 복부불편감 0.05%(2 명), 복통, 무력증, 흉통, 흉부불편감, 말초부종, 약물내성, 당뇨병, 간성뇌증, 세균성복막염, 체중감소, 가려움, 근골격통, 사지통증, 신기능장애가 각각 0.03%(1 명) 씩 보고되었다.

- 8) 007 GLOBE 와 CLDT600A2303 시험으로부터 얻은 사구체여과율(GFR) 분석(MDRD)에서 60 에서 90mL/min 사이의 기저 GFR 을 보인 환자의 평균 GFR 은 208 주째 감소하지 않았다.

5. 일반적 주의

- 1) 텔비부딘의 효능·효과는 성인 HBeAg 양성 및 음성의 대상성 만성 B형 간염 환자에서 1년간의 바이러스적, 혈청학적, 생화학적, 조직학적 반응에 근거한 것이다. 따라서 간 이식 환자와 비대상성 만성 B형 간염 환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 임상시험은 현재까지 없다.
- 2) 라미부딘 내성환자에서 텔비부딘에 대한 임상시험은 실시하지 않았다. *In vitro* 실험에서 텔비부딘은 단일 돌연변이 M204V HBV 세포주에서 활성을 나타냈다. 그러나 돌연변이 rtM204V/rtL180M 와 rtM204I HBV 세포주에 대한 활성은 나타나지 않았다. 007 GLOBE 연구에서 텔비부딘 1일 600mg을 투여한 HBeAg 양성환자의 60%, HBeAg 음성환자의 88.3%가 52주까지 혈청 HBV DNA 수치가 비검출 상태(<300 copies/mL)에 도달하였다. 텔비부딘 투여환자에서 유전형적으로 확인된 내성률은 HBeAg 양성환자에서 3.0%(13/438), HBeAg 음성환자에서 2.1%(4/192)를 나타냈으며 내성이 확인된 환자군에서는 이전 치료 평가에 비해 ALT와 HBV DNA 수치가 증가되는 양상을 보였으나 몇몇의 환자에서는 가변적으로 감소되는 양상이 나타났다. 전반적으로 텔비부딘의 내성발현율은 대조약인 라미부딘에 비해 유의하게 낮았다. 예비임상자료에 의하면 M204V pathway에 의한 YMDD 돌연변이는 미미하다. 007 GLOBE 연구의 텔비부딘 투여군에서 L180M/M204V 이중 돌연변이는 발견되지 않았으며 새로운 또는 텔비부딘 특이적 돌연변이는 검출되지 않았다. 아데포비어 내성 B형간염 환자에 대한 적절하고 잘 조절된 임상시험은 실시되지 않았다. *In Vitro* 실험에서, HBV encoding 아데포비어 내성 관련 치환기인 rtN236T은 텔비부딘에 0.5 배의 완전한 감수성을 나타내었고, HBV encoding A181V/T 돌연변이체는 텔비부딘에 감수성의 변수 변화(EC50에서 1~4.1 배)를 나타내었다.
- 3) HBV 뉴클레오사이드 유도체 사이에서 교차내성이 발견되었다. 세포배양시험에서 텔비부딘은 단일 돌연변이 M204V HBV 세포주에 대한 활성을 유지하였으나 라미부딘 내성과 관련된 재조합된 YMDD 돌연변이 세포주(L180M/M204V 또는 M204I)에서는 감소된 활성을 나타냈다. 라미부딘과 텔비부딘이 이들 세포주에서 유사한 IC₅₀ 수치를 나타낸 결과는 라미부딘 내성환자에서 텔비부딘의 유효성을 입증하기 어려움을 나타내므로 향후 이 환자군에 텔비부딘을 투여하는 임상시험을 실시할 경우 잘 조절된 시험 하에서만 가능할 것이다. 임상시험 결과는 텔비부딘 내성 HBV 세포주가 라미부딘 내성을 유도하는 M204I 돌연변이에 의한 것임을 보여주고 있으나 아데포비어의 활성체인 PMEAs에 대해서는 활성을 유지하였다. 텔비부딘은 *in vitro* 시험에서 아데포비어의 내성 돌연변이 세포주인 N236T에 대해서는 활성을 나타냈다.
- 4) 투여 시작 후 수주에서 수개월까지 이 약을 사용했을때 근육병증의 사례가 보고되었다. 근육병증은 이 계열의 다른 약물에서도 보고되었다. 이 약을 시판 후 사용하는 동안 횡문근 융해가 단독 사례로서 보고된 바 있다. 합병증을 수반하지 않은 근육통이 텔비부딘 투여 환자에서 보고되었다. 원인을 알 수 없는

확산형 근육통, 근육압통, 근력약화를 호소하는 환자에서 근육병증을 고려해야 한다.

