B형간염치료제, 1일 1정 식사무관

전문의약품

테노포벨®정

테노포비르 디소프록실 아스파르트산염

이 약을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 약과 함께 보관하십시오.

[제품 주요 정보]

1. 이 약은 성인에서 만성 B형 간염을 치료합니다.
2. 이 약은 만성 B형 간염 치료를 위해 1일 1회 1정을 복용합니다.
3. 이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있습니다.

【조성·성상】

1. 원료약품의 분량 : 1정 중 유효성분 : 테노포비르 디소프록실 아스파르트산염(별규) 308.04mg (테노포비르 디소프록실로서 245mg), 첨가제(타르색소): 청색 2호, 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 오파드라이파란색(03b90700), 유당수화물, 전호화전분, 크로스카르멜로오스나트륨, 푸마르산스테아릴나트륨 **2.성상** : 연한 파란색의 아몬드 모양의 필름코팅정

【효능·효과】

1. 만성B형간염 : 성인 및 12세 이상 소아의 만성B형간염을 치료합니다. (만성B형간염 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우, 사용상의 주의사항 중 일반적 주의를 고려하십시오)

【용법·용량】

1. 성인 및 12세 이상의 소아(35kg 이상) 만성B형간염 치료를 위해 1일 1회 1정(테노포비르디소프록실로서 245mg) 복용합니다. 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있습니다. 만성B형간염의 치료에서의 최적의 치료기간은 알려지지 않았습니다. 35kg 미만의 소아 만성B형간염 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다. **2. 신장애 환자** 이 약을 중등도-중증의 신장애 환자에게 투약할 경우 약물 노출이 유의하게 증가했습니다. 따라서 기저 크레아티닌 청소율이 <50mL/min인 환자의 경우 표1을 참고하여 이 약의 복용 간격을 조절해야 합니다. 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 합니다. 이러한 복용 간격 조절 지침의 안전성 및 유효성은 중등도 또는 중증의 신장애 환자에 대해 임상적으로 평가되지 않았기 때문에 이러한 환자의 경우 신장기능 및 치료에 대한 임상적 반응을 면밀히 모니터해야 합니다(경고3참조). 경증 신장애 환자의 경우 복용 간격을 조절할 필요가 없고(크레아티닌 청소율 50-80mL/min) 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산을 정기적으로 모니터링합니다(경고3참조).

표1. 크레티아닌 청소율에 따른 복용간격 조절

	크레아티닌 청소율(mL/min)[a]			혈액 투석 환자
	≥50	30-49	10-29	
권장되는 1정 복용 간격	24시간마다	48시간마다	72-96시간마다	7일마다 또는 투석 약 12시간 후[b]

