

베를리아®정

테노포비르알라페마이드시트르산염

25mg

【제품명】 베를리아정(테노포비르알라페마이드시트르산염)	
【원료약품 및 분량】 이 약 1정(약 208.02mg) 중 유효성분：테노포비르알라페마이드시트르산염(염류) (테노포비르 알라페마이드로서 25mg)	35.08mg
・첨가제： 마이크로셀락100, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이노란색(03B62323), 카르나우바향, 크로스 폴리본	
【성상】 노란색의 원형 필름코팅정	
【효능효과】 성인의 만성 B형 간염 치료	

【용법・용량】
1. 성인 권장 용량
1. 1일 1회 1정을 식사와 관계 없이 투여 합니다.
2. 신장에 환자 대상 용량 조절
경증, 중등증 또는 중증 신장에 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않습니다. 만성 혈액투석을 받는 환자 의 경우 투석 당일에는 투석 완료 후에 이 약을 복용해야 합니다. ['사용상의 주의 사항'의 '9. 신장에 환자에 대한 투여' 참조]
3. 간장에 환자 대상 용량 조절
간장에 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않습니다. ['사용상의 주의 사항'의 '3.이상반응' 및 '10. 간장에 환자에 대한 투여' 참조]

【사용상의 주의사항】
1. 경고 1) 치료 중단 후 B형 간염의 중증 급성 악화 이 약을 포함한 B형 간염 치료의 중단은 간염의 중증 급성 악화를 초래할 수 있습니다. 이 약의 치료를 중단 한 환자는 치료 중단 후 최소 수개월 간 임상 및 실험실적 추적을 통해 주의 깊게 모니터링 해야 합니다. 적 혈형 경우 B형 간염 치료를 다시 시작할 수 있습니다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자 1) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토제 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍 증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.
3. 이상반응 1) 임상시험에서의 이상반응 임상시험은 광범위하고 다양한 조건에서 시행되므로, 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수도 있습니다. 성인 만성 B형 간염 환자에서의 이상반응 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염의 안전성 평가는 성인 만성 B형 간염 환자 대상의 두 개의 무작위 배정, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험(108 및 110)의 대상자 1,298명으로부터 얻은 96주 통합 데이터를 기반으로 합니다. 총 866명의 대상자가 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염을 1일 1회 1정 투여 받았습니 다. 추가적인 안전성 평가는 108 및 110 시험에서 120주 동안 눈가림 치료를 지속한 대상자 및 96주부터 120주까지 공개 라벨 치료를 받은 대상자로부터의 통합 데이터를 기반으로 수행되었습니다.(테노포비르알 페마이드헤미푸마르산염(TAF)를 지속한 대상자 361명; 96주에 테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF)에서 TAF로 전환한 대상자 180명). 96주 분석에서, 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 투여군 중 10% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상반 응(모든 등급)은 두통이었습니다. 중등도와 무관하게 이상반응으로 인해 테노포비르알라페마이드헤미푸마 르산염 또는 테노포비르디소프록실푸마르산염 치료를 중단한 대상자의 비율은 각각 1.5% 및 0.9%였습니 다. 테노포비르디소프록실푸마르산염 치료군에서 5% 이상 발생 보고된 이상반응(모든 등급)의 빈도는 표 1에 요약되어 있습니다. 표 1 시험 108 및 110에서 만성 B형 간염 시험대상자 중 5% 이상에서 보고된 이상반응(모든 등급)(96 주 분석*)

