전문의약품
의약품 분류번호 629

빅타비®정

원료약품 및 분량

이 약 1정(721 mg) 중
빅테그라비르 나트륨(별규)............52.45 mg
(빅테그라비르로서 50 mg)
엠트리시타빈(별규)............200.0 mg
테노포비르 알라페나미드 푸마르산염(별규)............28.04 mg
(테노포비르 알라페나미드로서 25 mg)
첨가제: 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 갈색(85F165072)

성상

한 면에 "GSI", 다른 한 면에 "9883"이 음각된 자갈색의 장방형 필름코팅정.

효능효과

항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 3개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며 (HIV-1 RNA<50copies/mL) 이 약의 각 개별 성분에 대한 알려진 내성관련 치환이 없는 성인의 HIV-1 감염 치료

용법용량

이 약의 치료는 HIV-1 감염 관리에 경험이 있는 의사가 시작해야 한다.

투여량

1일 1회 1정 투여

투여 방법

경구용

이 약은 음식물 섭취와 관계없이 투여할 수 있다(사용상의 주의사항 중 '15. 약동학적 정보' 참조).

필름코팅정은 씹거나 으깨거나 분할해서는 안된다.

투여를 놓친 경우

투여 시간을 놓친 경우 보통 복용하던 시간에서 18시간 이내이면 가능한 빨리 정제를 복용하고, 다음부터는 통상적인 복용시간에 그 다음 용량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 놓친 용량을 복용하지 말고 다음번 통상적인 복용시간에 그 다음 용량을 복용해야 한다.

이 약 복용 한 시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 1정을 추가 복용해야 한다. 이 약 복용 한 시간 이후에 구토가 발생한 경우에는 이 약을 추가 복용하지 않아도 된다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) HIV-1와 B형 또는 C형 간염 바이러스에 동시 감염된 환자

항레트로바이러스 치료를 받고 있는 만성 B형 또는 C형 간염 환자의 경우 심각하고 치명적일 수 있는 간 이상반응의 위험이 증가한다.

HIV-1과 C형 간염 바이러스(HCV)에 동시 감염된 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다. 이 약은 B형 간염 바이러스(HBV)에 대해 활성이 있는 테노포비르 알라페나미드를 함유한다.

이 약을 투여하기에 앞서 B형 간염 바이러스 감염 여부를 확인해야 한다. (용법용량 참조)

HIV-1와 HBV에 동시 감염된 환자에 대한 이 약의 치료 중단은 간염의 심각한 급성 악화(예: 간 대상부전 및 간부전)와 관련이 있을 수 있다. HIV-1와 HBV 동시 감염 환자가 이 약의 치료를 중단한 경우 치료 중단 후 최소 수개월 간 임상 및 임상검사치 추적을 통해 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 특히 진행성 간질환 또는 간경변이 있는 환자의 경우 치료 후 간염 악화가 간 대상부전 및 간부전을 일으킬 수 있으므로, 상황에 따라 B형 간염 치료 시작이 필요할 수 있다.

이 약은 HBV 감염 치료에 사용되는 테노포비르 디소프록실(푸마르산염), 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 포함하는 의약품과 병용 투여해서는 안된다.

2) 다른 약물의 병용투여

이 약은 마그네슘/알루미늄 포함 제산제 또는 철분 보충제와 공복 상태에서 동시에 투여하면 안된다. 이 약은 마그네슘 및/또는 알루미늄 포함 제산제 투여 최소 2시간 이전 또는 음식과 함께 2시간 이후에 투여해야 한다. 이 약은 철분 보충제 투여 최소 2시간 전 또는 음식과 함께 투여해야 한다(사용상의 주의사항 중 '5. 약물 상호작용' 참조).

일부 약물은 이 약과의 병용투여가 권장되지 않는다: 아타자나비르, 보세프레비르, 카르바마제핀, 시클로스포린(정맥 투여용 또는 경구용), 옥스카르바제핀, 페노바비탈, 페니토인, 리파부틴, 리파펜틴 또는 수크랄페이트

이 약과 다른 약물의 병용투여는 알려진 또는 잠재적으로 중요한 약물 상호작용을 나타낼 수 있으며 그 중 일부는 다음과 같은 결과로 이어질 수 있다. (사용상의 주의사항 중 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조)

- 이 약의 치료효과 소실 및 내성 발현 야기
- 병용약물의 노출 증가로 인한 임상적으로 중요한 이상반응 발생

이 약은 다른 항레트로바이러스제와 병용투여해서는 안된다 (사용상의 주의사항 중 '5. 약물 상호작용' 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자
2) 리팜피신, 세인트존스워트(*Hypericum perforatum*) 및 도페틸리드와의 병용투여(사용상의 주의사항 중 '5. 약물 상호작용' 참조).
  - 도페틸리드: 도페틸리드 혈중 농도 증가와 관련된 중증 및/또는 생명을 위협하는 사례의 증가 가능성으로 인함(사용상의 주의사항 중 '5. 약물 상호작용' 참조)
  - 리팜피신, 세인트존스워트: 빅테그라비르의 혈중 농도 감소로 인해 치료 효과 소실 및 이 약에 내성 발현 야기할 수 있음(사용상의 주의사항 중 '5. 약물 상호작용' 참조)

3. 이상반응

1) 안전성 프로필 요약

이상반응의 평가는 이 약을 투여받은 모든 2상 및 3상 임상시험 전체의 안전성 데이터를 기반으로 한다. 48주까지 이 약을 투여받은 치료 경험이 없는 환자의 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 두통(5%), 설사(5%) 및 구역(4%)이었다.

2) 이상반응 요약 표

신체 기관계 분류 및 빈도에 따른 이상반응은 표 1과 같다. 빈도는 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 - < 1/10) 및 때때로(≥ 1/1,000 - < 1/100)로 정의하였다.

표 1: 이상반응 목록[1]

빈도	이상반응
혈액 및 림프계 장애	
때때로	빈혈[2]
정신질환	
흔하게	우울증, 비정상적인 꿈
때때로	자살 행동, 불안, 수면 장애
신경계 장애	
흔하게	두통, 어지럼증
위장 장애	
흔하게	설사, 구역
때때로	구토, 복통, 소화불량, 헛배부름
간담즙 장애	
때때로	고빌리루빈혈증
피부 및 피하조직 장애	
때때로	혈관부종[2,3], 발진, 가려움증
근골격 및 결합조직 장애	
때때로	관절통[3]
일반 장애 및 투여 부위 병태	
흔하게	피로

[1] 혈관부종 및 빈혈(각주 2 참조)을 제외한 모든 이상반응은 엠트리시타빈+테노포비르 알라페나미드 함유 제품의 임상시험에서 확인되었다. 빈도는 치료 경험이 없는 대상자를 대상으로 한 이 약의 3상 임상시험 48주까지의 데이터에서 도출되었다(GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490).

[2] 이 이상반응은 엠트리시타빈+테노포비르 알라페나미드 함유 제품에 대한 임상시험에서는 관찰되지 않았으나, 엠트리시타빈과 기타 항레트로바이러스제를 병용 투여한 임상시험 또는 시판 후 경험에서 확인되었다.

[3] 이 이상반응은 엠트리시타빈에 대한 시판 후 조사에서 관찰되었지만, 성인 또는 소아를 대상으로 한 엠트리시타빈 무작위배정 임상시험에서는 관찰되지 않았다. '때때로'로 빈도를 분류한 것은 이들 임상시험에서 엠트리시타빈에 노출된 환자수 (n=1,563)에 기초한 통계 연산에 의해 추정된 것이다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

혈중 지질 및 혈당

항레트로바이러스 치료를 받는 동안 체중, 혈중 지질 및 혈당 수치가 증가할 수 있다(사용상의 주의사항 중 '4. 일반적 주의' 참조).

면역 재구성 증후군

항레트로바이러스 병용 치료(CART)를 시작하는 시점에 심각한 면역 결핍이 있는 HIV, 감염 환자의 경우, 무증상 또는 잔류기회감염에 대한 염증 반응이 발생할 수 있다. 자가면역질환(예: 그레이브스씨 병)도 보고되기도 하였으나 발병 시점은 매우 다양하며 치료 시작 후 몇 개월이 지난 뒤에 나타날 수도 있다 (사용상의 주의사항 중 '4. 일반적 주의' 참조).

골괴사증

골괴사증의 사례는 일반적으로 인정되는 위험 요소인 진행된 HIV 질환이나 CART에 장기간 노출된 환자에서 보고되었으며, 발생 빈도는 알려지지 않았다 (사용상의 주의사항 중 '4. 일반적 주의' 참조).

