



7249

전문의약품

헤파로드정

	
---------------	--

[원료약품 및 그 분량] 1정 중
· **유효성분** : 테노포비르디스프록실(별규) 245.0 mg
· **첨가제** : 타르색소 : 식약처인정타르색소(청색·호)
· **첨가제** : 톨몰유래 : 우유당질의 우유에서 유래
· **기타 첨가제** : 경화비마자유, 미결정셀룰로오스, 이황산수소나트륨, 에틸셀룰로오스, 오파드라피라민색(20A105012), 전호화천분, 카르나우버산, 클로이드신산화규소, 크로스카르멜로스나트륨

[성상]
연한 파란색의 이온 모양의 필름코팅정

[효능·효과]
1. HIV-1 감염
성인 및 12세 이상의 소아에서 HIV-1감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스제와 병용투여한다. 이 약은 테노포비르 함유 복합제와 함께 복용하지 않는다.
2. 만성항간염
성인 및 12세 이상 소아의 만성항간염을 치료한다(만성항간염 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우, 사용상의 주의사항 중 일반적 주의를 고려할 것)

[용법·용량]
1. 성인 및 12세 이상의 소아(35kg 이상)
HIV-1 또는 만성항간염 치료를 위해 1일 1회 1정(테노포비르디스프록실로서 245mg) 복용한다. 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.
만성항간염의 치료에서의 최적의 치료기간은 알려지지 않았다.
35kg 미만의 소아 만성항간염 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
2. 신장에 환자
이 약을 중등도~중증의 신장애 환자에게 투약할 경우 약물 노출이 유의하게 증가했다. 따라서 기저 크레아티닌 청소율이 <50mL/min인 환자의 경우 표 1을 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 중등도 또는 중증의 신장애 환자에 대해 임상적으로 평가되지 않았기 때문에 이러한 환자의 경우 신장기능 및 치료에 대한 임상적 반응을 면밀히 모니터링해야 한다(경고참조).
중증 신장애 환자의 경우 복용 간격을 조절할 필요가 없고크레아티닌 청소율 50–80mL/min) 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산염 농도를 정기적으로 모니터링한다(경고참조).
표 1 크레아티닌 청소율에 따른 복용 간격 조절