[a]. 이상(제지방) 체중을 이용하여 계산합니다. [b]. 일반적으로 1주일에 약 4시간 동안의 3회 혈액 투석으로 가정하여 일주일에 한 번 투여합니다. 이 약은 투석이 끝난 후 투약해야 합니다. 테노포비르의 약동학은 크레아티닌 청소율이 10mL/min 미만으로 혈액투석을 하지 않는 환자에서 평가된 바가 없으므로 이 환자에 대한 투여지침은 없습니다. 신장애가 있는 소아 환자에 대한 용량 권장을 위한 데이터는 없습니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고 1) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증 : 이 약의 구성성분인 테노포비르를 포함한 뉴클레오사이드 유사체를 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용요법으로 사용한 경우에 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었습니다. 이들 사례 대부분은 여성에게서 나타났습니다. 비만 및 장기간의 뉴클레오사이드 노출이 위험요소일 수 있습니다. 간질환에 대해 알려진 위험요소가 있는 환자에게 뉴클레오사이드 유사체를 투여할 경우 각별한 주의해야 하며, 알려진 위험요소가 없었던 환자에서도 사례가 보고된 적이 있습니다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(눈에 띄는 아미노기전이효소의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 2) 치료 중단 후 간염 악화 : 이 약을 포함한 항HBV 치료의 중단은 간염의 중증 급성 악화와 관련이 있을 수 있습니다. 이 약의 투약을 중단한 HBV 감염 환자는 수개월 이상 임상적 또는 실험실적 추적검사를 통해 면밀히 모니터되어야 합니다. 적합할 경우 B형 간염치료를 다시 시작할 수 있습니다. 3) 신장애 발생 또는 악화 : 테노포비르는 원칙적으로 신장에서 배설됩니다. 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염을 복용한 환자에서 급성 신부전증 및 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장애가 보고되었습니다. 치료를 시작하기 전 및 이약의 치료를 받는 동안 임상적으로 적절하게 모든 환자의 크레아티닌 청소율을 계산하는 것이 권장됩니다. 과거 아데포비어 제제를 복용하던 중 신장애를 겪었던 환자를 비롯한 신장애의 위험이 있는 환자의 경우에는 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산을 정기적으로 모니터링해야 합니다. 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 모든 환자에서는 테노포비르의 복용 간격을 조절하고 신장 기능을 정기적으로 모니터링하는 것이 좋습니다. 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 합니다. 신독성이 있는 약물을 함께 투여하거나 최근에 투여한 경우에는 이 약을 투여하지 않습니다. 4) 다른 약과의 병용투여 : 이 약은 테노포비르가 포함된 복합제(테노포비르/엠트리시타빈의 복합제 또는 테노포비르/엠트리시타빈/에파비렌즈의 복합제 또는 테노포비르/엠트리시타빈/엘비테그라비르/코비시스타트) 또는 아데포비어와 병용투여하지 않습니다. 5) HIV-1과 HBV에 동시에 감염된 환자 : HIV-1 내성 발생의 위험 때문에 이 약은 HIV-1와 HBV에 동시 감염된 환자에게 적절한 항레트로바이러스 병용요법의 일환으로만 사용해야 합니다. 이 약의 치료를 시작하기 전 모든 HBV감염환자에게 HIV-1 항체 검사를 권해야 합니다. 또한 모든 HIV-1감염환자가 이약의 치료를 시작하기 전에 만성B형간염 검사를 받는 것이 권장됩니다. 6) 골밀도 감소 : 골절의 병력을 가지고 있거나 골감소증의 위험이 있는 환자에서는 골밀도(BMD) 모니터링을 실시해야 합니다. 비록 칼슘 및 비타민 D 보조제의 효과는 연구되지 않았지만 이러한 보조제는 모든 환자에게 도움이 될 수 있습니다. 골 이상이 의심되는 경우 진찰을 받아야 합니다. 시험 903에서 144주간 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염으로 치료를 받은 HIV 감염 환자에게서 초기보다 BMD가 감소되는 현상이 요추 및 관골에서 나타났습니다. 144주차 환자의 요추 BMD 평균감소율은 '스타부딘+라미부딘+에파비렌즈(-1.0%±4.6) 투여군'보다 '테노포비르+라미부딘+에파비렌즈(-2.2%±3.9) 투여군'이 더 컸습니다. 관골에서 BMD의 변화는 두 치료 그룹에서 비슷하게 나타났다('테노포비르 그룹에서 -2.8%±3.5' vs. '스타부딘 그룹에서 -2.4%±4.5'). 두 그룹에서 BMD 감소는 대부분 초기 24-48주 사이에 일어났으며 이러한 감소는 144주까지 유지되었습니다. 척추에서 BMD가 5% 이상 감소한 환자 또는 관골에서 BMD가 7% 이상 감소한 환자는 테노포비르 그룹에서 28%, 스타부딘 그룹에서 21%였습니다. 임상적으로 관련된 골절(손가락 및 발가락 제외)이 테노포비르 그룹에서는 4명, 스타부딘 그룹에서는 6명에서 보고되었습니다. 또한 스타부딘 그룹에 비해 테노포비르 그룹에서, 빠른 골 교체를 암시하는 골 대사의 생화학 표지(혈청 골 특이성 알칼리 포스파타아제(bone specific alkaline phosphatase), 혈청 오스테오칼신, 혈청 C-텔로펩타이드 및 뇨중 N-텔로펩타이드)가 유의하게 증가했습니다. 혈청 부갑상선 호르몬 농도 및 1,25 비타민 D 농도 역시 테노포비르 그룹에서 더 높았습니다. 골 특이성 알칼리 포스파타아제를 제외하고 이러한 변화는 정상 범위 안에 들었습니다. 테노포비르의 사용과 관련하여, 골절을 유발할 수 있고 근위 신장 세뇨관증과 관련된 골연화증 사례가 보고되었습니다. 