혈청 크레아티닌의 변화

빅테그라비르는 크레아티닌의 세뇨관 분비를 억제함으로써 혈청 크레아티닌을 증가시키는 것으로 나타났으나, 이는 사구체 여과율 변화를 반영하지 않으므로 임상적으로 유의한 변화로 고려되지 않는다. 혈청 크레아티닌 증가는 치료 시작 후 4주 이내에 발생하였으며 48주까지 안정적으로 유지되었다. GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험에서 혈청 크레아티닌 중간값(Q1, Q3)은 기저시점부터 48주까지 이 약, 아바카비르/돌루테그라비르/라미부딘 및 돌루테그라비르+엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드군에서 각각 0.10(0.03, 0.17) mg/dL, 0.11(0.03, 0.18) mg/dL 및 0.11(0.04, 0.19) mg/dL까지 증가하였다. 이 약의 임상시험에서 48주까지 신장 이상사례로 인한 중단은 발생하지 않았다.

빌리루빈의 변화

GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험에서 48주까지 이 약을 투여받은 치료 경험이 없는 환자의 12%에서 총 빌리루빈 증가가 관찰되었다. 증가는 주로 1등급(9%) 및 2등급(3%)에 해당하였으며(1.0 - 2.5 x 정상상한치[ULN]), 간 이상반응 또는 다른 간 관련 임상검사치 이상과 관련이 없었다. 이 약의 임상시험에서 48주까지 간 이상사례로 인한 중단은 발생하지 않았다.

기타 특수 환자 모집단

HIV-1과 HBV 동시 감염 환자

이 약을 투여받은 HIV-1/HBV 동시 감염 성인 환자 16명(GS-US-380-1490 시험에서 치료 경험이 없는 성인 8명, GS-US-380-1878 시험에서 바이러스 수치가 억제된 성인 8명)에서 이 약의 안전성 프로필은 HIV-1 단독감염 환자와 유사하였다(사용상의 주의사항 중 '16. 임상시험 정보' 참조).

공개라벨 임상시험(GS-US-292-1249)에서 바이러스 수치가 억제된 HIV/HBV 동시 감염 성인 환자 72명을 대상으로 엠트리시타빈+테노포비르 알라페나미드의 안전성이 48주까지 평가되었다. 이 시험에서 환자들은 다른 항레트로바이러스 요법(환자 72명 중 테노포비르 디소프록실 푸마르산염[TDF]을 투여받던 환자 69명 포함)에서 엘비테그라비르+ 코비시스타트와 병용하는 엠트리시타빈+ 테노포비르 알라페나미드(고정용량 복합제 (E/C/F/TAF))로 전환하였다. 이러한 제한적인 데이터를 바탕으로 했을 때, HIV-1 및 만성 B형 간염에 동시 감염된 환자에 대한 이 요법의 안전성 프로필은 HIV-1 단독 감염 환자에 대한 프로필과 유사하였다(사용상의 주의사항 중 '16. 임상시험 정보' 참조).

4. 일반적 주의

1) 성관계에 의한 전염의 위험

항레트로바이러스 치료를 통한 효과적인 바이러스 억제가 성관계에 의한 전염의 위험을 상당히 감소시키는 것으로 입증되었으나 위험성을 배제할 수 없다. 전염 방지를 위한 가이드라인에 따라 주의해야 한다.

2) 간질환

심각한 기저 간질환을 가진 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

만성 활동성 간염을 포함한 간 기능 장애가 있는 환자는 항레트로바이러스 병용 치료(CART) 중 간 기능 이상의 발생 빈도가 증가하므로 표준 방식에 따라 모니터링 되어야 한다. 이러한 환자에서 간질환 악화 증상이 보이는 경우, 치료 일시중단 또는 종료를 고려해야 한다.

3) 체중 및 대사 매개변수

항레트로바이러스 치료 중 체중, 혈중 지질 및 혈당 수치가 증가할 수 있다. 이러한 변화는 부분적으로 질병 관리 및 생활 습관과 연결되었을 수 있다. 지질의 경우 일부 사례에서 치료 효과에 대한 증거가 있는 반면, 체중 증가의 경우 특정 치료와의 연관성에 대한 확실한 근거는 없다. 혈중 지질 및 혈당 모니터링에 대해서는 확립된 HIV-1 치료 지침을 참조한다. 지질 장애는 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.

4) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증

이 약의 성분인 엠트리시타빈 및 테노포비르의 또 다른 전구체인 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 포함하는 뉴클레오사이드 유사체를 단독 또는 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용한 경우에, 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(눈에 띄는 아미노기전이효소(ALT)의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

5) 자궁 내 노출에 따른 미토콘드리아 기능 장애

뉴클레오시(티)드 유사체가 미토콘드리아 기능에 다양한 정도의 영향을 미칠 수 있으며 스타부딘, 디다노신 및 지도부딘의 경우에 가장 뚜렷하다. *자궁 내*에서 및/또는 출생 후에 뉴클레오시드 유사체에 노출된 HIV 음성 신생아에서 미토콘드리아 기능 장애가 보고된 바 있으며 이는 주로 지도부딘 함유 요법을 사용한 치료에 해당된다. 보고된 주요 이상반응은 혈액학적 장애(빈혈, 호중구감소증) 및 대사 장애(고유산증, 고리파아제혈증)이며, 이러한 반응은 대부분 일시적이다. 일부 후기에 발병되는 신경 장애 (과다근육긴장증, 경련, 이상 행동)가 보고되었으며, 신경 장애가 일시적인지 또는 영구적인지는 현재 알려져 있지 않다. 이러한 연구 결과는 *자궁 내*에서 뉴클레오시(티)드 유사체에 노출되었으며 알려지지 않은 병인의 중증 임상 소견, 특히 신경학적 소견을 보이는 모든 소아의 경우에 고려되어야 한다. 이는 HIV의 수직 감염을 방지하기 위해 임신 여성을 대상으로 항레트로바이러스 요법을 사용하도록 하는 국가 권장 사항에 영향을 주지 않는다.

6) 면역 재구성 증후군

항레트로바이러스제 병용치료를 시작하는 시점에 심각한 면역 결핍이 있는 HIV 감염 환자의 경우, 무증상 또는 잔류 기회 병원체에 대한 염증 반응이 발생할 수 있으며, 심각한 임상적 질환 또는 증상 악화의 원인이 될 수 있다. 일반적으로 이러한 반응은 항레트로바이러스제 병용치료 시작 후 처음 몇 주 또는 몇 개월 이내에 관찰되었다. 이와 관련한 예로, 거대세포바이러스 망막염, 전신 및/또는 국소 미코박테리아 감염 및 주*폐포자충* 폐렴이 포함된다. 염증 증상이 있으면 평가하여 필요시 치료를 시작할 수 있다.

면역 재구성 상태에서 자가면역질환(예를 들어 그레이브스씨 병)이 보고되기도 하였으나 발병 시점은 매우 다양하며 치료 시작 후 몇 개월이 지난 뒤에 나타날 수도 있다.

7) 기회 감염

이 약 또는 기타 다른 항레트로바이러스 요법이 HIV-1 감염을 완치하는 것은 아니며 여전히 기회 감염과 HIV-1 감염의 다른 합병증을 발생시킬 수 있음을 알려주어야 한다. 그러므로 HIV-1 관련 질병에 치료 경험이 있는 의사에 의해 면밀히 관찰되어야 한다.

8) 골괴사증

원인은 다양한 것으로 고려되지만(코르티코스테로이드 사용, 알코올 섭취, 중증 면역억제, 높은 신체질량지수) 특히 진행된 HIV-1 질환이 있는 환자 및/또는 항레트로바이러스제 병용치료에 장기간 노출된 환자에서 골괴사증이 보고되었다. 관절통, 관절경직 또는 운동 중 불편함을 경험할 경우 환자들은 진찰을 받아야 한다.

5. 약물 상호작용

이 약은 HBV 감염 치료에 사용되는 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실, 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 포함하는 약물과 병용 투여해서는 안된다.

상호작용 연구는 성인에서만 실시되었다.

빅테그라비르

빅테그라비르는 CYP3A 및 UGT1A1의 기질이다. 빅테그라비르와 CYP3A 및 UGT1A1의 강력한 유도제인 리팜피신과 같은 약물의 병용투여는 빅테그라비르의 혈장 농도를 유의하게 감소시키며 이 약의 치료 효과의 손실 및 내성 발생을 야기할 수 있으므로 병용투여는 금기된다. CYP3A 및 UGT1A1의 강력한 억제제인 아타자나비르와 같은 약물과 빅테그라비르의 병용투여는 빅테그라비르의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있으므로 병용투여는 권장되지 않는다.

빅테그라비르는 P-gp 및 BCRP의 기질이다. 이 특성의 임상적 유의성은 확립되지 않았다. 따라서, 빅타그라비르를 P-gp 및/또는 BCRP를 억제하는 의약품(예. 마크롤라이드, 시클로스포린, 베라파밀, 드로네다론, 글리카프레비르/피브렌타스비르)과 병용투여 시 주의하여 사용하도록 권고된다(아래 표 참조).

