전문의약품

베믈리디®정

분류번호: 391(간장질환용제)

[원료약품 및 분량] 이 약 1정 중

테노포비르알라페나미드푸마르산염 (별규) 28.0 mg

(테노포비르알라페나미드로서 25 mg)

[성 상] 한 면에 "GSI", 다른 한 면에 "25"가 옴각진 노란색의 원형 필름코팅정

[효능·효과]

성인의 만성 B형 간염 치료

[용법·용량]

1. 성인 권장 용량

1일 1회 1정을 식사와 함께 투여한다.

2. 신장애 환자 대상 용량 조절

경증, 중등증도 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 말기 신장애 환자(크레아티닌 청소율 추정치 15 mL/min 미만)에서의 사용은 권장되지 않는다('사용상의 주의 사항'의 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 참조).

3. 간장애 환자 대상 용량 조절

경증 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서의 사용은 권장되지 않는다('사용상의 주의사항'의 '4. 일반적 주의' 및 '10. 간장애 환자에 대한 투여' 참조).

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증

뉴클레오사이드 유사체를 기타 항레트로바이러스 치료제의 병용한 경우에, 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 대부분의 이러한 사례는 여성에서 나타났다. 비만 및 뉴클레오사이드에의 장기간 노출이 위험요소일 수 있다. 간질환에 대해 알려진 위험요소가 있는 환자에게 뉴클레오사이드 유사체를 투여하는 경우 각별히 주의해야 하며, 위험요소가 없는 환자에서도 사례가 보고될 바가 있다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(뚜렷한 아미노기 전이효소(ALT)의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 치료 중단 후 B형 간염의 중증 급성 악화

이 약을 포함한 B형 간염 치료의 중단은 간염의 중증 급성 악화를 초래할 수 있다. 이 약의 치료를 중단한 환자는 치료 중단 후 최소 수개월 간 임상 및 실험실적 추적을 통해 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 적합할 경우 B형 간염 치료를 다시 시작할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 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.

3. 이상반응

1) 임상시험에서의 이상반응

임상시험은 광범위하고 다양한 조건에서 시행되므로, 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수도 있다.

성인 만성 B형 간염 환자에 대한 임상시험

이 약의 안전성 평가는 두 개의 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험(108 및 110)의 대상자 1,298명으로부터 얻은 48주 통합 데이터를 기반으로 한다. 총 866명의 대상자가 이 약 1일 1회 1정을 투여 받았다.

중증도의 무관하게 이상반응으로 인해 이 약 또는 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF) 치료를 중단한 대상자의 비율은 각각 1.0% 및 1.2%였다. 이 약 치료군에서 5% 이상 발생 보고된 이상반응(모든 등급)의 빈도는 표 1에 요약되어 있다.

표 1 시험 108 및 110에서 이 약을 투여 받은 대상자 중 5% 이상에서 보고된 이상반응*(모든 등급)(48주 분석)

	이 약 (N=866)	테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (N=432)
두통	9%	8%
복통	7%	6%
피로	6%	5%
기침	6%	6%
오심	5%	5%
요통	5%	4%

a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 치료 후 발생한 모든 이상사례를 기반으로 한다.

신장 실험실 검사

기저시점 eGFR 중간값이 이 약 및 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF)군 각각 106 및 105 mL/min인 성인 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 108 및 110 시험의 통합 분석에서, 두 치료군 모두에서 평균 혈청크레아티닌이 0.1 mg/dL 미만 증가하였고 혈청 인 중간값이 0.1 mg/dL 감소하였다. 기저시점 대비 eGFR 중간값 변화는 이 약 치료군에서 -1.2 mL/min, TDF 치료군에서 -5.4 mL/min 이었다. 이 약 및 TDF 치료군 간의 이러한 신장 실험실 수치 변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

골밀도 감소

시험 108 및 110의 통합 분석에서 기저시점부터 48주까지 이중에너지X선흡수법(DXA)으로 골밀도(BMD)를 평가한 결과 요추골 BMD 평균감소율은 TDF 사용 시 -2.4% 대비 이 약 사용 시 -0.6%였으며, 고관절 BMD 평균감소율은 TDF 사용 시 -1.9% 대비 이 약 사용 시 -0.2%였다. 5% 이상의 요추골 BMD 감소는 이 약 치료군의 6% 및 TDF 치료군의 20%가 경험하였다. 7% 이상의 대퇴골 경부 BMD 감소는 이 약 치료군의 3% 및 TDF 치료군의 6%가 경험하였다. 이러한 BMD 변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

실험실 결과 이상

시험 108 및 110에서 이 약을 투여 받은 대상자의 2% 이상에서 발생한 실험실 결과 이상(3 - 4등급)은 표 2에 제시되어 있다.