12세 이상 18세 미만의 소아 HIV 환자에 대한 임상시험(시험 321, N=87)에서, 48주 후 BMD 증가율은 위약 치료 그룹에 비해 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염으로 치료 그룹이 낮았습니다. 48주 후 척추 BMD가 유의한(4% 초과) 감소를 보인 환자는 테노포비르 치료 그룹에서 6명, 위약 치료 그룹에서 1명이었습니다. 96주 간 테노포비르 치료를 받은 28명의 환자에서 BMD Z-score의 기저치 대비 변화량은 척추 -0.341, 전신 -0.458이었습니다. 뼈의 성장(신장)에는 영향이 없는 것으로 나타났습니다. 골 교체에 대한 표지는 성인에서와 마찬가지로 테노포비르 치료를 받은 소아 환자에서 증가하는 것으로 나타났습니다. 12세 이상 18세 미만 소아 HBV 환자에 대한 임상시험(시험 115, N=106)에서 72주 간의 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 및 위약 치료 후 두 군 모두 청소년기에 예상되는 대로 척추 BMD는 증가하였습니다. 72주 후 척추 및 전신 BMD의 기저치 대비 증가율은 테노포비르 치료 환자(각 +5% 및 +3%)가 위약 치료 환자(각 +8% 및 +5%)에 비해 낮았습니다. 72주 후 척추 BMD가 유의한(4% 초과) 감소를 보인 환자는 테노포비르 그룹에서 3명, 위약 그룹에서 2명이었습니다. 기저치 평균 BMD Z-score는 테노포비르 배정 환자의 경우 척추 -0.43, 전신 -0.20, 위약 배정 환자의 경우 척추 -0.28, 전신 -0.26이었고, 72주 간 치료 후 BMD Z-score의 평균 변화량은 테노포비르 치료 환자의 경우 척추 -0.05, 전신 -0.15, 위약 치료 환자의 경우 척추 +0.07, 전신 +0.06이었다. HIV 감염 소아에서 나타난 것과 같이 뼈의 성장(신장)은 영향을 받지 않는 것으로 나타났습니다. 테노포비르와 연관된 BMD 및 생화학적 표지의 변화가 장기적인 골 건강 및 향후 골절 위험에 미치는 영향은 알려지지 않았습니다. 7) 지방 재분포 : 중심 비만증, 뒷목 지방 확장(버팔로 혹), 말초 소모증, 안면 소모증, 유방 확장 및 쿠싱양을 포함한 HIV 감염 환자의 체지방 재분포/축적이 항레트로바이러스 병용치료를 받는 환자에게서 관찰되었습니다. 이러한 현상의 기전 및 장기적 결과는 현재 알려지지 않았습니다. 인과 관계 또한 입증되지 않았습니다. 8) 면역 재구성 증후군 : 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에게서 면역 재구성 증후군이 보고되었습니다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기 단계에서 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 잔류성 기회감염(조류형 결핵균 감염, 거대세포바이러스, 주폐포자충 폐렴, 또는 결핵 등)에 대한 염증으로 발전할 수 있으며, 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있습니다. 또한 면역 재구성이 진행되는 동안 자가면역질환(그레이브스병, 다발성근염, 길랑바레증후군 등)이 보고되었습니다. 그러나, 발병 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있습니다. 9) 초기 바이러스학적 부전 : HIV 감염 환자의 임상 시험에서 세 가지 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(NRTI)만 포함되어 있는 특정 요법이 일반적으로 두 가지 NRTI와 비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 또는 HIV-1 단백질 분해효소 억제제가 포함된 삼중 약물 요법보다 효과가 없다는 것이 증명되었습니다. 특히, 초기 바이러스학적 부전 및 높은 저항성 치환율이 보고되었습니다. 따라서 삼중 뉴클레오사이드 요법을 수행할 경우 주의해야 합니다. 삼중 뉴클레오사이드 요법을 사용하여 치료를 받는 환자는 주의 깊게 모니터하여야 하며 치료 방법의 수정을 고려해야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 1) 이 약 또는 이 약에 함유된 다른 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 안됩니다. **3. 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 있습니다. **성인 HIV-1 감염 환자에 대한 임상 시험(테노포비르디소프록실푸마르산염)** 12,000명 이상의 환자가 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염으로 단독 또는 기타 항레트로바이러스 의약품과 병용하여 임상시험과 확대임상시험(expanded access studies)에서 최소 28일부터 215주까지 치료를 받았습니다. 총 1,544명의 환자가 임상 시험에서 1일 1회 테노포비르디소프록실푸마르산염 300mg을 투약 받았으며 11,000명 이상의 환자가 확대임상시험에서 테노포비르디소프록실푸마르산염을 투약 받았습니다. 세 가지 대규모 대조 임상 시험에서 발진, 설사, 두통, 통증, 우울증, 무력증 및 구역질이 가장 흔한 이상반응(발병률 10% 이상, 등급 2-4)으로 확인되었습니다. 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 환자에게서 나타난 가장 흔한 이상반응은 경증-중등도의 위장장애 및 현기증이었습니다. 경증의 이상반응(등급 1)은 두 치료제에서 비슷하게 발생했으며 현기증, 설사 및 구역질 등이 이에 해당합니다. 선택 치료 시 치료 관련 중등도 이상반응부터 중증 이상반응이 표 2에 요약되어 있습니다.

