

**(용량 및 그 분량) 1정 중**  
엔테케어정 0.5mg: 엔테카비르(별구) 0.53mg (엔테카비르무수물로서 0.5mg)  
등용량성분: 유당수화물(소유)

엔테케어정 10mg: 엔테카비르(별구) 10.6mg (엔테카비르무수물로서 10mg)  
등용량성분: 유당수화물(소유)  
참가제(트락스): 정색 2색, 적색 40호, 황색 5호

**(생성)**  
엔테케어정 0.5mg: 흰색-회색의 삼각형 모양의 필름코팅형  
엔테케어정 10mg: 분홍색의 삼각형 모양의 필름코팅형

**(효능 효과)**  
활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노전이효소(ALT 또는 AST)의 지속적 상승 또는 조직학적으로 활동성 질환이 확인된 성인 16세 이상의 만성 B형 간염바이러스 감염의 치료

- (용법 용량)**
- 이 약은 공복 시 (식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구 투여한다.
  - 이 약은 1일 1회 엔테카비르로서 0.5mg 을 경구 투여한다.
  - 라이부딘 저항성 환자, 즉, 라이부딘 치료에도 불구하고 B형 간염 바이러스의 지속적 증식을 경험하였거나, 라이부딘 저항성 변화가 있는 16세 이상의 환자: 1일 1회 공복시 엔테카비르로서 1mg
  - 신부전 환자: 신부전 환자에서는 크레아티닌 청소율 감소에 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	라이부딘 저항성 환자에서의 엔테카비르 용량
≥ 50	1일1회 0.5 mg	1일1회 1mg
30 ~ <50	1일1회 0.25 mg* 또는 48시간마다 0.5 mg	1일1회 0.5 mg 또는 48시간마다 1 mg
10 ~ <30	1일1회 0.15 mg* 또는 72시간마다 0.5 mg	1일1회 0.3 mg* 또는 72시간마다 1 mg
<10 (혈액투석 또는 CAPD)	1일1회 0.05 mg* 또는 7일마다 0.5 mg	1일1회 0.1 mg* 또는 7일마다 1 mg

a: 0.5mg보다 작은 용량은 시험해 사용이 권장된다.  
b: 혈액투석 일예 투여시, 혈액투석 과정 후엔 이 약을 투여한다.  
(신부전 환자에서의 약동학적 특성, 사용상의 주의사항, 중·중·중환자에 대한 투여 참조)

**(사용상의 주의사항)**

- 경고
  - 뉴클레오시드 유사체 단독사용 또는 엔테카비르를 포함한 항레트로바이러스제와 병용했을 때, 잠재적인 경우를 포함하여, 유산증 및 지병이 있는 중증 간염에 대해 보고되었다. 이들 대부분은 여성에서 발생했다. 비만과 지속된 뉴클레오시드 사용이 위험인자일 수 있다. 간질환에 대한 알려진 위험인자들 가진 환자에서 뉴클레오시드 유사체를 투여할 때에는 개별한 주의가 요구된다. 하지만, 알려진 위험인자들을 가지고 있지 않은 환자에서도 보고된 사례가 있었다.
  - 유산증이 보고되었으며, 중증 간대사기능장애, 다른 심각한 의학적 상태(medical condition) 또는 약물 노출과 관련된 것이었다. 간대사기능장애 가진 환자의 경우 유산증 위험성이 더 높다.
  - 이 약을 사용한 치료는 유산증이나 명백한 간독성(트랜스아미나제 수치 상승을 간증후군과 지병증을 포함)을 나타내는 임상적 발견 또는 임상검사치가 나타나면 일시 중지되어야 한다.
- 이 약을 비롯한 항바이러스 요법을 중단한 환자에서 B형 간염의 중증 급성악화 보고되었다. 항바이러스 요법을 중단한 환자에 대해서는 적어도 수 개월간 임상 및 임상검사상 기능능을 면밀하게 추적 관찰해야 한다. 적절한 경우, 항바이러스 요법을 재시할 수 있다.
- 이 약은 효과적인 HIV(인체면역결핍바이러스) 치료로 보고 있지 않은 HIV와 HBV에 함께 감염된 환자들을 대상으로 평가되지 않았다. HIV에 감염되었지만 아직 치료받지 않은 환자에게 만성 B형 간염의 치료로 이 약이 사용된다면 HIV 뉴클레오시드 억제제에 대한 저항성을 나타낼 수 있음이 제한된 임상시험 경험에서 나타났다. 그러므로 고효능 항레트로바이러스 치료법(HAART)으로 함께 치료받고 있지 않은 HIV/HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사용한 치료 권장되지 않는다. 이 약을 사용하여 환자 치료는 HIV 혈청 테스트가 필요하다. 이 약은 HIV감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않는다.

**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

- 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 장애가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

**3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

- 신부전, 혈액투석 또는 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이하인 환자에서는 용량 조절이 권장된다.
- 간기능 수치에, 바이콜로스포린이나 티코클리루스와 같이 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받고 있는 간기능 수치에서 이 약의 요법을 개시하기 전 및 치료 중에 신기능을 주의하여 평가해야 한다.
- 이 약은 황색/오색선 열로우 FC, Sunset Yellow FCF를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민반응이 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.(1mg에 현형).