표 2 시험 108 및 110에서 만성 B형 간염 피험자 중 2% 이상에서 보고된 실험실 결과 이상(3 - 4등급)(48주 분석)

실험실 매개변수 결과 이상*	이 약 (N=866)	테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (N=432)
ALT(↑5.0 x ULN)	8%	9%
LDL콜레스테롤(공복)(↑190 mg/dL)	4%	<1%
AST(↑5.0 x ULN)	3%	5%
크레아틴 키나아제(≥10.0 x ULN)	3%	3%
혈청 아밀라아제(↑2.0 x ULN)	3%	2%
요당(≥3+)	5%	1%

a. 빈도는 치료 시작 이후에 발생한 실험실 결과 이상을 기반으로 한다.

아밀라제 및 리파제 상승 및 췌장염

108 및 110 시험에서, 이 약으로 치료받은 7명의 대상자가 오심, 요통, 복부통증, 담석성 췌장염 및 췌장염과 같은 증상을 동반한 아밀라제 상승을 경험하였다. 7명 중 2명의 대상자는 아밀라제 및/또는 리파제 상승으로 인해 이 약의 투여를 중단하였으며, 1명은 이 약 재투여 시 이상사례 재발을 경험하였다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 투여군 중에는 증상을 동반하거나 치료를 중단한 사례가 없었다.

4. 일반적 주의

1) HBV 및 HIV-1 동시감염 환자에서 HIV-1 내성 발생 위험

HIV-1 내성 발생의 위험 때문에 이 약 단독으로는 HIV-1 감염 치료에 권장되지 않는다. HBV와 HIV-1에 동시감염된 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이 약 치료를 시작하기 전 모든 HBV 감염 환자에게 HIV 항체 검사가 제공되어야 하며, 결과가 양성일 경우 HIV-1 동시감염 환자에게 권장되는 적절한 항레트로바이러스제 병용 요법이 사용되어야 한다.

2) 신장애 발생 또는 악화

이 약의 구성성분인 테노포비르 전구체의 독성시험 및 임상시험에서 급성 신부전증, 판코니 증후군(중증의 지인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장애가 보고된 바 있다. 이 약의 임상시험에서 판코니 증후군 또는 근위세뇨관병증이 보고된 사례는 없었다.

신기능 장애가 있으며, 비스테로이드성 소염제를 포함한 신독성 있는 약물을 복용하는 환자가 테노포비르 전구체를 복용하는 경우에는 신장 관련 이상반응이 발생할 위험이 증가된다('사용상의 주의사항'의 '5. 약물 상호작용' 참조).

모든 환자에서 혈청 크레아티닌, 혈청 인, 크레아티닌 청소율 추정치, 오당 및 오단백은 이 약 치료 시작 전에 평가되어야 하며, 치료 기간중에 평가되어야 한다. 신 기능이 임상적으로 유의하게 감소하거나, 판코니 증후군의 증세가 보이는 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.

3) 이 약은 비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다. 따라서 비대상성 간경변 환자에서의 사용은 권장되지 않는다.

4) 다른 약과의 병용투여

다음 중 하나라도 포함된 약과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.

- 테노포비르 알라페나미드
- 테노포비르 디소프록실 푸마르산염
- 아데포비르 디피복실

5) 내성

임상시험에서의 내성

시험 108 및 110에서 이 약을 투여받은 초치료 및 치료 경험이 있는 대상자에 대한 통합 분석에서, 48주까지 바이러스 돌파(HBV DNA 수치가 69 IU/mL 미만이 된 이후 2회 연속 방문 시 69 IU/mL (400 copies/mL) 이상인 경우 또는 HBV DNA가 최저점 대비 1.0-log10 이상 증가한 경우)를 경험했거나, 24주 시점 또는 그 이후 조기 중단 시점에 HBV DNA가 69 IU/mL 이상인 대상자의 기저시점 및 치료 중 HBV 분리주를 짝지어 유전자형 내성 분석을 수행하였다. 일부 HBV 분리주에서(5/20) 치료 이후 아미노산 치환이 HBV 역전사효소 도메인에서 다형성 형태로 관찰되었으나, 이 약에 대한 내성과 관련이 있는 아미노산 치환은 확인되지 않았다.