근육병증은 크레아티닌 키나제(CK)의 상승 정도와 관계없이 지속적으로 원인을 알 수 없는 근육통 그리고/또는 근력 약화로 정의한다. 텔비부딘과 관계가 있는 근육병증 환자 사이에서 CK 수치와 정도나 시간과 관련한 일정한 패턴이 존재하지 않는다. 또한 텔비부딘 투여 환자에서 근육병증이 발병하는 소인도 밝혀지지 않았다. 지속적으로 알 수 없는 근육통, 근육압통, 근무력이 나타날 때에는 환자가 반드시 사실을 알리도록 해야 한다. 그리고 근육병증이 진단되었을 경우 텔비부딘의 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.

- 5) 완전한 바이러스 억제(HBV DNA 가 300 copies/mL 미만)를 확인하기 위하여 24 주에 HBV DNA 수치를 모니터링해야 한다. 24 주의 치료 후에도 바이러스 억제가 불충분한 환자(HBV DNA 가 관찰되는 환자)는 대체 치료를 시작해야 한다.

바이러스 억제 반응이 지속되는지를 확인하기 위해 HBV DNA 를 매 6 개월마다 모니터링되어야 한다. 어느 때라도, 환자가 초기 반응 이후 HBV DNA 시험에 양성을 보이면 대체 치료가 시작되어야 한다. 최적의 치료는 저항성 테스트를 통하여 가이드되어야 한다.

6. 상호작용

- 1) 텔비부딘은 일차적으로 신장으로 배설되기 때문에 신장 기능에 영향을 미치는 약물과 병용투여할 경우 두 약물의 혈장농도에 영향을 미칠 수 있다.
- 2) 투여용량 12 배까지의 농도에서 텔비부딘은 사람의 간효소 cytochrome P450(CYP) 중 사람의 약물 대사에 관여하는 것으로 알려진 효소 1A2, 2C9, 2C19, 2D26, 2E1, 3A4 가 매개하는 *in vitro* 대사를 저해하지 않았다. 텔비부딘은 동물실험에서 cytochrome P450 효소군을 유도하지 않았다. 위의 결과와 알려진 텔비부딘의 배설 기전으로 볼 때 CYP450 를 매개로 한 이 약과 다른 약물의 약물상호작용의 가능성은 낮다.
- 3) 라미부딘, 아데포비어데피복실, 사이클로스포린 또는 페그인터페론알파 2 에이 또는 테노포비어 디소프록실 푸마레이트와 병용하여, 여러 용량의 텔비부딘 투여 후 텔비부딘의 약동학적 항정상태에 변화가 생기지 않았다. 또한 텔비부딘은 라미부딘, 아데포비어데피복실, 사이클로스포린 또는 테노포비어 디소프록실 푸마레이트의 약동학적 항정상태를 변화시키지 않았다.
페그인터페론알파 2 에이 농도의 개체간 높은 변이성으로 인한 페그인터페론알파 2 에이의 약동학에 대해 텔비부딘의 효과와 관련하여서는 분명히 결론지을 수 없다.
텔비부딘 1 일 1 회 600mg 과 페그인터페론알파 2 에이 주 1 회 피하주사로 180µg 을 병용 투여하는 예비연구에서 이들 병용투여는 말초 신경병증 발병의 위험성 증가와 연관이 있는 것으로 나타났다.

- 4) 텔비부딘은 사이클로스포린의 AUC 에 부정적 영향을 미치지 않았으나, 경미하지만 사이클로스포린의 C_{max} 가 16% 증가 되었다(단독투여: 783±135ng/mL, 텔비부딘과 병용투여: 908±173ng/mL). 그러나 이 차이는 사이클로스포린 C_{max} 의 개인간 차이 범위(CV% = 17%) 안에 있으므로 임상적으로 유의하지는 않았다.
- 5) 페그인트론 2 에이알파는 큰 다양성을 보이나 텔비부딘과의 사이에서 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 단독투여 시 페그인트론 2 에이알파의 C_{max} 는 8.0±5.5ng/mL, AUC 는 957±658ng×hours/mL 를 나타냈으며 텔비부딘과 병용투여 시 C_{max} 는 11.4±8.3ng/mL, AUC 는 1343±1010ng×hours/mL 를 나타냈다. 평균 C_{max} 는 164%(90%의 신뢰구간: 94.2-287.0), 평균 AUC 는 140%(90%의 신뢰구간: 78.0-249.8)이었으며 평균값 상승의 임상적 관련성은 결과의 분산에 의해 명확하지 않다.

7. 임부, 가임기 여성, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부 및 가임기 여성

텔비부딘의 임부 노출에 대한 임상시험 결과(등록용, 문헌 및 자발적인 시판 후 조사 보고서)는 매우 제한적이다. 1,696 명의 여성(임신 첫 3 개월 여성 173 명, 임신 중/후기 여성 1,523 명)에서 임신 중 텔비부딘에 노출된 결과가 확인되었다. 텔비부딘으로 치료하는 동안 선천성 기형, 자연 유산 또는 선택 유산의 발생률은 항바이러스 치료를 받지 않은 여성 보다 증가하지 않았다.

