베믈리버정
(테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염)

H00
23016776

전문의약품

베믈리버정

(테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염)

용량 조절 필요 없는 성인 만성 B형 간염 치료제

【원료약품 및 그 분량】 – 이 약 1정 중 –

- 유효성분 : 테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염(별규) ····· 28.94mg
 테노포비르알라페나미드(으)로서 25mg
- 첨가제(동물유래성분) : 무수유당(소, 우유)
- 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드리아II노란색(85F120028), 크로스카멜로오스나트륨

【성　　상】 노란색의 원형 필름코팅정

【효능·효과】 성인의 만성 B형 간염 치료

【용법·용량】

1. 성인 권장 용량

1일 1회 1정을 식사와 관계 없이 투여합니다.

2. 신장애 환자 대상 용량 조절

경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자분에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않습니다. 만성 혈액투석을 받는 환자분의 경우 투석 당일에는 투석 완료 후에 이 약을 복용해야 합니다. ['사용상의 주의 사항'의 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 참조].

3. 간장애 환자 대상 용량 조절

간장애 환자분에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않습니다. ['사용상의 주의 사항'의 '3. 이상반응' 및 '10. 간장애 환자분에 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 중단한 환자는 치료 중단 후 최소 수개월 간 임상 및 실험실적 추적을 통해 주의 깊게 모니터링 해야 합니다. 적합할 경우 B형 간염 치료를 다시 시작할 수 있습니다.

2. 다음 환자분에게는 투여하지 마십시오.

1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자분
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 환자분에게는 투여하면 안됩니다.

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 환자분에서의 이상반응
테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성 평가는 성인 만성 B형 간염 환자분 대상의 두 개의 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험(108 및 110)의 대상자 1,298명으로부터 얻은 96주 통합 데이터를 기반으로 합니다. 총 866명의 대상자가 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 1일 1회 1정 투여 받았습니다. 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(테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염(TAF)를 지속한 대상자 361명; 96주에 테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF)에서 TAF로 전환한 대상자 180명).
96주 분석에서, 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 투여군 중 10% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상반응(모든 등급)은 두통이었습니다. 중증도와 무관하게 이상반응으로 인해 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 또는 테노포비르디소프록실푸마르산염 치료를 중단한 대상자의 비율은 각각 1.5% 및 0.9%였습니다. 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[a](모든 등급)(96주 분석[b])