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

a. 이성(제)제를 이용하여 계산한다.
b. 일반적으로 주일에 약 4시간 동안의 3회 혈액 투석으로 적절하게 모든 환자의 크레아티닌 청소율을 개선하는 것이 권장된다. 과거 아데포비르 제제를 복용하던 중 신장애를 겪었던 환자를 비롯한 신장애의 위험이 있는 환자의 경우에는 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산염 농도를 정기적으로 모니터링해야 한다.
크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 모든 환자에서는 테노포비르 복용 간격을 조절하고 신장 기능을 정기적으로 모니터링하는 것이 좋다. 이 복용 지침을 사용 하여 투약한 신장애 환자에 대해 안전성 및 유효성에 대한 데이터가 없으므로, 신장 독성의 잠재적 위험 대비 이 약 치료의 잠재적 이득을 평가해야 한다.
신장애가 있는 약물을 함께 투여하거나 최근에 투여한 경우에는 이 약을 투여하지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
1) 유산증/자궁증을 동반한 중증의 간대중증
이 약의 구성성분인 테노포비르를 포함한 뉴클레오사이드 유사체를 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용요법으로 사용한 경우에 위험적인 사례를 포함한 유산증 및 자궁증을 동반한 중증의 간대중증이 보고되었다. 이들 사례 대부분은 여성분은 임신에서 나타났다. 비만 및 장기간의 뉴클레오사이드 노출이 유발요소일 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 무탄핵 간색소변에 또는 미노노기전효소의 상승이 없이 나타나는 간대중 및 자궁증 포합을 의심할 만한 임상적 또는 실험학적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
2) 치료 중단 후 간염 악화
이 약을 포함한 항-HV 치료의 중단은 간염의 중증 급성 악화와 관련이 있을 수 있다. 이 약의 투약을 중단한 HIV 감염 환자는 수개월 이상 임상적 또는 실험학적 추적관사를 통해 면밀히 모니터링해야 한다. 적합할 경우 병행 간염치료를 다시 시작할 수 있다.
3) 신장애 발생 또는 악화
테노포비르는 원칙적으로 신장애에 배설된다. 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디스프록실의 푸미르산염을 복용한 환자에서 급성 신부전증이 및 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세포관 손상을 포함한 신장애)이 보고되었다.
치료를 시작하기 전 및 이후의 치료를 받는 동안 임상적으로 적절하게 모든 환자의 크레아티닌 청소율을 개선하는 것이 권장된다. 과거 아데포비르 제제를 복용하던 중 신장애를 겪었던 환자를 비롯한 신장애의 위험이 있는 환자의 경우에는 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산염 농도를 정기적으로 모니터링해야 한다.
크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 모든 환자에서는 테노포비르 복용 간격을 조절하고 신장 기능을 정기적으로 모니터링하는 것이 좋다. 이 복용 지침을 사용 하여 투약한 신장애 환자에 대해 안전성 및 유효성에 대한 데이터가 없으므로, 신장 독성의 잠재적 위험 대비 이 약 치료의 잠재적 이득을 평가해야 한다.
신장애가 있는 약물을 함께 투여하거나 최근에 투여한 경우에는 이 약을 투여하지 않는다.
4) 다른 약과의 병용투여
이 약은 테노포비르가 포함된 복합제(테노포비르/엠트리시타빈)의 복합제 또는 테노포비르/엠트리시타빈/에파비렌즈의 복합제 또는 테노포비르/엠트리시타빈/엘비테그라비르/코비시타트드) 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 HIV/감염환자에게 HIV-1 항체 검사를 권해야 한다. 또한 모든 HIV-1감염환자가 이후의 치료를 시작하기 전에 만성항간염 검사를 받는 것이 권장된다.
6) 골밀도 감소
골질의 병력을 가지고 있거나 골감소증의 위험이 있는 환자에서는 골밀도(BMD) 모니터링을 실시해야 한다. 비록 갈슘 및 비타민 D 보충제의 효과는 연구되지 않았지만 이러한 보충제는 모든 환자에게 도움이 될 수 있다. 골 이형성 이상증은 경우 진전열을 받아야 한다.
시험 903에서 144주간 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디스프록실의 푸미르산염으로 치료를 받은 HIV 감염 환자에게서 초기보다 BMD가 감소되는 현상이 요추 및 골반에서 나타났다. 144주차 환자의 요추 BMD 평균감소율은 ‘스타부딘+라미부딘+에파비렌즈’~10%±4.4) 투여군보다 ‘테노포비르+라미부딘+에파비렌즈’~22%±3.3) 투여군이 더 컸다. 골반에서 BMD의 변화는 두 치료 그룹에서 비슷하게 나타났다(‘테노포비르’ 그룹에서 ~28%±3.5 vs. ‘스타부딘 그룹에서’ ~24%±2.5). 두 그룹에서 BMD 감소는 대부분 초기 24~48주 사이에 일어났으며 이러한 감소는 144주까지 유지되었다. 척추에서 BMD가 5% 이상 감소한 환자 또는 골반에서 BMD가 7% 이상 감소한 환자는 테노포비르 그룹에서 28%, 스타부딘 그룹에서 27%였다. 임상적으로 관련된 골절상기각 및 발가락 재외이 테노포비르 그룹에서는 48%, 스타부딘 그룹에서는 69%에서 보고되었다. 또한 스타부딘 그룹에 비해 테노포비르 그룹에서 뼈를 골 교체를 암시하는 골 대사의 생화학 표지항상 골 특이성 알칼리 포스파티아제(bone specific alkaline phosphates), 혈청 오스테오칼신, 혈청 C-테로펩타이드 및 노중 N-테로펩타이드)가 유의하게 증가했다. 혈청 부갑상선 호르몬 농도는 및 125 비타민 D 농도 역시 테노포비르 그룹에서 더 높았다. 골 특이성 알칼리 포스파타아제를 제외하고 이러한 변화는 정상 범위 안에 들었다.
테노포비르의 사용과 관련하여, 골질을 유양할 수 있고 근위 신장 세포관증과 관련된 골연성증 사례가 보고되었다.
12세 이상 18세 미만의 소아 HIV 환자에 대한 임상시험(시험 32). N=87에서 48주 후 BMD 증가율은 위약 치료 그룹에 비해 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디스프록실의 푸미르산염 치료 그룹이 높았다. 48주 후 척추 BMD가 유의한4% 초과) 감소를 보인 환자는 테노포비르 치료 그룹에서 6명, 위약 치료 그룹에서 1명)이었다. 96주 후 테노포비르 치료를 받은 28명의 환자에서 BMD Z-score0) 가지지 대비 변화율은 척추 ~0.34), 전신 ~0.4589)이었다. 뼈의 생장신장에는 영향이 없는 것으로 나타났다. 골 교체에 대한 효과는 성인에서와 마찬가지로 테노포비르 치료를 받은 소아 환자에서 증가하는 것으로 나타났다.
12세 이상 18세 미만 소아 HIV 환자에 대한 임상시험(시험 15, N=106)에서 72주 간의 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디스프록실의 푸미르산염 및 위약 치료 후 두 군 모두 청소년7)에 예상되는 대로 척추 BMD는 증가하였다. 72주 후 척추 및 전신 BMD의 가지지 대비 증가율은 테노포비르 치료 환자4% 및 3%)가 위약 치료 환자4% 및 4%)에 비해 낮았다. 72주 후 척추 BMD가 유의한4% 초과) 감소를 보인 환자는 테노포비르 그룹에서 3명, 위약 그룹에서 2명)이었다. 가지지 평균 BMD Z-score는 테노포비르 병정 환자의 경우 척추 ~0.43, 전신 ~0.20), 위약 병정 환자의 경우 척추 ~0.28, 전신 ~0.269)이고, 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 +0.069)였다. HIV 증소에서 나타난 것과 같이 뼈의 생장신장은 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.
테노포비르와 연관된 BMD 및 생화학적 표지의 변화가 장기적인 골 건강 및 향후 골절 위험에 미치는 영향은 알려지지 않았다.
7) 자해 재발포
중심 미만증, 폭력 자해, 화상(버블포 축), 알코올 중독, 연인 소모증, 위장 화상 및 무상원을 포함한 HIV 감염 환자의 재자해 재발포/충격이 항레트로바이러스 병용치료를 받는 환자에게서 관찰되었다. 이러한 현상의 기전 및 장기적 결과는 현재 알려지지 않았다. 이와 관계 있는 입증되지 않았다.
8) 면역 재구성 증후군
이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디스프록실의 푸미르산염을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기 단계에서 면역계가 반응하여 비특이적 지로를 받은 중증 또는 전신성 기회감염(조류형 결핵) 감염, 거대세포바이러스, 주세포바이러스 폐렴, 또는 결핵 등에 대한 염증으로 발전할 수 있으며, 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있다.
또한 면역 재구성이 진행되는 동안 자가면역질환(글레이스병, 다발성근염, 갈림베르츠폴증 등)이 보고되었다. 그러나, 발병 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있다.
9) 초기 바이러스학적 부전
HIV 감염 환자의 임상 시험에서 세 가지 뉴클레오사이드 역전자효소 억제제(NRTI)만 포함되어 있는 특정 요법이 일반적으로 두 가지 NRTI와 비뉴클레오사이드 역전자효소 억제제 또는 HIV-1 단백질 분해효소 억제제가 포함된 삼중 약을 요법보다 효과가 없다는 것이 증명되었다. 특히, 초기 바이러스학적 부전 및 높은 자해성 지환율이 보고되었다. 따라서 삼중 뉴클레오사이드 요법을 수행할 경우 주의해야 한다. 삼중 뉴클레오사이드 요법을 사용하여 치료를 받는 환자는 주의 깊게 모니터링해야 하며 자해 방법의 수정을 고려해야 한다.