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

	테노포비르디소프록실푸마르산염+라미부딘+에파비렌즈	스타부딘+라미부딘+에파비렌즈
	N=299	N=301
전신		
두통	14%	17%
통증	13%	12%
발열	8%	7%
복통	7%	12%
요통	9%	8%
무력증	6%	7%
소화계		
설사	11%	13%
구역질	8%	9%
소화불량	4%	5%
구토	5%	9%
대사장애		
지방이영양증[b]	1%	8%
근골격		
관절통	5%	7%
근육통	3%	5%
신경계		
우울증	11%	10%
불면증	5%	8%
현기증	3%	6%
말초 신경병증[c]	1%	5%
불안증	6%	6%
호흡계		
폐렴	5%	5%
피부 및 사지		
발진반응[d]	18%	12%

[a]. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 합니다. [b]. 지방이영양증은 프로토콜에서 정의된 증후군이 아니라 시험자가 기술한 다양한 이상반응을 의미합니다. [c]. 말초 신경병증은 말초 신경염 및 신경병증을 포함합니다. [d]. 발진 반응에는 발진, 가려움증, 반구진발진, 두드러기, 수포성 발진 및 농포성발진 등이 있습니다. 시험 934 - 치료와 관련된 이상반응 : 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 511명의 환자가 에파비렌즈와 테노포비르 + 엠트리시타빈의 병용요법(N=257) 또는 에파비렌즈와 지도부딘/라미부딘 복합제의 병용요법(N=254)으로 치료받았습니다. 이 시험에서 관찰된 이상반응은 치료 경험이 있거나 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 이전 시험과 일반적으로 일치했습니다(표 3).

표 3 시험 934(0-144주)에서 5% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응[a] (등급 2-4)

	테노포비르디소프록실푸마르산염+엠트리시타빈 +에파비렌즈[b]	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%
신경계 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 합니다. [b]. 96주-144주의 시험에서 환자는 에파비렌즈 + 테노포비르디소프록실푸마르산염 + 엠트리시타빈 대신 에파비렌즈 + 테노포비르디소프록실푸마르산염/엠트리시타빈 복합제를 투여받았습니다. [c]. 발진 반응에는 발진, 박탈성 발진, 전신성 발진, 반점성 발진, 반구진성 발진, 소양증 발진 및 수포성 발진이 포함됩니다. 나. 치료 경험이 있는 HIV 감염 환자 • 치료와 관련된 이상반응 : 치료 경험 있는 환자에게서 나타난 이상반응은 구역, 구토 및 복부팽만과 같은 경증-중등도의 위장 이상반응 등 치료 경험이 없는 환자에서 나타난 이상반응과 일반적으로 일치했습니다. 1% 미만의 환자가 위장관계 이상반응으로 임상 시험을 중단했습니다.(시험 907). 시험 907의 처음 48주 동안에 발생한 중등도부터 중증의 치료와 관련된 이상반응에 대한 요약 내용은 표 4에 나와 있습니다.

