

5. 일반적 주의

- 1) 이 약으로의 치료가 HBV의 상관관계 혈액으로 인한 전염 위험성을 감소시킨다고 밝혀진 바 있으며, 따라서 적절한 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) 저장성
 - 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)에 대해 rtT184, rtS202, 또는 rtM250 전기에서의 추가적 저항과 함께, 또는 HBV 중환효소 내 rtI169의 치환유무와 상관없이 이러한 저항들의 조합과 함께 rtM204/V 또는 rtM240/V와 rtL180M의 아미노산 치환이 요구된다.
 - ② 임상적 저항성 :
 - 뉴클레오사이드의 투여 경험에 없는(Nucleoside-naïve) 피험자 : 뉴클레오사이드 투여경험이 없는 환자들 대상으로 한 임상시험(AI463022, AI463027 및 rollover 시험 AI463901)에서 96주까지 이 약을 투여 받은 562명의 피험자로부터의 평가 가능한 검체에 이(>300 copies/mL) 활성HBV DNA) 유전자형 평가를 실시하였다. 96주까지, 2형(2/562 <= 1%)의 피험자에서 rtS202G rtM204/V 및 rtL180M 치환과 함께 rtS202G 아미노산 치환 발생의 증거가 발견되었으며, 이 중 1명은 바이러스 돌파현상(virologic rebound, 최저치에서 >=1log10 이상 증가)을 경험하였다. 또한, rtT184, rtS202 또는 rtM250 치환이 없는 상태에 있어 엔테카비르에 대한 표현형 감수성을 감소시키는, rtM204/V와 rtL180M, rtL80I, 또는 rtV173L 아미노산 치환 발생이 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자 3형(3/562 <= 1%)에서의 HBV에서 발견되었다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들 중에 75%(202/269)가 마지막 투여시점(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-음성(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 10⁵ copies/mL) 혈청 HBV DNA이면서 HBeAg가 소실된 상태이고, HBeAg-음성은 < 0.7 MEq/mL HBV DNA이고 ALT가 정상화된 상태이다. 환자들은 추가적으로 144주까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여받았다. 이들 282명의 환자들 중에서 141명의 HBeAg-양성 환자들과 8명의 HBeAg-음성 환자들로 장기적인 추적 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 240주에서 종료 포착제까지 300 copies/mL 이하의 활성 HBV DNA치를 보였다. 각각의 대조값 분리주로부터 유전자형 평가가 가능한 분리주들을 비교하였고 엔테카비르의 내성과 관련된 새로운 치환들은 발견되지 않았다. 48, 96, 144, 192, 그리고 240주에 대해 rtT184, rtS202 또는 rtM250 엔테카비르 내성 관련 치환들(rtM204와 rtL180M 치환이 있는 상태에서의)의 누적 발견 가능성은 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였다.

라미부딘-내성 HIV 시험 :