	테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 (TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)
두통	12%	10%
복통*	9%	6%
기침	8%	8%
오토	6%	6%
피로	6%	5%
오심	6%	6%
관절통	5%	6%
설사	5%	5%
소화불량	5%	5%

a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 치료 후 발생한 모든 이상사례를 기반으로 합니다. b. 이중눈가림 단계 c. 상복부통, 허복부통 및 복부압통을 포함 108 및 110 시험에서 5% 미만의 대상자에서 발생한 추가적인 이상반응은 구토, 발진 및 위장자내공간잡 을 포함합니다. 120주 동안 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염의 눈가림 치료를 지속한 대상자에서의 테노포비르알라 페마이드헤미푸마르산염의 안전성 프로파일은 96주에서와 유사합니다. 120주 동안 공개 라벨 단계로 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염을 유지한 대상자에서의 테노포비르 알라페마이드헤미푸마르산염의 안전성 프로파일은 96주에 TDF에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 으으로 전환한 대상자에서와 유사합니다. 신장 실험실 검사 기저치점 크레아티닌 청소율 추정치 중간값이 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 및 TDF군 각각 106 및 105 mL/min인 성인 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 108 및 110 시험의 통합 분석에서, 96주 시점에 두 치료군 모두에서 평균 혈청크레아티닌이 0.1 mg/dL 미만 증가하였고 혈청 인 중간값이 0.1 mg/dL 감소 하였습니 다. 기저치점 대비 96주의 eGFR 증가한 변화는 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 치료군에서 -1.2 mL/min, TDF 치료군에서 -4.8 mL/min이었습니다. 108 및 110 시험에서 96주 이후에 이중눈가림 치료를 유지한 시험대상자에서, 기저치점 대비 120주의 신장 실험실 검사 수치 변화는 96주와 유사하였습니다. 108 및 110 시험의 공개 라벨 단계에서 96주부터 120주까 지 eGFR 변화 중간값은 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 유지군에서 -0.6 mL/min, 96주에 TDF에 서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염로 전환한 군에서 1.8 mL/min이었습니다. 테노포비르알라페마 이드헤미푸마르산염 유지군과 TDF에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염으로 전환한 군에서 120주 에서의 평균 혈청 크레아티닌 및 혈청 인 수치 중간값은 96주와 유사했습니다. 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 및 TDF 치료군 간의 이러한 신장 실험실 수치 변화의 장기적인 임 상적 유의성은 알려져 있지 않습니다. 골밀도에 미치는 영향 시험 108 및 110의 통합 분석에서 기저치점부터 96주까지 이중에너지X선측정수법(DXA)으로 골밀도(BMD)를 평가한 결과, 요추골 BMD 평균변화율은 TDF 사용 시 -2.6% 대비 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 사 용 시 -0.7%였으며, 고관절 BMD 평균변화율은 TDF 사용 시 -2.5% 대비 테노포비르알라페마이드헤미푸마 르산염 사용 시 -0.3%였습니다. 5% 이상의 요추골 BMD 감소는 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 치 료군의 11% 및 TDF 치료군의 25%가 경험하였습니다. 96주에 7% 이상의 대퇴골 경부 BMD 감소는 테노포 비르알라페마이드헤미푸마르산염 치료군의 5% 및 TDF 치료군의 13%가 경험하였습니다.

108 및 110 시험에서 96주 이후에 이중눈가림 치료를 유지한 시험대상자에서 120주에서의BMD 평균 변화율은 96주와 유사하였습니다. 공개 라벨 단계에서 96주부터 120주까지의 BMD 평균 변화율은 테노포비르알라 페마이드헤미푸마르산염 유지군에서 요추골 BMD 평균변화율은 0.6%, 고관절 BMD 평균변화율은 0%였으 며, TDF에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염으로 전환한 군에서 요추골 BMD 평균변화율은 1.7%, 고관절 BMD 평균변화율은 +0.6%로 나타났습니 다. 이러한 BMD변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려져 있지 않습니다. 실험실 결과 이상 시험 108 및 110에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염을 투여 받은 대상자의 2% 이상에서 발생한 실험실 결과 이상(3 - 4등급)은 표 2에 제시되어 있습니다. 표 2 시험 108 및 110에서 만성 B형 간염 시험대상자 중 2% 이상에서 보고된 실험실 결과 이상(3 - 4등급)(96주 분석*)	테노포비르알라페마이드헤미 푸마르산염(TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르 산염(TDF) (N=432)
실험실 매개변수 결과 이상 ^{a)}		
ALT(>5.0 x ULN)	8%	10%
LDL콜레스테롤(공복)>190mg/dL)	6%	1%
요양(≥3+)	5%	2%
AST(>5.0)	3%	5%
크레아티닌기나아제(≥10.0 x ULN)	3%	3%
혈청알라미아제(>2.0)	3%	3%