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

	테노포비르디소프록실푸마르산염 (N=368) (0-24주)	위약 (N=182) (0-24주)	테노포비르디소프록실푸마르산염 (N=368) (0-48주)	테노포비르디소프록실푸마르산염 (위약에서 테노포비르디소프록실 푸마르산염으로 교체) (N=170) (24주-48주)
전신				
무력증	7%	6%	11%	1%
통증	7%	7%	12%	4%
두통	5%	5%	8%	2%
복통	4%	3%	7%	6%
요통	3%	3%	4%	2%
흉통	3%	1%	3%	2%
발열	2%	2%	4%	2%
소화계				
설사	11%	10%	16%	11%
구역	8%	5%	11%	7%
구토	4%	1%	7%	5%
식욕부진	3%	2%	4%	1%
소화불량	3%	2%	4%	2%
복부팽만	3%	1%	4%	1%
호흡계				
폐렴	2%	0%	3%	2%
신경계				
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 합니다. [b]. 말초 신경병증은 말초 신경염 및 신경병증을 포함합니다. [c]. 발진 반응에는 발진, 가려움증, 반구진발진, 두드러기, 수포성발진 및 농포성발진 등이 있습니다. **12세 이상 소아 HIV-1 감염 환자에 대한 임상시험(테노포비르디소프록실푸마르산염)** 87명의 HIV-1 감염 소아 환자에 대해 다른 항레트로바이러스제와 병용하여 48주간 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염(N=45) 또는 위약(N=42) 치료를 진행한 무작위 배정 임상시험(시험 321) 결과를 근거로 이상반응 평가가 이루어졌습니다. 테노포비르 치료를 받은 소아 환자에서의 이상반응은 성인에 대한 임상시험에서와 일관되게 나타났습니다. 12세 이상 소아 환자에서 뼈에 대한 영향은 성인에 대한 임상시험에서와 일관되게 나타났습니다. **성인 만성B형간염 환자에 대한 임상시험(테노포비르디소프록실푸마르산염)** 가. 만성 B형 간염 및 대상성 간 질환을 앓고 있는 성인 환자에 대한 임상 시험 • 치료와 관련된 이상반응: 만성B형간염 환자에 대한 대조 임상시험(0102 및 0103)에서 48주간의 이중 맹검 기간 동안 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 치료를 받은 대상자가 더 많이 구역을 경험했습니다(테노포비르 디소프록소실푸마르산염 9% vs 아데포비르 디피복실 제제 2%). 테노포비르 치료를 받은 환자 중 5% 이상이 보고한 기타 치료 관련 이상반응으로는 복통, 설사, 두통, 현기증, 피로, 코인두염, 요통, 피부 발진이 포함됩니다. 이 시험에서 최대 240주 동안 테노포비르로 지속적인 치료를 받은 환자에게서 내약성 프로파일(이상반응의 특성 또는 심각도)에서의 유의한 변화는 관찰되지 않았습니다. 나. 만성 B형 간염 및 비대상성 간 질환을 앓고 있는 성인 대상자에 대한 임상 시험 : 소규모의 무작위 이중 맹검, 활성 대조 시험(0108)에서 CHB와 비대상성 간 질환을 앓고 있는 환자를 최대 48주 동안 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 또는 기타 항바이러스 약물로 치료했습니다. 테노포비르 치료를 받은 45명의 환자가 가장 자주 보고했던 치료 관련 이상반응은 복통(22%), 오심(20%), 불면증(18%), 가려움증(16%), 구토(13%), 현기증(13%), 발열(11%)이었습니다. 45명 환자 중 2명(4%)은 48주간의 시험 기간 중 간 질환이 진행됨에 따라 사망했습니다. 45명의 환자 중 3명(7%)은 이상반응으로 인해 치료를 중단했습니다. 45명의 환자 중 4명(9%)은 혈청 크레아틴이 0.5 mg/dL 증가되었습니다(또한 1명은 48주 동안 혈청 인산이 2mg/dL 미만으로 되었습니다). 이러한 환자 중 3명(초기에 Child-Pugh 지수가 10 이상이고, MELD 지수가 14이상이었음)은 신장 손상이 악화되었습니다. 이 약과 비대상성 간 질환이 모두 신장 기능에 영향을 줄 수 있으므로, 이 모집단에서 이 약이 신장 손상에 미친 영향이 어느 정도인지 알아내기는 어렵습니다. 45명의 대상자 중 한 명은 48주의 시험기간 중 치료 시 간염 발적을 겪었습니다. **12세 이상 소아 만성B형간염 환자에 대한 임상시험(테노포비르디소프록실푸마르산염)** 106명의 만성B형간염 소아(12세 이상 18세 미만) 환자를 대상으로 72주간 테노포비르(N=52) 또는 위약(N=54) 치료를 진행한 무작위배정 임상시험(시험 GS-US-174-0115)에서 이상반응 평가가 이루어졌습니다. 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 치료를 받은 소아 환자에서의 이상반응은 성인에 대한 임상시험에서와 일관되게 나타났습니다. 골밀도 평균 증가율은 테노포비르 치료군이 위약 치료군에 비해 낮았습니다. 2) 시판 후 조사 : 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염이 승인된 후 사용하는 동안 다음과 같은 이상반응이 확인되었습니다. 시판 후 이상반응은 불명확한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 항상 확실하게 발생율을 예측하거나 약물 투여에 대한 인과 관계를 입증하지 않습니다. • 면역계 장애 : 알레르기 반응(혈관부종 포함) • 대사 및 영양 장애 : 유산증, 저칼륨증, 저인산혈증 • 호흡계, 흉부 및 종격 장애 : 호흡곤란 • 위장 장애 : 췌장염, 아밀라아제 증가, 복통 • 간담낭 장애 : 간지방증, 간염, 간 효소 증가(가장 일반적으로 AST 및 ALT 감마 GT) • 피부 및 피하 조직 장애 : 발진 • 근골격계 및 결합 조직 장애 : 횡문근 융해증, 골연화증(골통으로 나타나며, 골절을 유발할 수 있음), 근육 약화, 근질환 • 신장 및 비뇨기 장애 : 급성 신부전, 신부전, 급성 세뇨관 괴사, 판코니 증후군, 근위 세뇨관증, 간질성 신염(급성인 경우 포함), 신장성 요붕증, 신부전, 크레아티닌 증가, 단백뇨, 다뇨증 • 일반 장애 및 투약 부위 병태 : 무력증 상기 나열된 이상반응에서 횡문근 융해증, 골연화증, 저칼륨증, 근육 약화, 근질환, 저인산혈증은 근위 신장 세뇨관증의 결과로 발생할 수 있습니다. **4. 