빅테그라비르는 *체외에서* 유기 양이온 수송체 2(OCT2)와 다약제 및 독소배출 수송체 1 (MATE1)를 억제한다. 이 약과 OCT2 및 MATE1 기질인 메트포르민의 병용투여 시 임상적으로 유의한 메트포르민 노출 증가는 야기되지 않았다. OCT2 및 MATE1 기질과 이 약의 병용투여는 병용투여한 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약은 도페틸리드를 제외한 OCT2 및 MATE1 기질과 병용투여 될 수 있다. 도페틸리드 혈장 농도 증가 및 이와 관련된 중대한 및/또는 생명을 위협하는 사례를 일으킬 가능성으로 인해 도페틸리드와의 병용 투여는 금기이다.

빅테그라비르는 *체내에서* CYP3A 억제제 또는 유도제에 해당되지 않는다.

엠트리시타빈

체외 및 임상 약동학 약물 상호작용 연구 결과 다른 약물과 병용투여되는 엠트리시타빈을 포함한 CYP 매개 상호작용 가능성은 낮은 것으로 나타났다. 활성 신세뇨관 분비를 통해 제거되는 약물과 엠트리시타빈의 병용투여는 엠트리시타빈 농도 및/또는 병용투여되는 약물의 농도를 높일 수 있다. 신기능을 떨어뜨리는 약물은 엠트리시타빈의 농도를 높일 수 있다.

테노포비르 알라페나미드

테노포비르 알라페나미드는 P-glycoprotein (P-gp) 및 유방암 내성 단백질(BCPR)에 의해 전달된다. 이 약과 P-gp 및 BCRP 활성에 강한 영향을 미치는 약물의 병용투여는 테노포비르 알라페나미드 흡수에 변화를 일으킬 수 있다. P-gp 활성을 유도하는 약물(예: 리팜피신, 리파부틴, 카르바마제핀, 페노바르비탈)은 테노포비르 알라페나미드의 흡수를 낮출 것으로 예상되며, 그 결과 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도가 낮아져 이 약의 치료 효과 손실 및 내성 발생으로 이어질 수 있다. 이 약과 P-gp 및 BCRP를 억제하는 약물의 병용투여 시 테노포비르 알라페나미드의 흡수 및 혈장 농도가 높아질 수 있다.

테노포비르 알라페나미드는 체내에서 CYP3A4 억제제 또는 유도제에 해당하지 않는다.

이 약의 성분인 엠트리시타빈과 테노포비르는 사구체 여과와 능동 세뇨관 분비의 공동작용을 통해 기본적으로 신장을 통해 배설되므로, 신기능을 감소시키거나 능동 세뇨관 분비에 경쟁하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 엠트리시타빈, 테노포비르 및 그 외의 신장으로 배설되는 약물의 농도가 증가할 수 있으며 이는 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 능동 세뇨관 분비되는 약물의 예로는 아시클로버, 시도포비르, 간시클로버, 발라사이클로버, 발간시클로버, 아미노글리코사이드(예. 겐타마이신) 및 고용량 또는 다수의 NSAIDs 등이 있다.

기타 상호작용

이 약 또는 이 약의 성분과 병용투여된 약물 간의 연구된 상호작용은 아래 표 2와 같다 (증가 "↑", 감소 "↓", 변화 없음 "↔"로 표시, 전체 무영향 범위는 70% - 143%).

표 2: 이 약 또는 이 약의 개별 성분과 다른 약물 간의 상호작용

치료군별 약물/ 가능한 상호작용 기전	약물 농도에 미치는 영향. AUC, C_{max}, C_{min}의 평균 백분율 변화	이 약과의 병용투여에 관한 권고사항
항부정맥제		
도페틸리드 (OCT2 및 MATE1의 기질)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 도페틸리드 혈장 농도를 증가시킬 수 있음.	이 약과 도페틸리드의 병용투여는 도페틸리드 혈장 농도의 증가와 함께 중대한 및/또는 생명을 위협하는 사례가 발생할 가능성으로 인해 금기임.
천연물 의약품		
세인트존스워트 *(Hypericum perforatum)* (CYP3A, UGT1A1 및 P-gp의 유도)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 병용투여 시 빅테그라비르 및 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	이 약의 빅테그라비르 성분에 미치는 세인트존스워트의 영향으로 인해 이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 금기임.
항감염제		
항결핵제		
리팜피신(600 mg 1일 1회), 빅테그라비르[1] (CYP3A, UGT1A1 및 P-gp의 유도)	빅테그라비르: AUC: ↓ 75% C_{max}: ↓ 28% 테노포비르 알라페나미드와의 상호작용이 연구되지 않음. 리팜피신의 병용투여는 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	이 약의 빅테그라비르 성분에 미치는 리팜피신의 영향으로 인해 병용투여는 금기됨.
리파부틴(300 mg 1일 1회), 빅테그라비르[1] (CYP3A 및 P-gp의 유도)	빅테그라비르: AUC: ↓ 38% C_{min}: ↓ 56% C_{max}: ↓ 20% 테노포비르 알라페나미드와의 상호작용이 연구되지 않음. 리파부틴의 병용투여는 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	테노포비르 알라페나미드 농도 감소가 예상되므로 병용투여는 권장되지 않음.
리파펜틴 (CYP3A 및 P-gp의 유도)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 리파펜틴의 병용투여는 빅테그라비르 및 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	병용투여는 권장되지 않음.
HIV-1 항바이러스제		
아타자나비르(300 mg 1일 1회), 코비시스타트(150 mg 1일 1회), 빅테그라비르[1] (CYP3A, UGT1A1및 P-gp/BCRP의 유도)	빅테그라비르: AUC: ↑ 306% C_{max}: ↔	병용투여는 권장되지 않음.
아타자나비르(400 mg 1일 1회), 빅테그라비르[1] (CYP3A 및 UGT1A1 억제)	빅테그라비르: AUC: ↑ 315% C_{max}: ↔	
C형 간염 항바이러스제		
보세프레비르	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 보세프레비르와의 병용투여는 *체외* 데이터에 근거한 테노포비르 알라페나미드의 세포내 활성화 및 임상 항바이러스 유효성에 역효과를 줄 가능성이 있음.	병용투여는 권장되지 않음.
레디파스비르/소포스부비르(90 mg/400 mg 1일 1회), 빅테그라비르/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드[2]	빅테그라비르: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 엠트리시타빈: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C_{max}: ↔ 레디파스비르: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 소포스부비르: AUC: ↔ C_{max}: ↔ 소포스부비르 대사물 GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음.
소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르(400/100/100+100 mg[3] 1일 1회), 빅테그라비르/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드[2] (P-gp/BCRP 억제)	빅테그라비르: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 엠트리시타빈: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 테노포비르 알라페나미드: AUC: ↑ 57% C_{max}: ↑ 28% 소포스부비르: AUC: ↔ C_{max}: ↔ 소포스부비르 대사물 GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 벨파타스비르: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 복실라프레비르: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음.
항진균제		
보리코나졸(300 mg 1일 2회), 빅테그라비르[1] (CYP3A의 억제)	빅테그라비르: AUC: ↑ 61% C_{max}: ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음.
이트라코나졸 포사코나졸 (P-gp/BCRP 억제)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 이트라코나졸 또는 포사코나졸의 병용투여는 빅테그라비르 혈장 농도를 증가시킬 수 있음.	
마크롤라이드		
아지스로마이신 클라리스로마이신 (P-gp 억제)	상호작용은 연구되지 않음. 아지스로마이신 또는 클라리스로마이신 병용투여는 빅테그라비르 혈장 농도를 증가시킬 수 있음.	이 약의 빅테그라비르 성분에 미치는 이들 제제의 잠재적인 영향으로 인해 주의하여 사용할 것이 권장됨.
항경련제		
카르바마제핀(1일 2회 100 mg에서 300 mg으로 적정), 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드[4] (CYP3A, UGT1A1 및 P-gp의 유도)	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 57% 빅테그라비르와의 상호작용은 연구되지 않음. 카르바마제핀의 병용투여는 빅테그라비르 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	병용투여는 권장되지 않음.
옥스카르바제핀 페노바르비탈 페니토인 (CYP3A, UGT1A1 및 P-gp의 유도)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 옥스카르바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인 병용투여는 빅테그라비르 및 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	병용투여는 권장되지 않음.
제산제, 보충제 및 완충 약물		
마그네슘/알루미늄 코팅 제산 현탁액(20 mL 단회 투여[5])/빅테그라비르(50 mg 단회 투여) (다가 양이온의 킬레이트화)	빅테그라비르(2시간 이전 제산제 현탁액, 공복): AUC: ↓ 52% C_{max}: ↓ 58% 빅테그라비르(2시간 이후 제산제 현탁액, 공복): AUC: ↔ C_{max}: ↔ 빅테그라비르(동시 투여, 공복): AUC: ↓ 79% C_{max}: ↓ 80% 빅테그라비르(동시 투여, 음식물과 함께): AUC: ↓ 47% C_{max}: ↓ 49%	빅테그라비르 노출의 상당한 감소가 예상되므로, 이 약은 마그네슘/알루미늄 포함 보충제와 동시에 복용해서는 안된다(사용상의 주의사항 '1. 경고' 참조). 이 약은 마그네슘 및/또는 알루미늄 제산제 투여 최소 2시간 이전 또는 식사와 함께 2시간 이후에 투여해야 한다.
푸마르산 철(324 mg 단회 투여)/ 빅테그라비르 (다가 양이온의 킬레이트화)	빅테그라비르(동시 투여, 공복): AUC: ↓ 63% C_{max}: ↓ 71% 빅테그라비르(동시 투여, 음식물과 함께): AUC: ↔ C_{max}: ↓ 25%	이 약은 철분 보충제 복용 최소 2시간 이전 또는 음식과 함께 투여해야 한다.
탄산 칼슘(1200 mg 단회 투여)/ 빅테그라비르(50 mg 단회 투여) (다가 양이온의 킬레이트화)	빅테그라비르(동시 투여, 공복): AUC: ↓ 33% C_{max}: ↓ 42% 빅테그라비르(동시 투여, 음식물과 함께): AUC: ↔ C_{max}: ↔	이 약과 탄산 칼슘 함유 보충제는 음식과 상관 없이 함께 복용할 수 있다.
수크랄페이트 (다가 양이온의 킬레이트화)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 병용투여는 빅테그라비르 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	병용투여는 권장되지 않음.
항우울제		
세르트랄린(50 mg 단회 투여), 테노포비르 알라페나미드[6]	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C_{max}: ↔ 세르트랄린: AUC: ↔ C_{max}: ↔ 빅테그라비르 및 엠트리시타빈과의 상호작용은 예상되지 않음	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음.
면역억제제		
시클로스포린 (정맥투여용 또는 경구용) (P-gp 억제)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 시클로스포린(정맥투여용 또는 경구용)과의 병용투여는 빅테그라비르 및 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 증가시킬 것으로 예상됨.	시클로스포린(정맥투여용 또는 경구용) 병용투여는 권장되지 않음. 병용투여가 필요한 경우, 임상적 및 생물학적 모니터링(특히 신장 기능)이 권장됨.
경구 당뇨병약		
메트포르민(1일 2회 500 mg)/빅테그라비르/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 (OCT2/MATE1의 억제)	메트포르민: AUC: ↑ 39% C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔	정상 신기능을 가진 환자에서의 병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음. 중등도 신장애를 가진 환자에서 빅테그라비르와 메트포르민 병용투여 시작 시 유산증 위험 증가로 인해 면밀히 모니터링 해야 함. 필요시 메트포르민 용량 조절이 고려되어야 함.
경구 피임약		
노르게스티메이트(1일 1회 0.180/0.215/0.250 mg)/에치닐에스트라디올(1일 1회 0.025 mg), 빅테그라비르[1]	노르게스트로민: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 노르게스트렐: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 에치닐에스트라디올: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음.
노르게스티메이트(1일 1회 0.180/0.215/0.250 mg), 에치닐에스트라디올(1일 1회 0.025 mg)/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드[4]		
진정/수면제		
미다졸람(2 mg, 경구 시럽, 단회 투여)/ 빅테그라비르/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드	미다졸람: AUC: ↔ C_{max}: ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음.

