

만성 B형 간염 1차 치료제

테포비어[®]정

| |
|---|
| <div><div></div>【원료약품의 분량】 이 약 1정 중 유효성분 : 테노포비리디스프록실인산염(별규)..... 292.0mg테노포비리디스프록시로서 245mg) 첨가제(타르색소) : 황색 2호, 황색 5호 첨가제(동물유래성분) : 무수유당 (S, 우유) 기타 첨가제 : 미량정셀룰로오스, 오프라드레이피린색(85F8075), 자당스테아르산에스테르, 전산화전분, 크로스비분, 타르타르산, 포비돈</div> |
|---|

【성 상】 연한 파란색의 타원형 모양의 필름코팅정

【효능·효과】

- HV-1 감염
 - 성인 및 12세 이상의 소아에서 HV-1감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스제와 병용투여한다. 이 약은 테노포비르 함유 복합제와 함께 복용하지 않는다.

- 만성B형간염
 - 성인 및 12세 이상 소아의 만성B형간염을 치료한다. (만성B형간염 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우, 사용상의 주의사항 중 일반적 주의를 고려할 것)

【용법·용량】

- 성인 및 12세 이상의 소아(35kg 이상)
 - HV-1 또는 만성B형간염 치료를 위해 1회 1정(테노포비리디스프록시로서 245mg) 복용한다. 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다. 만성B형간염의 치료에서의 최적의 치료기간은 알려지지 않았다. 35kg 미만의 소아 만성B형간염 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
- 신장에 환자
 - 이 약을 중증도-중증의 신장애 환자에게 투약할 경우 약물 노출이 유의하게 증가한다. 따라서 기저 크레아티닌 청소율이 (50mL/min 환자의 경우 표를 참고하여 이 약의 복용 간격을 조절해야 한다. 이러한 복용 간격 조절 지침은 혈액 투석이 필요한 말기 신장병 환자를 포함하여 여러 가지 수준의 신장애가 있고 HIV나 HBV에 감염되지 않은 환자의 1회 복용량 약동학 데이터의 모델을 기반으로 한다. 이러한 복용 간격 조절 지침의 안전성 및 유효성은 중증도 또는 중증의 신장애 환자에 대해 임상적으로 평가되지 않았기 때문에 이러한 환자의 경우 신장기능 및 치료에 대한 임상적 반응을 면밀히 모니터링해야 한다.3) 다음 환자에게는 신중히 투여할 것 1) 신장애 발생 또는 악화 징조, 2) 경증 신장애 환자의 경우 복용 간격을 조절할 필요가 없고크레아티닌 청소율 50-80mL/min) 계산된 크레아티닌 청소율 추정치, 혈청 인산, 요양 및 요단백을 정기적으로 모니터링해야 한다(다음 환자에게는 신중히 투여할 것 1) 신장애 발생 또는 악화 징조.

| | | | |
|--------------|----------------------------------|--------|-----------|
| | 크레아티닌 청소율(mL/min) ^a | | |
| | ≥50 | 30-49 | 10-29 |
| 권장되는 1정복용 간격 | 24시간마다 | 48시간마다 | 72-96시간마다 |
| | 7일마다 또는 투석 약 12시간 후 ^b | | |

a 이상저장능 체중을 이용하여 계산한다.

b 알칼리성 1주일에 약 4시간 동안인 3회 혈액 투석으로 가정하여 일주일에 한 번 투여한다. 이 약은 투석이 끝난 후 투약해야 한다.

테노포비르의 약동학은 크레아티닌 청소율이 10mL/min 미만으로 혈액투석을 하지 않는 환자에서 평가된 바가 없으므로 이 환자에 대한 투여지침은 없다. 신장애가 있고 소아 환자에 대한 용량 권장을 위한 데이터는 없다.

| |
|--|
| 【사용상의 주의사항】 |
| 1. 경고 |
| 1) 치료 중단 후 간염 악화 <ul style="list-style-type: none">이 약을 포함한 항-BV 치료의 중단은 간염의 중증 급성 악화와 관련이 있을 수 있다. 이 약의 투약을 중단한 HBV 감염 환자는 수개월 이상 임상적 또는 실험실적 추적 검사를 통해 면밀히 모니터링되어야 한다. 적합할 경우 B형 간염치료 요법을 다시 시작할 수 있다. |

- 다음 환자에게 투여하지 말 것

- 이 약 또는 이 약에 함유된 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 이 약은 유당에 민감하고 있으므로 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.
- 이 약은 테노포비르 디스프록실 푸마르산염 또는 테노포비르 알리페나이드를 포함한 다른 의약품과 병용 투여해서는 안된다.
- 이 약은 아데포비르 디피복살과 병용 투여해서는 안된다.

- 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

- 신장애 발생 또는 악화
 - 테노포비르는 원칙적으로 신장애에 배설된다. 이 약의 사용으로 급성 신부전증 및 만성나 중후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세포관 손상을 포함한 신장애 사례들이 보고되었다.

치료를 시작하기 전 및 이약의 치료를 받는 동안 임상적으로 적절하게 모든 환자의 크레아티닌 청소율 추정치를 측정하는 것이 권장된다. 이전에 아데포비어 제제를 복용하던 중 신장 이상을 경험한 환자를 포함해 신장애의 위험이 있는 환자의 경우에는 이 약으로 치료를 시작하기 전과 치료 중 주기적으로 크레아티닌 청소율 추정치, 혈청 인산, 요양 및 요단백을 측정하는 것이 권장된다.

크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 모든 환자에서는 이 약의 복용 간격을 조절하고 신장 기능을 면밀히 모니터링하는 것이 권장된다. 이 복용 지침을 사용하여 투약한 신장애 환자에 대한 안전성 및 유효성에 대한 데이터가 없으므로, 신장 독성의 잠재적 위험 대비 이 약 치료의 잠재적 이득을 평가해야 한다. 신독성이 있는 약물(예: 고용량 또는 여러 번의 비스테로이드성 소염제(NSAID) 사용) 사용 중이거나 최근에 투여한 경우에는 이 약을 투여하지 않는다. 신기능 장애 위험인자를 가진 HIV 감염 환자 가운데 테노포비르 디스프록실 푸마르산염에 안정적인 것으로 보였으나 NSAID를 고용량 또는 여러 번 투여 시작 후 급성 신부전이 보고된 사례가 있었다. 일부 환자에서는 인원 및 신대체 요법(renal replacement therapy)이 필요했다. 신기능 장애 위험이 있는 환자에서는 필요 시 NSAID의 대안이 고려되어야 한다.