일반적 주의** 만성 B형 간염의 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우 다음과 같은 사항을 고려해야 합니다. 1) 성인 만성B형간염 적응증은 뉴클레오사이드 치료 경험이 없는 환자와 라미부딘 치료경험이 있는 환자로부터 얻은 데이터를 바탕으로 합니다. 대상환자는 대상성 간질환을 앓고 있는 HBeAg+ 및 HBeAg-인 만성B형간염 성인환자였습니다. 2) 이 약은 만성B형 간염과 비대상성 간질환을 앓고 있는 제한된 수의 환자에서 평가되었습니다. 3) 시험 개시 시 아데포비어 관련 치환이 된 환자의 수가 적어 해당 환자에 있어서 만성 B형 간염 치료에 대한 결론을 내릴 수는 없었습니다. **5. 상호작용(테노포비르와 임상적으로 관련된 약물 상호작용)** 1) 디다노신 : 테노포비르와 디다노신의 병용투여시 주의해야 하며, 이러한 병용요법으로 치료받는 환자는 디다노신 관련 이상반응을 면밀하게 모니터해야 합니다. 디다노신 관련 이상반응이 발생한 환자는 디다노신 투약을 중단해야 합니다. 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염과 병용투여시 디다노신의 Cmax 및 AUC가 크게 증가했습니다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았습니다. 디다노신 농도가 증가되면 췌장염 및 신경병증을 포함한 디다노신 관련 이상반응의 발생 확률이 높아집니다. 매일 디다노신 400mg과 함께 테노포비르디소프록실푸마르산염(테노포비르 DF)을 복용한 환자에게서 CD4+ 세포 수가 억제되는 것이 관찰되었습니다. 체중이 60kg를 초과하는 환자에 테노포비르와 병용투여시 디다노신 용량은 1일 1회 250mg으로 줄여야 합니다. 체중이 60kg 미만인 환자에 이 약과 병용 시에는 디다노신 용량을 1일 1회 200mg으로 줄여야 합니다. 병용투여시 테노포비르 및 디다노신 장용코팅정은 공복 또는 가벼운 식사(400kcal, 지방 20% 미만)와 함께 복용할 수 있습니다. 2) 아타자나비르 : 아타자나비르는 테노포비르 농도를 높이는 것으로 나타났습니다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았습니다. 아타자나비르와 이 약의 병용투여시, 테노포비르 관련된 이상반응을 모니터해야 합니다. 테노포비르 관련 이상반응이 발생한 환자는 테노포비르 투약을 중단해야 합니다. 이 약은 아타자나비르의 AUC 및 Cmin을 감소시킵니다. 테노포비르와 병용투여시 아타자나비르 300mg은 리토나비르 100mg과 함께 투여할 것을 권장합니다. 리토나비르 없이 아타자나비르를 테노포비르와 함께 투약하지 않습니다. 3) 로피나비르/리토나비르 : 로피나비르/리토나비르는 테노포비르 농도를 높이는 것으로 나타났습니다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았습니다. 로피나비르/리토나비르와 이 약의 병용투여시, 테노포비르 관련된 이상반응을 모니터해야 합니다. 테노포비르 관련 이상반응이 발생한 환자는 테노포비르 투약을 중단해야 합니다. 4) 신장 기능에 영향을 주는 약물 : 테노포비르는 원칙적으로 신장에서 배설되기 때문에 신장기능을 감소시키거나 능동적 세뇨관 분비에 대해 경쟁하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 테노포비르의 혈청 농도를 증가시키거나 신장에서 제거되는 다른 약물의 농도를 높일 수 있습니다. 반드시 이에 한정되지는 않지만 몇 가지 예로는 시도포비르, 아시클로비르, 간시크로비르, 발라사이클로비르 및 발간시클로비르 등이 있습니다. 신기능을 약화시키는 약물도 테노포비르의 혈청 농도를 높일 수 있습니다. **6. 임부, 수유부에 대한 투여** 1) 임부 : 생식 시험은 체표면적 비교를 기초로 사람에게 복용량의 최대 14배에서 19배까지의 복용량으로 랫트 및 토끼에게 실시했으며, 테노포비르로 인한 생식 능력 장애나 태아 손상에 대한 증거는 나타나지 않았습니다. 그러나 임신 여성에 대한 충분하고 잘 통제된 조사는 없습니다. 동물 생식 능력 시험을 통해 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니기 때문에 이 약은 임신 중에 확실히 필요한 경우에만 사용해야 합니다. 2) 수유부 : HIV-1 감염된 산모는 유아에게 HIV-1가 전염되는 것을 방지하기 위해 모유를 수유하지 않을 것을 권장합니다. 랫트 시험에서 테노포비르가 유즙에 분비됨이 확인되었습니다. 산후 1주일 된 5명의 HIV-1 감염 산모로부터 얻는 유즙 샘플에서 테노포비르가 사람의 유즙으로 분비되는 것이 관찰되었습니다. 이러한 노출이 모유 수유를 받는 유아에 미치는 영향은 알려지지 않았습니다. 수유중인 유아에게 HIV-1 전이 및 중증의 이상반응이 생길 수 있으므로 이 약을 투약 받고 있는 산모는 수유하지 않도록 지도해야합니다. **7. 소아에 대한 투여** 12세 미만의 환자에 대한 안전성과 유효성에 대해서는 입증되지 않았습니다. **8. 고령자에 대한 투여** 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 임상 시험에서는 젊은 대상자와 다르게 반응하는지 판단할 수 있을 만큼 충분한 수의 65세 이상 대상자를 조사하지 못했습니다. 일반적으로 노인 환자에 대한 복용량 선택은 주의해야 하며 간, 신장 및 심장 기능 저하, 동반 질환 또는 기타 약물 치료의 빈도가 더 많아진다는 것을 유념해야 합니다. **9. 신장애환자에 대한 투여** 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만이거나 투석이 필요한 말기 신질환 환자의 경우 이 약의 복용 간격을 조정하는 것이 좋습니다. **10. 임상검사치에의 영향(테노포비르디소프록실푸마르산염)** 시험 903 : 공복상태 중 콜레스테롤 및 트리글리세리드 증가가 테노포비르 그룹(19% 및 1%)에 비해 스타부딘 그룹(40% 및 9%)에서 더 흔하게 발생한 점을 제외하고, 이시험에서 두 그룹에서 관찰된 실험실적 결과 이상은 비슷한 빈도로 발생했습니다. 등급 3과 4 실험실적 결과 요약 내용은 표 5에 나와 있습니다.