동물실험에서는 임신, 배·태자 발생, 출산이나 출산 후의 발달에 직, 간접적 해로운 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다. 이 약은 임부에 대한 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다. HBIg 와 HBV 백신에 추가하여 이 약이 투여된다면 임신 중기 와/또는 후기에 이 약의 노출은 B 형 간염 바이러스가 모체에서 태아로 전이되는 위험을 감소시킴을 보여준다. 가임기 여성에 대한 특별한 주의는 없다.

2) 수유부

텔비부딘은 젖에서 유즙으로 분비되거나 사람의 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 이 약을 복용 시에는 수유해서는 안된다.

3) 16 세 미만의 소아

이 약은 16 세 미만의 환자에 대한 연구가 실시되지 않았다. 따라서 더 많은 정보가 수집될 때 까지 16 세 미만의 소아환자에게는 투여를 권장하지 않는다.

4) 65 세 이상의 고령자

65 세 이상의 환자에게 권장되는 특정 용량을 뒷받침할 자료가 없다.

8. 과량투여

이 약의 과량투여에 관한 경험은 매우 제한적이다. 1 일 투여용량의 3 배 이상인 1,800mg/day 까지 시험된 용량은 우수한 내약성을 나타냈다. 최대 내약성을 나타내는 용량은 측정되지 않았다. 과량투여 시 이 약의 투여는 중단되어야 하며 필요하다면 적절한 조치가

요구된다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 한다.
- 2) 이 약은 특별한 저장 상태가 요구되지 않으나 습기를 피하기 위해 원래의 포장상태로 보관한다.

10. 기타

- 1) 발암성 : 텔비부딘은 발암 가능성을 보이지 않았다. 발암성 평가를 위한 장기 경구 투여 연구에서 사람의 투여용량인 600mg/day 의 14 배까지의 용량을 마우스와 랫트에 투여한 결과 음성반응을 나타냈다.
- 2) 유전독성 : *In vivo* 와 *in vitro* 실험에서 유전독성의 증거는 발견되지 않았다. 텔비부딘은 대사 활성 또는 비활성 상태에서 *S typhimurium* 및 *E. coli* 균을 이용하여 Ames 세균 복귀 돌연변이 분석을 실시한 결과 돌연변이를 유발하지 않았다. 텔비부딘은 사람 림프구 세포를 포함한 포유류세포 유전자 돌연변이 분석과 대사 활성 또는 비활성 상태의 중국계 햄스터 난자를 이용한 형질전환 분석에서 염색체 이상은 나타내지 않았다. 또한 텔비부딘은 *in vivo* 마우스 소핵 시험에서 음성반응을 보였다.
- 3) 생식독성 : 생식독성 연구에서 텔비부딘 2000mg/kg/day(사람의 치료 용량의 약 14 배의 전신 노출)을 투여한 수컷 또는 암컷의 랫트를 약물을 투여하지 않은 랫트와 교배시켰을 때 생식력 장애에 대한 증거는 발견되지 않았다.
암컷 및 수컷의 랫트에 500mg/kg/day 또는 1000mg/kg/day 를 투여한 또 다른 시험에서는 생식력의 감소가 나타났다. 낮은 생식력 지표는 동시에 진행된 대조군(92%)과 비교시 500mg/kg/day(76%) 또는 1000mg/kg/day(72%) 모두에서 관찰되었다. 정자의 형태나 기능에서의 이상은 없었고, 정소와 난소는 조직학적으로 이상이 없었다.
생식력은 14 일부터 70 일까지 투여된 랫트를 같은 치료를 받은 다른 그룹의 랫트와 교배시킨 juvenile 독성 시험의 일부로써 평가되었다. 교배한 평균 날짜 수는 1000mg/kg/day 및 2000mg/kg/day 에서 다소 높았다. 생식력 지표들은 대조군에서 80%값을 가진 것과 비교 시 1000mg/kg/day 에서 40%, 2000mg/kg/day 에서 50%로 다소 감소하였다. 이러한 연구에서, 교배 지표(mating index)와 수태율(conception rate)은 다소 감소하였으나 성공적으로 교배한 암컷의 자궁과 난소 파라미터는 텔비부딘의 투여에 의해 영향을 받지 않았다.
사람에서의 치료용량보다 2.5~2.8 배정도 높게 노출되었을 때에는(250mg/kg/day), 생식력이나 교배 파라미터에 영향이 없었다.
텔비부딘은 독성 시험에서 최기형성을 나타내지 않았으며 배·태자 발생과정에서 부작용을 일으키지 않았다. 임신한 쥐와 토끼에서 텔비부딘은 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 발생 독성 연구에서 사람투여용량(600mg/day)의 각각 6 배와 37 배의 노출농도인 1,000mg/kg/day 까지 랫트와 토끼의 태아에 노출시켰을 때 해로운 반응이 나타나지

않았다.

4) 심장독성 : 텔비부딘은 심장 독성이 나타나지 않았다. *In vitro* hERG 모델에서 실험한 결과 텔비부딘은 10,000 μ M 까지의 농도에서 음성 반응을 나타냈다.

❖ 저장방법

기밀용기, 실온 (1~30 $^{\circ}$ C)

❖ 최종개정년월일

2017-06-21