1 이 연구는 빅테그라비르 75 mg 단회 투여를 사용하여 수행됨
2 이 연구는 빅테그라비르/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 75/200/25 mg 1일 1회를 사용하여 수행됨
3 HCV 감염 환자에서 기대되는 복실라프레비르 노출에 도달하기 위해 추가 복실라프레비르 100 mg에 대해 수행된 연구
4 이 연구는 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 200/25 mg 1일 1회를 사용하여 수행됨
5 mL당 80 mg 수산화 알루미늄, 80 mg 수산화 마그네슘 및 8 mg 시메티콘을 함유한 최고용량 제산제
6 이 연구는 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 150/150/200/10 mg 1일 1회를 사용하여 수행됨

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신

임신한 여성들을 대상으로 한 적절하고 통제가 잘 된 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 임상시험은 없다. 임신 중 이 약은 잠재적 위험에 비해 잠재적 이익이 타당한 경우에만 사용해야 한다.

임신한 여성에서의 빅테그라비르 또는 테노포비르 알라페나미드 사용과 관련된 데이터는 없거나 제한적이다 (300건 미만의 임신 결과). 임신 여성(1,000건 이상의 노출 결과)에 대한 결과는 엠트리시타빈과 관련된 기형 또는 태아/신생아 독성이 없음을 나타낸다.

동물 실험에서는 수태능 지표, 임신, 태아 발달, 분만 또는 출생 이후 발달과 관련하여 엠트리시타빈의 직간접적인 유해한 영향은 나타나지 않았다. 동물을 대상으로 개별적으로 투여된 빅테그라비르 및 테노포비르 알라페나미드 연구 결과 수태능 지표, 임신 또는 태아 발달에 대한 유해 영향의 증거가 나타나지 않았다(사용상의 주의사항 중 '17. 독성시험 정보' 참조).

2) 모유 수유

빅테그라비르 또는 테노포비르 알라페나미드가 사람 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 엠트리시타빈은 사람 모유로 분비된다. 동물 실험에서 빅테그라비르는 모유에 존재할 가능성으로 인하여 수유 중인 랫트 새끼의 혈장에서 검출되었으나 새끼에 영향을 미치지 않았다. 동물 실험에서 테노포비르는 모유로 분비되는 것으로 나타났다.

이 약의 성분이 신생아/유아에 미치는 영향에 대한 정보는 충분하지 않다. 따라서 모유 수유 동안 이 약을 사용해서는 안된다.

유아에게 HIV-1가 전염되는 것을 방지하기 위해, HIV-1 감염 여성은 어떤 상황에서도 모유 수유를 하지 않는 것이 권장된다.

3) 수태능

이 약이 수태능에 미치는 영향에 대한 사람에서의 데이터는 없다. 동물 시험에서는 빅테그라비르, 엠트리시타빈 또는 테노포비르 알라페나미드의 교배 및 수태능에 유해한 영향이 나타나지 않았다 (사용상의 주의사항 중 '17. 독성시험 정보' 참조).

7. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약 임상시험에는 젊은 대상자에서와의 반응의 차이를 확인할 만큼 충분한 수의 65세 이상 대상자가 포함되지 않았다 (사용상의 주의사항 중 '15. 약동학적 정보' 및 '16. 임상시험 정보' 참조).

9. 신장애 환자에 대한 투여

크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30 mL/min 이상인 환자의 경우 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

이 환자군에서 이 약 사용과 관련하여 이용 가능한 데이터가 불충분하므로, CrCl 추정치가 30 mL/min 미만인 환자는 이 약의 개시가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 중 '15. 약동학적 정보' 참조).

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증(Child-Pugh A등급) 또는 중등증(Child-Pugh B등급) 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child Pugh 등급 C)에 대한 이 약의 임상자료가 없으므로, 중증 간장애 환자에서의 사용은 권장되지 않는다 (사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의' 및 '15. 약동학적 정보' 참조).

11. 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

이 약 치료 기간 동안 어지럼증이 보고된 바 있음을 환자에게 알려야 한다 (사용상의 주의사항 중 '3. 이상반응' 참조).

12. 과량투여 시의 처치

과량투여 시 환자에 독성이 나타나는지 모니터링 해야 한다 (사용상의 주의사항 중 '3. 이상반응' 참조). 이 약 과량투여에 대한 처치는 활력징후 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 요법으로 이루어진다.

이 약의 과량투여에 대한 특정 해독제는 없다. 빅테그라비르는 혈장 단백질과의 결합력이 높기 때문에 혈액투석 또는 복막투석으로 유의하게 제거될 가능성은 낮다. 엠트리시타빈은 혈액투석을 통해 제거할 수 있으며, 엠트리시타빈 투여 후 1.5시간 내에 시작하여 3시간의 투석 기간 동안 엠트리시타빈 용량 중 약 30%가 제거된다. 테노포비르는 혈액투석을 통해 효과적으로 제거할 수 있으며, 추출계수는 약 54%이다. 엠트리시타빈 또는 테노포비르가 복막투석에 의해 제거될 수 있는지는 알려져 있지 않다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 습기로부터 보호하기 위해 원래 용기에 담아 보관한다.
3) 병을 밀폐하여 보관한다. 병 입구의 밀봉 부분이 손상되었거나 밀봉되어 있지 않은 경우 사용하지 않는다.

14. 약리작용

작용 기전

빅테그라비르는 통합효소 억제제(INSTI)로써, 통합효소 활성 부위에 결합하고, HIV 복제 주기에 필수적인 레트로바이러스 데옥시리보핵산(DNA) 통합효소 단계를 차단한다. 빅테그라비르는 HIV-1 및 HIV-2에 대한 활성을 나타낸다.

엠트리시타빈은 뉴클레오시드 역전사 효소 억제제(NRTI)이며 2'-데옥시시티딘의 유사체이다. 엠트리시타빈은 세포 효소에 의해 인산화되어 엠트리시타빈 삼인산을 형성한다. 엠트리시타빈 삼인산은 HIV 역전사효소(RT)를 통해 바이러스 DNA로 통합되어 HIV 복제를 억제하며 이는 DNA 사슬 종결로 이어진다. 엠트리시타빈은 HIV-1, HIV-2 및 HBV에 대해 활성을 나타낸다.

테노포비르 알라페나미드는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제(NtRTI)이며 테노포비르의 포스포나미데이트 전구약물(2'-데옥시아데노신 일인산 유사체)이다. 테노포비르 알라페나미드는 세포에 투과 가능하며 높은 혈장 안정성과 카텝신 A에 의한 가수분해를 통한 세포내 활성화를 통해, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염보다 더 효율적으로 테노포비르를 말초 혈액 단핵세포(PBMC)(림프구 및 기타 HIV 표적 세포 포함) 및 대식세포로 운반한다. 그 후 세포내 테노포비르는 약리학적 활성대사물인 이인산테노포비르로 인산화된다. 이인산테노포비르는 HIV RT를 통해 바이러스 DNA로 통합되어 HIV 복제를 억제하고 이는 DNA 사슬 종결로 이어진다. 테노포비르는 HIV-1, HIV-2 및 HBV에 대해 활성을 나타낸다.

체외 항바이러스 활성

HIV-1의 실험실 및 임상 분리주에 대한 빅테그라비르의 항바이러스 활성은 림프아형 세포주, PBMC, 일차 단핵구/대식세포 및 CD4+ T-림프구에서 평가되었다. 빅테그라비르에 대한 50% 유효 농도(EC_{50}) 값의 범위는 < 0.05 - 6.6 nM였다. 빅테그라비르의 단백질 조절된 EC_{95}는 야생형 HIV-1 바이러스의 경우 361 nM(0.162 micrograms/mL)였다. 빅테그라비르는 세포 배양에서 아형 A, B, C, D, E, F, G을 포함한 HIV-1군(M, N, O)(EC_{50} 값의 범위는 < 0.05 - 1.71 nM임) 및 HIV-2(EC_{50} = 1.1 nM)에 대한 항바이러스 활성을 나타냈다.

HIV-1의 실험실 및 임상 분리주에 대한 엠트리시타빈의 항바이러스 활성은 림프아형 세포주, MAGI CCR5 세포주 및 PBMC에서 평가되었다. 엠트리시타빈에 대한 EC_{50} 값의 범위는 0.0013 - 0.64 μM였다. 엠트리시타빈은 세포 배양에서 HIV-1 클레이드 A, B, C, D, E, F 및 G(EC_{50} 값의 범위는 0.007 - 0.075 μM임)와 HIV-2(EC_{50} 값의 범위는 0.007 - 1.5 μM)에 대한 항바이러스 활성을나타냈다.

HIV-1 아형 B의 실험실 및 임상 분리주에 대한 테노포비르 알라페나미드의 항바이러스 활성을 림프아형 세포주, PBMC, 일차 단핵 세포/대식세포 및 CD4 T 림프구에서 평가하였다. 테노포비르 알라페나미드에 대한 EC_{50} 값의 범위는 2.0 - 14.7 nM였다. 테노포비르 알라페나미드는 세포 배양에서 아형 A, B, C, D, E, F 및 G을 포함한 모든 HIV-1군(M, N, O) (EC_{50} 값의 범위는 0.10 - 12.0 nM임) 및 HIV-2(EC_{50} 값의 범위는 0.91 - 2.63 nM임)에 대한 항바이러스 활성을 나타냈다.

내성

1) 체외(in vitro)

빅테그라비르에 대한 감수성이 감소된 HIV-1 분리주가 세포 배양에서 선별되었다. 한 가지 선택에서 아미노산 치환 M50I 및 R263K이 나타났으며 빅테그라비르에 대한 표현형 감수성은 M50I, R263K 및 M50I+R263K에 대해 각각 1.3, 2.2, 2.9배 감소하였다. 두 번째 선택에서 아미노산 치환 T66I 및 S153F가 나타났으며 빅테그라비르에 대한 표현형 감수성은 T66I, S153F 및 T66I+S153F에 대해 각각 0.4, 1.9, 0.5배 변화되었다.

엠트리시타빈에 대한 감수성이 감소한 HIV-1 분리주가 세포 배양에 선택되었으며 HIV-1 RT에서 M184V/I 변이를 가졌다.

테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성이 감소한 HIV-1 분리주가 세포 배양에 선택되었고 HIV-1 RT 내 K65R 돌연변이를 가졌으며, 더불어 HIV-1 RT 내 K70E 돌연변이도 일시적으로 관찰되었다. K65R 변이가 발생한 HIV-1 분리주는 아바카비르, 엠트리시타빈, 테노포비르 및 라미부딘에 대한 감수성을 낮은 수준으로 감소시켰다. 테노포비르 알라페나미드에 대한 체외 약물 내성 선별 연구 결과 배양이 연장된 후에도 높은 수준의 내성이 발생하지 않았다.

2) 치료 경험이 없는 환자 및 바이러스 억제 환자

치료 경험이 없는 환자(GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험) 및 바이러스 억제된 환자(GS-US-380-1844 및 GS-US-380-1878 시험)의 경우 내성 분석 모집단(바이러스 실패 확인 시점, 48주 또는 시험약 조기 중단 시점에 HIV-1 RNA가 ≥ 200 copies/mL인 환자, n=13)에서 이 약물을 투여받은 환자 중 빅테그라비르, 엠트리시타빈 또는 테노포비르 알라페나미드에 대해 치료 중 발현된 유전형 또는 표현형 내성이 있는 HIV-1를 가진 환자는 없었다. 연구 참여 시점에 이 약을 투여받은 치료 경험이 없는 환자 6명과 바이러스 억제된 환자 1명이 기존 INSTI 내성 관련 돌연변이를 가지고 있었다(T97A가 있는 대상자 6명 및 Q148H + G140S가 있는 초치료 대상자 1명). 대상자 모두에서 HIV-1 RNA는 제48주에 < 50 copies/mL였다.

3) 교차 내성

빅테그라비르의 감수성은 INSTI 내성 임상 분리주 64개를 대상으로 검사되었다(단일 치환을 포함한 분리주 20개 및 2개 이상의 치환을 포함한 분리주 44개). 이들 가운데 Q148H/K/R이 결여된 모든 단일 및 이중 변이 분리주, 그리고 추가적인 INSTI 내성 관련 치환을 포함한 Q148H/K/R이 있는 분리주 24개 중 10개가 빅테그라비르에 대해 ≤ 2.5배 감소된 감수성을 보였다. 통합효소에 G140A/C/S 및 Q148H/R/K 치환을 포함한 분리주 24개 가운데 14개에서 빅테그라비르에 대해 > 2.5배 감소한 감수성이 나타났다. 이들 가운데 분리주 14개 중 9개가 L74M, T97A 또는 E138A/K에서 추가 변이를 가졌다. 또한 G118R 및 T97A+G118R을 포함한 특정 부위 변이는 빅테그라비르에 대해 각각 3.4배 및 2.8배 감소한 감수성을 보였다. 이러한 체외 교차내성 데이터의 상관성은 임상진료에서 확인이 필요하다.

빅테그라비르는 야생형 균주와 비교했을 때 5 NNRTI 내성, 3 NRTI 내성 및 4 PI 내성 HIV-1 돌연변이 클론에 대해 동등한 항바이러스 활성을 입증하였다.

M184V/I 치환을 포함한 엠트리시타빈 내성 바이러스는 라미부딘에는 교차 내성을 보였지만 디다노신, 스타부딘, 테노포비르 및 지도부딘에는 민감도를 유지하였다.

K65R 및 K70E 돌연변이는 아바카비르, 디다노신, 라미부딘, 엠트리시타빈 및 테노포비르에 대한 감수성 감소를 야기했지만 지도부딘에 대한 민감도는 유지하였다. T69S 이중 삽입 변이, 또는 K65R을 포함하는 Q151M 변이 복합체가 있는 다중 뉴클레오시드 내성 HIV-1은 테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성 감소를 나타냈다.

15. 약동학적 정보

흡수

빅테그라비르는 이 약 투여 후 2.0 - 4.0시간에 최고 혈장 농도를 나타내며 흡수된다. 중지방(~600 kcal, 27% 지방) 또는 고지방 음식(~800 kcal, 50% 지방)과 함께 이 약물을 투여했을 때 공복 조건에 비해 빅테그라비르 AUC가 증가(24%)했다. 이러한 약간의 변화는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않으며 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다.

