

엔테카로정 1밀리그램 0.5밀리그램

| 엔테카비르 |

[원료약품 및 그 분량] 이 약 1정 중
(엔테카로정 1밀리그램)

엔테카비르(별규) 1.06mg (엔테카비르무수물로서 1mg)
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
첨가제(타르색소) : 청색2호, 적색40호, 황색4호

(엔테카로정 0.5밀리그램)

엔테카비르(별규) 0.53mg (엔테카비르무수물로서 0.5mg)
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)

[성상] (엔테카로정 1밀리그램) 분홍색 삼각형 모양의 필름코팅정

(엔테카로정 0.5밀리그램) 흰색~회백색의 삼각형 모양의 필름코팅정

[효능·효과] 활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노전이효소(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) 경구투여한다.
· 이 약은 1일 1회 엔테카비르로서 0.5mg를 경구투여한다.
· 라미부딘 저항성 환자 즉 라미부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적 증식을 경험하였거나 라미부딘 저항성 변화가 있는 16세 이상의 환자는 1일1회 공복시 엔테카비르로서 1mg를 경구투여한다.
· 신부전환자 : 신부전 환자에서는 크레아티닌 청소율이 감소함에 따라 이 약의 경구 소실율은 감소한다. 혈액투석이나 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에서는 다음과 같이 용량을 조절한다.

크레아티닌 청소율(mL/min)	엔테카비르 용량	라미부딘 저항성 환자에서의 엔테카비르 용량
≥ 50	1일1회 0.5 mg	1일1회 1 mg
30 - <50	1일1회 0.25 mg ^a 또는 48시간마다 0.5 mg	1일1회 0.5 mg 또는 48시간마다 1 mg
10 - <30	1일1회 0.15 mg ^a 또는 72시간마다 0.5 mg	1일1회 0.3 mg ^a 또는 72시간마다 1 mg
<10, 혈액투석 ^b 또는 CAPD	1일1회 0.05 mg ^a 또는 7일마다 0.5 mg	1일1회 0.1 mg ^a 또는 7일마다 1 mg

a : 0.5mg보다 작은 용량은 시럽제 사용이 권장된다.
b : 혈액투석 일에 투여된다면, 혈액투석 과정 후에 이 약을 투여한다.
(신부전 환자에서의 약동학적 특성 : 사용상의 주의사항 중 '8. 신부전환자에 대한 투여 참조')

[사용상의 주의사항]