**4. 이상반응**

- 성인에서의 임상적 이상반응  
2년 동안 이 약 0.5mg/day(n=679) 또는 이 약 1mg/day(n=183), 라이부딘(n=858)을 투여한 만성 B형 바이러스 감염 환자 1,720명에 대한 4개의 이중맹검 임상시험을 근거로 하여 이상반응을 평가했다. 치료기간 동안에는 AA63022 및 AA63027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 69주이고 라이부딘 치료 환자에 대해 63주였으며, AA63026과 AA63014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 73주이고 라이부딘 치료 환자에 대해 52주였다. 이들 연구에서 이 약과 라이부딘의 안전성은 유사하였다.
- 이 약 치료에 있어서 최소한 이 약과 관련가능성이 있는 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증, 오심이었다. 라이부딘 치료환자에서 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 현기증이었다. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상검사치 이상으로 중단된 환자는 이 약에서 1%인데 비해, 라이부딘에서 4%였다. 라이부딘과 이 약을 비교한 4개의 임상연구에서 치료 중 발생한 중증도-중증 및 적어도 치료와 관련이 있을 것으로 생각되는 임상적 이상반응을 아래 표에 나타냈다.

표 1. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 중증도 - 중증(Grade 2-4)의 임상적 이상반응

분류/이상반응	뉴클레오시드저해제 치료를 받은 경험 없음		라이부딘 저항성	
	이 약 0.5mg (n=679)	라이부딘 100mg (n=668)	이 약 1mg (n=183)	라이부딘 100mg (n=190)
중증도 - 중증의 이상반응(Grade 2-4)*	15%	18%	22%	23%
<b>위장관계</b>				
설사	<1%	0	1%	0
소화불량	<1%	<1%	1%	0
오심	<1%	<1%	<1%	2%
구토	<1%	<1%	<1%	0
<b>전신</b>				
피로	1%	1%	3%	3%
<b>신경계</b>				
두통	2%	2%	4%	1%
어지러움	<1%	<1%	0	1%

증음	<1%	<1%	0	0
<b>정신신경계</b>				
불면증	<1%	<1%	0	<1%

- 치료역제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함
- 임상연구 AA63-022 및 AA63-027
- 임상연구 AA63-026 및 라이부딘에 대해 개발성 바이러스감염을 경험한 환자에서 52주 인 약 (0.1, 0.5, 1mg) 세 가지 용량과 라이부딘 100mg 1회 1회 투여에 대한 다국가, 무작위, 이중맹검 제2상 임상연구인 AA63-014의 이 약 1mg과 라이부딘 치료 arm을 포함

- 임상검사치 이상  
이 약과 라이부딘을 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

검사	뉴클레오시드저해제 치료를 받은 경험 없음		라이부딘 저항성	
	이 약 0.5mg (n=679)	라이부딘 100 mg (n=668)	이 약 1 mg (n=183)	라이부딘 100 mg (n=190)
중증도 - 중증의 임상검사치 이상 (Grade 3 - 4)*	35%	36%	37%	45%
ALT > 10 x ULN 및 > 2 x 기준치	2%	4%	2%	11%
ALT > 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, 당뇨병	2%	2%	3%	1%
혈소*	4%	3%	4%	6%
혈소b	9%	10%	9%	6%
혈소c	<1%	<1%	<1%	<1%

- 알부민은 치료 중 < 2.5g/dL, 확인된 크레아티닌 증가는 > 0.5mg/dL, ALT > 10 x ULN 및 > 2 x 기준치를 제외하고, 모든 변수에 대해 가장저서 Grade 3 또는 Grade 4 로 약화된 치료 중 값
- 임상연구 AA63-022 및 AA63-027
- AA63-026 시험 및 라이부딘 투여 중 바이러스학중의 재발을 경험한 피험자에서 52주까지 세 가지 용량의 이 약 (0.1, 0.5 및 1mg) 1회와 지속적으로 라이부딘 100mg 을 1일 1회로 투여하는 제 2상 다국가, 무작위배정, 이중맹검 시험인 AA63-014 시험의 이 약 1mg과 라이부딘 투여군을 포함.
- 혈액학 검사, 일반적 화학검사, 신장 및 간기능 검사, 핵의학소 및 노검사를 포함
- Grade 3 = 3+, > 2500 mg/dL, Grade 4 = 4+, 현저, 중증
- Grade 3 = 3+, > 4개, Grade 4 = 4+, 현저, 중증, 혈소 없음  
ULN = upper limit of normal(정상 상한치)

이들 연구에서 이 약 치료 환자 중, 치료 중 정상상한치(ULN)의 10배 이상과 가장저서 2배 이상의 ALT증상은 전반적으로 치료를 계속하여 소실되었다. 이들 대부분의 약화는 ALT증상에 선행하거나 또는 동시에 > 20g/dL의 바이러스 농도증가와 관련이 있다. 치료중에는 추가적인 간기능 검사 포함된다.