2. 다음 환자에는 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 deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에는 투여하면 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
이황산수소나트륨이 함유되어 있으므로 이황산 이온(황화물)과 같은 알레르기 반응을 일으킬 수 있으며, 일부 갑상선 환자에서는 생명을 위협할 정도 또는 이보다 약한 천식발작을 일으킬 수 있다. 일반 사람에서의 이황산간수성에 대한 총알칼리온 인도는 알려지지 않았으나 낮은 것으로 보이며 이황산간수소성은 비천식환자보다 천식환자에서 빈번한 것으로 나타났다.

4. 이상반응
1) 임상시험에서의 이상반응
임상시험은 광범위하고 다양한 조건에서 시행되었다. 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(테노포비르디스프록실푸미르산염)
12,000 이상의 환자가 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디스프록실의 푸미르산염 단독 또는 기타 항레트로바이러스 약제들과 병용하여 임상시험과 확립임상시험(expend access studies)에서 최소 28일부터 25주까지 치료를 받았다. 총 154명의 환자가 임상시험에서 1일 1회 테노포비르디스프록실푸미르산염 300mg을 투여 받았으며 11,000명 이상의 환자가 확대임상시험에서 테노포비르디스프록실푸미르산염을 투여 받았다.
세 가지 대규모 다중 임상시험에서 발진, 설사, 두통, 통종, 우울증, 무력증 및 구역질/가장 흔한 이상반응(발병률 10% 이상, 등급 2~4)으로 확인되었다.
가. 치료 경험에 없는 HIV 감염 환자
시험 903~치료 관련 이상반응 : 144주 동안 테노포비르(N=239) 또는 스타부딘(N=301)을 라미부딘 및 에파비렌즈와 병용하여 치료받은 600명의 치료 경험이 없는 환자에서 나타난 가장 흔한 이상반응은 경증-중등도의 위장장애 및 한7)종이었다.
경증의 이상반응(등급 1)은 두 치료제에서 비슷하게 발생했으며 한7)종, 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))

	테노포비르디스프록실푸미르산염+라미부딘+에파비렌즈 N=239	스타부딘+라미부딘+에파비렌즈 N=301
전신		
두통	14%	17%
통종	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		
지방(이)영양증 ^{a)}	1%	8%
근골격		
관절통	5%	7%
근육통	3%	5%
신장계		
우울증	11%	10%
불면증	5%	8%
헌기증	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. 지방(이)영양증은 프로토콜에서 정의된 증후군이 아니라 시험자가 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.
시험 934~치료와 관련된 이상반응 : 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 51명의 환자가 에파비렌즈와 테노포비르 + 엠트리시타빈의 병용요법(N=257) 또는 에파비렌즈와 지도부딘/라미부딘 복합제의 병용요법(N=254)로 치료받았다. 이 시험에서 관찰된 이상반응은 치료 경험이 있거나 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 이전 시험과 일반적으로 일치(표 3).
표 3. 시험 934(0~144주에서 5% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응(등급 2~4))