1. 경고
1) 뉴클레오시드 유사체 단독사용 또는 엔테카비르를 포함한 할레트로보바이러스제와 병용했을 때, 치명적인 경우를 포함하여, 유산증 및 지방증이 있는 종종 간종대가 보고되었다. 이들 대부분은 여성에서 발생했다. 비만과 지속된 뉴클레오시드 사용이 위험인자일 수 있다. 간질환에 대한 알려진 위험인자 들을 가진 환자에게 뉴클레오시드 유사체를 투여할 때에는 각별한 주의가 요구된다. 하지만, 알려진 위험인자들을 가지고 있지 않은 환자에서도 보고된 사례가 있었다.유산증이 보고되었으며, 종종 간대사가기능장애, 다른 심각한 의학적 상태(medical condition) 또는 약물노출과 관련된 것이었다. 간대사가기능장애를 가진 환자의 경우 유산증 위험성이 더 높다. 이 약을 사용한 치료는 유산증이나 명백한 간독성(트랜스아미나제 수치 상승없는 간종대와 지방증을 포함)을 나타내는 임상적 발견 또는 임상검사치가 나타나면 일시 중지되어야 한다.
2) 이 약을 비롯한 항B형간염 요법을 중단한 환자에서 B형간염의 종종 급성악화가 보고되었다. 항B형간염 요법을 중단한 환자에 대해서는 적어도 수 개월간 임상 및 임상검사상 감시능을 면밀하게 추적 관찰해야 한다. 적절한 경우, 항B형간염 요법을 개시할 수 있다.
3) 이 약은 효과적인 HIV(인체면역결핍바이러스)치료를 받고 있지 않는 HIV와 HBV에 함께 감염된 환자들을 대상으로 평가되지 않았다. HIV에 감염되었지만 아직 치료받지 않은 환자에게 만성 B형 간염의 치료로 이 약이 사용된다면 HIV 뉴클레오시드 억제제와 함께 치료할 수 있음이 제한된 임상시험 경험에서 나타났다. 그러므로 고초종 할레트로보바이러스 치료법(HAART)으로 함께 치료받고 있지 않은 HIV/HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사용한 치료 권장되지 않는다. 이 약을 사용하기 전에 환자를 HIV 항체 테스트가 필요하다. 이 약은 HIV감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않는다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.(유당 함유 제제에 한함)
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 신부전 : 혈액투석 또는 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min이하인 환자에서는 용량조절이 권장된다.
2) 간기능 수치저하 : 싸이클로루마수스와 같이 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받고 있는 간기능 수치저하에서 이 약의 요법을 개시하기 전 및 치료 중에 신기능을 주의하여 평가해야 한다.
3) 이 약은 황색5호(선택색료우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 일례가 병력이 있는 환자에는 신중히 투여할 것(엔테카로정 1밀리그램에 한함)
4. 이상반응
1) 성인환자의 임상적 이상반응
2년 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 평가했다. 치료기간의 총일수는 A463022 및 A463027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 69주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 63주였으며, A463026과 A463014 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 이상반응은 두통, 피로, 현기증, 오심이었다. 라미부딘 치료환자에서 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증이었다. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상검사치 이상으로 중단한 환자는 이 약에서 1%인데 반해, 라미부딘에서 4%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	뉴클레오시드저해제 치료를 받은 경험 없음 ^b		라미부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5mg (n=679)	라미부딘 100mg (n=668)	이 약 1mg (n=183)	라미부딘 100mg (n=190)
중등도~중증의 이상반응(Grade 2~4) ^a	15%	18%	22%	23%
위장관계				
설사	<1%	0	1%	0
소화불량	<1%	<1%	1%	0
오심	<1%	<1%	<1%	2%
구토	<1%	<1%	<1%	0
전신				
피로	1%	1%	3%	3%
신경계				
두통	2%	2%	4%	1%
어지러움	<1%	<1%	0	1%
졸음	<1%	<1%	0	0
정신신경계				
불면증	<1%	<1%	0	<1%

^a 치료약제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함
^b 임상연구 A463-022 및 A463-027
^c 임상연구 A463-026 및 라미부딘에 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 A463-014의 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	뉴클레오시드저해제 치료를 받은 경험 없음 ^b		라미부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5mg n=679	라미부딘 100 mg n=668	이 약 1mg n=183	라미부딘 100mg n=190
중등도~중증의 임상검사치 이상(Grade 3~4) ^d	35%	36%	37%	45%
ALT ^e > 10 x ULN 및 > 2 x 기저값	2%	4%	2%	11%
ALT ^e > 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 ^f > 250mg/dL	2%	1%	3%	1%
당뇨 ^g	4%	3%	4%	6%
혈뇨 ^h	9%	10%	9%	6%
혈소판 < 50,000/mm ³	<1%	<1%	<1%	<1%