음식물 섭취 여부와 관계없이 HIV-1 감염 성인에 대한 이 약의 경구 투여 후 빅테그라비르의 다회 투여 평균(CV%) 약동학적 매개변수는 C_{max} = 6.15 mcg/mL(22.9%), AUC_{tau} = 102 mcg • h/mL(26.9%) 및 C_{trough} = 2.61 mcg/mL(35.2%)였다.

엠트리시타빈은 이 약 투여 후 1.5 - 2.0시간에 최고 혈장 농도를 나타내며 빠르고 광범위하게 흡수된다. 200 mg 경질 캡슐의 엠트리시타빈의 평균 절대 생체이용률은 93%였다. 엠트리시타빈 전신 노출은 엠트리시타빈이 음식과 함께 투여될 때 영향을 받지 않았으며 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다.

음식물 섭취 여부와 관계없이 HIV-1 감염 성인에 대한 이 약의 경구 투여 후 엠트리시타빈의 다회 투여 평균(CV%) 약동학적 매개변수는 C_{max} = 2.13 mcg/mL(34.7%), AUC_{tau} = 12.3 mcg • h/mL(29.2%) 및 C_{trough} = 0.096 mcg/mL(37.4%)였다.

테노포비르 알라페나미드는 이 약 투여 후 0.5 - 2.0시간에 최고 혈장 농도를 나타내며 빠르게 흡수된다. 중지방 음식(~600 kcal, 27% 지방) 또는 고지방 음식(~800 kcal, 50% 지방)과 함께 테노포비르 알라페나미드를 투여했을 때 공복 조건에 비해 AUC_{last}가 각각 48% 및 63% 증가하였다. 이러한 약간의 변화는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않으며 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다.

음식물 섭취 여부와 관계없이 HIV-1 감염 성인에 대한 이 약의 경구 투여 이후 테노포비르 알라페나미드의 다회 투여 평균(CV%) 약동학적 매개변수는 C_{max} = 0.121 mcg/mL(15.4%), AUC_{tau} = 0.142 mcg • h/mL(17.3%)였다.

분포

빅테그라비르의 사람 혈장단백질에 대한 *체외* 결합은 > 99%였다(유리 분획 ~0.25%). *체외* 사람 혈액 대 혈장 빅테그라비르 농도 비율은 0.64였다.

엠트리시타빈의 *체외* 사람 혈장단백질에 대한 결합은 < 4%이며 0.02 - 200 mcg/mL범위의 농도와는 관계가 없었다. 최고 혈장 농도에서 평균 혈장 대 혈액 약물 농도 비율은 ~1.0이었으며 평균 정액 대 혈장 약물 농도 비율은 ~4.0이었다.

테노포비르의 *체외* 사람 혈장 단백질에 대한 결합은 0.7%미만이며 0.01 - 25 mcg/mL 범위의 농도와는 관계가 없었다. 임상연구 중 수집된 샘플 내 테노포비르 알라페나미드의 사람 혈장 단백질에 대한 *생체 외* 결합은 약 80%였다.

대사 및 소실

대사는 사람 내 빅테그라비르의 주요 제거 경로이다.

체외 표현형 연구 결과 빅테그라비르가 주로 CYP3A 및 UGT1A1에 의해 대사됨을 보여주었다. [14C]-빅테그라비르의 단회 경구 투여 후 대변에서 확보한 용량의 ~60%에는 미변화 모체, 데스플루오로-하이드록시-BIC-시스테인 결합체 및 다른 소량의 산화 대사물을 포함하였다. 용량의 35%가 소변에서 회복되었으며 주로 빅테그라비르의 글루쿠로니드 및 다른 소량의 산화 대사물과 2상 결합체로 구성되었다. 미변화 모체의 신장 청소율은 미미하였다.

[^{14}C]-엠트리시타빈 투여 후 엠트리시타빈 용량은 소변(~86%)과 대변(~14%)에서 완전히 회수되었다. 용량의 13%는 소변을 통해 3개의 추정 대사물로 회수되었다. 엠트리시타빈의 생체 전환에는 3'-설폭시드 부분입체이성질체(용량의 ~9%)를 형성하기 위한 티올 모이어티의 산화 및 2'-O-글루쿠로니드(용량의 ~4%)를 형성하기 위한 글루쿠로니산과의 접합이 포함된다. 그 외 대사물은 확인되지 않았다.

대사는 사람 내 테노포비르 알라페나미드의 주요 제거 경로로서 경구 용량의 > 80%에 해당되는 비중을 차지한다. *체외* 연구 결과 테노포비르 알라페나미드는 PBMC(림프구 및 기타 HIV 표적 세포 포함)와 대식세포에서 카텝신 A에 의해 테노포비르(주요 대사물)로 대사되며 간세포에서 카르복실에스테라아제-1에 의해 대사된다. *생체 내에서,* 테노포비르 알라페나미드는 세포 내에서 가수분해되어 활성 대사물인 이인산테노포비르에 대해 인산화된 테노포비르(주요 대사물)를 형성한다. 사람 임상 연구에서 테노포비르 알라페나미드 25 mg을 경구 투여했을 때 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 300 mg을 경구 투여했을 때보다 이인산테노포비르 농도가 PBMC에서 > 4배 더 높았고 혈장 내 테노포비르 농도는 > 90% 더 낮았다.

빅테그라비르는 주로 간 대사를 통해 제거된다. 빅테그라비르 원형으로의 신배설은 부차적인 경로이다(용량의 ~1%). 혈장 빅테그라비르 반감기는 17.3시간이었다.

엠트리시타빈은 신장의 사구체 여과 및 활성 세뇨관 분비를 통해 주로 배설된다. 혈장 엠트리시타빈 반감기는 약 10시간이었다.

테노포비르 알라페나미드는 테노포비르로 대사 후 제거된다. 테노포비르 알라페나미드와 테노포비르의 혈장 반감기 중간값은 각각 0.51시간 및 32.37시간이다. 테노포비르는 신장의 사구체 여과 및 활성 세뇨관 분비를 통해 제거된다. 무손상 테노포비르 알라페나미드의 신배설은 부차적 경로이며 용량의 1% 미만이 소변으로 제거된다.

선형성

빅테그라비르의 다회 투여 약동학은 25 - 100 mg 범위에서 용량 비례적이다. 엠트리시타빈의 다회 투여 약동학은 25 - 200 mg 범위에서 용량 비례적이다. 테노포비르 알라페나미드 노출은 8 mg - 125 mg의 용량 범위에 대해 용량 비례적이다.

기타 특수 모집단

1) 신장애

건강한 대상자와 중증 신장애를 가진 대상자 간에 빅테그라비르, 테노포비르 알라페나미드 또는 테노포비르 약동학의 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다(추정 CrCl < 30 mL/min). 크레아티닌 청소율이 15 mL/min 미만인 환자의 빅테그라비르 또는 테노포비르 알라페나미드에 대한 약동학 데이터는 없다. 평균 전신 엠트리시타빈 노출은 중증 신장애 환자(CrCl < 30 mL/min)(33.7 μg • h/mL)가 정상 신기능을 가진 대상자(11.8 μg • h/mL)보다 더 높았다.

2) 간장애

빅테그라비르 약동학의 임상적으로 유의한 변화는 중등도 간장애가 있는 대상자에서 관찰되지 않았다. 간장애가 있는 시험대상자에 대해 엠트리시타빈 약동학은 연구되지 않았으나, 엠트리시타빈은 간 효소에 의해 유의미하게 대사되지 않으므로 간 손상의 영향은 제한적이어야 한다. 경증, 중등도 또는 중증 간장애 환자에서 테노포비르 알라페나미드 또는 그 대사물 테노포비르의 약동학 상 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

3) 연령, 성별 및 인종

고령자(≥ 65세)를 대상으로 한 빅테그라비르, 엠트리시타빈, 테노포비르의 약동학은 완전히 평가되지는 않았다. 성인 대상 시험의 집단약동학 분석에서 빅테그라비르, 엠트리시타빈 또는 테노포비르 알라페나미드 노출은 연령, 성별 또는 인종에 따라 임상적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

16. 임상시험 정보

치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인에 대한 이 약의 유효성 및 안전성은 두 건의 무작위배정, 이중맹검, 활성 대조군 시험 GS-US-380-1489 (n=629) 및 GS-US-380-1490 (n=645)의 48주 데이터를 기반으로 한다.

바이러스 억제된 HIV-1 감염 성인에 대한 이 약의 유효성 및 안전성은 무작위배정, 이중맹검, 활성 대조군 시험 GS-US-380-1844 (n=563) 및 무작위배정, 공개라벨, 활성 대조군 시험 GS-US-380-1878 (n=577)의 48주 데이터를 기반으로 한다.