ALT= 정상 상한치

a. 이중 눈가림 단계

b. 빈도는 치료 시작 이후에 발생한 실험실 결과 이상을 기반으로 합니다.

눈가림 치료에서 ALT 상승(관련 증상을 동반하거나 동반하지 않은, 베이스라인 대비 2배 이상 및 베이스라인 이후 방문에서 2번 연속한 10 x ULN 이상)의 전반적인 발생률은 96주 동안 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 치료군(0.6%) 및 TDF군(0.9%)에서 비슷했습니다. 일반적으로 ALT 상승은 발리루빈 동반 상승과 관련이 없으며, 치료 시작 12주 이내에 발생하였으며, 재발 없이 해결되었습니다.

120주 분석에서, 공개 라벨 단계에 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염을 유지한 대상자에서의 실험실 수치 이상 빈도는 96주에 TDF에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서와 유사했습니다.

아미알제 및 리파제 상승 및 혈청빌

108 및 110 시험에서 96주에 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염으로 치료받은 8명의 대상자가 오심, 요통, 복부압통, 복통 및 복부팽만, 담석성 췌장염과 같은 증상을 동반한 3등급 또는 4등급 아미알제 상승을 경험하였습니다. 8명 중 2명의 대상자는 아미알제 및/또는 리파제 상승으로 인해 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염의 투여를 중단하였으며, 1명은 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 재투여 시 이상사례 재발을 경험하였습니다. TDF 투여군 중에는 증상을 동반하거나 치료를 중단한 사례가 없었습니다.

96주에서 120주 사이에 공개 라벨로 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염을 지속하던 대상자 1명에서 추가적으로 아미알제 상승 및 관련 증상이 나타났으며, TDF에서 전환한 대상자에서는 없었습니다.

혈청 지질

108 및 110 시험에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 및 TDF로 치료받은 대상자의 베이스라인 대비 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 트리글리세리드 및 총 콜레스테롤 대비 HDL 비율 변화는 표 3에 제시되어 있습니다.

표 3 지질 이상: 만성 HBV 감염 및 대대상 간질환 환자 대상 108 및 110 시험에서 지질 지표의 베이스라인 대비 평균 변화(96주 분석)

	테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염(TAF) (N=866)		테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)	
	베이스라인	96주	베이스라인	96주
	mg/dL	Change ^a	mg/dL	Change ^a
총콜레스테롤(공복)	188 [n=835]	-1 [n=742]	193 [n=423]	-25 [n=368]
HDL-콜레스테롤(공복)	60 [n=835]	-5 [n=740]	61 [n=423]	-12 [n=368]
LDL-콜레스테롤(공복)	116 [n=835]	+7 [n=741]	120 [n=423]	-10 [n=368]
트리글리세리드(공복)	102 [n=836]	+13 [n=743]	102 [n=423]	-7 [n=368]
총 콜레스테롤 대비 HDL 비율	3 [n=835]	0 [n=740]	3 [n=423]	0 [n=368]

테노포비르산 대비 변화는 베이스라인 및 96주 수치가 있는 대상자 내에서 베이스라인 대비 변화의 평균입니다. 공개 라벨 단계에서, 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염을 지속한 대상자에서의 120주의 지질 지표는 96주와 유사했습니다. TDF에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서 96주에서 120주 동안 총 콜레스테롤 평균 변화는 23 mg/dL, HDL-콜레스테롤은 5 mg/dL, LDL-콜레스테롤은 16 mg/dL, 트리글리세리드는 30 mg/dL 및 총 콜레스테롤 대비 HDL 비율은 0 mg/dL이었습니다.