	테노포비르디스프록실푸미르산염+엠트리시타빈+에파비렌즈 ^{a)} N=257	지도부딘/라미부딘+에파비렌즈 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 ^{d)}	7%	9%

a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 한다.
b. 96주~144주의 시험에서 환자는 에파비렌즈 + 테노포비르디스프록실푸미르산염+ 엠트리시타빈 대신 에파비렌즈 + 테노포비르디스프록실푸미르산염/엠트리시타빈 복합제를 투여받았다.
c. 발진 반응에는 발진, 발달성 발진, 전신성 발진, 반점성 발진, 반구진성 발진, 소양증 발진 및 수포성 발진이 포함된다.
나. 치료 경험에 없는 HIV 감염 환자
치료와 관련된 이상반응 : 치료 경험이 없는 환자에서 나타난 이상반응은 구역, 구토 및 부비관염과 같은 경증-중등도의 위장 이상반응 등 치료 경험이 없는 환자에서 나타난 이상반응과 일반적으로 일치했다. 1% 미만의 환자가 위장관계 이상반응으로 임상 시험을 중단했다(시험 907).
시험 907의 치료 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))

	테노포비르디스프록실푸미르산염	위약	테노포비르디스프록실푸미르산염	테노포비르디스프록실푸미르산염/위약에서 테노포비르디스프록실푸미르산염으로 교체
	(N=368) (0~24주)		(N=182) (0~24주)	(N=368) (0~48주) (N=170) (24~48주)
전신				
무력증	7%	6%	11%	1%
통종	7%	7%	12%	4%
두통	5%	5%	8%	2%
복통	7%	3%	7%	6%
오통	3%	3%	4%	2%
호흡증	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%
말초신경병증	3%	3%	5%	2%
어지러움	1%	3%	3%	1%
피부 및 사지				
발진반응 ^{a)}	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.
12세 이상 소아 HIV-1 감염 환자에 대한 임상시험(테노포비르디스프록실푸미르산염)
87명의 HIV-1 감염 소아 환자에 대해 다른 항레트로바이러스제와 병용하여 48주간 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디스프록실의 푸미르산염(N=46) 또는 위약(N=42) 치료를 받은 임상시험(시험 32) 결과를 근거로 이상반응 평가가 이루어졌다. 테노포비르 치료를 받은 소아 환자에서의 이상반응은 성인에 대한 임상시험에서와 일치되게 나타났다.
12세 이상 소아 환자에서 배제된 영향은 성인에 대한 임상시험에서의 일일도가 나타났다.

성인 만성항간염 환자에 대한 임상시험(테노포비르디스프록실푸미르산염)
치료와 관련된 이상반응 : 만성항간염 환자에 대한 다중 임상시험(0102 및 0103에서 48주간의 이중 맹검 기간 동안 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디스프록실의 푸미르산염 치료를 받은 대상자가 더 많이 구역을 경험했다(테노포비르디스프록실푸미르산염 9% vs 아데포비르 디피복실 제제 2%), 테노포비르 치료를 받은 환자 중 5% 이상이 보고한 기타 치료 관련 이상반응으로는 복통, 설사, 두통, 한7)종, 피로, 코인두염, 오통, 피부 발진이 포함된다.
이 시험에서 최대 240주 동안 테노포비르로 지속적인 치료를 받은 환자에서서 내역성 프로파일(이상반응의 특성 또는 심각도)에서의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
나. 만성항간염 및 비대상성 간 질환을 앓고 있는 성인 대상자에 대한 임상시험
소규모의 무작위 이중 맹검, 혈청 다중 시험(0108에서 0+8와 비대상성 간 질환을 앓고 있는 환자를 최대 48주 동안 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디스프록실의 푸미르산염 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%), 한7)종(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 크레아티닌 0.5 mg/dL 증가(되있었다)또한 명은 48주 동안 혈청 인산이 2mg/dL 미만으로 되었다. 이러한 환자 중 3명(7%)에 Child-Pugh 지수가 1 이상이고, MELD 지수가 14(있었음)은 신장 손상이 악화되었다. 이 약과 비대상성 간 질환이 모두 신장 기능에 영향을 줄 수 있으므로, 이 모집단에서 이 약의 신장 손상과 미친 영향이 어느 정도인지 알려47)는 어렵다. 45명의 대상자 중 한 명은 48주의 시험 기간 중 치료 시 기간 발작을 겪었다.

12세 이상 소아 만성항간염 환자에 대한 임상시험(테노포비르디스프록실푸미르산염)
106명의 만성항간염 소아(12세 이상 18세 미만)를 대상으로 72주간 테노포비르(N=52) 또는 위약(N=54) 치료를 진행한 무작위배정 임상시험(시험 GS-US-17-1015에서) 이상반응 평가가 이루어졌다. 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디스프록실의 푸미르산염 치료를 받은 소아 환자에서의 이상반응은 성인에 대한 임상 시험에서와 일치되게 나타났다. 골밀도 평균 증가율은 테노포비르 치료군이 위약 치료군에 비해 낮았다.
2) 사면 호 조사
이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디스프록실의 푸미르산염이 승인된 후 사용되는 동안 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 사면 호 이상반응은 불명확한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 항상 확실하게 발생율을 예측하거나 약물 투여에 대한 인과 관계를 입증하지 않는다.
· 일반적 장애 : 알레르기 반응(알러진부종 포함) · 대사 및 영양 장애 : 유산증, 저칼슘증, 저인산혈증 · 호흡계 흥분 및 중격 장애 : 호흡곤란 · 위장 장애 : 화상염, 이질(아지제 증가, 복통 · 간대신 장애 : 간지혈증 · خون 간 효소 증가(가장 일반적으로 AST 및 ALT 증가 GT) · 피부 및 피하 조직 장애 : 발진 · 근골격계 및 결합 조직 장애 : 혈모근 증해증, 골연화증(골통으로 나타나), 골절을 유발할 수 있음, 근육 약화, 근긴장 · 신장 및 비뇨기 장애 : 급성 신부전, 신부전, 급성 세포관 괴사, 판코니 증후군, 근위 세포관증, 간질성 신장염(급성인 경우 포함), 신장성 요붕증, 신부전, 크레아티닌 증가, 단백뇨, 다뇨증 · 일반 장애 및 투약 부위 병태 : 무력증 · 사기 나열된 이상반응에서 원문근 증해증, 골연화증, 저칼슘증, 근육 약화, 근질환, 저인산혈증은 근위 신장 세포관증의 결과로 발생할 수 있다.

※ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 제산사를 위하여 매년 동안 746명의 만성 8명 기간 대장염을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.6%(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%(2/746명, 50건)	인과관계를 배제할 수 있는 중대한 약물이상반응 0.40%(3/746명, 42건)
위장관 장애		소화불량(0.13%(1/746명), 12건), 변비(0.13%(1/746명), 12건), 위식도역류병(0.13%(1/746명), 12건, 구토(0.13%(1/746명), 12건, 복수(0.13%(1/746명), 12건, 복부팽만(0.13%(1/746명), 12건)	–
감염 및 침습		오로감염(0.27%(2/746명), 22건, 위장염(0.13%(1/746명), 12건, 대상포진(0.13%(1/746명), 12건, 패혈(0.13%(1/746명), 12건, 패혈쇼크(0.13%(1/746명), 12건)	패혈(0.13%(1/746명), 12건)
전신장애 및 투여 부위 상태		무력증(0.13%(1/746명), 12건, 상태악화(0.13%(1/746명), 12건)	–
조사		ALT증가(0.40%(3/746명), 32건, AST증가(0.40%(3/746명), 32건)	ALT증가(0.13%(1/746명), 12건, AST증가(0.13%(1/746명), 12건)
신생물 양성, 악성 및 상해병 (남중 및 여성 포함)		간세포암종(0.94%(7/746명), 72건, 전이성뇌종양(0.13%(1/746명), 12건)	–
근골격계 및 결합 조직 장애		골다공증(0.27%(2/746명), 22건, 관절통(0.13%(1/746명), 12건, 연골괴절증(0.13%(1/746명), 12건, 척추통(0.13%(1/746명), 12건)	골다공증(0.13%(1/746명), 12건)
신경계 장애		감각저해(0.13%(1/746명), 12건, 뇌경색(0.13%(1/746명), 12건, 당뇨신경병증(0.13%(1/746명), 12건, 대사이성뇌증(0.13%(1/746명), 12건, 강련(0.13%(1/746명), 22건)	–
간담도 장애		담석증(0.13%(1/746명), 12건, 간경변(0.13%(1/746명), 12건, 알코올성경화(0.13%(1/746명), 12건, 간실조(0.13%(1/746명), 12건, 간성유핵(0.13%(1/746명), 12건)	–
손상, 중독 및 시술상 합병증		손골절(0.13%(1/746명), 12건)	–
혈액 및 림프계 장애		발열성호중구감소증(0.13%(1/746명), 12건, 백혈구감소증(0.13%(1/746명), 12건)	–
혈관 장애		심부정맥혈전증(0.13%(1/746명), 12건)	–
시각 장애		각막변성(0.13%(1/746명), 12건)	–
면역계 장애		이식편대숙주질환(0.13%(1/746명), 12건)	–