지속 또는 악화되는 뼈의 통증, 사지 통증, 골절 및/또는 근육의 통증 또는 약화는 근위세포관증(proximal renal tubulopathy)의 징후일 수 있으며 구위근군 환자에서 신기능을 평가해 보도록 해야 한다.

- 다른 약과의 병용투여
 - 이 약은 테노포비르가 포함된 복합제(테노포비르/엠트리시타빈)의 복합제, 테노포비르/엠트리시타빈/렐비테린 복합제 또는 테노포비르/엠트리시타빈/렐비테르/그라비르/코비시타트 복합제와 병용투여하지 않는다. 이 약은 아데포비어와 병용 투여해서는 안된다.

- HV-1과 HBV에 동시에 감염된 환자
 - HV-1 내성 발생의 위험 때문에 이 약은 HV-1과 HBV에 동시 감염된 환자에게 적절한 항레트로바이러스 병용요법의 일환으로만 사용해야 한다. 이 약의 치료를 시작하기 전 또는 HBV감염환자에게 HV-1 항체 검사를 권해야 한다. 또한 모든 HV-1감염환자가 이약의 치료를 시작하기 전에 만성B형간염 검사를 받는 것이 권장된다.

- 뼈의 영향
 - 골밀도
 - HV-1 감염 성인에 대한 임상시험에서 테노포비리디스프록실푸마르산염은 약간의 골밀도(BMD) 감소와 대조약 대비 골 전환(bone turnover)의 상대적 증가를 나타내는 골 대사 생화학 표지자의 상승과 연관된 것으로 나타났다. 혈청 부갑상선 호르몬 수치와 125 비타민 D 수치 역시 이 약을 받은 군에서 더 높게 나타났다.4) 이상반응 링크.

소아 및 청소년을 대상으로 임상시험이 진행되었다. 임상적인 경우 소아 환자에서 BMD는 빠르게 증가했다. 2세 이상 18세 미만의 HIV 감염 환자에 있어 뼈에 대한 영향은 성인 환자에게 관찰된 것과 유사했고 골 대사의 증가를 나타냈다. 테노포비리디스프록실푸마르산염으로 치료 받은 HIV-1 감염 소아 환자에서의 총 신대체 BMD 증가는 대조군에 비해 적었다. 만성 B형 간염에 감염된 12세 이상 18세 미만의 청소년 환자에서도 유사한 경향이 관찰되었다. 모든 소아 대상 시험에서 뼈의 생장기은 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.4) 이상반응 링크.

이 약과 연관된 골밀도 및 생화학학 표지자 변화가 장기적인 뼈의 건강 및 향후 골절 위험에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 골절의 병력을 가지고 있거나 골다공증 또는 골간증의 위험이 있는 성인 및 소아 환자에서는 골밀도 측정도 측정해 고려해야 한다. 비록 칼슘 및 비타민 D 보충제의 효과는 연구되지 않았지만 이러한 보충제는 모든 환자에게 도움이 될 수 있다. 골 이상이 의심되는 경우 진찰을 받아야 한다.

부기질화 결합

뼈의 통증 또는 사지 통증으로 증상이 나타나며 골절에도 영향을 미칠 수 있는 근위세포관증과 연관된 골절증상 사례가 이 약의 사용과 관련하여 보고되었다. 이러한 골절증상 사례가 테노포비리디스프록실푸마르산염 사용과 관련하여 보고되었다.4) 이상반응 링크. 근위세포관증 사례에서 관통증과 근육의 통증 또는 악화 역시 보고되었다. 테노포비르 디스프록실 푸마르산염을 포함하는 약물 투여 중 지속적인 또는 악화된 뼈 또는 근육 통증을 보이는 신기능 장애 위험이 높은 환자에서는 근위세포관증에 따른 이차적인 저인산혈증 및 골절(중증)이 고려되어야 한다.3) 다음 환자에게는 신중히 투여할 것 1) 신장애 발생 또는 악화 징조,

- 약은 항산화/산화염류로 FOF, Sunset Yellow FCF를 함유하고 있으며 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에게는 신중히 투여한다

4. 이상반응

1) 임상 시험에서의 이상반응

임상 시험은 광범위하고 다양한 조건에서 시행되므로, 약물의 임상 시험에서 관찰되는 이상반응 비율을 다른 약물의 임상 시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율에 반영되지 않을 수도 있다.

성인 HIV-1 감염 환자에 대한 임상 시험(테노포비리디스프록실푸마르산염) 12,000명 이상의 환자가 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비리디스프록실의 푸마르산염 단독 또는 기타 항레트로바이러스 의약품과 병용하여 임상시험과 확대임상시험(expanded access studies)에서 최소 28일부터 26주까지 치료를 받았다. 총 1544명의 환자가 임상 시험에서 1회 1정 테노포비리디스프록실푸마르산염 300mg을 투약 받았으며 11,000명 이상의 환자가 확대임상시험에서 테노포비리디스프록실푸마르산염을 투약 받았다. 세 가지 대규모 대조 임상 시험에서 발진, 설사, 두통, 통증, 우울증, 무력증 및 구역질이 가장 흔한 이상반응발병률 10% 이상, 등급 2-4으로 확인되었다.

가. 치료 경험이 없는 HIV 감염 환자

시험 903 - 치료 관련 이상반응 : 144주 동안 테노포비르(N=299) 또는 스타부딘(N=301)을 라미부딘 및 에파비렌즈와 병용하여 치료받은 600명의 치료 경험이 없는 환자에서 나타난 가장 흔한 이상반응은 경증-중증도의 위장장애 및 환기증이었다.

중증의 이상반응(등급 1은 두 치료에서 비슷하게 발생했으며 환기증, 설사 및 구역질 등이 이에 해당한다. 선택 치료 시 치료 관련 중증도 이상반응부터 중증 이상반응이 표 2에 요약되어 있다.