바이러스학적으로 억제된 만성 B형 간염 성인 대상자에서의 이상반응

바이러스학적으로 억제된 성인에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염의 안전성은 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 시험(4018 시험)에서의 48주 데이터를 기반으로 합니다. 이 시험에서 베이스라인에 TDF를 복용하던 대상자는 무작위배정되어 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염으로 전환(N=243) 또는 TDF 치료 지속(N=245)하였습니다. 4018 시험에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 투여와 함께 관찰된 이상반응은 108 및 110 시험에서와 유사했습니다.

바이러스학적으로 억제된 성인 대상 4018 시험에서, 48주에 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 및 TDF 투여군에서의 신기능, BMD 및 지질 지표의 베이스라인 대비 변화는 108 및 110 시험에서 96주에 관찰된 변화와 유사했습니다.

이상반응 경험

여성의 이상반응이 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염의 시판후 사용에서 확인되었습니다. 이 시판응들은 확실치 않은 크기의 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생 빈도를 정확히 예측하거나 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 노출과의 관련성을 평가하는 것이 항상 가능하지는 않습니다.

피부 및 피하조직 질환

혈관병증, 두드러기

테노포비르산

HBV 및 HIV-1 동시감염 환자에서 HIV-1 내성 발생 위험

테노포비르산 발효의 위험 때문에 이 약 단독으로 HIV-1 감염 치료에 권장되지 않습니다. HBV와 HIV-1에 동시감염된 환자에 대한 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염의 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다. 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 치료를 시작하기 전 모든 HBV 감염 환자에서 HIV 항체 검사에 성공하여 이 약, 혈구 및 양성일 경우 HIV-1 동시감염 환자에서 권장되는 적절한 항레트로바이러스제 병용 요법이 사용되어야 합니다.

신장장애 발생 또는 악화

테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염의 구성성분인 테노포비르산 전구체의 독성시험 및 임상시험에서 급성 신독성증, 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장애가 보고되었습니다. 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염의 임상시험에서 판코니 증후군 또는 근위세뇨관병증이 보고된 빈 사례는 없었습니다.

신기능 장애가 있으며, 비스테로이드성 소염제를 포함한 신독성 있는 약물을 복용하는 환자가 테노포비르산 치료를 복용하는 경우에는 신장 관련 이상반응이 발생할 위험이 증가됩니다(‘사용상의 주의사항’의 ‘5. 약의 상호작용’ 참조).

테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 복용으로 인해 낮은 수준의 테노포비르에 만성 노출될 경우 신독성의 잠재적 위험을 배제할 수 없습니다.

테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 치료 시작 전이나 시작 직후에 적절한 임상 스케줄링에 따라 모든 환자에게 혈청 크레아티닌, 혈청 인, 크레아티닌 청소율 측정치, 요양 및 요단백이 평가되어야 합니다. 신 기능이 임상적으로 유의하게 감소하거나, 판코니 증후군, 근위세뇨관병증(proximal renal tubulopathy)의 증세가 보이는 경우에는 이 약의 투여를 중단합니다.

테노포비르산 또는 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염의 투여를 중단해야 합니다.

다른 약과의 병용투여

다음 중 하나라도 포함된 약과 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염의 병용투여는 권장되지 않습니다.