표 5 시험903(0-144주)에서 1% 이상 보고된 등급 3/4 실험실적 이상반응

	테노포비르디소프록실푸마르산염+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%
크레아틴 활성효소 (M: 990U/L 초과) (F: 845U/L 초과)	12%	12%
혈청 아밀라아제 (175U/L 초과)	9%	8%
AST (M: 180U/L 초과) (F: 170U/L 초과)	5%	7%
ALT (M: 215U/L 초과) (F: 170U/L 초과)	4%	5%
혈뇨 (100 RBC/HPF 초과)	7%	7%
중성구 (750/㎣ 미만)	3%	1%
공복 상태 트리글리세리드 (750mg/dL 초과)	1%	9%

시험 934: 이 시험에서 관찰된 실험실적 이상은 일반적으로 이전 시험에서 나타난 것과 일치했습니다(표 6).

표 6.시험 934(0-144주)에서 1% 이상 발생이 보고된 유의한 실험실적 이상반응

	테노포비르디소프록실푸마르산염[a]+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%
크레아틴 활성효소 (M: 990U/L 초과) (F: 845U/L 초과)	9%	7%
혈청 아밀라아제 (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%
혈뇨 (75 RBC/HPF 초과)	3%	2%
당뇨 (3+ 이상)	<1%	1%
중성구 (750/㎣ 미만)	3%	5%
공복 상태 트리글리세리드 (750mg/dL 초과)	4%	2%

[a]. 96주-144주의 시험에서 환자는 에파비렌즈+ 테노포비르디소프록실푸마르산염 + 엠트리시타빈 대신 에파비렌즈 + 테노포비르디소프록실푸마르산염/엠트리시타빈 복합제 치료를 받았습니다. 시험 907: 이 시험에서 관찰된 실험실적 이상반응은 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 및 위약 치료 그룹에서 비슷한 빈도로 발생했습니다. 등급 3과 4 실험실적 이상반응의 요약 내용은 표 7에 나와 있습니다.

표 7 시험 907(0-48주)에서 1% 이상 발생이 보고된 등급 3/4 실험실적 이상반응

	테노포비르디소프록실푸마르산염 (N=368) (0-24주)	위약 (N=182) (0-24주)	테노포비르디소프록실푸마르산염 (N=368) (0-48주)	테노포비르디소프록실푸마르산염 (위약에서 테노포비르디소프록실 푸마르산염으로 교체) (N=170) (24주-48주)
임의의 등급 3 이상 실험실적 결과의 이상	25%	38%	35%	34%
트리글리세리드 (750mg/dL 초과)	8%	13%	11%	9%
크레아틴 활성효소 (M: 990U/L 초과) (F: 845U/L 초과)	7%	14%	12%	12%
혈청 아밀라아제 (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/㎣ 미만)	1%	1%	2%	1%

시험 102, 103: 48주간의 등급 3과 4 실험실적 이상반응의 요약 내용은 표 8에 나와 있습니다. 등급 3과 4 실험실적 이상반응은 최대 144주 동안 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염으로 지속적인 치료를 받은 환자에게서 나타난 이상반응과 유사했습니다.

표8. 시험 102와 103에서 테노포비르 치료 그룹에서 1% 이상 발생이 보고된 등급 3/4 실험실적 이상반응

	테노포비르디소프록실푸마르산염 (N=426)	아데포비르 (N=215)
임의의 등급 3 이상 실험실적 결과의 이상	19%	13%
크레아틴 활성효소 (M: 990U/L 초과) (F: 845U/L 초과)	2%	3%
혈청 아밀라아제(175U/L 초과)	4%	1%
당뇨(3+ 이상)	3%	<1%
AST (M: 180U/L 초과) (F: 170U/L 초과)	4%	4%
ALT (M: 215U/L 초과) (F: 170U/L 초과)	10%	6%

치료 중 ALT 발적(관련 증상이 있거나 없으며, 혈정 ALT가 기준치의 2배 초과이고 정상 상한치의 10배 초과인 것으로 정의됨)의 전반적인 발생율은 이 약(2.6%)과 아데포비르(2%)간에 유사했습니다. ALT 발적은 일반적으로 치료 후 첫 4-8주 내에 나타났으며, HBV DNA 수준의 감소와 함께 발생했습니다. 대상부전의 징후를 보인 대상자는 없었습니다. 일반적으로 ALT 발적은 시험약을 변경하지 않아도 4-8주 이내에 해결됩니다. **11. 과량투여시의 처치** 치료 용량 300mg 보다 고용량 복용에 대한 임상 경험은 제한적입니다. 시험 901에서, 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 600mg을 28일 동안 8명의 환자에게 경구 투여했을때 중증의 이상반응은 보고되지 않았습니다. 복용량을 늘린 것에 대한 영향은 알려지지 않았습니다. 과량 투여 발생시 독성 증상과 관련하여 환자를 모니터링해야 하고 필요한 경우 표준 보조 치료법을 실시합니다. 테노포비르는 혈액 투석을 통해 효율적으로 제거됩니다(약 54%의 추출 계수). 1회 300mg의 테노포비르디소프록실푸마르산염 복용 후 4시간 동안 혈액 투석을 실시한 경우, 투여된 테노포비르 복용량의 약 10%를 제거했습니다. **12. 보관 및 취급상의 주의사항** 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오. 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관합니다. **13. 전문가를 위한 정보** [약동학 정보] 시험약 테노포벨정(테노포비르디소프록실아스파르트산염, ㈜종근당)과 대조약 비리어드®정(테노포비르디소프록실푸마르산염, 길리어드사이언스코리아(유))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 38명의 혈중 테노포비르의 농도를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 비교평가 항목치에 대하여 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (ng · hr/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	비리어드®정 (길리어드사이언스코리아(유))	2316.4±616.5	281.3±79.1	1.00 (0.33-2.00)	21.1±4.1
시험약	테노포벨정 ((주)종근당)	2334.2±407.1	295.0±85.1	0.84 (0.33-4.00)	20.1±3.4
90% 신뢰구간* (기준: log0.8~log1.25)		0.961-1.119	0.959-1.143		

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$:평균값±표준편차, T_{max}:중앙값(범위), n=38)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적, C_{max} : 최고혈중농도, T_{max} : 최고혈중농도 도달시간, $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기, * 비교평가 항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

【저장방법】 기밀용기, 실온 (1 ~ 30℃) 보관

【포장단위】 7정, 30정

구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 사용하지 마시고 구입하신 곳에서 교환하십시오. 약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관해야 합니다. KGMP(우수의약품 제조 및 품질관리기준)적격업소제품 ®=등록상표 I01

종근당
본사 : 서울특별시 서대문구 충정로 8 (충정로 3가)
공장 : 충남 천안시 서북구 성거읍 망향로 797-48
소비자상담실 : 080-6776-080(수신자 부담)

이 첨부문서 작성일자(2017.09.11)이후 변경된 내용은 종근당
인터넷 홈페이지(www.ckdpharm.com)나 소비자 상담전화(080-6776-080)를 통해 확인할 수 있습니다

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER