



만성B형간염 치료제 리버포딘 정 (테노포비르디소프록실)

【원료약품 및 그 분량】1정 중

유효성분：테노포비르디소프록실(별규) 245mg
첨가제(타르색소)：청색2호일류미늄레이크
첨가제(동물유래)：무수유당(소의 우유)
기타첨가제：경화피마자유, 미결정셀룰로오스, 아황산소소나트륨, 에틸셀룰로오스, 오파드라이파란색(20A105012), 전도화전분, 카르나우버남, 클로이드산신황규소, 크로스카멜로오스나트륨

【성상】연한 파란색의 아몬드 모양의 필름코팅정

【효능·효과】

1. HIV-1 감염
성인 및 12세 이상의 소아에서 HIV-1감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스제와 병용투여한다, 이 약은 테노포비르 함유 복합제제와 함께 복용하지 않는다.
2. 만성B형간염
성인 및 12세 이상 소아의 만성B형간염을 치료한다. (만성B형간염 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우, 사용상의 주의사항 중 일반적 주의령을 고려할 것)

【용법·용량】

1. 성인 및 12세 이상의 소아(35kg 이상)
HIV-1 또는 만성B형간염 치료를 위해 1일 1회 1정(테노포비르디소프록실로서 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.
2. 신장에 환자
이 약을 중등도~중증의 신장에 환자에게 투약할 경우 약물 노출이 유의하게 증가했다. 따라서 기저 크레아티닌 청소율(50mL/min인 환자의 경우 표1을 참고하여 이 약의 복용 간격을 조절해야 한다. 이러한 복용 간격 조절 지침은 혈액 투석이 필요한 말기 신장병 환자를 포함하여 여러 가지 수준의 신장장애 있고 HIV나 HBV에 감염되지 않은 환자의 1회 복용량 약동학 데이터의 모델을 기반으로 한다. 이러한 복용 간격 조절 지침의 안전성 및 유효성은 중등도 또는 중증의 신장에 환자에 대해 임상적으로 평가되지 않았기 때문에 이러한 환자의 경우 신장기능 및 치료에 대한 임상적 반응을 면밀히 모니터링해야 한다. (경고3참조)
경증 신장에 환자의 경우 복용 간격을 조절할 필요가 없고 크레아티닌 청소율 50~80mL/min) 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산살 증가치분으로 모니터링한다. (경고3참조)
표 1 크레아티닌 청소율에 따른 복용 간격 조절

	크레아티닌 청소율(mL/min)*			혈액 투석 환자
	≥50	30~49	10~29	
권장되는 1정 복용 간격	24 시간 마다	48 시간 마다	72~96 시간 마다	7일마다 또는 투석일 12시간 후*

a. 이상(제거)된 체중을 이용하여 계산한다.
b. 일반적으로 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 투약지침은 없다.
신장에 있는 소아 환자에 대한 용량 권장을 위한 데이터는 없다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증
이 약의 구성성분인 테노포비르를 포함한 뉴클레오사이드 유사체를 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용요법으로 사용한 경우와 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 이들 사례 대부분은 여성에게서 나타났다. 비만 및 장기간의 뉴클레오사이드 노출이 위험요소가 될 수 있다. 간질환에 대해 알려진 위험요소가 있는 환자에게 뉴클레오사이드 유사체를 투여할 경우 각별한 주의해야 하며, 알려진 위험요소가 없었던 환자에서도 사례가 보고된 적이 있다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성분에 따른 아미노기전효소의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 조합을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
2) 치료 중단 후 간염 악화
이 약을 포함한 항-HBV 치료의 중단은 간염의 중증 급성 악화와 관련이 있을 수 있다. 이 약의 투여를 중단한 HBV 감염 환자는 수개월 이상 임상적 또는 실험실적 추적검사를 통해 면밀히 모니터링되어야 한다. 적절한 경우 B형 간염치료를 다시 시작할 수 있다.
3) 신장에 발생 또는 악화
테노포비르는 원칙적으로 신장에 배설된다. 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염을 복용한 환자에서 급성 신부전증 및 판교간 증후군(중증의 자간성혈증을 동반한 신세뇨관 손상을 포함한 신장에)이 보고되었다. 치료를 시작하기 전 및 이 약의 치료를 받는 동안 임상적으로 적절하게 모든 환자의 크레아티닌 청소율을 계산하는 것이 권장된다. 과거 아데노비르 재제를 복용하던 중 신장에 겪었던 환자를 비롯한 신장장애의 위험이 있는 환자의 경우에는 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산살 증가치분으로 모니터링해야 한다.
신독성이 있는 약물을 함께 투여하거나 최근에 투여한 경우에는 이 약을 투여하지 않는다.
4) 다른 약과의 병용투여
이 약은 테노포비르가 포함된 복합제(테노포비르/엔트리타비르)의 복합제 또는 테노포비르/엔트리타비르/에파비렌즈의 복합제 또는 테노포비르/엔트리타비르/엘비테그라비르/코비시나티드 또는 아데포비르와 병용투여하지 않는다.
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 한다.
이 약의 치료를 시작하기 전 모든 HBV감염환자에게 HIV-1 항체 검사를 권해야 한다. 또한 모든 HIV-1감염환자가 이 약의 치료를 시작하기 전에 만성B형간염 검사를 받는 것이 권장된다.
6) 골밀도 감소
골질의 병력을 가지고 있거나 골감소증의 위험이 있는 환자에서는 골밀도(BMD) 모니터링을 실시해야 한다. 비록 칼슘 및 비타민 D 보충제의 효과는 연구되지 않았지만 이러한 보충제는 모든 환자에게 도움이 될 수 있다. 골 이상이 의심되는 경우 지침을 받아야 한다. 시험 903에서 144주간 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염으로 치료를 받은 HIV 감염 환자에게서 초기보다 BMD가 감소되는 현상이 요구 및 골골에서 나타났다. 144주차 환자의 요구 BMD 평균값들은 '스타부딘+라미부딘+에파비렌즈(-1.0%±4.6) 투여군'보다 '테노포비르+라미부딘+에파 비렌즈(-2.2%±3.9) 투여군'이 더 컸다. 골골에서 BMD의 변화는 두 치료 그룹에서 비슷하게 나타났다(테노포비르 그룹에서 -2.8%±3.5, '스타부딘 그룹에서 -2.4%±4.5). 두 그룹에서 BMD 감소는 대부분 초기 24~48주 사이에 일어나서 이러한 감소는 144주차까지 유지되었다. 척추에서 BMD가 5% 이상 감소한 환자 또는 관골에서 BMD가 7% 이상 감소한 환자는 테노포비르 그룹에서 28%, 스타부딘 그룹에서 21%였다. 임상적으로 관련된 골절(손가락 및 발가락 제외)이 테노포비르 그룹에서는 4명, 스타부딘 그룹에서는 6명에서 보고되었다. 또한 스타부딘 그룹에 비해 테노포비르 그룹에서, 빠른 골 교체율을 암시하는 골 대사의 생화학 표지(알칼리 포스파타아제[bone specific alkaline phosphatase], 혈청 오스테오칼신, 혈청 C-테로페타이드 및 노중 N-테로페타이드)가 유의하게 증가했다. 혈청 푸마르산 노르모노 농도 및 1,25-비타민 D 농도 역시 테노포비르 그룹에서 더 높았다. 골 특이성 알칼리 포스파타아제를 제외하고 이러한 변화는 정상 범위 안에 들었다.
테노포비르의 사용과 관련하여, 골절을 유발할 수 있고 권위 신장 세뇨관증과 관련된 골연화증 사례가 보고되었다.
12세 이상 18세 미만의 소아 HIV 환자에 대한 임상시험(시험 321, N=877에서, 48주 후 BMD 증가율은 위약 치료 그룹에 비해 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 치료 그룹이 낮았다. 48주 후 척추 BMD가 유의한(4% 초과) 감소를 보인 환자는 테노포비르 치료 그룹에서 6명, 위약 치료 그룹에서 1명이었다. 96주 간 테노포비르 치료를 받은 28명의 환자에서 BMD Z-score의 기저치 대비 변화율은 척추 -0.341, 전신 -0.4580이었다. 뼈의 성장(신장에)은 영향이 없는 것으로 나타났다. 골 교체에 대한 표지는 성장에서와 마찬가지로 테노포비르 치료를 받은 소아 환자에서 증가하는 것으로 나타났다.
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 척추(7%에 예상되는 대로 척추 BMD는 증가하였다. 72주 후 척추 및 전신 BMD의 기저치 대비 증가율은 테노포비르 치료 환자각 +5% 및 +3%가 위약 치료 환자각 +8% 및 +5%에 비해 낮았다. 72주 후 척추 BMD가 유의한(4% 초과) 감소를 보인 환자는 테노포비르 그룹에서 3명, 위약 그룹에서 2명이었다. 기저치 평균 BMD Z-score는 테노포비르 배정 환자의 경우 척추 -0.43, 전신 -0.20, 위약 배정 환자의 경우 척추 -0.28, 전신 -0.260이고, 72주 간 치료 후 BMD Z-score의 평균 변화율은 테노포비르 치료 환자의 경우 척추 -0.06, 전신 -0.15, 위약 치료 환자의 경우 척추 +0.07, 전신 +0.060이었다. HIV 감염 소아에서 나타난 것과 같이 뼈의 성장(신장에)은 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.
테노포비르와 연관된 BMD 및 생화학적 표지의 변화가 장기적인 골 건강 및 향후 골절 위험에 미치는 영향은 알려지지 않았다.
7) 지방 재분포
중심 비만(중, 뒷목 지방 확대(배꼽 주위), 말초 소모증, 인면 소모증, 유방 확대 및 쿠싱증을 포함한 HIV 감염 환자의 체지방 재분포/축적) 항레트로바이러스 병용치료를 받는 환자에서 관찰되었다. 이러한 현상의 기전 및 장기적 결과는 현재 알려지지 않았다. 인과 관계 또한 입증되지 않았다.
8) 면역 재구성 증후군
이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기 단계에서 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 진부성 기회감염(조류 결핵균 감염, 거대세포바이러스, 주세포자증 폐렴, 또는 결핵 등)에 대한 염증으로 발생할 수 있으며, 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있다. 또한 면역 재구성 이 진행되는 동안 자기면역질환(그레이브스병, 다발성근염, 갈라비레증후군 등)이 보고되었다. 그러나, 발생 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있다.
9) 초기 바이러스학적 부전
HIV 감염 환자의 임상 시험에서 세 가지 뉴클레오사이드 억제제(뉴트리)에 포함되어 있는 특정 요법이 일반적으로 두 가지 NRTI와 비뉴클레오사이드 억제제(뉴트리)에 포함되는 환자에게서 나타난 것과 유사한 임상반응을 보였다. 그러나, 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기 단계에서 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 진부성 기회감염(조류 결핵균 감염, 거대세포바이러스, 주세포자증 폐렴, 또는 결핵 등)에 대한 염증으로 발생할 수 있으며, 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있다. 또한 면역 재구성 이 진행되는 동안 자기면역질환(그레이브스병, 다발성근염, 갈라비레증후군 등)이 보고되었다. 그러나, 발생 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있다.

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것

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 안된다.
3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
아황산소소나트륨 함유되어 있으므로 아황산 아나필락시스와 같은 알레르기 반응을 일으킬 수 있으며, 일부 갑상선 환자에서는 생명을 위협할 정도 또는 보다 약한 전신반응을 일으킬 수 있다. 일반 시험에서의 아황산가스증에 대한 총괄적인 빈도는 알려지지 않았으나 낮은 것으로 보이며 아황산가스증은 비전신화자보다 전신화자에서 빈번한 것으로 나타났다.
4. 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 비율에 반영되지 않을 수도 있다.
성인 HIV-1 감염 환자에 대한 임상 시험(테노포비르디소프록실푸마르산염)
12,000명 이상의 환자가 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 단독 또는 기타 항레트로바이러스 약물과 병용하여 임상시험과 확대임상시험(expanded access studies)에서 최소 28일부터 215주까지 치료를 받았다. 총 1,544명의 환자가 임상시험에서 1일 1회 테노포비르디소프록실푸마르산염 300mg을 투약 받았으며 11,000명 이상의 환자가 확대임상시험에서 테노포비르디소프록실푸마르산염을 투약 받았다.
세 가지 대규모 대조 임상시험에서 발견, 실시, 두통, 통증, 우울증, 무력증 및 구역질이 가장 흔한 이상반응/발병률 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 환자에게서 나타난 가장 흔한 이상반응은 경증~중등도의 위장장애 및 한기증이었다. 경증의 이상반응(등급 1)은 두 치료에서 비슷하게 발생했으며 한기증, 설사 및 구역질 등이 이에 해당한다. 선택 치료 시 치료 관련 중등도 이상반응부터 중증 이상반응이 표 2에 요약되어 있다.
표 2 시험903(0~144주에서 5% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응(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%
오심	9%	8%
무력증	6%	7%
소화계 설사	11%	13%
구역질	8%	9%
소화불량	4%	5%
구토	5%	9%
대사 장애 지방이영양증*	1%	8%
근골격 근산통	5%	7%
근육통	3%	5%
신장계 우울증	11%	10%
불면증	5%	8%
한기증	3%	6%
말초 신장병증*	1%	5%
불안증	6%	6%
호흡계 폐렴	5%	5%
피부 및 사지 발진반응*	18%	12%

a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 한다.
b. 지방이영양증은 프로토콜에서 정의된 중후군이 아니라 시험자가 기술한 다양한 이상반응을 의미한다.
c. 말초 신장병증은 말초 신장염 및 신장병증을 포함한다.
d. 발진 반응에는 발진, 가려움증, 반구진발진, 두드러기, 수포성 발진 및 농포성발진 등이 있다.
시험 934 - 치료와 관련된 이상반응 : 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 511명의 환자가 에파비렌즈와 테노포비르 + 엔트리타비르의 병용요법(N=257) 또는 에파비렌즈와 지도부딘/라미부딘 복합제의 병용요법(N=254)으로 치료받았다. 이 시험에서 관찰된 이상반응은 치료 경험이 있거나 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 이전 시험과 일반적으로 일치했다(표 3). 표 3 시험 934(0~144주에서 5% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응) (등급 2~4)

	테노포비르디소프록실푸마르산염 +엔트리타비르+에파비렌즈 N=257	지도부딘/라미부딘+에파비렌즈 N=254
위장 장애 설사	9%	5%
구역질	9%	7%
구토	2%	5%
피부 장애 및 투약 부위 병태		
발진	9%	8%
감염 및 전염 피부부종	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 + 테노포비르디소프록실푸마르산염 + 엔트리타비르 대신 에파비렌즈 + 테노포비르디소프록실푸마르산염/엔트리타비르 복합제를 투여받았다.
c. 발진 반응에는 발진, 발발성 발진, 전신성 발진, 반점성 발진, 반구진성 발진, 소양증 발진 및 수포성 발진이 포함된다.
나. 치료 경험이 없는 HIV 감염 환자

치료와 관련된 이상반응 : 치료 경험이 있는 환자에서 나타난 이상반응은 구역, 구토 및 피부부전과 같은 경증~중등도의 위장 이상반응 등 치료 경험이 없는 환자에서 나타난 이상반응과 일반적으로 일치했다. 1% 미만의 환자가 위장장애 이상반응으로 임상 시험을 중단했다.(시험 907). 시험 907의 처음 48주 동안에 발생한 중등도부터 중증의 치료와 관련된 이상반응에 대한 요약 내용은 표 4에 나와 있다. 표 4 시험 907(0~48주에서 3% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응(등급 2~4)

	테노포비르디소프록실 푸마르산염 (N=368) (0~24주)	위약 (N=182) (0~24주)	테노포비르디소프록실 푸마르산염 (N=368) (0~48주)	테노포비르디소프록실푸마르산염위약에서 테노포비르디소프록실푸마르산염으로 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%
오심	3%	3%	4%	2%
호흡	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%
신장계 우울증	4%	3%	8%	4%
불면증	3%	2%	4%	4%
말초신장병증*	3%	3%	5%	2%
어지러움	1%	3%	3%	1%
피부 및 사지 발진반응	5%	4%	7%	1%
발진	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 신장병증은 말초 신장염 및 신장병증을 포함한다.
c. 발진 반응에는 발진, 가려움증, 반구진발진, 두드러기, 수포성발진 및 농포성발진 등이 있다.

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 이루어졌다. 테노포비르 치료를 받은 소아 환자에서의 이상반응은 성인에 대한 임상시험에서와 일관되게 나타났다. 12세 이상 소아 환자에서 배에 대한 영향은 성인에 대한 임상시험에서와 일관되게 나타났다.
성인 만성B형간염 환자에 대한 임상시험(테노포비르디소프록실푸마르산염)
가. 만성 B형 간염 및 비대성 간 질환을 앓고 있는 성인 환자에 대한 임상시험

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 경험했다(테노포비르디소프록실푸마르산염 9% vs 이데라비르 디파복실 제제 2%). 테노포비르 치료를 받은 환자 중 5% 이상이 보고한 기타 치료 관련 이상반응으로는 마른살, 설사, 두통, 한기증, 피로, 코인두염, 요통, 피부 발진이 포함된다.
이 시험에서 최대 240주 동안 테노포비르 지속적인 치료를 받은 환자에서 나타낸 프로파이드이상반응의 특정 또는 심각도에서의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

나. 만성 B형 간염 및 비대성 간 질환을 앓고 있는 성인 대상자에 대한 임상시험
소규모의 무작위 이중 맹검, 활성 대조 시험(0108)에서 CHB와 비대성 간 질환을 앓고 있는 환자를 최대 48주 동안 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 또는 기타 항바이러스 약물로 치료했다. 테노포비르 치료를 받은 45명의 환자가 가장 자주 보고했던 치료 관련 이상반응은 복통(22%), 오심(20%), 불면증(18%), 가려움증(16%), 구토(13%), 한기증(13%), 발열(11%)이었다. 45명 환자 중 2명(4%)은 48주간의 시험 기간 중 간 질환이 진행됨에 따라 사망했다. 45명의 환자 중 3명(7%)은 이상반응으로 인해 치료를 중단했다. 45명의 환자 중 4명(9%)은 혈청 크레아티닌이 0.5 mg/dL 증가되었다(또한 1명은 48주 동안 혈청 인산이 2mg/dL 미만으로 되었다). 이러한 환자 중 3명(초기에 Child-Pugh 지수가 10 이상이고, MELD 지수가 140상이었음)은 신장 손상이 악화되었다. 이 약과 비대성 간 질환이 모두 신장 기능에 영향을 줄 수 있으므로, 이 모집단에서 이 약이 신장 손상에 미친 영향이 어느 정도인지 알아야 하는 어렵다. 45명의 대상자 중 한 명은 48주의 시험기간 중 치료 시 간염 발작을 겪었다.

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 이루어졌다. 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 치료를 받은 소아 환자에서의 이상반응은 성인에 대한 임상시험에서와 일관되게 나타났다. 골밀도 평균 증가율은 테노포비르 치료군이 위약 치료군에 비해 낮았다.

2) 시험 후 주의
이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염이 승인된 후 사용하는 동안 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 시험 후 이상반응은 불명확한 규모로 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 항상 확실하게 발생율을 예측하거나 약물 투여에 대한 인과 관계를 입증하지 않는다.
• 면역계 장애 : 알레르기 반응(혈관부종 포함)
• 대사 및 영양 장애 : 유산증, 저칼륨증, 저인산혈증
• 호흡계, 흉부 및 종격 장애 : 호흡곤란
• 위장 장애 : 팽창증, 아말라아제 증가, 복통
• 간담낭 장애 : 간지배증, 간염, 간 효소 증가(가장 일반적으로 AST 및 ALT 감마 GT)
• 피부 및 피하 조직 장애 : 발진
• 근골격계 및 결합 조직 장애 : 원모근 용해증, 골연화증(골통으로 나타남, 골절을 유발할 수 있음), 근육 약화, 근질화
• 신장 및 비뇨기 장애 : 급성 신부전, 신부전, 급성 세뇨관 괴사, 판교간 증후군, 권위 세뇨관증, 간질성 신염(급성인 경우 포함), 신장성 요붕증, 신부전, 크레아티닌 증가, 단백뇨, 다뇨증

- 일반 장애 및 투약 부위 병태 : 무력증 상기 나열된 이상반응에서 황문근 용해증, 골연화증, 저칼슘증, 근육 약화, 근질한, 자인산혈증은 근위 신장 세뇨관증의 결과로 발생할 수 있다.
- ※ 국내 시판 후 조사 결과 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 746명의 만성 B형 간염 대상자를 대상으로 실시한 시판후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.66%(87/746명, 225건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	SOC	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 3.62%(27/746명, 50건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.40%(3/746명, 4건)
위장관 장애		소화불량(0.13%(1/746명), 1건), 변비(0.13%(1/746명), 1건), 위산도역류병(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), 패혈증(0.13%(1/746명), 1건), 패혈쇼크(0.13%(1/746명), 1건)	패혈(0.13%(1/746명), 1건)
전신장애 및 투여 부위 상태		무력증(0.13%(1/746명), 1건), 상타원핵(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)
신생물 양성, 악성 및 상세불명 (난종 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), 관절염(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		감각저해(0.13%(1/746명), 1건), 뇌경색(0.13%(1/746명), 1건), 당뇨신경병증(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), 알코올성경변(0.13%(1/746명), 1건), 간질조(0.13%(1/746명), 1건), 간성유황(0.13%(1/746명), 1건)	-
손상, 중독 및 사술상 합병증		손골절(0.13%(1/746명), 1건)	-
혈액 및 림프계 장애		발열성중추관수종(0.13%(1/746명), 1건), 백혈구감소증(0.13%(1/746명), 1건)	-
혈관 장애		심부정맥혈전증(0.13%(1/746명), 1건)	-
시각 장애		각막변성(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 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

	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	신생물 양성, 악성 및 상세불명 (난종 및 용종 포함)	간세포암종(1.07%(8/746명), 8건)	-
위장관 장애		소화불량(0.94%(7/746명), 7건), 변비(0.40%(3/746명), 3건), 위배설(0.40%(3/746명), 3건), 위염(0.40%(3/746명), 3건), 위산도역류병(0.40%(3/746명), 3건), 복부불편감(0.27%(2/746명), 3건), 복수(0.27%(2/746명), 2건), 만성위염(0.27%(2/746명), 2건), 명치불편(0.27%(2/746명), 2건), 흑색변(0.27%(2/746명), 2건), 복부팽만(0.13%(1/746명), 1건), 충치(0.13%(1/746명), 1건), 구강건조(0.13%(1/746명), 1건), 삼아지장폐렴(0.13%(1/746명), 2건), 치질(0.13%(1/746명), 1건), 장상피화생(0.13%(1/746명), 1건), 문맥고혈압상위병(0.13%(1/746명), 1건)	소화불량(0.13%(1/746명), 1건), 위산도역류병(0.13%(1/746명), 1건), 복부불편감(0.13%(1/746명), 1건), 만성위염(0.13%(1/746명), 1건), 명치불편(0.13%(1/746명), 1건), 구강건조(0.13%(1/746명), 1건)
감염 및 침습		상기도감염(0.40%(3/746명), 3건), 오로감염(0.40%(3/746명), 3건), 위장염(0.13%(1/746명), 1건), 헬리코박터감염(0.13%(1/746명), 1건), 대상포진(0.13%(1/746명), 1건), 코수감염(0.13%(1/746명), 1건), 치주염(0.13%(1/746명), 1건), 패혈(0.13%(1/746명), 1건), 치아치수염(0.13%(1/746명), 1건), 패혈쇼크(0.13%(1/746명), 1건)	패혈(0.13%(1/746명), 1건)
전신장애 및 투여 부위 상태		가슴불편함(0.13%(1/746명), 1건), 상타원핵(0.13%(1/746명), 1건), 이상하거느림(0.13%(1/746명), 1건), 더운느림(0.13%(1/746명), 1건), 육아중병소(0.13%(1/746명), 1건)	이상하거느림(0.13%(1/746명), 1건), 더운느림(0.13%(1/746명), 1건)
조사		체중감소(0.27%(2/746명), 2건), 알파마티탄백증(0.13%(1/746명), 1건), 혈액알칼리포스파티아제증가(0.13%(1/746명), 1건), 혈액클레스테롤증가(0.13%(1/746명), 1건), 호중구수증가(0.13%(1/746명), 1건), 소변황감소(0.13%(1/746명), 1건)	체중감소(0.13%(1/746명), 1건), 소변황감소(0.13%(1/746명), 1건)
신생물 양성, 악성 및 상세 불명 (난종 및 용종 포함)		전이성뇌종양(0.13%(1/746명), 1건), 간신생물(0.13%(1/746명), 1건), 피부유두종(0.13%(1/746명), 1건)	-
파부 및 피하조직 장애		탈모(0.13%(1/746명), 1건), 다형홍반(0.13%(1/746명), 1건), 땀샘염(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), 관절염(0.13%(1/746명), 1건), 근성우통(0.13%(1/746명), 1건), 염구리통증(0.13%(1/746명), 1건), 추간관탈출증(0.13%(1/746명), 1건), 근육통(0.13%(1/746명), 1건), 관목절염(0.13%(1/746명), 1건), 팔다리통증(0.13%(1/746명), 1건), 병아식수지(0.13%(1/746명), 1건)	골다공증(0.13%(1/746명), 1건)
신경계 장애		감각저해(0.27%(2/746명), 2건), 뇌경색(0.13%(1/746명), 1건), 치매(0.13%(1/746명), 1건), 당뇨신경병증(0.13%(1/746명), 1건), 대사성뇌병(0.13%(1/746명), 1건), 척반(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), 2건), 담낭염(0.13%(1/746명), 1건), 알코올성경변(0.13%(1/746명), 1건), 간질증(0.13%(1/746명), 1건), 간성유황(0.13%(1/746명), 1건)	담석증(0.13%(1/746명), 1건), 담낭질환(0.13%(1/746명), 1건)
손상, 중독 및 사술상 합병증		악물중량배설(0.13%(1/746명), 1건), 이물질(0.13%(1/746명), 1건), 소골절(0.13%(1/746명), 1건), 상완골골절(0.13%(1/746명), 1건), 인대염(0.13%(1/746명), 1건)	-
정신 장애		수면장애(0.13%(1/746명), 1건)	수면장애(0.13%(1/746명), 1건)
신장 및 비뇨기 장애		병광기능이상(0.13%(1/746명), 1건), 오로결석(0.13%(1/746명), 1건), 배뇨곤란(0.13%(1/746명), 1건), 신장증(0.13%(1/746명), 1건), 요관결석증(0.13%(1/746명), 1건)	-
혈액 및 림프계 장애		빈혈(0.13%(1/746명), 1건), 발열성중추관수종(0.13%(1/746명), 1건), 백혈구감소증(0.13%(1/746명), 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), 3건), 식사장애(0.27%(2/746명), 2건)	식욕감소(0.13%(1/746명), 2건)
호흡기, 흉부 및 종격 장애		기침(0.27%(2/746명), 2건), 상기도기침증후군(0.13%(1/746명), 1건)	-
혈관 장애		고혈압(0.40%(3/746명), 3건), 심부정맥혈전증(0.13%(1/746명), 1건)	-
시각 장애		결막출혈(0.13%(1/746명), 1건), 각막변성(0.13%(1/746명), 1건), 안구운동장애(0.13%(1/746명), 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)	-
생식계 및 유방 장애		양성전립선비대증(0.13%(1/746명), 1건)	-

5. 일반적 주의

- 만성 B형 간염의 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우 다음과 같은 사항을 고려해야 한다.
- 1) 성인 만성B형간염 적용증은 뉴클레오사이드 치료 경험이 없는 환자라 리비루딘 치료경험이 있는 환자로부터 얻은 데이터를 바탕으로 한다. 대상환자는 대상성 간질환을 앓고 있는 HBeAg+ 및 HBeAg-인 만성B형간염 성인환자였다.
- 2) 이 약은 만성B형 간염과 비대성성 간질환을 앓고 있는 제한된 수의 환자에서 평가되었다.
- 3) 시험 개시 시 아데포비르 관련 치환이 된 환자의 수가 적어 해당 환자에 있어서 만성 B형 간염 치료에 대한 결론을 내릴 수는 없었다.

6. 상호작용(테노포비르와 임상적으로 관련된 약물 상호작용)

- 1) 디다노신 테노포비르와 디다노신의 병용투여시 주의해야 하며, 이러한 병용요법으로 치료받는 환자는 디다노신 관련 이상반응을 모니터링해 모니터링해야 한다. 디다노신 관련 이상반응이 발생한 환자는 디다노신 투약을 중단해야 한다.
- 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염과 병용투여시 디다노신의 C_{max} 및 AUC가 크게 증가했다. 이러한 상호작용의 기전은 알려져 있지 않다. 디다노신 농도가 증가되면 해장염 및 신경병증을 포함한 디다노신 관련 이상반응의 발생 확률이 높아진다. 매일 디다노신 400mg과 함께 테노포비르디소프록실푸마르산염(테노포비르 DF)을 복용한 환자에서 CD4+ 세포 수가 억제되는 것이 관찰되었다.

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

2) 아타자나비르

아타자나비르는 테노포비르 농도를 높이는 것으로 나타났다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 아타자나비르와 이 약의 병용투여시, 테노포비르 관련된 이상반응을 모니터링해야 한다. 테노포비르 관련 이상반응이 발생한 환자는 테노포비르 투약을 중단해야 한다.

이 약은 아타자나비르의 AUC 및 C_{max}를 감소시킨다. 테노포비르와 병용투여시 아타자나비르 300mg은 리토나비르 100mg과 함께 투여할 것을 권장한다. 리토나비르 없이 아타자나비르를 테노포비르와 함께 투약하지 않는다.

3) 로피나비르/리토나비르

로피나비르/리토나비르는 테노포비르 농도를 높이는 것으로 나타났다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 로피나비르/리토나비르와 이 약의 병용투여시, 테노포비르 관련된 이상반응을 모니터링해야 한다. 테노포비르 관련 이상반응이 발생한 환자는 테노포비르 투약을 중단해야 한다.

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 있다. 반드시 이에 한정되지는 않지만 몇 가지 예로는 시도비르, 아시클로비르, 간시크로비르, 발라시클로비르 및 발가시클로비르 등이 있다. 신기능을 악화시키는 약물도 테노포비르의 혈청 농도를 높일 수 있다.

7. 일반, 수유부에 대한 투여

- 1) 일반 생식 시험은 제표면적 비교를 기초로 사람에게 복용량의 최대 14배에서 19배까지의 복용량으로 란트 및 투가에게 실시했으며, 테노포비르로 인한 생식 능력 장애나 태아 손상에 대한 증거는 나타나지 않았다. 그러나 임신 여성에 대한 충분한고 실험 데이터는 없다. 동물 생식 능력 시험을 통해 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니기 때문에 이 약은 임신 중에 확실히 필요한 경우에만 사용해야 한다.
- 2) 수유부 HIV-1 감염된 산모는 유아에게 HIV-1가 전염되는 것을 방지하기 위해 모유를 수유하지 않을 것을 권장한다. 란트 시험에서 테노포비르가 유즙에 분비됨이 확인되었다. 산후 1주일 된 5명의 HIV-1 감염 산모로부터 얻은 유즙 샘플에서 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 미만의 환자에 대한 안전성과 유효성에 대해서는 입증되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

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

10. 신장애환자에 대한 투여

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

11. 임상검사치에의 영향(테노포비르디소프록실푸마르산염)

시험 903 : 공복상태 중 클레스테롤 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 실험실적 결과 이상은 비슷한 빈도로 발생했다. 등급 3과 4 실험실적 결과 요약 내용은 표 6에 나와 있다.

표 5 시험903(0~144주에서 1% 이상 보고된 등급 3/4 실험실적 이상반응

	테노포비르디소프록실푸마르산염 + 리비루딘+에파비렌즈	스타부딘+리비루딘 +에파비렌즈
	N=299	N=301
등급 3 이상인 모든 실험실적 이상반응	36%	42%
공복 상태 클레스테롤(240mg/DL 초과)	19%	40%
크레아티닌 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%
중상구(750/mm3 미만)	3%	1%
공복 상태 트리글리세리드(750mg/dL 초과)	1%	9%