VMA-2MOI

a. 베이스라인 대비 변화는 베이스라인 및 96주 수치가 있는 대상자 내에서 베이스라인 대비 변화의 평균 입니다. 공개 라벨 단계에서, 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염을 지속한 대상자에서의 120주의 지질 지표 는 96주와 유사했습니다. TDF에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서 96주에 서 120주 동안 총 콜레스테롤 평균 변화는 23 mg/dL, HDL-콜레스테롤은 5 mg/dL, LDL-콜레스테롤은 16 mg/dL, 트리글리세리드는 30 mg/dL 및 총 콜레스테롤 대비 HDL 비율은 0 mg/dL이었습니다. 바이러스학적으로 억제된 만성 B형 간염 성인 대상자에서의 이상반응 바이러스학적으로 억제된 성인에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염의 안전성은 무작위배정, 이중눈 가림, 활성 대조 시험(4018 시험)에서의 48주 데이터를 기반으로 합니다. 이 시험에서 베이스라인에 TDF를 복용하던 대상자는 무작위배정되어 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염으로 전환(N=243) 또는 TDF 치 료를 지속(N=245)하였습니다. 4018 시험에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 투여와 함께 관찰된 이상반응은 108 및 110 시험에서와 유사했습니다. 바이러스학적으로 억제된 성인 대상 4018 시험에서, 48주에 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 및 TDF 투여군에서의 신기능, BMD 및 지질 지표의 베이스라인 대비 변화는 108 및 110 시험에서 96주에 관 찰된 변화와 유사했습니다.		테노포비르알라페마이드헤미푸마 르산염(TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염 (TDF) (N=432)	
베이스라인	96주	베이스라인	96주	
mg/dL	Change*	mg/dL	Change*	
총콜레스테롤(공복)	188 [n=835]	-1 [n=742]	193 [n=423]	-25 [n=368]
HDL-콜레스테롤(공복)	60 [n=835]	-5 [n=740]	61 [n=423]	-12 [n=368]
LDL-콜레스테롤(공복)	116 [n=835]	+7 [n=741]	120 [n=423]	-10 [n=368]
트리글리세리드(공복)	102 [n=836]	+13 [n=743]	102 [n=423]	-7 [n=368]
총 콜레스테롤 대비 HDL 비율	3 [n=835]	0 [n=740]	3 [n=423]	0 [n=368]

a. 베이스라인 대비 변화는 베이스라인 및 96주 수치가 있는 대상자 내에서 베이스라인 대비 변화의 평균 입니다. 공개 라벨 단계에서, 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염을 지속한 대상자에서의 120주의 지질 지표 는 96주와 유사했습니다. TDF에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서 96주에 서 120주 동안 총 콜레스테롤 평균 변화는 23 mg/dL, HDL-콜레스테롤은 5 mg/dL, LDL-콜레스테롤은 16 mg/dL, 트리글리세리드는 30 mg/dL 및 총 콜레스테롤 대비 HDL 비율은 0 mg/dL이었습니다. 바이러스학적으로 억제된 만성 B형 간염 성인 대상자에서의 이상반응 바이러스학적으로 억제된 성인에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염의 안전성은 무작위배정, 이중눈 가림, 활성 대조 시험(4018 시험)에서의 48주 데이터를 기반으로 합니다. 이 시험에서 베이스라인에 TDF를 복용하던 대상자는 무작위배정되어 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염으로 전환(N=243) 또는 TDF 치 료를 지속(N=245)하였습니다. 4018 시험에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 투여와 함께 관찰된 이상반응은 108 및 110 시험에서와 유사했습니다. 바이러스학적으로 억제된 성인 대상 4018 시험에서, 48주에 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 및 TDF 투여군에서의 신기능, BMD 및 지질 지표의 베이스라인 대비 변화는 108 및 110 시험에서 96주에 관 찰된 변화와 유사했습니다.		테노포비르알라페마이드헤미푸마 르산염(TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염 (TDF) (N=432)	
베이스라인	96주	베이스라인	96주	
mg/dL	Change*	mg/dL	Change*	
총콜레스테롤(공복)	188 [n=835]	-1 [n=742]	193 [n=423]	-25 [n=368]
HDL-콜레스테롤(공복)	60 [n=835]	-5 [n=740]	61 [n=423]	-12 [n=368]
LDL-콜레스테롤(공복)	116 [n=835]	+7 [n=741]	120 [n=423]	-10 [n=368]
트리글리세리드(공복)	102 [n=836]	+13 [n=743]	102 [n=423]	-7 [n=368]
총 콜레스테롤 대비 HDL 비율	3 [n=835]	0 [n=740]	3 [n=423]	0 [n=368]