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 (~10% 미만)	신생물 양성, 악성 및 상해병 (남중 및 여성 포함)	간세포암종(1.07%(8/746명), 82건)	–
위장관 장애		소화불량(0.94%(7/746명), 72건), 변비(0.40%(3/746명), 32건), 위궤양(0.40%(3/746명), 32건), 위식도역류병(0.40%(3/746명), 32건), 복부불편감(0.27%(2/746명), 32건, 복수(0.27%(2/746명), 22건), 만성위염(0.27%(2/746명), 22건), 명치불편(0.27%(2/746명), 22건), 흑색변(0.27%(2/746명), 22건, 복부팽만(0.13%(1/746명), 12건, 충치(0.13%(1/746명), 12건, 구강건조(0.13%(1/746명), 12건), 심이치장폐증(0.13%(1/746명), 22건, 치질(0.13%(1/746명), 12건), 장성피화증(0.13%(1/746명), 12건, 문맥고혈압성위염(0.13%(1/746명), 12건)	소화불량(0.13%(1/746명), 12건, 위식도역류병(0.13%(1/746명), 12건, 복부불편감(0.13%(1/746명), 12건, 만성위염(0.13%(1/746명), 12건, 명치불편(0.13%(1/746명), 12건, 만성위염(0.13%(1/746명), 12건, 명치불편(0.13%(1/746명), 12건, 구강건조(0.13%(1/746명), 12건)
감염 및 침습		상기도감염(0.40%(3/746명), 32건), 오로감염(0.40%(3/746명), 32건, 위장염(0.13%(1/746명), 12건, 헬리코박터감염(0.13%(1/746명), 12건, 대상포진(0.13%(1/746명), 12건, 국소감염(0.13%(1/746명), 12건, 치주염(0.13%(1/746명), 12건, 패혈(0.13%(1/746명), 12건, 치아치수염(0.13%(1/746명), 12건, 패혈쇼크(0.13%(1/746명), 12건)	패혈(0.13%(1/746명), 12건)
전신장애 및 투여 부위 상태		가슴불편감(0.13%(1/746명), 12건, 상태악화(0.13%(1/746명), 12건, 이상하게느낌(0.13%(1/746명), 12건, 더운느낌(0.13%(1/746명), 12건, 육아종반소(0.13%(1/746명), 12건)	이상하게느낌(0.13%(1/746명), 12건, 더운느낌(0.13%(1/746명), 12건)
조사		체중감소(0.27%(2/746명), 22건), 알파테아단백증(0.13%(1/746명), 12건), 혈액알칼리시스파타이제증가(0.13%(1/746명), 12건, 혈액클레아티닌증가(0.13%(1/746명), 12건, 호중구수증가(0.13%(1/746명), 12건, 소변량감소(0.13%(1/746명), 12건)	체중감소(0.13%(1/746명), 12건, 소변량감소(0.13%(1/746명), 12건)
신생물 양성, 악성 및 상해 병명 (남중 및 여성 포함)		전이성뇌종양(0.13%(1/746명), 12건, 간신생물(0.13%(1/746명), 12건, 피부유두종(0.13%(1/746명), 12건)	–
피부 및 피하조직 장애		탈모(0.13%(1/746명), 12건), 다형홍반(0.13%(1/746명), 12건), 망상열(0.13%(1/746명), 12건, 손발톱갑판(0.13%(1/746명), 12건, 두드러기(0.13%(1/746명), 12건)	탈모(0.13%(1/746명), 12건, 두드러기(0.13%(1/746명), 12건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	근골격계 및 결합 조직 장애	골다공증(0.27%(2/746명), 22건, 관절통(0.13%(1/746명), 12건, 근섬유통(0.13%(1/746명), 12건, 염구리통증(0.13%(1/746명), 12건, 추간관탈출증(0.13%(1/746명), 12건, 근육통(0.13%(1/746명), 12건, 골관절염(0.13%(1/746명), 12건, 팔다리통증(0.13%(1/746명), 12건, 발바식수지(0.13%(1/746명), 12건)	골다공증(0.13%(1/746명), 12건)
신경계 장애		감각저해(0.27%(2/746명), 22건, 뇌경색(0.13%(1/746명), 12건, 치매(0.13%(1/746명), 12건, 당뇨신경병증(0.13%(1/746명), 12건, 대사이성뇌(0.13%(1/746명), 12건, 착란(0.13%(1/746명), 12건, 강련(0.13%(1/746명), 2 건)	–
간담도 장애		담석증(0.27%(2/746명), 22건, 담낭질환(0.27%(2/746명), 22건, 간경변(0.27%(2/746명), 22건, 담낭염(0.13%(1/746명), 12건, 알코올성경화(0.13%(1/746명), 12건, 간실조(0.13%(1/746명), 12건, 간성유핵(0.13%(1/746명), 12건)	담석증(0.13%(1/746명), 12건, 담낭질환(0.13%(1/746명), 12건)
손상, 중독 및 시술상 합병증		악성종양백질(0.13%(1/746명), 12건, 이물질(0.13%(1/746명), 12건, 손골절(0.13%(1/746명), 12건, 상완골골절(0.13%(1/746명), 12건, 인대염좌(0.13%(1/746명), 12건)	–
정신 장애		수면장애(0.13%(1/746명), 12건)	수면장애(0.13%(1/746명), 12건)
신장 및 비뇨기 장애		방광기능이상(0.13%(1/746명), 12건, 요로결석(0.13%(1/746명), 12건, 배뇨관련(0.13%(1/746명), 12건, 신장증(0.13%(1/746명), 12건, 요관결석증(0.13%(1/746명), 12건)	–
혈액 및 림프계 장애		빈혈(0.13%(1/746명), 12건, 발열성호중구감소증(0.13%(1/746명), 12건, 백혈구감소증(0.13%(1/746명), 22건, 비정비대(0.13%(1/746명), 12건, 혈소판감소증(0.13%(1/746명), 12건)	혈소판감소증(0.13%(1/746명), 12건)
대사 및 영양 장애		식욕감소(0.27%(2/746명), 32건, 식사장애(0.27%(2/746명), 22건)	식욕감소(0.13%(1/746명), 22건)
호흡기, 흉부 및 종격 장애		기침(0.27%(2/746명), 22건, 비염(0.13%(1/746명), 12건, 상기도기침증후군(0.13%(1/746명), 12건)	–
혈관 장애		고혈압(0.40%(3/746명), 32건, 심부정맥혈전증(0.13%(1/746명), 12건)	–
시각 장애		결막출혈(0.13%(1/746명), 12건, 각막변성(0.13%(1/746명), 12건, 안구운동장애(0.13%(1/746명), 12건, 안구충혈(0.13%(1/746명), 12건)	결막출혈(0.13%(1/746명), 12건, 안구충혈(0.13%(1/746명), 12건)
면역계 장애		이식편대숙주질환(0.13%(1/746명), 1 건)	–
생식계 및 유방 장애		양성전립선비대증(0.13%(1/746명), 1 건)	–

5. 일반적 주의

만성 8명 기간염의 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우 다음과 같은 사항을 고려해야 한다.