교차 내성

테노포비르 알라페나미드의 항바이러스 활성은 HepG2 세포를 이용한 일시적 주입법(Transient transfection assay)으로 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 관련 치환을 포함하고 있는 분리주 패널과 비교해 평가하였다. 라미부딘 내성 관련 rtM204V/I (± rtL180M ± rtV173L) 치환 및 엔테카비르 내성 관련 rtL180M 및 rtM204V 발현과 함께 나타난 rtT184G, rtS202G 또는 rtM250V 치환은 2배 이내의 테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성 감소를 보였다(분석간 반동성 이내). 아데포비르 내성 관련 rtA181T, rtA181V 또는 rtN236T 단일 치환 발현 HBV 분리주 또한 2배 이내의 EC50 범위를 보였으나, rtA181V + rtN236T 이중 치환 발현 HBV 분리주는 테노포비르 알라페나미드에 대해 감수성이 감소한 것으로 나타났다(3.7배). 이러한 치환의 임상적인 관련성은 알려져 있지 않다.

5. 약물 상호작용

1) 이 약에 영향을 줄 수 있는 약물들

이 약은 P 당단백질(P-gp) 및 BCRP의 기질에 해당된다. P-gp 및 BCRP 활성에 강력한 영향을 미치는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수에 변화를 줄 수 있다(표 3 참조). P-gp 활성을 유도하는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수를 감소시킬 것으로 예상되며, 그 결과 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도가 감소되고 이 약의 치료 효과가 손실될 수도 있다. P-gp 및 BCRP를 억제하는 다른 약물과 이 약을 병용투여하면 테노포비르 알라페나미드의 흡수 및 혈장 농도가 높아질 수 있다.

2) 신기능에 영향을 주는 약물

테노포비르는 사구체 여과 및 능동적 세뇨관 분비에 의해 주로 신장을 통해 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적 세뇨관 분비에 대해 경쟁하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 테노포비르 및 다른 신장으로 배설되는 약물의 농도를 증가시킬 수 있으며, 이는 이상반응 발생 위험을 증가시킬 수 있다. 반드시 이에 한정되지는 않지만 능동적 세뇨관 분비로 배설되는 몇 가지 예시 약물로는 아시클로비, 시포비르, 간시크로버, 발라시클로버 및 발간시클로버, 아미노글리코사이드(예: 겐티마이신) 및 고용량 또는 반복 투여된 NSAIDs가 있다('사용상의 주의사항'의 '4. 일반적 주의' 참조).

3) 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 상호작용

확립되거나 잠재적으로 임상적 유의성이 있는 약물 상호작용의 목록이 표 3에 제시되어 있다. 기술된 약물 상호작용은 테노포비르 알라페나미드로 수행된 연구를 기반으로 하거나 이 약 사용 시 발생할 수 있다고 예상되는 약물 상호작용이다. 잠재적으로 유의한 상호작용이 포함되어 있지만 모든 경우를 포함하는 것은 아니다.

표 3 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 약물 상호작용a

병용약물 분류: 약물명	농도에의 영향b	임상적 설명
항경련제: 카바마제핀* 옥스카바제핀* 페노바르비탈* 페니토인*	↓테노포비르 알라페나미드	P-gp 유도제인 카바마제핀, 옥스카바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인과의 병용투여는 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 감소시킬 수 있으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다.
항결핵제: 리파부틴* 리팜핀* 리파펜틴*	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 리파부틴, 리팜핀 또는 리파펜틴의 병용투여는 권장되지 않는다.
천연물 의약품: 세인트존스워트* (Hypericum perforatum)	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 권장되지 않는다.

a. 이 표에 기재된 것이 모든 상호작용은 아님

b. ↑ = 증가, ↓ = 감소

c. 약물 상호작용 연구가 실시되었음을 나타냄

* P-gp 유도제

4) 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물

이 약에 대하여 수행된 약물 상호작용 연구를 근거로 했을 때, 에티닐에스트라디올, 이트라코나졸, 케토코나졸, 레디파스비르/소포스부비르, 미다졸람, 노르게스티메이트, 세르트랄린 및 소포스부비르와의 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 관찰되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에서의 사용

1) 임부

위험성 요약

이 약이 태아 발달 결과에 미치는 위험에 대한 임신 여성에서의 이 약 사용에 대한 사람 대상 연구는 없다. 동물시험에서는 기관 형성 시기에 랫트 및 토끼에서 각각 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출과 유사하거나 51배 높게 노출하였을 때 발달 이상이 나타나지 않았다. 유즙을 통해 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF)을 이 약의 하루 권장용량에서의 노출 대비 12배로 노출하였을 때 부작용은 확인되지 않았다. 동물 생식발생독성시험을 통해 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니기 때문에 임신 중 이 약은 잠재적 이익이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

동물시험 자료

랫트와 토끼를 대상으로 수행된 배태자 발달 연구에서 수태능 손상 또는 태아에 대한 유해성이 나타나지 않았다.