라미부딘-내성 HIV 시험들에서(AI463026, AI463014, AI463015, 및 rollover 시험 AI463901) 96주까지 이 약을 투여 받은 190명의 피험자들로부터의 평가 가능한 검체에 대한 유전자형 평가가 수행되었다. 96주까지, 피험자 22명(22/190=1.1%)에서의 HBV에서 rtM204/V (rtL180V/I 있거나/없는), rtL80V, 또는 rtV173L/M 아미노산 치환이 있는 상태에 있어 rtS202, rtT184, 또는 rtM 250 (rtI169변형되지 않거나/없는) 내성 관련 아미노산 치환이 나타났다. 이 중 16명이 바이러스 돌파현상을 경험하였고(최저치에서 >=1log10 이상 증가), 이 중 4명은 <300 copies/mL로 억제되지 않았다. 이러한 4명의 피험자들에서의 HBV는 기저치상태에서 엔테카비르 내성 치환을 보였으며 이후 엔테카비르-투여를 변경하였다. 22명의 피험자 외에, 3명의 피험자가 rtM204/V와 rtL180M, rtL80V, 또는 rtV173L/M의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험하였다. 내성 치환의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자로부터의 분리주에 대해(n=19), 대조값으로부터의 엔테카비르 tEC50의 중앙 배수 변화(fold-change)값은 기저치상태에서 1배 및 바이러스 돌파현상에서 106 배였다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들 모두 종료(96주 까지)시에 40%(31/77)가 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였다. 96주까지 이 임상시험에서 정의된 완전 반응을 보이지 못한 라미부딘-내성 환자들(n=157)에게는 엔테카비르 치료를 계속할 수 있게 제안되었다. 환자들은 144주까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여받았다. 이들 환자들 중에서 80명 환자들 중에서는 장기 추적 연구에 참여하였고 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었다. 144주, 192주, 240주에서 종료 포착제까지 34%(27/80), 35%(28/80), 그리고 36%(29/80)가 각각 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였다. 48, 96, 144, 192, 240주에 대해 rtT184, rtS202 또는 rtM250 엔테카비르 내성관련 치환들(rtM204/V (rtL180M/I 같이 있거나/없는) 치환이 있는 상태에서의)의 누적 발견 가능성은 각각 6.2%, 15%, 36.3%, 46.6%, 51.5%를 보였다. 65명 환자들에서는 엔테카비르 치료 중에 rtM204/G/S/T 아미노산 치환을 나타냈다. 그리고 이들 중 4명은 rtT184, rtS202 또는 rtM250에서 엔테카비르 내성관련 치환들을 나타냈고 1명은 기저치치에서 rtT184S 치환을 나타냈다. 기저치에서 rtA181 치환을 나타낸 HBV를 가진 7명의 환자들 중에서 2명은 기저치값에서 rtT184, rtS202 또는 rtM250 치환을 나타냈고 다른 2명 엔테카비르 치료 중에 이들 치환을 나타냈다.

교차 내성 :

HBV 뉴클레오사이드 유사체들 간에 교차내성이 관찰되었다. 세포기반 분석에 의하면, 엔테카비르는 라미부딘과 텔비부딘 저항성 rtM204/V±rtL180M 치환을 가진 HBV 에서 야생형 HBV (wild -type HBV)에 비교하여 HBV DNA 함성의 저해 정도가 8~30배 낮았다. rtL180M, rtL80I/V, 또는 rtV173L 이 있거나 없는 rtM204/V 치환들은 라미부딘과 텔비부딘 저항성과 관련이 있으며, 엔테카비르에 대하여 표현형 민감도(pharmacologic susceptibility)를 감소시켰다. 아데포비어 저항성과 관련된 rtM236T 또는 rtA181V resistance associated substitutions)에 의해 배양 시험에서 엔테카비르에 대한 감수성이 있었다 (각각 1.1~1.2배 변화). 아데포비어 저항성 관련 치환을 가진 HBV (HBV harboring adenofer resistance associated substitutions)에 대한 엔테카비르의 효능은 임상 연구에서 정립되지 않았다. 엔테카비르 요법에 실패한 라미부딘 불응성 피험자들에서 분리된HBV 는 아데포비어에는 반응성이 있었으나, 라미부딘에는 저항성을 유지하였다.

4) 약동학적 특성

- ① 흡수 : 건강한 피험자에서 엔테카비르는 신속하게 흡수되어 0.5~1.5시간에 최대 혈장농도에 도달하였다. 6~10일간 1일 1회 투여한 후 약 2배의 농도를 보이며 정상상태에 도달하였다. 표준 조건 기저치나 경량식과 함께 엔테카비르 0.5mg을 경구투여 한 결과, 약간의 흡수 지연, Cmax의 감소(44~46%), AUC의 감소(18~20%)를 보였다.
- ② 분포 : 엔테카비르의 추정 분포용적은 성인 수분용적에 초과하지 않으며, 이는 조직으로의 침투성이 우수하다는 것을 의미한다. *in vitro* 에서 사람의 혈청 단백질에 대한 단백질결합은 약 13%였다.
- ③ 대사 및 배설 : 엔테카비르는 CYP450 효소계의 기질이나 저해제, 유도제가 아니다. 최고 농도에 도달한 후, 엔테카비르의 혈장농도는 최종 배설 반감기가 약 128~149시간으로 bi-exponential 하게 감소하였다. 관련된 약을 투여하지 않는 1일 1회 투여에서 2배로, 약 24시간의 약후 투여반감기를 의미하였다. 엔테카비르는 주로 상장으로 배설되며, 신장소송은 용량과 무관하게 360~471 mL/min/1.73m² 시구체와 및 총체노균 분비 과정을 거친다.