표 3: HIV-1 감염자를 대상으로 이 약에 대해 진행된 임상시험

임상	대상	시험군 (N)	시점 (주)
시험1489[a] (NCT 02607930)	항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인	이 약 (314) ABC/DTG/3TC (315)	48
시험 1490[a] (NCT 02607956)		이 약 (320) DTG + FTC/TAF(325)	48
시험 1844[a] (NCT 02603120)	바이러스 억제[c]된 성인	이 약 (282) ABC/DTG/3TC (281)	48
시험 1878[b] (NCT 02603107)		이 약 (290) ATV 또는 DRV (코비시스타트 또는 리토나비르 병용)와 FTC/TDF 또는 ABC/3TC 중의 한 가지 (287)	48

a. 무작위배정, 이중맹검, 활성 대조군 시험
b. 무작위배정, 공개 라벨, 활성 대조군 시험
c. 기저시점 HIV-1 RNA 50 copies/mL 미만

치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자

GS-US-380-1489 시험에서 환자들은 이 약 (n=314) 또는 아바카비르/돌루테그라비르/라미부딘 (600/50/300 mg) (n=315)을 1일 1회 투여받도록 1:1 비율로 무작위배정 되었다. GS-US-380-1490 시험에서 환자들은 이 약 (n=320) 또는 돌루테그라비르 + 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 (50+200/25 mg) (n=325)를 1일 1회 투여받도록 1:1 비율로 무작위배정 되었다.

GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험에서 평균 연령은 35세 (범위 18 - 77세)였으며 남성 89%, 백인 58%, 흑인 33%, 아시아인 3%였다. 환자의 24%는 히스패닉/라틴계로 확인되었다. 세 치료군 모두에 걸쳐 서로 다른 아형의 유병률은 비슷했으며, 두 치료군에서 아형 B가 우세했고, 11%는 아형 B가 아니었다. 베이스라인 혈장 HIV-1 RNA의 평균은 4.4 log_{10} copies/mL (범위 1.3 - 6.6)였다. 베이스라인 CD4+세포수 평균은 460 cells/mm³ (범위 0 - 1636)였으며 11%가 200 cells/mm³ 미만의 CD4+세포수를 가졌다. 환자의 18%가 100,000 copies/mL를 초과하는 베이스라인 바이러스 수치를 가졌다. 두 시험 모두에서 환자들은 베이스라인 HIV-1 RNA (100,000 copies/mL 이하, 100,000 copies/mL 초과 내지 400,000 copies/mL 이하 또는 400,000 copies/mL 초과), CD4 수 (50 cells/μL 미만, 50 - 199 cells/μL 또는 200 cells/μL 이상) 및 지역 (미국 또는 미국 외 국가)에 따라 층화되었다.

GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험의 48주까지의 치료 결과는 표 4에 나와 있다.

표 4: 치료 경험이 없는 환자 대상 GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험의 48주 통합 바이러스 결과[a]

	이 약 (n=634)[b]	ABC/DTG/3TC (n=315)[c]	DTG + F/TAF (n=325)[d]
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	91%	93%	93%
치료 차이(95% CI) 이 약 대 대조약	-	-2.1%(-5.9% - 1.6%)	-1.9%(-5.6% - 1.8%)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[e]	3%	3%	1%
48주 방문기간에 바이러스 데이터 없음	6%	4%	6%
AE 또는 사망으로 인해 시험약 중단[f]	<1%	1%	1%
기타 원인으로 인해 시험약 중단 및 사용 가능한 마지막 HIV-1 RNA < 50 copies/mL[g]	4%	3%	4%
방문기간 동안에는 데이터가 결손되었으나 시험약 투여 지속	2%	<1%	1%
하위군별 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인 환자의 비율 (%)[h]			
기저시점 바이러스 양			
≤ 100,000 copies/mL	92%	94%	93%
> 100,000 copies/mL	87%	90%	94%
기저시점 CD4+세포 수			
< 200 cells/mm³	90%	81%	100%
≥ 200 cells/mm³	91%	94%	92%
HIV-1 RNA < 20 copies/mL	85%	87%	87%

ABC=아바카비르, DTG=돌루테그라비르, 3TC=라미부딘, F/TAF=엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드
a 제48주 방문기간은 제295일 - 378일(포함)이었음.
b GS-US-380-1489 (n=314) 및 GS-US-380-1490 (n=320) 시험에서 통합됨.
c GS-US-380-1489 시험
d GS-US-380-1490 시험
e 제48주 방문기간에 ≥ 50 copies/mL인 환자, 유효성 부족이나 손실로 조기에 중단한 환자, 이상사례(AE), 사망 또는 유효성 부족이나 손실이 아닌 이유로 중단했으며 중단 시점에 바이러스 값이 ≥ 50 copies/mL인 환자를 포함.
f 명시된 방문기간 중에 치료에 대한 바이러스 데이터가 결손된 경우 제1일부터 해당 방문기간까지의 모든 시점에서 AE 또는 사망으로 인해 중단한 환자를 포함.
g 동의 철회, 추적조사 실패와 같이 AE, 사망 또는 유효성 부족이나 손실이 아닌 이유로 중단한 환자를 포함.
h 48주 방문기간에 ≥ 50 copies/mL인 환자에는 효과 부족 또는 효과 없음으로 인해 조기중단한 환자 (n=0), 이상사례, 사망 또는 효과부족 또는 효과 없음 이외의 이유로 중단한 환자 (이 약 n=12; ABC/DTG/3TC n=2; DTG+F/TAF n=3), 그리고 중단 시점에 바이러스 수치가 ≥ 50 copies/mL인 환자를 포함

이 약은 48주에 < 50 copies/mL의 HIV-1 RNA를 달성하는 데 있어 아바카비르/돌루테그라비르/라미부딘 및 돌루테그라비르+엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 각각에 비해 비열등성한 것으로 나타났다. 치료 결과는 연령, 성별, 인종, 베이스라인 바이러스 수치, 베이스라인 CD4+ 세포 수 및 지역에 따른 하위군 전체에서 유사하였다.

GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험에서 48주에 CD4+ 수의 베이스라인 대비 평균 증가는 이 약, 아바카비르/돌루테그라비르/라미부딘 및 돌루테그라비르+엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 통합 투여군에서 각각 207, 229 및 201 cells/mm³였다.

바이러스 억제된 HIV-1 감염 환자

GS-US-380-1844 시험에서 돌루테그라비르+아바카비르/라미부딘 또는 아바카비르/돌루테그라비르/라미부딘 요법에서 전환 시의 유효성 및 안전성은 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 3개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보인 바이러스 억제된 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) HIV-1 감염 성인 (n=563)의 무작위배정, 이중맹검 연구에서 평가되었다. 환자는 시험 참가 전 최소 3개월 동안 베이스라인 요법에서 안정적으로 억제되어야 한다(HIV-1 RNA < 50 copies/mL). 환자는 베이스라인에 이 약으로 전환(n=282)하거나 베이스라인 항레트로바이러스 요법을 유지(n=281)하도록 1:1 비율로 무작위배정 되었다. 환자들의 평균 연령은 45세(범위 20 - 71세)였으며 남성 89%, 백인 73% 및 흑인 22%였다. 환자의 17%는 히스패닉/라티노계로 확인되었다. 치료군 간 서로 다른 HIV 1 아형의 유병률은 비슷했으며, 두 치료군에서 아형 B가 우세했고, 5%는 아형 B가 아니었다. 베이스라인 CD4+ 세포 수 평균은 723 cells/mm³ (범위 124 - 2444개)였다.

GS-US-380-1878 시험에서 아바카비르/라미부딘 또는 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염(200/300 mg) + 아타자나비르 또는 다루나비르(코비시스타트 또는 리토나비르로 추가 투여됨)에서 이 약으로 전환하는 것의 유효성 및 안전성은 바이러스 억제된 HIV-1 감염 성인(n=577)의 무작위배정, 공개라벨 연구에서 평가되었다. 환자는 베이스라인 요법에서 최소 6개월 동안 안정적으로 억제되어야 하며 이전에 INSTI로 치료받은 적이 없어야 했다. 환자는 이 약으로 전환(n=290)하거나 베이스라인 항레트로바이러스 요법을 유지(n=287)하도록 1:1 비율로 무작위배정 되었다. 환자들의 평균 연령은 46세(범위 20 - 79세)였으며 남성 83%, 백인 66% 및 흑인 26%였다. 환자의 19%는 히스패닉/라티계로 확인되었다. 베이스라인 CD4+ 세포 수 평균은 663 cells/mm³(범위 62 - 2582개)였다. 치료군 전체에서 서로 다른 아형의 유병률은 비슷했으며, 두 치료군에서 아형 B가 우세했고, 11%는 아형 B가 아니었다. 환자들은 이전 치료 요법에 따라 층화되었다. 선별 시 환자의 15%가 아바카비르/라미부딘 + 아타자나비르 또는 다루나비르(코비시스타트 또는 리토나비르로 추가 투여됨)를 투여받고 있었고 환자의 85%가 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 + 아타자나비르 또는 다루나비르(코비시스타트 또는 리토나비르로 추가 투여됨)를 투여받고 있었다.