테노포비르 알라페나미드는 임신한 랫트에서 25, 100 또는 200 mg/kg/day 용량으로 투여에서 10, 30 또는 100 mg/kg/day 용량으로 기관 형성 시기 동안(임신 6 – 17일, 7 – 20일 각각) 경구 투여되었다. 랫트 및 토끼에서 각각 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출과 대략 유사하거나 51배 높게 노출하였을 때 태아에 이상이 나타나지 않았다. 테노포비르 알라페나미드는 테노포비르로 신속하게 전환되며, 랫트와 토끼에서의 테노포비르 노출은 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출보다 각각 54배 및 85배 더 높게 나타났다. 테노포비르 알라페나미드가 신속하게 테노포비르로 전환되며 랫트와 마우스에서 TDF 대비 더 낮은 테노포비르 노출이 관찰되므로, 랫트에서의 출산 전후 발달 연구는 TDF에 대해서 실시되었다. 유즙을 통해 600 mg/kg/day 용량까지 투여되었으며, 임신 7일 및 수유 20일에 각각 이 약 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출 대비 12배 및 18배 높은 테노포비르 노출에서 어떠한 부작용도 관찰되지 않았다.

2) 수유

위험성 요약

이 약과 대사체가 사람의 유즙을 통해 분비되는지, 유즙 생성에 영향을 미치는지 또는 수유를 받는 신생아에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 테노포비르는 랫트 및 레서스원숭이에서 TDF 투여 후 유즙으로 분비됨이 확인되었다. 테노포비르 알라페나미드가 동물에서 유즙을 통해 분비되는지는 알려지지 않았다. 모유 수유를 통한 발달상, 건강상의 이점과 함께 이 약에 대한 산모의 임상적 필요성 및 이 약 또는 산모의 기저 상태가 수유받는 신생아에게 미치는 모든 잠재적인 부작용을 고려해야 한다.

동물시험 자료

랫트와 원숭이 대상 시험에서 테노포비르가 유즙으로 분비됨이 확인되었다. 랫트에서 TDF를 경구 투여 시(최대 600 mg/kg/day까지) 테노포비르가 유즙으로 분비되었다. 가장 높은 용량을 투여받은 동물에서 수유 11일에 혈중 농도 중간값이 최대 약 24%까지 확인되었다. 수유 중인 원숭이에 테노포비르를 단회 피하투여(30 mg/kg) 시 유즙으로 분비된 테노포비르는 혈중 농도의 약 4%, 혈중 노출의 약 20%에 이르는 노출(AUC)을 나타내었다.

7. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 효과는 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서는 젊은 대상자와 다르게 반응하는지 판단할 수 있을 만큼 충분한 수의 65세 이상 대상자를 조사하지 못했다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 말기 신장애 환자(크레아티닌 청소율 추정치 15 mL/min 미만)에서 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다. 따라서 말기 신장애 환자에서의 사용은 권장되지 않는다('용법용량' 참조).

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다. 따라서 비대상성 간경변 환자에서의 사용은 권장되지 않는다 ('용법용량' 참조).

11. 과량투여 시의 처치

과량투여 시 환자에 독성이 나타나는지 모니터링 해야 한다. 이 약 과량투여에 대한 처치는 활력징후 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 치료법으로 이루어진다. 테노포비르는 혈액 투석을 통해 효과적으로 제거된다(약 54% 추출계수).

12. 보관 및 취급

1-30° 에서 병을 밀폐하여 보관한다. 원래의 용기에 보관한다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1-30° C) 보관

[포장단위] 30정

만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 정부의 "소비자분쟁해결기준"에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다.

본 첨부문서의 최근 변경된 내용은 홈페이지(www.gilead.co.kr) 또는 식품의약품안전처 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

[제조의뢰자] Gilead Sciences International Ltd (Cambridge, CB21 6GT, 영국)

[제조자] Patheon, Inc. (2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada L5N 7K9, 캐나다)

[수입자] 길리어드사이언스코리아(유), 서울특별시 중구 을지로5길 26 센터원빌딩 서관 15층 (대표전화 02-6030-3300, 제품관련 문의: 0079-814-800-9172 (수신자 부담))

[판매자] ㈜유한양행

[문안작성년월일] 2017.5.16.

제품의 사용기한은 의부포장에 표기

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER