

92%(17/149)가 각각 144주, 192주, 및 240주(투여 종료 포함)까지 300 copies/mL 이하의 혈청 HBV DNA값을 보였다. 각각의 대조군 분리주들로부터 유전자형 평가가 가능한 분리주들을 비교하였을때 엔테카비르 내성과 관련된 새로운 치환들은 발견되지 않았다. 48, 96, 144, 192, 그리고 240주에서 rT184, rS202 또는 rM250 엔테카비르 내성 관련 치환들(rM204와 rL180M 치환) 있는 상태에서의 누적 발현 가능성은 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였다.

리미부딘-내성 파형자 :

리미부딘-내성 HBV 시합들에서(A463026, A463014, A463015, 및 rollover 시험 A463901) 96주까지 이 약을 투여 받은 190명의 피험자들로부터의 평가 가능한 경매에 대한 유전자형 평가가 수행되었다. 96주까지, 피험자 22명(22/190~12%)에서의 HBV에서 rM204/V (rL180V이 있거나/없는), rL80V, 또는 rV173/LM 아미노산 치환이 있는 상태에서 rS202, rT184, 또는 rM250 (#169변화가 있거나/없는) 내성 관련 아미노산 치환이 나타났으며, 이 중 16명이 바이러스 돌파현상을 경험하였고(최저치에서 ≥1log₁₀ 이상 증가). 이 중 4명은 <300 copies/mL로 억제되지 않았다. 이러한 4명의 피험자들에서의 HBV는 기저상태에서 엔테카비르 내성 차환을 보였으며 이후 엔테카비르 투어를 변경하였다. 22명의 피험자 외에, 3명의 피험자가 rM204/V와 rL180M, rL80V, 또는 rV173/LM의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험하였다. 내성 치환의 발생과 함께 바이러스 돌파현상을 경험한 피험자들로부터의 분리주에 대해 (n=9), 대조값으로부터의 엔테카비르 EC₅₀의 중앙 배수 변화(fold-change)값은 기저상태에서 19배 및 바이러스 돌파현상에서 106 배였다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들은 투여 종료(96주 기저치)에 40%(31/77)가 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였다. 96주까지 이 임상 시험에서 정의한 완전 반응을 보이지 못한 리미부딘-내성 환자들(n=45)에게는 엔테카비르 치료를 계속할 수 있게 제한하였다. 환자들은 144주째까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여받았다. 이들 환자들 중에서 80명 환자들은 장기간 추적 연구에 참여하였고 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었다. 144주, 192주, 240주(투여 종료 포함)까지 34%(27/80), 35%(26/80), 그리고 36%(29/80)가 각각 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였다.

48, 96, 144, 192, 240주째에 rT184, rS202 또는 rM250 엔테카비르 내성관련 치환들(rM204/V (rL180M이 같이 있거나 없는) 치환이 있는 상태에서)의 누적 발현가능성은 각각 6.2%, 15%, 36.3%, 46.6%, 51.5%를 보였다. 6명 환자들의 HBV는 엔테카비르 치료 중에 rA181C/G/S/T 아미노산 치환을 나타냈다. 그리고 이들 중 4명은 rT184, rS202 또는 rM250에서 엔테카비르 내성관련 치환들을 나타냈고 1명은 기저치에서 rT184S 치환을 나타냈다. 기저치에서 rA181 치환을 나타낸 HBV를 가진 7명의 환자들 중에서 2명은 기저값에서 rT184, rS202 또는 rM250 치환을 나타냈고 다른 2명 엔테카비르 치료 중에 이들 치환을 나타냈다.

교차 내성 :

HBV 뉴클레오시드 유사체들 간에 교차내성이 관찰되었다. 세포기반 분석에 의하면, 엔테카비르는 리미부딘과 텔비부딘 저항성 rM204/V±rL180M 치환을 가진 HBV (wild-type HBV)에 비교하여 HBV DNA 합성의 저해 정도가 8~30배 낮았다. rL180M, rL80V/V, 또는 rV173.I이 있거나 없는 rM204/V 치환들은 리미부딘과 텔비부딘 저항성과 관련이 있으며, 엔테카비르에 대하여 표현형 민감도(phenotypic susceptibility)를 또한 감소시켰다. 아데포비어 저항성과 관련된 rM236T 또는 rA181V 치환이 encoding 된 재조합 HBV는 세포 배양 시험에서 엔테카비르에 대한 감수성이 있었다 (각각 0.3-와 1.1-배 변화). 아데포비어 저항성 관련 치환을 가진 HBV (t-HBV harboring adenosine associated substitutions)에 대한 엔테카비르의 효능은 임상 연구에서 정렬되지 않았다. 엔테카비르 요법에 실패한 리미부딘 불응성 피험자들에서 분리된HBV는 아데포비어에는 반응성이 있었으나, 리미부딘에는 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 누적을 보이며 정상상태에 도달하였다. 표준 고지방식이나 경량식과 함께 엔테카비르 0.5mg을 경구투여 한 결과, 약간의 흡수지연 C_{max}의 감소(44~46%), AUC의 감소(18~20%)를 보였다.

② 분포 : 엔테카비르의 추정 분포용적은 전신 수분량을 초과하였으며, 이는 조직으로의 침투성이 우수하다는 것을 의미한다. in vitro에서 사람의 혈청대백에 대한 단백질결합 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-exponential하게 감소하였다. 관찰된 약물 누적지수는 1일 1회 투여에서 2배로, 약 24 시간의 유효 누적반감기를 의미하였다. 엔테카비르는 주로 신장으로 배설되며, 신장소홀은 용량과 무관하게 360~471mL/min로서 사구체적 및 총체노균 분비 과정을 거친다.

5) 만성 B형 간염 감염 환자에서 이 약의 적정 치료기간 및 치료와 간염면 및 간세포손상과 같은 결과간의 상관관계는 알려져 있지 않다.

6. 상호작용

1) 이 약은 신장으로 주로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적인 세노글루빈에 경쟁적인 약물과의 병용 투여는 이들 약물의 혈청 농도를 상승시킬 수 있다. 리미부딘, 아데포비어 디피복실 및 푸마르산 테노포비어 디소프로필산 염 병용에서 유효한 상호작용을 초래하지 않았다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 병용투여에 대한 영향을 평가하지는 않았다. 엔테카비르를 이들 약물과 병용투여할 때에는 이상반응에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.

2) In vitro 및 in vivo연구로 이 약의 대사를 평가하였다. 이 약은 시토크롬 P450효소계의 기질이나 유도제, 저해제가 아니다. 사람에게서 보다 약 10,000배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6, 2E1을 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 CYP450시스템에 의해 대조되거나, 이를 저해 또는 유도하는 약물과의 병용에 영향을 받지 않을 것이다. 이와 같이, 기지의 CYP 기질의 약동학적특성은 이 약의 병용에 영향을 받지 않을 것이다.

3) 안정용량의 싸이클로스포린(n=6)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 피험자들에서 엔테카비르의 노출을 증가시켰다.이 약과 싸이클로스포린나 타크롤리무스의 약동학적 상호작용 가능성에 대해서는 구체적으로 평가되지 않았다. 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 받았거나 중인 간이식 수여자에서 이 약을 투여하기 전이나 투여 중에는 신기능을 주의하여 관찰해야 한다.

7. 임신 및 수유부, 소아 및 청년, 노인환자 등에 대한 투여

1) 일부(Pregnancy Category C)

임신부에 대한 적절한까 잘 진행된 연구는 없었다. 이 약은 임신 중에는 유익성이 태이에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다. 임신부에 대한 연구와 모체로부터 유아에게 HBV의 전염에 대한 이 약의 영향에 대한 데이터는 없다. 따라서, 신생아의 HBV 감염을 방지하기 위해 적절한까 조정해야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람의 우유으로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 하지만, 이 약의 주성분은 젖트의 우유으로 분비된다. 많은 약품들이 사람의 우유으로 분비가 되고 수유 중인 유아에서 이 약의 잠재적인 심각한 부작용 때문에, 수유부의 B형간염 치료 중단과 수유의 이익 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. 뉴클레오시드 저해제 치료 경험 없고 리미부딘 치료받은 적 없는 HBeAg-양성의 만성 HBV 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 피험자에서 0.015mg/kg(최대 0.5 mg 1일 1회) 또는 0.03 mg/kg(최대 1 mg 1일 1회)로 각각 투여 받은 임상시험 A463028에서 이 약의 노출이 연구 되었다. 무작위배정, 위약 대조 치료 시험인 임상시험 A463189에서 치료 경험이 없는 소아 피험자에서 선택된 용량의 안전성과 유효성이 확인되었다(효능과, 용법용량, 4. 이상반응의 e) 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.

소아 내성 분석은 두 개의 진행 중인 임상시험(A463028과 A463189)에서 HBeAg 양성인 만성 B형간염 바이러스에 감염된 뉴클레오시드 치료를 받은 적이 없는 소아 환자로부터 얻은 자료를 기반으로 한다. 두 임상시험은 1년 시험에서 치료받고 관찰된 183명의 환자와 2년 시험에서 치료받고 관찰된 180명의 환자에서의 내성 자료를 제공한다. 96주 동안 바이러스 돌파현상(virologic breakthrough)이 있거나 48주나 96주에서 HBV DNA가 ≥50 IU/mL이었던 평가 가능한 경매를 지닌 모든 환자에 대해 유전자형 평가를 실시했다. 2년 시험에서 2 명의 환자에게 엔테카비르에 대한 유전자적 내성이 발견되었다(2년 내성 누적발생률 1.1%).

4) 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 간에 노출량의 차이는 거의 신기능의 차이로 인한 것으로 보였다.

이 약의 임상연구에는 충분한 수의 65세 이상 피험자가 참여하지 않아서, 청년 피험자와 다르게 반응하는지 확인할 수 없다. 이 약은 상당령이 신장으로 배설되므로, 이 약에 대한 유독한 반응의 위험성의 신기능 손상환자에서 더 클 수 있다. 고령 환자의신기능은 더 감소될 것이기 때문에, 용량 선정에 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, 어느정도의 신부전이 있는 환자(만성 B형 간염에 감염되지 않은)에 대해 1mg을 단회 투여 후 이 약의 약동학에 대해 연구하였다. 결과는 다음 표와 같다. 혈액투석이나 CAPD환자를 비롯하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에 대해서는 용량의 조절이 권장된다.

	신부전의 정도에 따른 피험자의 엔테카비르 약동학적 변수						
			신기능군			혈액투석 관리 중중 신기능 ^a (n=6)	CAPD관리 중중 신기능 (n=4)
	크레아티닌 청소율 기저값(mL/min)						
정상 (>80 (n=6)	경미 >50~<80 (n=6)	중등도 30~50 (n=6)	중중 30 (n=6)				
C _{max} (ng/mL) (CV%)	8.1 (30.7)	10.4 (37.2)	10.5 (22.7)	15.3 (33.8)	15.4 (56.4)	16.6 (29.7)	
AUC(0~T) (ng · hr/mL) (CV)	27.9 (25.6)	51.5 (22.8)	69.5 (22.7)	145.7 (31.5)	233.9 (28.4)	221.8 (11.6)	
CL _R (mL/min) (SD)	383.2 (101.8)	197.9 (78.1)	135.6 (31.6)	40.3 (10.1)	NA	NA	
CL _T /F(mL/min) (SD)	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

CL_R = 신청소율
CL_T/F = 명백한 경구 소실율

혈액투석 2시간 전에 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 간부전 환자(Child-Pugh Class B or C)에 대해 1mg 용량을 단회 투여한 후 이 약의 약동학을 연구 하였다. 이 약의 약동학은 간부전 환자과 건강한 대조 피험자 간에 유사 하였으며, 따라서 간부전 환자에서 이약의 용량은 조절할 필요가 없다. 간부전 소아 환자에서의 약동학은 연구된 바가 없다. 간이식 수여자: 만성 HBV 감염의 합병증으로 인해 간이식을 받은 65명의 피험자들에서 이 약의 안전성과 유효성을 단일군, 공개 연구로 평가하였다. 간이식 시험에 HBV DNA가 172 IU/mL (약1000 copies/mL) 미만인 피험자들은 B형 간염 면역 글로블린(hepatitis B immune globulin)을 포함한 일반인식 이식 후 요법과 더불어 이 약 1mg 1일 1회로 치료받았다. 시험군의 82%가 남성이었고, 39%가 코카시안 인종이었으며, 37%가 아시아인이었고, 평균 연령은 49세였으며, 피험자들의 89%가 이식시험에 HBeAg-음성이었다.

65명 피험자 중 4명이 이 약을 4주 이하로 투여받았으므로 평가가 불가능하다 (2명 사망, 1명 제이식 (retransplantation), 1명 임상시험계정서 위반). 이 약을 4주 이상 투여받은 6명 피험자들 중 60명 피험자들이 6명 간염 면역 글로블린 이식 후 요법(hepatitis B immune globulin post-transplant)을 받았다. 53명 피험자들 (65명 중 82%)이 연구를 완료하였고, 이식 후 72주 치료 후에 HBV DNA를

측정하였다. 모든 53명 피험자들이 HBV DNA 수치가 (50 IU/mL (약 300 copies/mL))이었다. 피험자들 중 8명이 72주 치에 평가가 가능한 HBV DNA 데이터가 없었고, 이들 중 3명은 연구를 완료하기 전에 사망하였다. 이 약을 투여받은 중에 (B형 간염 면역 글로블린과 함께 투여) HBV DNA 값이 50 IU/mL 이상인 피험자는 없었다. 평가 가능한 모든 61명 피험자들은 이식 후 HBeAg (HBeAg post-transplant)가 소실되었다; 이들 중 2명 피험자들은 HBV 바이러스 혈중 (vremia)의 재발 없이 측정 가능한 HBeAg 재발을 경험하였다. 이 연구는 B형 간염 면역 글로블린 단독 요법과 비교하여, B형 간염 면역 글로블린에 이 약을 추가한 요법이 이식 후 HBV DNA가 측정 가능한 피험자들의 비율을 감소시키는지 여부를 평가 하도록 계획되지 않았다.

신장 기능에 영향을 줄 수 있는 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같은 면역 억제제를 투여받은 경험이 있거나, 투여받고 있는 간 이식 수여자들에게 이 약 요법이 필요한 것으로 판단되면, 이 약 치료 시작 전과 치료 기간 중에 주의하여 모니터링하여 한다.

10. 과량투여시의 처치

환자에서 이 약 과량투여 경험은 제한적이다. 40mg까지 단회투여 또는 14일 동안 20mg/day까지 반복투여한 건강한 피험자에서 이상반응의 증가나 예상치 않았던 이상반응은 없었다. 과량으로 투여되었을 경우, 독성의 발현에 대해 환자를 관찰해야 하며 필요시 표준 지지요법을 실시해야 한다. 이 약 1mg을 단회투여 후, 4시간 동안 혈액투석으로 투여량의 약 13%가 제거되었다.

11. 기타 : 비임상적 안전성

1) 발달성 : 마우스와 랫트에서 사람에서 최대 추천 용량 1mg/day에서 관찰되는 노출의 약 42배(마우스)와 35배(랫트)의 노출에 대해서 엔테카비르의 장기 경우 발달원생 실험이 시행되었다. 마우스와 랫트 실험에서, 엔테카비르는 발달성 결과에서 양성으로 나타났다. 마우스에서 사람에서 노출되는 양의 3~40배에서 수컷과 암컷에서 폐 선증이 증가되었다. 사람에게서 노출되는 양의 40배의 노출에서 수컷과 암컷 마우스 모두에서 폐암이 증가되었다. 폐 선증과 폐암을 통합한 것은 사람에서의 노출된 양의 3배에서는 수컷 마우스에서 증가되었으며, 40배의 양에서는 암컷 마우스에서 증가되었다. 폐에서 종양 발생은 폐 세포의 독성이 선형되었는데, 이는 엔테카비르를 투여 받은 랫트, 개, 또는 원숭이에서 관찰되지 않았으며, 이는 마우스에서 관찰된 폐종양은 종 특이적이라는 결론을 뒷받침한다. 간세포종 간염이 수컷에서 증가되었으며, 간 선종과 간 종양을 통합한 숫자 또한 사람에게서 노출되는 양의 42배의 노출에서 증가되었다. 암컷 마우스에서 혈관 중앙간소와 지궁의 혈관 중앙과 비장의 혈관육종은 사람에서의 노출의 40배 노출에서 증가되었다. 랫트에서 간세포종 선종은 사람에게서 노출된 양의 24배의 노출에서 암컷에서 증가되었으며, 선종과 종양의 통합 빈도 또한 사람에게서 노출된 양의 24배의 노출에서 암컷에서 증가된다. 뇌신경 교종이 사람에게서 35배와 2배의 노출에서 수컷과 암컷 모두에서 유도되었다. 피부 섬유종이 사람에게서 노출된 양의 4배의 노출에서 암컷에서 유도되었다. 설치류의 발달성 실험이 사람에게서 얼마나 예측적일 수 있는가에 대해서는 알려져 있지 않다.

2) 변이원생, 수태능 손상 및 최적형성 : 엔테카비르는 사람 임파구 배양에 대해 염색체 이상을 나타냈다. 대사활성의 유·무에 상관없이 S. tyhimurium과 E. coli 균주를 사용한 Ames 미생물 변이원생시험, 포유류 포전자변이 시험, 시리아 햄스터 배세포에 대한 변형시험에서 엔테카비르는 변이원성을 보이지 않았다. 엔테카비르는 랫트에서 또한 경우 소핵시험과 경구DNA복구 시험에서 음성을 나타냈다. 생식독성시험에서, 수컷 및 암컷 랫트에서 사람에서 추천되는 최고용량인 1mg/kg의 90배 이상의 전신적 노출량인 30mg/kg 용량까지 4주를 투여한 동물에서 수태능 이상을 보이는 증가는 없었다. 설치류용 개를 사용한 독성시험들에서 사람에게 투여된 용량의 35배 또는 그 이상의 용량에서 수정기간의 퇴화가 관찰되었다. 원숭이 연구에서 고환의 변화를 나타내지 않으나, 랫트와 토끼에 대하여 생식독성 시험이 실시되었다. 사람에게 최고 권장 용량인 1mg/day의 약 28배(랫트)와 212배(토끼)의 용량을 임신 중인 동물에게 경구 투여했을 때 배지독성이나 모체독성은 나타나지 않았다 랫트에서는 사람 투여량의 3,100배로 노출했을 때 모체독성, 배-태자 독성(흡수), 태자 저체중, 꼬리 및 척추 기형, 골화 감소처럼, 부정배분질, 지골 및 여분의 조직과 갈비뼈가 관찰되었다. 토끼에서는 사람 투여량의 883배로 노출했을 때 배-태자 독성(흡수), 골화 감소(설골) 및 13번째 갈비뼈 발생을 증가가 관찰되었다. 수산-수유기시험에서는 엔테카비르를 랫트에게 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) 정체 : 밀폐용기, 실온(15~30도) 보관, 차광을 위해 외부 포장(종이 상자) 안에 보관, 시림; 차광 밀폐용기, 실온 (15~30도) 보관

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사교의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 함

4) 이 약의 시림을 물이나 기타 다른 용매로 희석하거나 다른 액상제품과 혼합하는 것은 바람직하지 않다.

5) 이 약의 시림은 외부포장(종이 상자) 안에 보관하는 것이 바람직하다.

차광하여 보관한다. 시림은 개봉 후에도 사용가능까지 사용할 수 있다.

상위기한 이후에는 용기와 내용물은 폐기한다.

13. 약물품동등성시험 정보

가. 시험의 커비어정밀리그램(엔테카비르)[한미약품(주)]과 대조약 바라크루드정1.0밀리그램(엔테카비르)(우) 한국비에스제약을 2x2 교차시험으로 각 17씩씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 39명의 혈청 엔테카비르를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차이 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-72h} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	바라크루드정1.0밀리그램 (엔테카비르) [(우)한국비에스제약]	28.46±4.22	10.04±1.74	0.75 (0.50~2.00)	36.76±6.24
시험약	커비어정밀리그램 (엔테카비르) [한미약품(주)]	27.52±3.45	9.52±1.80	0.75 (0.50~1.67)	38.86±6.06
	90% 신뢰구간* (기준: log 0.8~log 1.25)	log 0.9529 ~ 0.9662	log 0.8991 ~ 0.9923	-	-
		(AUC, C _{max} , t _{1/2} ; 평균값±표준편차, T _{max} ; 중앙값(범위), n=39)			

AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간까지의 혈중농도~시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차이 90%신뢰 구간

나. 약물품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 커비어정0.5밀리그램(엔테카비르[한미약품(주)])은 대조약 커비어정1밀리그램(엔테카비르[한미약품(주)])과의 비교용출시험지료를 제출하였으며, 대조약과 용출양성이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

[저장방법] 밀폐용기에 넣어 차광하여 15~30도 보관

[포장단위] 30정/상자(10정/PTP×3)

[제품문의처] 한미약품(주) 소비자상담실 : 080-916-9000 (수신시간요금부담)

※ 부작용 피해구제 상담 : 한국약물안전관리원 (14-3330)

※ 의약품 부작용 신고 : 한국약물안전관리원 (1644-6223)

※ 본 제품을 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질·변패·오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)

※ 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

<p>제품 개봉 시 또는 취급 시에 포자재(응기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.</p>
<p> </p>
<p> </p>
<p> </p>
<p> </p>
<p> </p>
<p> </p>
<p> </p>
<p> </p>
<p> </p>
<p> </p>
<p> </p>
<p> </p>
<p> </p>
<p> </p>
<p> </p>

카비아정_112101953_006



Data info		Color info		Printing info	
Type	설명서		군청		
Material	모조지 (45g)				
Coating					
Size(LxWxH/mm)	210x400				
Date(Y/M/D)	2023/08/21				
Country	대한민국				

Memo

주성분 규격 변경
성상 및 효능효과, 용법용량 수정
사용상의 주의 사항 변경
포장단위 수정
부작용 피해 신고 및 상담 문구 추가

※오버프린팅없음!!
※PDF파일로 인쇄교정본을 대신합니다.
인쇄시 PDF파일과 인쇄 대조 바랍니다.