표 2 시험903(0-144주)에서 5% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응(등급 2-4)

| | 테노포비리디스프록실푸마르산염+라미부딘+에파비렌즈 | 스타부딘+라미부딘+에파비렌즈 |
|----------------------|----------------------------|-----------------|
| | N=299 | N=301 |
| 전신 | | |
| 두통 | 14% | 17% |
| 통증 | 13% | 12% |
| 발열 | 8% | 7% |
| 복통 | 7% | 12% |
| 오통 | 9% | 8% |
| 무력증 | 6% | 7% |
| 소화계 | | |
| 설사 | 11% | 13% |
| 구역질 | 8% | 9% |
| 소화불량 | 4% | 5% |
| 구토 | 5% | 9% |
| 대사 장애 | | |
| 지방이영양증 ^a | 1% | 8% |
| 근골격 | | |
| 관절통 | 5% | 7% |
| 근육통 | 3% | 5% |
| 신장계 | | |
| 우울증 | 11% | 10% |
| 불면증 | 5% | 8% |
| 헉기증 | 3% | 6% |
| 말초 신경병증 ^b | 1% | 5% |
| 불안증 | 6% | 6% |
| 호흡계 | | |
| 폐렴 | 5% | 5% |
| 피부 및 사지 | | |
| 발진반응 ^c | 18% | 12% |

a 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 한다.

b 지방이영양증은 프로토콜에서 정의된 중후군(이)이나 1)환자가 기술한 다양한 이상반응을 의미한다.

c 말초 신경병증은 말초 신경염 및 신경병증을 포함한다.

d 발진 반응에는 발진, 가려움증, 반구진발진, 두드러기, 수포성 발진 및 농포성발진 등이 있다.

임상검사치 이상 : 공복상태 중 콜레스테롤 및 트리글리세리드 증가가 테노포비르 그룹(19% 및 1%)에 비해 스타부딘 그룹(40% 및 9%)에서 더 흔하게 발생한 점을 제외하고, 이 시험에서 두 그룹에서 관찰된 임상검사치 이상은 비슷한 빈도로 발생했다. 등급 3/4 실험실적 결과 요약 내용은 표 3에 나와 있다.

표 3 시험 903(0-144주)에서 테노포비리디스프록실푸마르산염 치료군 중 1% 이상 발생이 보고된 등급 3/4 임상검사치 이상

| | 테노포비리디스프록실 푸마르산염+라미부딘 +에파비렌즈 | 스타부딘+라미부딘 +에파비렌즈 |
|--|------------------------------|------------------|
| | N=299 | N=301 |
| 등급 3 이상인 모든 실험실적 이상반응 | 36% | 42% |
| 공복 상태 콜레스테롤 (240mg/DL 초과) | 19% | 40% |
| 크레아티닌 활성효소 (M: 990U/L 초과) (F: 845U/L 초과) | 12% | 12% |
| AST (M: 180U/L 초과) (F: 170U/L 초과) | 5% | 7% |
| ALT (M: 215U/L 초과) (F: 170U/L 초과) | 4% | 5% |
| 혈노 (100 RBC/HPF 초과) | 7% | 7% |
| 중성구 (750/mm3 미만) | 3% | 1% |
| 공복 상태 트리글리세리드 (750mg/dL 초과) | 1% | 9% |

시험 934 - 치료와 관련된 이상반응 : 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 511명의 환자가 에파비렌즈와 테노포비르 + 엠트리시타빈의 병용요법(N=257) 또는 에파비렌즈와 지도부딘/라미부딘 복합체의 병용요법(N=254)으로 치료받았다. 이 시험에서 관찰된 이상반응은 치료 경험이 있거나 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 이전 시험과 일반적으로 일치했다(표 4).

표 4. 시험 934(0-144주)에서 5% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응(등급 2-4)

| | 테노포비리디스프록실푸마르산염+엠트리시타빈+에파비렌즈 ^a | 지도부딘/라미부딘+에파비렌즈 |
|--------------|---|-----------------|
| | N=257 | N=254 |
| 위장 장애 | | |
| 설사 | 9% | 5% |
| 구역질 | 9% | 7% |

| | | |
|-------------------------|----|----|
| 구토 | 2% | 5% |
| 일반 장애 및 투약 부위 병태 | | |
| 피로 | 9% | 8% |
| 감염 및 전염 | | |
| 부비동염 | 8% | 4% |
| 상기도 감염 | 8% | 5% |
| 코인두염 | 5% | 3% |
| 신장계 장애 | | |
| 두통 | 6% | 5% |
| 어지러움 | 8% | 7% |
| 정신 장애 | | |
| 우울증 | 9% | 7% |
| 불면증 | 5% | 7% |
| 피부 및 피하 조직 장애 | | |
| 발진반응 | 7% | 9% |

a 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 한다.

b 96주-144주의 시험에서 환자는 에파비렌즈 + 테노포비리디스프록실푸마르산염 + 엠트리 시타빈 대신 에파비렌즈 + 테노포비리디스프록실푸마르산염/엠트리시타빈 복합제를 투여받았다.

c 발진 반응에는 발진, 비탈성 발진, 전신성 발진, 반점성 발진, 반구진성 발진, 소양증 발진 및 수포성 발진이 포함된다.

 임상검사치 이상 : 이 시험에서 관찰된 임상검사치 이상은 일반적으로 이전 시험에서 나타난 것과 일치했다(표 5).

| | 테노포비리디스프록실 푸마르산염+엠트리시타빈 +에파비렌즈 ^a | 지도부딘/라미부딘+ 에파비렌즈 |
|--|---|------------------|
| | N=257 | N=254 |
| 등급 3 이상 실험실적 이상반응 | 30% | 26% |
| 공복 상태 콜레스테롤 (240mg/DL 초과) | 22% | 24% |
| 크레아티닌 활성효소 (M: 990U/L 초과) (F: 845U/L 초과) | 9% | 7% |
| 혈청 아밀라이아제 (175U/L 초과) | 8% | 4% |
| 알칼리 포스파타제 (550U/L 초과) | 1% | 0% |
| AST (M: 180U/L 초과) (F: 170U/L 초과) | 3% | 3% |
| ALT (M: 215U/L 초과) (F: 170U/L 초과) | 2% | 3% |
| 헤모글로빈 (8.0mg/dL 미만) | 0% | 4% |
| 고혈당증 (250mg/dL 초과) | 2% | 1% |
| 혈노 (75 RBC/HPF 초과) | 3% | 2% |
| 당뇨 (3+ 이상) | 1% | 1% |
| 중성구 (750/mm3 미만) | 3% | 5% |
| 공복 상태 트리글리세리드 (750mg/dL 초과) | 4% | 2% |

a 96주-144주의 시험에서 환자는 에파비렌즈와 테노포비리디스프록실푸마르산염 + 엠트리시타빈 대신 에파비렌즈 + 테노포비르 DF/엠트리시타빈 복합체 치료를 받았다.

나. 치료 경험이 있는 HIV 감염 환자

치료와 관련된 이상반응 : 치료 경험이 없는 환자에서 나타난 이상반응은 구역, 구토 및 복부팽만 같은 경증-중증도의 위장 이상반응 등 치료 경험이 없는 환자에서 나타난 이상반응과 일반적으로 일치했다. 1% 미만의 환자가 위장관계 이상반응으로 임상 시험을 중단했다(시험 907, 시험 907의 처음 48주 동안에 발생한 중증도부터 중증의 치료와 관련된 이상반응에 대한 요약 내용은 표6에 나와 있다).