- 5) 만성 B형 간염 감염 환자에서 이 약의 적정 치료기간 및 치료와 간경변 및 간세포암종과 같은 결과와의 상관관계는 알려져 있지 않다.

6. 상호작용

- 1) 이 약은 신장으로 주로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 신독적인 세포손상과 관련된 약물의 병용 투여는 이들 약물의 혈청 농도를 상승시킬 수 있다. 라미부딘, 아데포비어 (피복 실) 및 푸마르산 테노포비어 다스포복실과 병용에서 유한한 약동 상호작용을 초래하지 않았다. 신장으로 배설되는 신 기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 병용투여에 대한 영향을 평가하지는 않았다. 엔테카비르를 이들 약물과 병용 투여할 때에는 이상반응에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.
- 2) *in vitro* 및 *in vivo* 연구로 이 약의 대사를 평가하였다. 이 약은 시토크롬 P450효소의 기질이나 저해제, 저해제가 아니다. 사람에게서 보다 약 10,000배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6, 2E1를 저해하지 않았다. 사람에게서 관찰된 것 보다 약 340배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, 2B6를 유도하지 않았다. 이 약의 약동학적 특성은 CYP450시토크롬에 대해 바뀌지나, 이들 저해 또는 유도는 약물과의 병용에 영향을 받지 않을 것이다. 이와 같이, 기질의 CYP 기질의 약동학적특성은 이 약의 병용에 영향을 받지 않을 것이다.
- 3) 인접용량의 싸이클로스포린A(n=5)나 타크롤리무스(n=4) 치료를 받고 있는 HBV-감염된 간이식 수여자에서 있어서 소규모의 예비연구에서, 이 약의 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 피험자에 대한 노출량의 약 2배였다. 변화된 신장 기능이 이들 피험자들에게는 엔테카비르의 노출을 증가시켰다. 이 약과 싸이클로스포린A나 타크롤리무스와의 약동학적 상호작용 가능성에 대해서는 구체적인 평가되지 않았다. 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신 기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 받았거나 투여 중인 간이식 수여자에게 이 약을 투여하기 전이나 투여 중에는 신 기능을 주의하여 관찰해야 한다.