-테노포비르 알라페마이드
-테노포비르 디소프록실 푸마르산염
-아데포비르 디피복실

내성

임상시험에서의 내성

96주까지 바이러스 DNA (HBV DNA 수치가 69 IU/mL 미만인 된 이후 2회 연속 발문 시 69 IU/mL [400 copies/mL] 이상인 경우 또는 HBV DNA가 최저치점 대비 1.0-log10 이상 증가한 경우)를 경험했거나, 96주 시점 또는 24주 시점이나 그 이후 초기 중단 시점에 HBV DNA가 69 IU/mL 이상인 대상자의 기저치점 및 치료 중 HBV 분리주를 찍어서 유전자형 내성 분석을 수행하였습니다. 108 및 110 시험에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염을 투여받은 초기 및 치료 경험이 있는 대상자에 대한 통합 분석에서, 일부 HBV 분리주에서 치료 이후 아미노산 치환이 HBV 역전사효소 도메인에서 다형성 형태로 관찰되었으나, 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염에 대한 내성과 관련이 있는 아미노산 치환은 확인되지 않았습니다(유전자형 및 표현형 분석).

4018 시험에서 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염을 투여받은 바이러스학적으로 억제된 대상자의 경우, 테노포비르알라페마이드헤미푸마르산염 48주 치료 기간 동안 내성 분석 대상에 해당하는 대상자는 없었습니다.

교차 내성

테노포비르알라페마이드의 항바이러스 활성은 HepG2 세포를 이용한 일시적 주입법(Transient transfection assay)으로 뉴클레오시드 역전사효소 억제제 관련 치환을 포함하고 있는 분리주 패널과 비교해 평가하였습니다. 라미부딘 내성 관련 rtM204V/I (± rtL180M ± rtV173L) 치환 및 엔테카비르 내성 관련 rtL180M 및 rtM204V 발현과 함께 나타난 rtL184G, rtS202G 또는 rtM250V 치환은 2배 이내의 테노포비르알라페마이드에 대한 감수성 감소를 보였습니다(분석간 변동성 이내). 아데포비르 내성 관련 rtA181T, rtA181V 또는 rtN236T 단일 치환 발현 HBV 분리주 또한 2배 이내의 EC50 변화를 보였으나, rtA181V + rtN236T 이중 치환 발현 HBV 분리주는 테노포비르알라페마이드에 대해 감수성이 감소한 것으로 나타났습니다(3.7배). 이러한 치환의 임상적인 관련성은 알려져 있지 않습니다.

물 상호작용

이 약에 영향을 줄 수 있는 약물들

이 약은 P-당단백질(P-gp) 및 BCRP의 기질에 해당됩니다. P-gp 및 BCRP 활성에 강력한 영향을 미치는 약물들은 테노포비르 알라페마이드 흡수를 변화 줄 수 있습니다(표 4 참조). P-gp 활성을 유도하는 약물은 테노포비르 알라페마이드 흡수를 감소시킬 것으로 예상되며, 그 결과 테노포비르 알라페마이드의 혈장 농도가 감소되고 이 약의 치료 효과가 손실될 수 있습니다. P-gp 및 BCRP를 억제하는 다른 약물과 이 약을 병용투여할 때 테노포비르 알라페마이드의 흡수 및 혈장 농도가 높아질 수 있습니다.