표 6. 시험 907(0-48주)에서 3% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응(등급 2-4)

| | 테노포비리디스프록실푸마르산염 (N=368) (0-24주) | 위약 (N=182) (0-24주) | 테노포비리디스프록실푸마르산염 (N=368) (0-48주) | 테노포비리디스프록실푸마르산염 (위약에서 테노포비리디스프록실푸마르산염으로 교체) (N=170) (24-48주) |
|---------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|--|
| 전신 | | | | |
| 무력증 | 7% | 6% | 11% | 1% |
| 통증 | 7% | 7% | 12% | 4% |
| 두통 | 5% | 5% | 8% | 2% |
| 복통 | 4% | 3% | 7% | 6% |
| 오통 | 3% | 3% | 4% | 2% |
| 유통 | 3% | 1% | 3% | 2% |
| 발열 | 2% | 2% | 4% | 2% |
| 소화계 | | | | |
| 설사 | 11% | 10% | 16% | 1% |
| 구역 | 8% | 5% | 11% | 7% |
| 구토 | 4% | 1% | 7% | 5% |
| 식욕부진 | 2% | 2% | 4% | 1% |
| 소화불량 | 3% | 2% | 4% | 2% |
| 복부팽만 | 3% | 1% | 4% | 1% |
| 호흡계 | | | | |
| 폐렴 | 2% | 0% | 3% | 2% |
| 신장계 | | | | |
| 우울증 | 4% | 3% | 8% | 4% |
| 불면증 | 3% | 2% | 4% | 4% |
| 말초신경병증 ^b | 3% | 3% | 5% | 2% |
| 어지러움 | 1% | 3% | 3% | 1% |
| 피부 및 사지 | | | | |

| | | | | |
|-------------------|----|----|----|----|
| 발진반응 ^c | 5% | 4% | 7% | 1% |
| 발한 | 3% | 2% | 3% | 1% |
| 근골격 | | | | |
| 근육통 | 3% | 3% | 4% | 1% |
| 신진 대사 | | | | |
| 체중 감소 | 2% | 1% | 4% | 2% |

a 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 한다.

b 말초 신경병증은 말초 신경염 및 신경병증을 포함한다.

c 발진 반응에는 발진, 가려움증, 반구진발진, 두드러기, 수포성발진 및 농포성발진 등이 있다.

임상검사치 이상 : 이 시험에서 관찰된 임상검사치 이상은 테노포비리디스프록실푸마르산염 및 위약 치료 그룹에서 비슷한 빈도로 발생했다. 등급 3과 4 실험실적 이상반응의 요약 내용은 표 7에 나와 있다.

표 7 시험 907(0-48주)에서 테노포비리디스프록실푸마르산염 치료군 중 1% 이상 발생이 보고된 등급 3/4 임상검사치 이상

| | 테노포비리디스프록실푸마르산염 (N=368) (0-24주) | 위약 (N=182) (0-24주) | 테노포비리디스프록실푸마르산염 (N=368) (0-48주) | 위약에서 테노포비리디스프록실푸마르산염으로 교체 (N=170) (24-48주) |
|--|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|--|
| 임의의 등급 3 이상 실험실적 결과의 이상 | 25% | 38% | 35% | 34% |
| 트리글리세리드 (750mg/dL 초과) | 8% | 13% | 11% | 9% |
| 크레아티닌 활성효소 (M: 990U/L 초과) (F: 845U/L 초과) | 7% | 14% | 12% | 12% |
| 혈청 아밀라이아제 (175U/L 초과) | 6% | 7% | 7% | 6% |
| 당뇨 (3+ 이상) | 3% | 3% | 3% | 2% |
| AST (M: 180U/L 초과) (F: 170U/L 초과) | 3% | 3% | 4% | 5% |
| ALT (M: 215U/L 초과) (F: 170U/L 초과) | 2% | 2% | 4% | 5% |
| 혈청당 (250U/L 초과) | 2% | 4% | 3% | 3% |
| 중성구 (750/mm3 미만) | 1% | 1% | 2% | 1% |

다. 12세 이상 소아 HIV-1 감염 환자에 대한 임상시험(테노포비리디스프록실푸마르산염)

184명의 HIV-1 감염 소아 환자(2세 이상 18세 미만)에 대해 다른 항레트로바이러스제와 병용하여 48주간 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르 디스프록실의 푸마르산염(N=9) 또는 위약/활성대조약(N=9)의 치료를 진행한 2건의 무작위 배정 임상시험(시험 32) 결과를 근거로 이상반응 평가가 이루어졌다. 테노포비르 치료를 받은 소아 환자에서의 이상반응은 성인에 대한 임상시험에서와 일관되게 나타났다.

성인 만성B형간염 환자에 대한 임상시험(테노포비리디스프록실푸마르산염)

가. 만성 B형 간염 및 대장성 간 질환을 앓고 있는 성인 환자에 대한 임상 시험

치료와 관련된 이상반응
만성B형간염 환자에 대한 대조 임상시험(0:2 및 0:3)에서 48주간의 이중 맹검 기간 동안 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비리디스프록실의 푸마르산염 치료를 받은 대상자가 더 많이 구역을 경험했다(테노포비리디스프록실푸마르산염 9% vs 아데포비르 디피복살 제제 2%). 테노포비르 치료를 받은 환자 중 5% 이상이 보고한 기타 치료 관련 이상반응으로는 복통, 설사, 두통, 헉기증, 피로, 코인두염, 오통, 피부 발진이 포함된다.

0:02 및 0:03 시험에서 테노포비리디스프록실푸마르산염으로 치료하는 공개배정 단계(48~384주에서 2%의 대상자(3,688명)가 기저치점 대비 혈청 크레아티닌 0.5 mg/dL 상승으로 확인되었다.

이 시험에서 최대 384주 동안 테노포비리디스프록실푸마르산염으로 지속적인 치료를 받은 대상자에서 내약성 프로파일의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

임상검사치 이상 : 48주간의 등급 3과 4 실험실적 이상반응의 요약 내용은 표 8에 나와 있다. 등급 3과 4 임상검사치 이상은 최대 384주 동안 테노포비리디스프록실푸마르산염으로 지속적인 치료를 받은 대상자에서 나타난 이상반응과 유사했다.