7. 일부 및 수유부, 소아 및 청년, 노인환자 등에 대한 투여

- 1) 일부(Pregnancy Category C)
 - ① 임신부: 임상적 평가에 잘 진행된 연구는 없었다. 이 약은 임신 중에는 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다. 임신부에 대한 연구와 모태로부터 태아에게 HBV의 전염에 대한 이 약의 영향에 대한 데이터는 없다. 따라서, 신생아의 HBV 감염을 방지하기 위해 적절한 조정이해야 한다.
 - ② 수유부
 - 이 약이 사람의 유즙으로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 하지만, 이 약의 주성분은 젖의 유즙으로 분비된다. 많은 의약품들이 사람의 유즙으로 분비가 되고 수유 중인 유아에서 이 약의 잠재적인 심각한 부작용 때문에, 수유부의 B형간염 치료 중단과 수유의 이 약 등의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약의 투약을 중단하여야 한다.
 - ③ 소아
 - 이 약은 HBeAg-양성의 만성 HBV에 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 피험자를 대상으로 한 두 개의 임상시험에서 연구되었다. 뉴클레오사이드 저해제 치료 경험 없고 라미부딘 치료 받은 첫 번째 HBeAg-양성의 만성 HBV 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 피험자에서 0.015 mg/kg(최대 0.5 mg 1일 1회) 또는 0.03 mg/kg(최대 1 mg 1일 1회)로 각각 투여 받은 임상시험 AI463028에서 이 약의 노출이 연구 되었다. 무작위 배정, 위약 대조 시 시험인 임상시험 AI463189에서 치료 경험이 없는 소아 피험자에서 선택된 용량의 안전성과 유효성이 확인되었다 (대조용량, 용량용량, 4 이상반응의 6) 소아 피험자에서 임상시험 경험 참조).
 - 이 약의 유효성과 안전성은 2세 미만의 환자에서는 확립되지 않았다. 이 연령 그룹에서는 HBV의 치료가 거의 요구되지 않으므로 이 연령 그룹에서 이 약의 사용은 연구되지 않았다.
- 2) 고령자
 - 건강한 청년 및 노인 지원자에게 1mg을 단회 경구투여한 후 이 약의 약동학적 특성에 대한 영향을 평가하였다. 청년 피험자에 비해 노인 피험자에서 이 약의 AUC가 29.3% 더 컸다. 청년과 노인 피험자 2배 노출량의 차이는 거의 신기능의 차이에서 인함 것으로 보였다.
 - 이 약의 약동학에서의 충분한 수의 65세 이상 피험자가 참여하지 않아서, 청년 피험자와 다르게 반응하는 것 확인할 수 없다. 이 약은 상당량이 신장으로 배설되므로, 이 약에 대한 유독한 반응의 위험성이 신기능 손상환자에서 더 클 수 있다. 고령 환자의신기능은 더 감소될 것이기 때문에, 용량 선택에 주의를 기울여야 하며, 신기능을 관찰하는 것이 유용하다.

- 5) 기타 : 이 약의 약동학적 특성은 성별 및 인종에 따라 유의하게 차이가 없다.

8. 신부전 환자에 대한 투여

혈액투석이나 복막투석(CAPD)으로 신부전을 관리하는 환자를 포함하여, 어느 정도의 신부전이 있는 환자(만성 B형 간염에 감염되지 않은)에 대해 1 mg을 단회 투여 후 이 약의 약동학에 대해 연구 하였다. 결과는 다음에 표와 같다. 혈액투석이나 CAPD환자를 비롯하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만인 환자에 대해서는 용량의 조절이 권장된다.

신부전의 정도에 따른 피험자의 엔테카비르 약동학적 변수

	신기능군				혈액투석 관리 중증 신기능 ^a (n=6)	CAPD관리 중증 신기능 ^a (n=4)
	정상>80 (n=6)	경미>50~≤80 (n=6)	중등도 30~50 (n=6)	중증<30 (n=6)		
Cmax(ng/mL)	8.1 (30.7)	10.4 (37.2)	10.5 (22.7)	15.3 (53.8)	15.4 (56.4)	16.6 (29.7)
AUC(0-T) (hr · ng/mL)	27.9 (25.6)	51.5 (21.8)	69.5 (22.7)	145.7 (31.5)	233.9 (28.4)	221.8 (77.2)
CLr(mL/min)	383.2 (101.8)	197.9 (78.1)	135.6 (31.6)	40.3 (10.1)	NA	NA
CLr/F(mL/min)	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

CLr = 신장소송을 CLr/F = 명백한 구구 소실률

혈액투석 2시간 간격 이 약 1mg을 단회투여한 후, 혈액투석으로 이 약의 약 13%가 4시간 동안 제거되었다. CAPD로는 7일 동안에 투여량의 약 0.3%가 제거되었다. 이 약은 혈액투석 후에 투여해야 한다.