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

표 6, 시험 934(0~144주에서 1% 이상 발생이 보고된 유효한 실험실적 이상반응

	테노포비르디소프록실푸마르산염 + 엠트리 시타빈 + 에파비렌즈 ^a	지도부딘+리비루딘 + 에파비렌즈
	N=257	N=254
등급 3 이상 실험실적 이상반응	30%	26%
공복 상태 클레스테롤(240mg/dL 초과)	22%	24%
크레아티닌 활성효소(M: 990U/L 초과) (F: 845U/L 초과)	9%	7%
혈청 아밀라아제(175U/L 초과)	8%	4%
알칼리 포스파타제(650U/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%
고혈압(250mg/dL 초과)	2%	1%
혈뇨(75 RBC/HPF 초과)	3%	2%
당뇨(3+ 이상)	(1%)	1%
중상구(750/mm3 미만)	3%	5%
공복 상태 트리글리세리드(750mg/dL 초과)	4%	2%

- a. 96주~144주의 시험에서 환자는 에파비렌즈+ 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 + 엠트리시타빈 대신 에파비렌즈 + 테노포비르 디소프록실 푸마르산염/엠트리시타빈 복합제 치료를 받았다.
- 시험 907 : 이 시험에서 관찰된 실험실적 이상반응은 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 및 위약 치료 그룹에서 비슷한 빈도로 발생했다. 등급 3과 4 실험실적 이상반응의 요약 내용은 표 7에 나와 있다.
- 표 7 시험 907(0~48주에서 1% 이상 발생이 보고된 등급 3/4 실험실적 이상반응

	테노포비르디소프록실푸마르산염 (N=368)(0~24주)	위약 (N=182)(0~24주)	테노포비르디소프록실 푸마르산염 (N=368)(0~48주)	테노포비르디소프록실 푸마르산염 (위약에서 테노포비르디소프록실 푸마르산염으로 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 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%
중상구(750/mm3 미만)	1%	1%	2%	1%

시험 102, 103 : 48주간의 등급 3과 4 실험실적 이상반응의 요약 내용은 표 8에 나와 있다. 등급 3과 4 실험실적 이상반응은 최대 144주 동안 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염으로 지속적인 치료를 받은 환자에서 나타난 이상반응과 유사했다. 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%
크레아티닌 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)	1%	6%

치료 중 ALT 발색관련 증상이 있거나 없으며, 혈청 ALT가 기준치의 2배 초과이고 정상 상한치의 10배 초과인 것으로 정의되는 전신적인 발생율은 이 약(2.6%)과 아데포비르(2%)간에 유사했다. ALT 발색은 일반적으로 치료 후 첫 4~8주 내에 나타났으며, HBV DNA 수준의 감소와 함께 발생했다. 대상부전의 징후를 보인 대상자는 없었다. 일반적으로 ALT 발색은 시험약을 변경하지 않아도 4~8주 이내에 해결된다.

12. 과량투여시의 조치

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 치료를 실시한다. 테노포비르는 혈액 투석을 통해 효율적으로 제거된다(약 54%의 추출 계수). 1회 300mg의 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 복용 후 4시간 동안 혈액 투석을 실시한 경우, 투여된 테노포비르 복용량의 약 10%를 제거했다.

13. 보란 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 약물을 원래 용기에 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 약약품 오용에 의한 사고발생이나 약약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

14. 약품동등성시험 정보^{a)}

시험약 테노원정(테노포비르디소프록실(보령제약)과 대조약 비리어드정(테노포비르디소프록실푸마르산염)길리어드사이언스코리아) 유효물 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 48명의 혈청 테노포비르 농도를 측정한 결과, 비교평가 항목치(AUC, C_{max})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 ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	비리어드정 (테노포비르디소프록실푸마르산염) (길리어드사이언스코리아)유효	1920±461	260.6±81.6	1,00(0.33~2.67)	18.85±4.27
시험약	테노원정 (테노포비르디소프록실(보령제약))	1861±579	247.7±75.3	0.84(0.33~3.00)	19.43±5.35
90% 신뢰구간 ^{a)} (t _{1/2} :log0.8~log1.25)		log0.9131~0.9995	log0.8959~1.0231	-	-
(AUC, C _{max} , t _{1/2} -평균값±표준편차, T _{max} -중량당범위, n=46)					
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적					
C _{max} : 최고혈중농도					
T _{max} : 최고혈중농도에 도달시간					
t _{1/2} : 말단 소실 반감기					
^{a)} 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

^{a)} 이 약은 보령제약(약주)의 테노원정(테노포비르디소프록실)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 보령제약주에 위탁 제조하였음.

[포장단위] 30정/병

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

[제조외의지] 신양제약주 / 강원특별자치도 원주시 지정면 신평로 34

[제조지] (주)보령 / 충청남도 예산군 웅촌면 충서로 254

- ※ [최신 제품 정보 확인 방법] 이 첨부서로 개정일자(2024.10.02) 이후 변경된 내용은 진양제약 홈페이지(www.jinyangpharm.com)나 고객 상담실(02-3470-035