표 8. 시험 102와 103에서 테노포비리디스프록실푸마르산염 치료 그룹에서 1% 이상 발생이 보고된 등급 3/4 실험실적 이상반응

| | 테노포비리디스프록실푸마르산염 (N=426) | 아데포비어 (N=215) |
|--|-------------------------|---------------|
| 임의의 등급 3 이상 실험실적 결과의 이상 | 19% | 13% |
| 크레아티닌 활성효소 (M: 990U/L 초과) (F: 845U/L 초과) | 2% | 3%</ |

- 대상 및 영향 장애
 - 유산증, 저칼륨증, 저인산혈증
- 호흡계, 흉부 및 종격 장애
 - 호흡고란
- 위장 장애
 - 취장염, 이질과이제 증가, 복통
- 간담낭 장애
 - 간지황증, 간염, 간 효소 증가(가장 일반적으로 AST 및 ALT 감마 GT)
- 피부 및 피하 조직 장애
 - 발진
- 근골격계 및 결합 조직 장애
 - 황문근 용해증, 골연화증(골통으로 나타나며, 골절을 유발할 수 있음), 근육 약화, 근질환
- 신장 및 비뇨기 장애
 - 급성 신부전, 신부전, 급성 세뇨관 괴사, 만성 신증후군, 근위 세뇨관증, 간질성 신성(급성인 경우 포함), 신장성 요붕증, 신부전, 크레아티닌 증가, 단백뇨, 다뇨증
- 일반 장애 및 투약 부위 병태
 - 무력증

상기 나열된 이상반응에서 황문근 용해증, 골연화증, 저칼륨증, 근육 약화, 근질환, 저인산혈증은 근위 신장 세뇨관증의 결과로 발생할 수 있다.

※ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재검사를 위하여 6년 동안 746명의 만성 B형 간염 감염 대상을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.68%(87/746명, 225건)로 보고되었다.이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없 는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

표 9. 시판 후 조사에서의 중대한 이상사례(AEs) 및 약물이상반응(ADRs) 발생률

| | SOC | 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 3.62%(27/746명, 50건) | 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 0.40%(3/746명, 4건) |
|--------------------|--------------------------------|--|--|
| 흔하지 않게 (0.1~1% 미만) | 위장관 장애 | 소화불량(0.13%(1/746명), 1건), 변비(0.13%(1/746명), 1건), 위산도약류병(0.13%(1/746명), 1건), 구토(0.13%(1/746명), 1건), 복수(0.13%(1/746명), 1건), 복부팽만(0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 감염 및 침습 | 오로감염(0.27%(2/746명), 2건), 위장염(0.13%(1/746명), 1건), 대상포진(0.13%(1/746명), 1건), 폐렴(0.13%(1/746명), 1건), 폐활소크(0.13%(1/746명), 1건) | 폐렴(0.13%(1/746명), 1건) |
| | 전신장애 및 투여 부위 상태 | 무력증(0.13%(1/746명), 1건), 상태악화(0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 조사 | ALT증가(0.40%(3/746명), 3건), AST증가(0.40%(3/746명), 3건) | ALT증가(0.13%(1/746명), 1건), AST증가(0.13%(1/746명), 1건) |
| | 신 생물 양성 악성 및 상 세포혈액농중 및 용종 포함) | 간세포암종(0.94%(7/746명), 7건), 전이성뇌종양(0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 근골격계 및 결합 조직 장애 | 골다공증(0.27%(2/746명), 2건), 관절통(0.13%(1/746명), 1건), 염구리통증(0.13%(1/746명), 1건), 척추통(0.13%(1/746명), 1건) | 골다공증(0.13%(1/746명), 1건) |
| | 신경계 장애 | 감각저하(0.13%(1/746명), 1건), 뇌경색(0.13%(1/746명), 1건), 당노신경병증(0.13%(1/746명), 1건), 대사성뇌병(0.13%(1/746명), 1건), 경련(0.13%(1/746명), 2건) | - |
| | 간담도 장애 | 담석증(0.13%(1/746명), 1건), 간경변(0.13%(1/746명), 1건), 알코올성간화(0.13%(1/746명), 1건), 간실조(0.13%(1/746명), 1건), 간섬유화(0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 손상, 중독 및 시술상 합병증 | 손골절(0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 혈액 및 림프계 장애 | 발열성호중구감소증(0.13%(1/746명), 1건), 백혈구감소증(0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 혈관 장애 | 심부정맥혈전증(0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 시간 장애 | 각약반성(0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 면역계 장애 | 이식편대숙주질환(0.13%(1/746명), 1건) | - |

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반 응은 발현 빈도에 따 라 다음의 표에 나열하였다.

표 10. 시판후조사에서의 예상하지 못한 이상사례(AEs) 및 약물이상반응(ADRs) 발생률

| | SOC | 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 9.12% (68/746명, 146건) | 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 2.01% (15/746명, 22건) |
|----------------|----------------------------------|---|--|
| 흔하게 (1~10% 미만) | 신 생물 양성 악성 및 상 세포혈액 (농중 및 용종 포함) | 간세포암종(0.74%(5/746명), 8건) | - |
| | 위장관 장애 | 소화불량(0.94%(7/746명), 7건, 변비(0.40%(3/746 명), 3건), 위궤양(0.40%(3/746명), 3건, 위염 (0.40%(3/746명), 3건), 위산도약류병(0.40%(3/746 명), 3건), 복부부팽만(0.27%(2/746명), 3건), 복수 (0.27%(2/746명), 2건), 만성위염(0.27%(2/746명), 2 건), 명치불편(0.27%(2/746명), 2건, 흑변(0.27%(2/746명), 2건), 복부팽만(0.13%(1/746명), 1 건, 총체(0.13%(1/746명), 1건, 구강건조(0.13%(1/746 명), 1건), 상기저장제염(0.13%(1/746명), 2건), 치질 (0.13%(1/746명), 1건), 장상피화생(0.13%(1/746명), 1 건, 문맥고혈당상위염(0.13%(1/746명), 1건) | 소화불량(0.13%(1/746명), 1건, 위산도약류병(0.13%(1/746명), 1건), 복부부팽만(0.13%(1/746명), 1건), 만성위염(0.13%(1/746명), 1건, 명치불편(0.13%(1/746명), 1건, 구강건조(0.13%(1/746명), 1건, 치질(0.13%(1/746명), 1건), 장상피화생(0.13%(1/746명), 1건, 문맥고혈당상위염(0.13%(1/746명), 1건) |
| | 감염 및 침습 | 상기저장염(0.40%(3/746명), 3건), 오로감염 (0.40%(3/746명), 3건), 위장염(0.13%(1/746명), 1건), 헬리코박터감염(0.13%(1/746명), 1건), 대상포진, 치주염(0.13%(1/746명), 1건, 폐렴(0.13%(1/746명), 1 건, 치아(치수염(0.13%(1/746명), 1건), 폐활소크 (0.13%(1/746명), 1건) | 폐렴(0.13%(1/746명), 1건) |

| | | | |
|--------------------|--------------------------------|---|---|
| 흔하지 않게 (0.1~1% 미만) | 전신장애 및 투여부위 상태 | 가슴불편함(0.13%(1/746명), 1건, 상태악화 (0.13%(1/746명), 1건), 이상하느낌(0.13%(1/746명), 1건), 두근느낌(0.13%(1/746명), 1건), 육아종병소 (0.13%(1/746명), 1건) | 이상하느느낌(0.13%(1/746명), 1건, 두근느낌(0.13%(1/746명), 1건) |
| | 조사 | 체중감소(0.27%(2/746명), 2건, 알파태아단백증가 (0.13%(1/746명), 1건, 혈액알칼리포스파타아제증가 (0.13%(1/746명), 1건, 혈액알칼리테를증가 (0.13%(1/746명), 1건, 호중구수증가(0.13%(1/746명), 1건, 소변원강감소(0.13%(1/746명), 1건) | 체중감소(0.13%(1/746명), 1건, 소변원강감소(0.13%(1/746명), 1건) |
| | 신 생물 양성 악성 및 상 세포혈액농중 및 용종 포함) | 전이성뇌종양(0.13%(1/746명), 1건, 간신 생물 (0.13%(1/746명), 1건, 피부유두종(0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 피부 및 피하 조직 장애 | 탈모(0.13%(1/746명), 1건, 다형홍반(0.13%(1/746명), 1건), 멍상경(0.13%(1/746명), 1건, 손발톱감염 (0.13%(1/746명), 1건, 두드러기(0.13%(1/746명), 1건) | 탈모(0.13%(1/746명), 1건, 두드러기(0.13%(1/746명), 1건) |
| | 근골격계 및 결합 조직 장애 | 골다공증(0.27%(2/746명), 2건, 관절통(0.13%(1/746 명), 1건, 근산염(0.13%(1/746명), 1건, 염구리통증 (0.13%(1/746명), 1건, 척추통(0.13%(1/746명), 1 건, 근육통(0.13%(1/746명), 1건, 골관절염(0.13%(1/746 명), 1건, 팔다리통증(0.13%(1/746명), 1건, 발아사사지 (0.13%(1/746명), 1건) | 골다공증(0.13%(1/746명), 1건) |
| | 신경계 장애 | 감각저하(0.27%(2/746명), 2건, 뇌경색 (0.13%(1/746명), 1건, 체폐(0.13%(1/746명), 1건), 당노신경병증(0.13%(1/746명), 1건), 대사성뇌병 (0.13%(1/746명), 1건, 척관(0.13%(1/746명), 1건, 경련(0.13%(1/746명), 2건) | - |
| | 간담도 장애 | 담석증(0.27%(2/746명), 2건, 담낭질환 (0.27%(2/746명), 2건, 간경변(0.27%(2/746명), 2 건), 담낭염(0.13%(1/746명), 1건, 알코올성간화 (0.13%(1/746명), 1건, 간농종(0.13%(1/746명), 1건), 간실조(0.13%(1/746명), 1건, 간섬유화(0.13%(1/746 명), 1건) | 담석증(0.13%(1/746명), 1건, 담낭질환(0.13%(1/746명), 1건) |
| | 손상, 중독 및 시 술상 합병증 | 약물용량배정(0.13%(1/746명), 1건, 이물질 (0.13%(1/746명), 1건, 손골절(0.13%(1/746명), 1건, 상완골골절(0.13%(1/746명), 1건, 인대염좌 (0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 정신 장애 | 수면장애(0.13%(1/746명), 1건) | 수면장애 (0.13%(1/746명), 1건) |
| | 신장 및 비뇨기 장애 | 방광기능이상(0.13%(1/746명), 1건, 오로결석 (0.13%(1/746명), 1건, 배뇨곤란(0.13%(1/746명), 1 건, 산뇨증(0.13%(1/746명), 1건), 요관결석증 (0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 혈액 및 림프계 장애 | 반혈(0.13%(1/746명), 1건, 발열성호중구감소증 (0.13%(1/746명), 1건, 백혈구감소증(0.13%(1/746 명), 2건, 비장비대(0.13%(1/746명), 1건, 혈소판감소증(0.13%(1/746명), 1건) | 혈소판감소증(0.13%(1/746명), 1건) |
| | 대사 및 영양 장애 | 식욕감소(0.27%(2/746명), 2건), 식사장애 (0.27%(2/746명), 2건) | 식욕감소(0.13%(1/746명), 2건) |
| 흔하지 않게 (0.1~1% 미만) | 호흡기 흉부 및 종격 장애 | 가슴(0.27%(2/746명), 2건), 비염(0.13%(1/746명), 1 건, 상기도감염후군(0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 혈관 장애 | 고혈압(0.40%(3/746명), 3건, 심부 정맥혈전증 (0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 시각 장애 | 결막출혈(0.13%(1/746명), 1건, 각막반성 (0.13%(1/746명), 1건, 안구운동장애(0.13%(1/746 명), 1건, 안구출혈(0.13%(1/746명), 1건) | 결막출혈(0.13%(1/746명), 1건, 안구출혈(0.13%(1/746명), 1건) |
| | 면역계 장애 | 이식편대숙주질환(0.13%(1/746명), 1건) | - |
| | 생식기 및 영양 장애 | 양성전립선비대증(0.13%(1/746명), 1건) | - |

5. 일반적 주의

1) 만성 B형 간염의 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우 다음과 같은 사항을 고려해야 한다.

가. 상인에서의 이 적응증은 뉴클레오사이드 치료 경험이 없는 환자와 리미티드 내성 기록이 있으며 치료경력이 있는 대상자로부터 얻은 안전성 및 유효성 자료를 바탕으로 한다. 대상자는 대상성 간질환이 있는 HBeAg 양성 및 HBeAg 음성인 만성 B형 간염 성인환자였다.

나. 테노포비르디소프록실푸마르산염은 만성 B형 간염과 비대상성 간질환이 있는 제한된 수의 대상자에서 평가되었다(4, 이상반응 참조).

다. 임상시험에서 가지시장애에 대해보유내성 관련 치환이 있는 대상자 수가 적어 효능에 대한 결론을 내릴 수는 없었다.