9. 간부전 환자에 대한 투여

만성 B형간염의 감염이 없는 중등도 또는 중증의 성인 간부전 환자(Child-Pugh Class B or C)에 대해 1mg 용량을 단회 투여한 후 이 약의 약동학을 연구하였다. 이 약의 약동학은 간부전 환자와 건강한 대조 피험자 간에 유사하였으며, 따라서 간부전 환자에서 이 약의 용량은 조절할 필요가 없다. 간부전 소아 환자에서의 약동학은 연구된 바가 없다. 간이식 수여자들 : 만성 HBV 감염의 합병증으로 인한 간이식을 받은 65명의 피험자들에서 이 약의 안전성과 유효성을 단일군, 공개 연구로 평가하였다. 간이식 시험에 HBV DNA가 172 IU/mL (약 1000 copies/mL) 미만인 피험자들은 B형 간염 면역 글로불린(hepatitis B immune globulin)을 포함한 일반관리가 수 주 요법과 더불어 이 약 1mg 1일 1회로 치료받았다. 시험군의 82%가 남성였었고, 39%가 코카시안 인종이었었고, 37%가 아시아인이었고, 평균 연령은 49 세였으며, 피험자들의 88%가 이식 시험에 HBeAg-음성이었다. 65명 피험자 중 83%가 이 약을 4주 이후에 투여받았으므로 평가(2 병 시험, 1 병 재이식 (retransplantation), 1 병 임상시험계획서 위반). 이 약을 4주 이상 투여받은 61명 피험자들 중 60 명 피험자들이 B형 간염 면역 글로불린 이식 후 요법(hepatitis B immune globulin post-transplant)을 받았다. 53명 피험자들은 (65명 중 82%) 이 연구를 완료하였고, 이식 후 72주 치료 후에 HBV DNA를 측정하였다. 모든 53명 피험자들이 HBV DNA 수치 <50 IU/mL (약 300 copies/mL)이었다. 피험자들 중 97%가 72주 후에 평가가 가능한 HBV DNA에 티타가 있었으며, 이들 중 3명은 투여량에 의해 사망하였다. 이 약을 투여받은 중에 (B형 간염 면역 글로불린과 함께 투여) HBV DNA 값이 50 IU/mL 이상인 피험자는 없었다. 평가 가능한 모든 61 명 피험자들은 이식 후 HbsAg (HbsAg post-transplant)가 소실되었다. 이들 중 2명 피험자들은 HBV 바이러스 혈중(viremia)의 재발 없이 측정 가능한 HbsAg 재발을 경험하였다. 이 연구는 B형 간염 면역 글로불린 단독 요법과 비교하여, B형 간염 면역 글로불린에 이 약을 추가한 요법이 이식 후 HBV DNA 측정 가능한 환자들간의 비율을 감소시키는 것이 여부를 평가하도록 계획되지 않았다. 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같은 면역 억제제를 투여받은 경험에 있거나, 투여받고 있는 간 이식 수여자들에게 이 약 요법이 필요한 것으로 판단되면, 이 약 치료 시작 전과 치료 기간 중에 주의하여 모니터링하여야 한다.

10. 과량투여에의 대처

환자에서 이 약 과량투여 경험은 제한적이다. 400mg까지 단회투여 또는 14일 동안 20 mg/day까지 반복투여한 건강한 피험자에서 이상반응의 증가나 예상치 않았던 이상반응은 없었다. 과량으로 투여되었을 경우, 독성의 발현에 대해 환자를 관찰해야 하며 필요시 표준 치료요법을 실시해야 한다. 이 약 1mg을 단회투여 후, 4시간 동안 혈액투석으로 투여량의 약 13%가 제거되었다.