^a 알부민(모든 치료종 값< 2.5g/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 치료종 값
^b 임상연구 A463-022 및 A463-027
^c A463-026 연구에 참여한 HIV/HBV 동시감염 피험자들(n=51)에 대하여 24주 동안 수행한 맹검 치료에서 이 약 1 mg의 안전성 프로파일은 위약군(n=17)의 안전성 프로파일과 유사하였다고 하는 비-HIV(인체면역결핍바이러스)감염 환자에서 나타난 안전성 프로파일과도 유사하였다[1. 경고 참조]
^d 혈액학 검사, 일반적 화학검사, 신장 및 간기능 검사, 헤모글로빈 및 뇨검사를 포함
^e Grade 3 = 3+, large, ≥500 mg/dL ; Grade 4 = 4+, 현저, 중증
ULN = upper limit of normal(정상 상한치)
이들 연구에서, 이 약 치료 환자 중, 치료 중 정상상한치(ULN)의 10배 이상과 기저값보다 2배 이상의 ALT 상승은 전반적으로 치료를 계속하여 소실되었다. 이들 대부분은 약하는 ALT 상승에 선행하거나 또는 동시에 ≥ 2xg10mL의 바이러스 농도감소와 관련이 있었다. 치료종에는 주기적인 27개 검사 권장된다.
^f 치료 종단 후 약간의 악화
간염의 악화는 ALT 약화는 ALT가 정상상한치의 10배 초과 및 피험자의 대조값(기저값)의 최소값 2배 또는 두 배 초과 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 하위군에서 임상시험계획서에 정의된 투여에 대한 반응을 보인 경우에 52주 또는 이후의 투여 종단이 허용되었다. 이 약을 치료반응에 상관없이 중단한 경우에는 치료종지 후 간수치 상승율이 더 높아질 수 있다.
표 3. 3개 임상연구에서 치료 종단 추적기간 동안 간염의 악화(A463-022, A463-027, A463-026)

	ALT 상승 > 10 x ULN 및 > 2 x 대조값인 피험자 ^a	
	이 약	라미부딘
뉴클레오시드저해제 치료를 받은 경험 없음		
HBeAg-양성	4/174(2%)	13/147(9%)
HBeAg-음성	24/302(8%)	30/270(11%)
라미부딘 저항성	6/52(12%)	0/16

^a 대조값은 기저값의 최소값 또는 투여종료시의 최종측정값이다. 투여 종료까지의 중앙 시간은 이 약을 투여한 피험자에서는 23주였으며 라미부딘을 투여한 피험자에서는 10주였다.
4) HIV/HBV 동시감염
A463038 연구에 참여한 HIV/HBV 동시감염 피험자들(n=51)에 대하여 24주 동안 수행한 맹검 치료에서 이 약 1 mg의 안전성 프로파일은 위약군(n=17)의 안전성 프로파일과 유사하였다고 하는 비-HIV(인체면역결핍바이러스)감염 환자에서 나타난 안전성 프로파일과도 유사하였다[1. 경고 참조]
5) 간기능 수치저하
공개 라벨이며, 간기능 수치저하 연구, 간부전 환자에 대한 투여 지침에서 이 약을 투여받은 66명 피험자에서 나타난 이상반응의 발생빈도와 특징들이 간이식을 받은 환자들에게 예상되는 발생빈도 및 이상반응의 특성, 그리고 이 약의 알려진 안전성 프로파일과 일관성이 있었다.
6) 소아 시험에서의 임상 시험 경험
소아 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 있다.
2세에서 18세의 소아 환자에서 이 약의 안전성은 만성 HBV 감염이 있는 환자를 대상으로 진행 중인 두 개의 임상시험(2상 약동학 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 피험자에서 관찰된 이상 반응은 성인에서 이 약으로 수행된 임상시험에서 관찰된 이상반응과 일관성이 있었다. 소아 피험자의 1% 초과에서 보고된 약물 유해 반응은 복통, 발진, 맛이나 풍미(poor palatability)(제통 및 이상), 오심, 설사, 구토를 포함하였다.
7) 사면 후 수치 경험
(1) 이 약의 사면 후 수치에서 보고된 이상반응 들은 다음과 같다. 이들 이상반응들은 전체 크기를 알 수 없는 모집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 그 빈도를 확실히 평가하거나 이 약 복용과의 인과관계를 확립하는 것은 가능하지 않다.

- 제조의뢰자] 케이엠에스제약(주) 경기도 수원시 영통구 신원로 236 [제조자] 한국콜마(주) 세종특별자치시 전의면 산단길 245 작성년월일 : 2015.09.11