- 성인 만성8명기간염 적응증은 뉴클레오사이드 치료 경험에 없는 환자과 라미부딘 치료경험이 있는 환자로부터 얻은 데이터를 바탕으로 한다. 대상환자는 대상성 간질환을 알고 있고 HBeAg+ 및 HBeAg-인 만성8명기간염 상태였다.
- 이 약은 만성8명 기간염과 비대성성 간질환을 알고 있는 제한된 수의 환자에서 평가되었다.
- 시험 개시 시 아테보리드 관련 치환이 된 환자의 수가 적어 해당 환자에 있어서 만성 8명 기간 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 면밀하게 모니터링해야 한다. 디다노신 관련 이상 반응이 발생한 환자는 디다노신 투약을 중단해야 한다.

이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염 병용투여시 디다노신의 Cmax 및 AUC가 크게 증가했다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 디다노신 농도가 증가되면 해당염 및 신경병증을 포함한 디다노신 관련 이상반응의 발생 확률이 높아진다. 매일 디다노신 400mg과 함께 테노포비르디소프록실푸마르산염테노포비르 DF를 복용한 환자에게서 C04+ 세포 수가 억제되는 것이 관찰되었다.

체중이 60kg을 초과하는 환자에 테노포비르와 병용투여시 디다노신 용량은 1일 1회 150mg으로 줄여야 한다. 체중이 60kg 미만인 환자에 이 약과 병용 시에는 디다노신 용량은 1일 1회 200mg으로 줄여야 한다. 병용투여시 테노포비르 및 디다노신 정용량당정은 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 이상 반응을 모니터링해야 한다. 테노포비르 관련 이상반응이 발생한 환자는 테노포비르 투약을 중단해야 한다.

이 약은 아타자나비르의 AUC 및 Cmin을 감소시킨다. 테노포비르와 병용투여시 아타자나비르 300mg은 리토나비르 100mg과 함께 투여할 것을 권장한다. 리토나비르 없이 아타자나비르는 테노포비르와 함께 투여하지 않는다.

3) 로파나비르/리토나비르

로파나비르/리토나비르는 테노포비르 농도를 높이는 것으로 나타났다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 로파나비르/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 화학적으로 신장에 배설되기 때문에 신장 기능을 감소시키거나 능동적 세뇨관 분비에 대해 경쟁하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 테노포비르의 혈청 농도를 증가시키거나 신장에서 재흡수는 다른 약물의 농도를 높일 수 있다. 반드시 이에 한정되지는 않지만 몇 가지 예로는 시도프록시, 아사클로비르, 간시clo비르, 발라시클로비르 및 발간시클로비르 등이 있다. 신기능을 악화시키는 약들도 테노포비르의 혈청 농도를 높일 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

생식 시험은 체표면적 비교를 기초로 사람에게 복용량의 최대 14배에서 19배까지의 복용량으로 젓드 및 토끼에게 실시했으며, 테노포비르로 인한 생식 능력 장애나 태아 손상에 대한 증거는 나타나지 않았다. 그러나 임신 여성에 대한 충분한 자료는 부족해 전 조사는 없다. 동물 생식 능력 시험을 통해 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것 은 아니기 때문에 이 약은 임신 상태에 확실히 필요한 경우에만 사용해야 한다.

2) 수유부

HV-1 감염된 산모는 유아에게 HV-1이 전염되는 것을 방지하기 위해 모유를 수유하지 않을 것을 권장한다. 젓드 시험에서 테노포비르가 우유에 분비되어 확인되었다. 신생아 1일 50mg의 HV-1 감염 산모로부터 얻은 우유 샘플에서 테노포비르가 사람의 우유으로 분비되는 것이 관찰되었다. 이러한 노출이 모유 수유를 받는 유아에 이 치는 영향은 알려지지 않았다. 수유중인 유아에게 HV-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 반응하는지 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 유념해야 한다.

10. 신장애환자에 대한 투여

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

11. 임상경사에서의 영향(테노포비르디소프록실푸마르산염)

시험 903 : 공복상태 중 콜레스테롤 및 트리글리세리드 증가가 테노포비르 그룹(10% 및 1%에 비해 스타부딘 그룹40% 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 5에 나와 있다.