GS-US-380-1844 및 GS-US-380-1878 시험에서 48주까지의 치료 결과는 표 5에 나와 있다.

표 5: GS-US-380-1844 및 GS-US-380-1878 시험에서의 48주 바이러스 결과[a]

	GS-US-380-1844 시험		GS-US-380-1878 시험	
	이 약 (n=282)	ABC/DTG/3TC (n=281)	이 약 (n=290)	베이스라인 ATV 또는 DRV 기반 요법 (n=287)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[b]	1%	<1%	2%	2%
치료 차이 (95% CI)	0.7%(-1.0% - 2.8%)		0.0%(-2.5% - 2.5%)	
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	94%	95%	92%	89%
치료 차이 (95% CI)	-1.4%(-5.5% - 2.6%)		3.2%(-1.6% - 8.2%)	
48주 방문기간에 바이러스 데이터 없음	5%	5%	6%	9%
AE 또는 사망으로 시험약 중단 및 마지막으로 이용 가능한 HIV-1 RNA < 50 copies/mL	2%	1%	1%	1%
기타 이유로 시험약 중단 및 마지막으로 이용 가능한 HIV-1 RNA < 50 copies/mL[c]	2%	3%	3%	7%
방문기간 동안에는 데이터가 결손되었으나 시험약 투여 지속	2%	1%	2%	2%

ABC= 아바카비르, ATV=아타자나비르, DRV=다루나비르,DTG=돌루테그라비르, 3TC=라미부딘
a 제48주 기간은 제295일 - 378일(포함)이었음.
b 제48주 기간에 ≥ 50 copies/mL인 환자, 유효성 부족이나 손실로 조기에 중단한 환자, 유효성 부족이나 손실이 아닌 이유로 중단했으며 중단 시점에 바이러스 값이 ≥ 50 copies/mL인 환자를 포함.
c 동의 철회, 추적조사 실패와 같이 AE, 사망 또는 유효성 부족이나 손실이 아닌 이유로 중단한 환자를 포함.

GS-US-380-1844 및 GS-US-380-1878 두 시험 모두에서 이 약은 치료군 대비 비열등하였다. 치료군 간 치료 결과는 하위군 전체에서 연령, 성별, 인종 및 지역별로 유사하였다.

GS-US-380-1844 시험에서 48주에 CD4+ 수의 베이스라인 대비 평균 변화는 이 약으로 전환한 환자의 경우 -31 cells/mm³였으며 아바카비르/ 돌루테그라비르/라미부딘 유지 환자의 경우 4 cells/mm³였다. GS-US-380-1878 시험에서 48주에 CD4+ 수의 베이스라인 대비 평균 변화는 이 약으로 전환한 환자의 경우 25 cells/mm³였으며 베이스라인 요법을 유지한 환자의 경우 0 cells/mm³였다.

HIV-1 및 HBV 동시 감염 환자

HIV-1와 HBV에 동시 감염된 환자의 수는 제한적이다. GS-US-380-1490 시험에서 베이스라인에 HIV-1/HBV 동시 감염되었고 무작위배정에 따라 이 약을 투여 받은 환자 8명 중 7명에서 48주 시점에 HBV가 억제되어 있었으며(HBV DNA < 29 IU/mL) HIV-1 RNA가 < 50 copies/mL였다. 한 환자는 48주 시점의 HBV DNA 데이터가 결손되었다.

GS-US-380-1878 시험에서 베이스라인에 HIV-1/HBV 동시 감염되었던 이 약 치료군 환자의 100%(8/8명)가 48주 시점에 HBV DNA < 29 IU/mL (결손 = 배제 분석) 및 HIV-1 RNA < 50 copies/mL를 유지하였다.

심전도에 미치는 영향

건강한 대상자 48명을 대상으로 한 QT/QTc 연구에서 권장 치료용량의 1.5 및 6배인 과치료 수준의 용량으로 빅테그라비르를 투여했을 때 QT/QTc 간격에 영향을 미치지 않았으며 PR 간격을 연장시키지 않았다.

건강한 대상자 48명을 대상으로 한 QT/QTc 연구에서 권장 치료용량의 5배인 과치료 수준의 용량 또는 치료 용량으로 테노포비르 알라페나미드를 투여했을 때 QT/QTc 간격에 영향을 미치지 않았으며 PR 간격을 연장시키지 않았다. QT 간격에 대한 엠트리시타빈의 영향은 알려져 있지 않다.

혈청 크레아티닌에 미치는 영향

빅테그라비르 75 mg (허가된 권장 용량의 1.5배)를 1일 1회 식사와 함께 14일간 복용한 건강한 성인 대상자에서 7일 및 14일째의 베이스라인 대비 혈청 크레아티닌 평균 변화는 위약 대비 0.1 mg/dL이었다. 빅테그라비르는 크레아티닌 청소율 추정치 또는 실질 사구체 여과율 (probe 약물인 이오헥솔의 청소율로 결정)에 유의한 영향을 주지 않는다.

17. 독성시험 정보

빅테그라비르는 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, 마우스 림포마 시험, 랫드 체내 소핵시험에서 돌연변이나 염색체 이상을 유발하지 않았다.

빅테그라비르는 6개월 rasH2 유전자이식 마우스 연구에서 수컷을 대상으로 최대 100 mg/kg/day의 용량, 암컷을 대상으로 300 mg/kg/day의 용량으로 투여 시 발암성을 보이지 않았으며, 이는 권장 사람 용량에서 사람에 대한 노출의 각각 약 15배(수컷) 및 23배(암컷)에 해당하는 노출이었다. 또한 2년간의 랫트 연구에서 사람에 대한 노출의 약 31배에 해당하는 용량인 300 mg/kg/day까지 투여 시 발암성을 보이지 않았다.

원숭이를 대상으로 진행된 빅테그라비르의 반복투여 독성을 통해 독성에 관한 일차 표적장기가 간임이 확인되었다. 권장 사람 용량에서 사람에 대한 노출의 약 16배에 해당하는 1000 mg/kg/day의 용량으로 투여한 39주간의 연구에서 간담관 독성이 있었으며 4주간의 회복기간 후 일부 회복되었다.

빅테그라비르를 이용한 동물 대상 생식독성 연구는 기형발생 또는 생식 기능에 미치는 영향의 근거를 보이지 않았다. 임신 중 빅테그라비르로 치료받은 어미 토끼 및 랫트 새끼에서 발달 평가변수에 미치는 독성학적으로 유의한 영향은 없었다.

안전성 약리학, 반복 투여 독성, 유전독성, 발암 가능성, 생식 및 발달 독성에 대한 기존 연구에 근거할 때 엠트리시타빈에 대한 비임상 데이터는 사람에 대해 특별한 위험을 나타내지 않았다. 엠트리시타빈은 마우스와 랫트에서 낮은 발암 가능성을 입증하였다.

랫트 및 개를 대상으로 한 테노포비르 알라페나미드의 비임상 연구 결과 뼈 및 신장이 독성의 일차 표적 기관인 것으로 드러났다. 뼈 독성에서는 랫트와 개에게 이 약을 투여한 후 예상되는 노출에 비해 최소 43배를 초과하는 테노포비르 노출에서 골밀도가 낮아지는 것으로 관찰되었다. 이 약 투여 후 예상되는 노출보다 각각 약 14배 및 43배 더 높은 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 노출에서 개 안구 내 미미한 조직구 침윤이 나타났다.

테노포비르 알라페나미드는 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, 마우스 림포마 시험, 랫드 체내 소핵시험에서 돌연변이나 염색체 이상을 유발하지 않았다.

랫트와 마우스에서 테노포비르 노출은 테노포비르 알라페나미드 투여 후 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 투여 시보다 낮기 때문에, 발암성 연구 및 랫트 출산 전 및 출산 후 연구는 테노포비르 디소프록실 푸마르산염만을 사용하여 수행되었다. 발암 가능성 그리고 생식 및 발달 독성에 대한 기존 연구에서 사람에 대한 특별한 위험은 나타나지 않았다. 랫트 및 토끼를 대상으로 한 생식 독성 연구 결과 교배, 수태능, 임신 또는 태아 매개변수에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러나, 출산 전 및 출산 후 독성 연구에서 테노포비르 디소프록실 푸마르산염은 모체 독성 용량 투여 시 생존력 지수와 새끼의 체중을 감소시켰다.

저장방법

기밀용기, 실온(1 - 30℃) 보관

포장 단위

30정

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

본 첨부문서의 최근 변경된 내용은 홈페이지(www.gilead.co.kr) 또는 식품의약품안전처 온라인 의약도서관(nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

[제조의뢰자] Gilead Sciences International Ltd, Cambridge, CB21 6GT, UK

[제조자]

Gilead Sciences Ireland UC, 아일랜드, IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

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

[판매자] ㈜유한양행

[문안작성년월일] 2019. 01. 31

제품의 사용기한은 외부포장에 표기

GILEAD