- 치료 중단 후 감염의 악화  
간염의 악화 또는 ALT 약화는 ALT가 정상상한치의 10배 초과 및 피험자의 대조값(가장저서)의 최소값 또는 투여 종료 시 최종 측정값의 2배 초과로 정의한다. 투여를 중단한 모든 피험자에 대하여(이유와 상관없이) 다음 표 c 시험에서 치료 중단 후 ALT가 약화된 피험자의 비율을 나타낸다. 이러한 시험들에서, 피험자의 하위군에서 임상시험개시시에 정의된 투여에 대한 반응율은 모든 경우에 52주 또는 이후의 투여 중단이 허용되었다. 이 약을 치료받은 상환군이 중단된 경우에는 치료 중단 후 간 수치 상승율이 더 높을 수 있다.

표 3. 3개의 임상연구에서 치료 중단 후 추가된 동안 간염의 악화(AA63-022, AA63-027, AA63-026)

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

- 대조군은 가장저서치의 최소값 또는 투여종료의 최종측정값이다. 투여 종료까지의 중앙 시간은 이 약을 투여한 피험자에서는 23주였으며, 라이부딘을 투여한 피험자에서는 12주였다.
- HIV/HBV 동시감염  
AA63038 연구에 참여한 HIV/HBV 동시감염 피험자(n=51)에 대하여 24주 동안 수행된 맹검 치료에서 이 약 1mg의 안전성 프로파일은 위약군(n=17)의 안전성 프로파일과 유사하였고, 이는 바-HIV(인체면역결핍바이러스)감염 환자에서 나타난 안전성 프로파일과도 유사하였다.(1. 경도 참조)

- 간기능 수치자  
공개 라임이, 간기능 후 수행된 연구, 간부전 환자에 대한 투여 참조에서, 이 약을 투여받은 65명 피험자들에서 나타난 이상반응의 발생빈도와 특징들이 간기능을 받은 환자들에서 예상되는 발생빈도 및 이상반응의 특성, 그리고 이 약의 알려진 안전성 프로파일과도 일치하였다.

- 소아 피험자에서 임상 시험 경험  
임상 시험은 매우 다양한 조건 하에서 실시되었기 때문에, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상 반응은 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(상위 약용 시험(AA63028)과 3상 임상시험(AA63189))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 수행된 임상시험에서 관찰된 이상반응과도 일치하였다. 소아 피험자의 1% 초과에서 보고된 약물 유발 반응은 복통, 발진, 및 안통(poor palatability)(제물 맛 이상) 오심, 설사, 구토를 포함하였다.

- 시판 후 조사 경험  
(1) 이 약의 시판 후 조사에서 보고된 이상반응 들은 다음과 같다. 이들 이상반응들은 전제 크기를 알 수 없는 모집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 그 빈도를 확실하게 평가하거나 이 약 복용과의 인과관계를 확립하는 것은 불가능하다.

- 면역계 부작용: 아나필락시스양 반응(Anaphylatoid reaction)
- 대사 및 영양장애: 유산증
- 간기능성 장애: 아미노기전이효소 증가
- 피부 및 피하조직 부작용: 발진
- 국내 시판 후 조사결과  
국내에서 제1상을 위하여 6년동안 3,367명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.57%(259/3,367명, 3802)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 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), 가슴소름 0.21%(7/3,367명, 7건), 소화불량 0.18%(6/3,367명, 6건), 오심 0.12%(4/3,367명, 4건), 두통 0.11%(4/3,367명, 4건) 등이다. 또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.27%(9/3,367명, 9건)로 간기능성 0.15%(5/3,367명, 5건), 복강내출혈 부수 각 0.03%(1/3,367명, 2건), 문맥막 항진 위험증 부통, 위장관출혈, 담낭염, 간성뇌증, 비중격편위, 폐혈증, 눈부비부전, 위장관출혈, 만성 부비동염 각 0.03%(1/3,367명, 1건)으로 보고되었으며, 예상치 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.58%(189/3,367명, 253건)로 가슴쓰림 0.65%(22/3,367명, 23건), 잠기 0.62%(21/3,367명, 21건), 상복부통 0.30%(10/3,367명, 10건), 기침 0.24%(8/3,367명, 8건), 기어울음 0.21%(7/3,367명, 7건), 가슴통증 0.18%(6/3,367명, 6건), 변비, 복통, 허리통증 각 0.15%(5/3,367명, 5건), 복부불쾌감, 근육 각 0.12%(4/3,367명, 4건) 등의 순으로 보고되었다.

**5. 일반적 주의**

- 이 약으로의 치료와 HBV의 성관계나 혈액으로 인한 전염 위험성을 감소시킨다고 밝혀진 바 없으며, 따라서 적절한 주의가 해야 한다는 것을 환자에게 주시시켜야 한다. 그러므로, 적절한 주의가 수반되어야 한다.
- 음식과 함께 이 약을 투여할 경우 약 18.2% 정도 흡수가 감소되었다. 따라서 복용에 불확실하도록 한다.