2) 유산증/지방증을 동반한 간 비대증
테노포비르디소프록실푸마르산염을 포함한 뉴클레오사이드 유사체를 단독 혹은 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용한 경우에, 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성 눈에 띄는 이마노기 전이효소의 상승 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포합을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

3) 체중 및 대사지표
항레트로바이러스 치료 중 체중, 혈중 지질, 혈당 증가가 발생할 수 있다. 이러한 변화는 질병관리와 생활 습관과 일부 관련이 있을 수 있다. HIV 치료 가이도라인에 따라 혈중 지질 및 혈당 모니터링을 실시한다. 지질 장애는 임상적으로 필요한 경우 적절히 관리되어야 한다.

4) 면역 재구성 증후군

이 약을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기 단계에서 반응하는 환자는 무증상 또는 잔류성 기원강화(조류형 결핵균 감염, 거대세포바이러스, 푸메포자균 폐렴 또는 결핵 등)에 대한 영증으로 발전할 수 있으며, 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있다. 또한 면역 재구성이 진행되는 동안 자면역질환(그레이브스병, 다발성근염, 길랭바레증후군 등)이 보고되었다. 그러나, 발병 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있다.

HIV 감염 환자의 임상 시험에서 세 가지 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(NRTI)만 포함되어 있는 특정 요법이 일반적으로 두 가지 NRTI와 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 또는 HIV-1 단백질 분해효소 억제제가 포함된 삼중 약물 요법보다 효과가 없다는 것이 증명되었다. 특히, 초기 바이러스학적 부전 및 높은 저항성 치환율이 보고되었다, 따라서 삼중 뉴클레오사이드 요법을 수행할 경우 주의해야 한다. 삼중 뉴클레오사이드 요법을 사용하여 치료를 받는 환자는 주의 깊게 모니터링하여 하며 치료 반응의 수정을 고려해야 한다.

6. 상호작용(테노포비르와 임상적으로 관련된 약물 상호작용)

1) 디디노신

테노포비르디소프록실푸마르산염과 디디노신의 병용투여시 주의해야 하며, 이러한 병용요법으로 치료받는 환자는 디디노 신 관련 이상반응을 면밀하게 모니터링해야 한다. 디디노신 관련 이상반응이 발생한 환자는 디디노신 투약을 중단해야 한다.

테노포비르디소프록실푸마르산염과 병용투여시 디디노신의 Cmax 및 AUC가 크게 증가했다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 디디노신 농도가 증가되면 해장염 및 신장병증을 포함한 디디노신 관련 이상반응의 발생 확률이 높아진다. 매일 디디노신 400mg과 함께 이 약을 복용한 환자에서서 CD4+ 세포 수가 억제되는 것이 관찰되었다.

체중이 60kg을 초과하는 환자에 테노포비르와 병용투여시 디디노신 용량은 1일 1회 250mg으로 줄여야 한다. 체중이 60kg 미만인 환자에 이 약과 병용 시에는 디디노신 용량을 1일 1회 200mg으로 줄여야 한다. 병용투여시 테노포비르 및 디디노신 정용코팅정은 공복 또는 가벼운 식사(400kcal, 지방 20% 미만)와 함께 복용할 수 있다.

2) HIV-1 단백질분해효소 억제제

이 약은 아타자나비어의 AUC 및 Cmin을 감소시킨다. 이 약과 병용투여시 아타자나비어 300mg은 리토나비어 100mg과 함께 투여 할 것을 권장한다. 리토나비어 없이 아타자나비어를 이 약과 함께 투약하지 않는다.

로피나비어/리토나비어, 리토나비어와 병용한 아타자나비어는 테노포비르 농도를 높이는 것으로 나타났다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염은 P-단백질(P-gp) 및 유방암 단백질억제(BCRP) 수송체의 기질이다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염이 이들 수송 체의 억제제와 병용 투여되면 흡수가 증가하는 것이 관찰된다. 로피나비어/리토나비어, 리토나비어 중강 아타자나비어 또는 리토나 비어 중강 디루나비어와 이 약의 병용투여시, 테노포비르 관련된 이상반응을 모니터링해야 한다. 테노포비르 관련 이상반응이 발생한 환자는 이 약의 투약을 중단해야 한다.

3) C형 간염 항바이러스제

테노포비르디소프록실푸마르산염과 레디파시비르/소포스부비르의 병용은 테노포비르의 노출을 증가시키는 것으로 나타났다. HIV-1 단백질분해효소 억제제/리토나비어 또는 HIV-1 단백질분해효소 억제제/코비시스타트 복합제 없이 이 약을 레디파시비르/소포스 부비르와 병용 투여 받는 환자에 대하여 테노포비르디소프록실푸마르산염과 연관된 이상반응을 모니터링 하도록 한다.

HIV-1 단백질분해효소 억제제/리토나비어 또는 HIV-1 단백질분해소 억제제/코비시스타트 복합제와 함께 이 약을 레디파시비르/소포 스푸비르와 병용 투여 받는 경우에 있어서의 상승된 테노포비르의 농도의 안전성은 확립되지 않았으므로, 이들 환자에 대해서는 대 체할 수 있는 HCV 치료 또는 항레트로바이러스 치료를 고려하도록 한다. 병용 투여가 필요한 경우에는 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 관련된 이상반응을 모니터링 하도록 한다.

4) 신장 기능에 영향을 주는 약물

테노포비르는 원칙적으로 신장에서 배설되기 때문에 신장기능을 감소시키거나 능동적 세뇨관 분비에 대해 경쟁하는 약물과 이 약 을 함께 투약하면 테노포비르의 혈청 농도를 증가시키거나 신장에서 제거되는 다른 약물의 농도를 높일 수 있다. 반드시 이에 한장 되지는 않지만 몇 가지 예로는 시도포비어, 아시클로비어, 간시코비어, 발라시클로비어, 발간시클로비어, 아미노글리코사이드 에, 겐타마이신 및 고용량 또는 반복적인 NSAD (3, 4)을 환자에는 신중히 투여할 것 1) 신장애 발생 또는 악화 참조) 등이 있다. 만성 B형 간염 치료 시 이 약을 아데포비어 디피부실과 병용 투여해서는 안된다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성에 대한 많은 양의 데이터(1,000 건 이상)의 임상 결과에서 테노포비르디소프록실푸마르산염과 연관된 기형 또는 태아/ 신생아 독성은 나타나지 않았다. 필요 시 임신 중 이 약의 사용이 고려될 수 있다. 문헌에서 임신 후기 산모에 테노포비르디소프록실푸마르산염을 투여하고 신생아에 B형 간염 면역 글로불린과 B형 간염 백신을 투 여한 군은 산모에 테노포비르디소프록실푸마르산염을 투여하지 않고 신생아에 B형 간염 면역 글로불린과 B형 간염 백신 투여한 군에 비해서 HIV 모자 수직감염이 감소하는 것으로 나타났다.