11. 기타 : 비임상적 안전성

- 1) 발암성
 - 마우스와 랫드에서 사람에게 보다 추천 용량 1mg/day에서 관찰되는 노출의 약 42배(마우스)와 35배 (랫드)의 노출에 대해서 엔테카비르의 장기 경구 발암원성 실험이 시행되었다. 마우스와 랫드 시험에서, 엔테카비르는 발암성 결과에서 양성으로 나타났다. 마우스에서 사람에게 노출되는 양의 3~40배까지 수컷과 암컷에서 폐 선종이 증가되었다. 사람에게 노출되는 양의 40배의 노출에서 수컷과 암컷 마우스 모두에서 폐암이 증가되었다. 폐 선종과 폐암을 통한 것은 사람에서의 노출된 양의 3배에서 수컷 마우스에서 증가되었으며, 40배의 양에서는 암컷 마우스에서 증가되었다. 폐에서 종양 발생은 폐 세포의 증식이 선행되었다. 이는 엔테카비르를 투여 받은 랫드, 개, 또는 원숭이에서 관찰되지 않았으며, 이는 마우스에서 관찰된 폐종양은 종양 촉진이라는 결론을 뒷받침한다. 간세포종 간암이 수컷에서 증가되었으며, 간 선종과 간 종양을 포함한 수컷 또한 사람에게 노출되는 양의 42배의 노출에서 증가되었다. 암컷 마우스에서 혈관 종양(간세포종, 간세포종 종양과 비배설)은 사람에서의 노출의 40배 노출에서 발생하였다. 랫드에서 간세포종 선종은 사람에서 노출된 양의 24배의 노출에서 암컷에서 증가되었으며, 선종과 종양의 혼합 빈도 또한 사람에게 노출된 양의 24배의 노출에서 암컷에서 증가된다. 뇌신경 교종이 사람에게 35배와 24배의 노출에서 수컷과 암컷 모두에서 유도되었다. 피부 섬유종이 사람에게 노출된 양의 4배의 노출에서 암컷에서 유도되었다. 설치류의 발암성 실험에 사람에게 얼마나 예측적일 수 있는가에 대해서는 알려져 있지 않다.
- 2) 변이원성, 수태는 손상 및 치기형성
 - 엔테카비르는 사람 임과구 배양에 대해 염색체 이상을 나타냈다. 대사활성의 유 - 무에 상관없이 *S. typhimurium* 과 *E. coli* 균주를 사용한 Ames 미생물 변이원성시험 포유세포 유전자변이 시험, 시리언 비스코티 배세포에 대한 변형시험에서 엔테카비르는 변이원성을 보이지 않았다. 엔테카비르는 랫드에서 또한 경구 소핵시험과 경구DNA복구 시험에서 음성을 나타냈다. 생식독성시험에서, 수컷 및 암컷 마우스 사태에서 수컷에서는 최고용량인 1mg/kg의 90배 이상의 전신적 노출량인 30mg/kg 용량까지 4주를 투여한 동물에서 수태는 음성이었다. 설치류시험에서, 수컷을 사용한 독성독성시험이 사람에게 투여된 용량의 35배 또는 그 이상의 용량에서 수정세포의 퇴화가 관찰되었다. 원숭이 연구에서 고환의 변화는 나타나지 않았다. 랫드와 토끼에 대하여 생식독성 시험이 실시되었다. 사람에게 최고 권장 용량인 1 mg/day의 약 28배(랫드)와 21배(토끼)의 용량을 임신 중인 동물에게 경구 투여했을 때 배자독성이나 모체독성은 나타나지 않았다. 랫드에서는 사람 투여량의 3,100배로 노출했을 때 모체독성, 배-대자 독성(소수), 태자 저체중, 고리 및 척추 결, 골화 감소(척추, 복강배분절, 지골) 및 여분의 요추와 갈비뼈가 관찰되었다. 토끼에서는 사람 투여량의 883배로 노출했을 때 배-대자 독성(소수), 골화 감소(설골) 및 13번째 갈비뼈 발생을 증가가 관찰되었다. 주산-수유기시험에서는 엔테카비르를 젖먹이에 경구 투여하여 사람 투여량의 94배 초과하여 노출했을 때 출산자에서 이상반응을 보이지 않았다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의를 기울인다.
- 2) 밀폐용기, 실온(15~30도) 보관, 차광을 위해 외부 포장(종이 상자) 안에 보관
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 환자의 안전이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

■ 저장방법 : 밀폐용기, 15~30℃보관

■ 포장단위 : 30정

■ 제조자 : 한국콜마(주) 세종특별자치시 전의면 신동길 245

※ 본 의약품은 수수의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)에 따라 엄격한 품질검사를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용(유효)기간이 경과되었거나 변질 · 변태 또는 오손된 의약품을 구입하여용 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

문안장식일 : 2015년 7월 9일

이 설명서 작성일자 2015년 7월 9일 이후 변경된 내용은 www.ajupharm.co.kr에서 확인하실 수 있습니다.

제조의처

**아주약품(주)**

경기도 평택시 산천로 121번길 23
소배차성삼삼080-256-8000
www.ajupharm.co.kr