표 5. 시험9030-144주에서 1% 이상 보고된 등급 3/4 실험실적 이상반응

	테노포비르디소프록실푸마르산염 +라미부딘+에피비렌즈 N=299	스타부딘+라미부딘+에피비렌즈 N=301
등급 3 이상인 모든 실험실적 이상반응	36%	42%
공복 상태 콜레스테롤 (≥40mg/dL 초과)	19%	40%
크레아틴인 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/mm ³ 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 9340-144주에서 1% 이상 발생이 보고된 유의한 실험실적 이상반응

	테노포비르디소프록실푸마르산염 ^a +엠티리시타빈+에피비렌즈 ^a N=257	지도부딘/라미부딘+에피비렌즈 N=254
등급 3 이상 실험실적 이상반응	30%	28%
공복 상태 콜레스테롤 (≥40mg/dL 초과)	22%	24%
크레아틴인 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%
코알당중 (≥50mg/dL 초과)	2%	1%
혈뇨 (75 RBC/HPF 초과)	3%	2%
당뇨 (3+ 이상)	<1%	1%
중성구 (750/mm ³ 미만)	3%	5%
공복 상태 트리글리세리드 (750mg/dL 초과)	4%	2%

a. 96주-144주의 시험에서 환자는 에피비렌즈+ 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 + 엠티리시타빈 대신 에피비렌즈 + 테노포비르 디소프록실 푸마르산염/엠티리시타빈 복합제 치료를 받았다.

시험 907: 이 시험에서 관찰된 실험실적 이상반응은 이 약과 활성성분이 동일한 테노포비르디소프록실의 푸마르산염정 위약 치료 그룹에서 비슷한 빈도로 발생했다. 등급 3과 4 실험실적 이상반응의 요약 내용은 표 7에 나와 있다.

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

	테노포비르디소프록실 푸마르산염 (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%
크레아틴인 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 (≥50U/L 초과)	2%	4%	3%	3%
중성구 (750/mm ³ 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 환자에게서 나타난 이상반응과 유사했다.

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

	테노포비르디소프록실푸마르산염 (N=426)	아테보비어 (N=215)
임의의 등급 3 이상 실험실적 결과의 이상	19%	13%
크레아틴인 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 발작관련 증상이 있거나 없어도, 혈청 ALT가 기준치의 2배 초과이고 정상 상한치의 10배 초과인 것으로 정의되며, 전반적인 발현율은 이 약2.8%와 아테보비르2%인데 유사했다. ALT 발작은 일반적으로 치료 후 첫 4- 8주 내에 나타났으며, HBV DNA 수준의 감소와 함께 발생했다. 대장부전의 징후를 보인 대상자는 없었다. 일 반적으로 ALT 발작은 시험약을 변경하지 않아도 4-8주 이내에 해결된다.

12. 과량투여시의 처치

치료 중 ALT 발작관련 증상이 있거나 없어도, 혈청 ALT가 기준치의 2배 초과이고 정상 상한치의 10배 초과인 것으로 정의되며, 전반적인 발현율은 이 약2.8%와 아테보비르2%인데 유사했다. ALT 발작은 일반적으로 치료 후 첫 4- 8주 내에 나타났으며, HBV DNA 수준의 감소와 함께 발생했다. 대장부전의 징후를 보인 대상자는 없었다. 일 반적으로 ALT 발작은 시험약을 변경하지 않아도 4-8주 이내에 해결된다.

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

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 의약품은 원래 용기에 갇혀서 다른 용기에 보관하는 것은 약품들 오용에 의한 사고발생이나 약품들 품질저하원 인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

14. 약역동동등성시험 정보^{a)}

시험약 테노-원정테노포비르디소프록실(주)보령과 대조약 비리어드정테노포비르디소프록실푸마르산염(갈리아드사이언스스코아에임)을 2x2 교차시험으로 각 1명씩 건 강한 성인에게 공복 시 인위 정구투여하여 48명의 혈중 테노포비르 농도를 측정한 결과, 비교평가항목치AUC_{0-∞}, C_{max}를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 비평가가 항목치에 대하여 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	비리어드정(테노포비르디소프록실푸마르산염) (갈리아드사이언스스코리아에임)	1920±461	260.6±81.6	1.00(0.33-2.67)	18.65±4.27
시험약	테노-원정(테노포비르디소프록실)(주)보령)	1861±579	247.7±75.3	0.84(0.33-3.00)	19.43±5.35
90% 신뢰구간 ^{a)} (기준: log 0.8-~log 1.25)		log 0.91(31-0.9985)	log 0.89(59-1.0231)	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2}: 평균값±표준편차; T_{max}: 중앙값[범위, n=46])

AUC: 투약시간까지 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
^{a)} 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

주:

제품명	헤파로드정	기타사양	35mm 35mm 26mm 35mm 7249 인국약품
자재	매뉴얼팩설명서		
개정번호	AG250124	수정사항	
규격 / 접지규격 (mm)	204×420 / 35×35	이전 히스토리 '지식참고' 참고 241104 CI, 개정번호(AG241030), 작성일자(2024년 10월 30일) 변경 / 제조자 주소 변경 / 하단 CI, 주소 삭제 241106 봉해제 명칭 변경: 크로스카멜로오스나트룸 → 크로스카르멜로오스나트룸	
재질 / 코팅 / 후가공	캠퍼스지 50g / - / -		
컬러	K		
글자크기	6pt		
라벨/케이스	7pt 이상 제품명, 유효기한(사용기한), 유효성분 명칭 및 분량, 전문의약품 , 일반의약품 6pt 이상 이 외		
설명서	전문의약품 : 6pt 이상 / 일반의약품 : 7pt 이상 줄 간격 0.5pt 이상		