세 건의 대조군 임상 연구에서 총 327명의 임신한 만성 HBV 감염 여성이 임신 28주에서 32주까지 출산 후 1시간 2개월에 걸쳐 테노포비르디소프록실푸마르산염을 1일 1회 투여 받았다. 산후 12개월까지 산모와 영아를 추적 조사한 결과 이들 데이터에서 안전 성 심리리 정보는 나타나지 않았다. 동물 데이터

동물시험에서 생식 독성은 나타나지 않았다. 생식 독성시험은 랫트 및 토끼에서 각각 체표면적 비교 기준 사람에서의 복용량 대비 최대 14배, 19배 용량으로 실시했을 때, 이 약으로 인한 생식 능력 장애나 태아 손상에 대한 증거는 나타나지 않았다.

2) 수유부

HIV-1 감염된 산모는 유아에게 HIV-1가 전염되는 것을 방지하기 위해 모유를 수유하지 않을 것을 권장한다. 랫트 시험에서 테노포 비르가 모유에 분비됨이 확인되었다. 산후 1주일 된 영아의 HIV-1 항체 소로부터 얻은 샘플들에서 테노포비르가 사람의 유즙으로 분비되는 것이 관찰되었다. 이러한 노출이 모유 수유를 받는 유아에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 수유중인 유아에게 HIV-1 전이 및 중증의 이상반응이 생길 수 있으므로 이 약을 투약 받고 있는 산모는 수유하지 않도록 지도해야한다.

8. 소아에 대한 투여

12세 미만 또는 35 kg 미만의 만성 B형 간염 소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 입증되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염의 임상 시험에서는 젊은 대상자와 다르게 반응하는 지 판단할 수 있을 만큼 충분한 수의 65세 이상 대상자를 조사하지 못했다. 일반적으로 노인 환자에 대한 복용량 선택은 주의해야 하며 간, 신장 및 신장 기능 저하, 동반질환 또는 기타 약물 치료의 빈도가 더 많아진다는 것을 유의해야 한다.

10. 신장애환자에 대한 투여

크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만이거나 투석이 필요한 말기 신질환 환자의 경우 이 약의 복용 간격을 조정하는 것이 좋다.

11. 과량투여시의 처치

치료 용량 300mg보다 고용량 복용에 대한 임상 경험은 제한적이다. 시험 901에서, 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 600mg을 28일 동안 8명의 환자에게 경구 투여했을때 중증의 이상반응은 보고되지 않았다. 복용량을 늘린 것에 대한 영향은 알려지지 않았다.

과량투여 발생시 독성 증상과 관련하여 환자를 모니터링해야 하고 필요한 경우 표준 보조 치료법을 실시한다. 테노포비르는 혈액 투석을 통해 효율적으로 제거된다(약 54%의 추출 계수). 1회 300mg의 테노포비르디소프록실푸마르산염 복용 후 4 시간 동안 혈액 투석을 실시한 경우, 투여된 테노포비르 복용량의 약 10%를 제거했다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 약의 용을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 용에 의한 사고발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기 에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

[아동학 정보]

시험약 테포비어정(테노포비르디소프록실인산염(한미약품(주))과 대조약 비리어드®정(테노포비르디소프록실푸마르산염(길리아드사이언스(코리아)유))를 22 개시험으로 각 12명씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 37명의 활동 테노포비르를 측정한 결과, 비교평가 항목치(AUC, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.98에서 log 1.25 이내로서 비교평가 항목치에 대하여 동등함을 입증하였다.

| 구분 | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | | |
|-----|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{1/2} (hr) | t _{1/2} (hr) | |
| 대조약 | 비리어드®정 (길리아드사이언 스킨스(코리아)유) | 1983±593 | 265.3±83.0 | 0.75 (0.50~2.50) | 19.70±3.60 |
| 시험약 | 테포비어정 (한미약품(주)) | 2018±562 | 275.4±77.9 | 0.75 (0.25~2.00) | 20.18±4.30 |
| | 90% 신뢰구간* (기준: log0.8~log1.25) | 0.952 ~ 1.1305 | 0.9529 ~ 1.1607 | | |

AUC: 투약시간당 최대혈중농도 정평시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
(AUC_{0-∞}, C_{max}, t_{1/2}: 평균값±표준편차, T_{1/2}: 중증21범위, n=37)
C_{max}: 최고혈중농도
T_{1/2}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
* 비교평가 항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

[저장방법] 기밀용기, 실온(15~30℃)보관

[포장단위] 30정/병

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

※ 부작용 이해구체 상담: 한국약약품안전관리원 (14-3300)
※ 의약품 부작용 신고: 한국약약품안전관리원 (1644-6223)

※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상을 받을 수 있습니다.

(구입 시 사용하기한 모든 유통/한이 경과되었거나 변질·변패·오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)

※ 사용/기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

※ 주의

- 처방된 증상 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
- 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.
- 개봉 후 충전물이 있을 경우 완전히 제거하고 사용하지가 버리며, 개봉 후 무게를 잘 달아 보관하십시오(살리나겔(건조제)을 알지 마십시오.)

| |
|---|
| <p>제품 개봉 시 또는 취급 시에 포장재용기, 케이스에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.</p> <p>설명서 개정연월일: 2023. 02. 07</p> |
| <p>Hanmi 한미약품(주) (본사) 서울특별시 송파구 위례성대로 14 (공정) 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214</p> |
| <p>※ 의약품을 사용하기 전에 사용자에게서는 설명서를 주의깊게 읽으시고, 설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.</p> |

| Data info | | Color info | Printing info |
|---|------------|---|---------------|
| Type | 설명서 | 군청 | |
| Material | 모조지 (45g) | | |
| Coating | | | |
| Size(LxWxH:mm) | 420x297 | | |
| Date(Y/M/D) | 2023/07/26 | | |
| Country | 대한민국 | | |
| Memo | | | |
| 의약품분류번호 삭제 및 칼라 변경 사용상의 주의사항 변경 부작용 피해 구제 상담 및 신고 문구 추가 | | ※오버프린팅없음!! ※PDF파일로 인쇄교정본을 대신합니다. 인쇄시 PDF파일과 인쇄 대조 바랍니다. | |