신기능에 영향을 주는 약물

테노포비르는 시구제 여과 및 능동적 세뇨관 분비에 의해 주로 신장을 통해 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적 세뇨관 분비에 대해 경정하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 테노포비르 및 다른 신장으로 배설되는 약물의 농도를 증가시킬 수 있으며, 이는 이상반응 발생 위험을 증가시킬 수 있습니다. 반드시 이에 한정되지는 않지만 능동적 세뇨관 분비로 배설되는 몇 가지 예시 약물로는 아시클로비르, 시도포비르, 간시클로비르, 발라시클로비르 및 발간시클로비르, 아미노글리코사이드(예: 겐타마이신) 및 고용량 또는 반복 투여된 NSAIDs가 있습니다['사용상의 주의사항'의 '4. 일반적 주의' 참조].

확립된 또는 기타 잠재적으로 유익한 상호작용

확립되거나 잠재적으로 임상적 유용성이 있는 약물 상호작용의 목록이 표 4에 제시되어 있습니다. 기술된 약물 상호작용은 테노포비르 알라페마이드로 수행된 연구를 기반으로 하거나 이 약 사용 시 발생할 수 있고/대상되는 약물 상호작용입니다. 잠재적으로 유익한 상호작용이 포함되어 있지만 모든 경우를 포함하는 것은 아닙니다.

표 4. 확립된 또는 기타 잠재적으로 유익한 약물 상호작용*

병용약을 분류: 약물명	농도예의 영향 ^{a)}	임상적 설명
항정균제: 카바마제핀* 옥스카바제핀* 페노바리비랄* 페니토인*	↓테노포비르 알라페마이드	카바마제핀 병용투여 시, 테노포비르 알라페마이드 용량을 1일 2정으로 증량해야 합니다. 이약과 옥스카바제핀, 페노 바리비랄 또는 페니토인의 병용투여는 권장되지 않습니다.
항혈액제: 리파부틴* 리파판* 리파렌틴*	↓테노포비르 알라페마이드	이 약과 리파부틴, 리파판 또는 리파렌틴의 병용투여는 권 장되지 않습니다.
천연물식약품*: 세인트존스워트* (Hypericum perforatum)	↓테노포비르 알라페마이드	이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 권장되지 않습니다.

a. 이 표에 기재된 것이 모든 상호작용은 아님 b. ↑= 증가, ↓= 감소 c. 약물 상호작용 연구가 실시되었음을 나타냄 * P-gp 유도제 4) 이 약의 임상적으로 유익한 상호작용이 없는 약물 이 약에 대해 수행된 약물 상호작용 연구를 근거로 했을 때, 에티날레스트라디올, 이트라코나졸, 케토코 나졸, 레티나트비르/소포스부비르, 미다졸람, 노르게스티메이트, 세르토랄린, 소포스부비르, 소포스부비르/ 펠라트비르 및 소포스부비르/펠라트비르/복실라프레비라와 임상적으로 유익한 약물 상호작용은 관 찰되지 않았습니다. 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 1) 임부 위험성 요약 항레트로바이러스 임신 레지스트리(APR)의 이용 가능한 데이터에 따르면, 미국의 메트로폴리탄 애클랜드 전선성 결손 프로그램(MACDP)에서 미국 기준 모집단의 주요 선천적 결손에 대한 배경 비율 2.7%와 비교 하여 테노포비르 알라페마이드(TAF)의 전반적인 선천성 결손 위험에 유의한 차이가 없음을 보여 줍니다(데이터 참조). 유산율은 APR에 보고되지 않았습니다. 미국 일반 모집단에서 임상적으로 추정되는 유산율 은 15 - 20%였습니다. 동물시험에서의 기관 형성 시기에 랫트 및 토끼에서 각각 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노 출과 유사하거나 51배 높게 노출하였을 때 발달 이상이 나타나지 않았습니 다(데이터 참조). 유주를 통해 TDF 를 TAF의 하루 권장용량에서의 노출 대비 약 12배로 노출하였