	테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 (TAF)(N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염 (TDF)(N=432)
두통	12%	10%
복통[c]	9%	6%
기침	8%	8%
요통	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, 하복부통 및 복부안통을 포함
108 및 110 시험에서 5% 미만의 대상자에서 발생한 추가적인 이상반응은 구토, 발진 및 위청자내공기참을 포함합니다.
120주 동안 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 눈가림 치료를 지속한 대상자에서의 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성 프로필은 96주에서와 유사합니다. 120주 동안 공개 라벨 단계로 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 유지한 대상자에서의 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성 프로필은 96주에 TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서와 유사합니다.
신장 실험실 검사
기저시점 크레아티닌 청소율 추정치 중간값이 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 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 혈청 크레아티닌이 0.1 mg/dL 미만 증가하였고 혈청 인 중간값이 0.1 mg/dL 감소하였습니다. 기저시점 대비 96주의 eGFR 중간값 변화는 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료군에서 –1.2 mL/min, TDF 치료군에서 –4.8 mL/min이었습니다.
108 및 110 시험에서 96주 이후에 이중눈가림 치료를 유지한 시험대상자에서, 기저시점 대비 120주의 신장 실험실 검사 수치 변화는 96주와 유사하였습니다. 108 및 110 시험의 공개 라벨 단계에서 96주부터 120주까지 eGFR 변화 중간값은 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 유지군에서 –0.6 mL/min, 96주에 TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 군에서 1.8 mL/min이었습니다. 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 유지군과 TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 군에서 120주에서의 평균 혈청 크레아티닌 및 혈청 인 수치 중간값은 96주와 유사했습니다.
테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 및 TDF 치료군 간의 이러한 신장 실험실 수치 변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려져 있지 않습니다.
골밀도에 미치는 영향
시험 108 및 110의 통합 분석에서 기저시점부터 96주까지 이중에너지X선흡수법(DXA)으로 골밀도(BMD)를 평가한 결과 요추골 BMD 평균변화율은 TDF 사용 시 –2.6% 대비 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 사용 시 –0.7%였으며, 고관절 BMD 평균변화율은 TDF 사용 시 –2.5% 대비 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 사용 시 –0.3%였습니다. 5% 이상의 요추골 BMD 감소는 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료군의 11% 및 TDF 치료군의 25%가 경험하였습니다. 96주에 7% 이상의 대퇴골 경부 BMD 감소는 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료군의 5% 및 TDF 치료군의 13%가 경험하였습니다.
108 및 110 시험에서 96주 이후에 이중눈가림 치료를 유지한 시험대상자에서 120주에서의 BMD 평균 변화율은 96주와 유사하였습니다. 공개 라벨 단계에서 96주부터 120주까지의 BMD 평균 변화율은 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 유지군에서 요추골 BMD 평균변화율은 0.6%, 고관절 BMD 평균변화율은 0%였으며, TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 군에서 요추골 BMD 평균변화율은 1.7%, 고관절 BMD 평균변화율은 +0.6%로 나타났습니다.
이러한 BMD변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려져 있지 않습니다.
실험실 결과 이상
시험 108 및 110에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 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[a])

실험실 매개변수 결과 이상[b]	테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 (TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염 (TDF) (N=432)
ALT(>5.0 x ULN)	8%	10%
LDL-콜레스트롤(공복)(>190 mg/dL)	6%	1%
요당(≥3+)	5%	2%
AST(>5.0 x ULN)	3%	5%
크레아틴 키나아제(≥10.0 x ULN)	3%	3%
혈청 아밀라아제(>2.0 x ULN)	3%	3%

ULN= 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 연속의 10 x ULN 이상)의 전반적인 발생률은 96주 동안 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료군(0.6%) 및 TDF군(0.9%)에서 비슷했습니다. 일반적으로 ALT 상승은 빌리루빈 동반 상승과 관련이 없으며, 치료 시작 12주 이내에 발생하였으며, 재발 없이 해결되었습니다.
120주 분석에서, 공개 라벨 단계에 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 유지한 대상자에서의 실험실 수치 이상 빈도는 96주에 TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서와 유사했습니다.
아밀라제 및 리파제 상승 및 췌장염
108 및 110 시험에서 96주에 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 치료받은 8명의 대상자가 오심, 요통, 복부압통, 복통 및 복부팽만, 담석성 췌장염과 같은 증상을 동반한 3등급 또는 4등급 아밀라제 상승을 경험하였습니다. 8명 중 2명의 대상자는 아밀라제 및/또는 리파제 상승으로 인해 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 투여를 중단하였으며, 1명은 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 재투여 시 이상사례 재발을 경험하였습니다. TDF 투여군 중에는 증상을 동반하거나 치료를 중단한 사례가 없었습니다.
96주에서 120주 사이에 공개 라벨로 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 지속하던 대상자 1명에서 추가적으로 아밀라제 상승 및 관련 증상이 나타났으며, TDF에서 전환한 대상자에서는 없었습니다.
혈청 지질
108 및 110 시험에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 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 대상성 간질환 환자 대상 108 및 110 시험에서 지질 지표의 베이스라인 대비 평균 변화(96주 분석)

	테노포비르알라페나미드 헤미푸마르산염(TAF) (N=866)		테노포비르디소프록실 푸마르산염 (TDF) (N=432)	
	베이스라인	96주	베이스라인	96주
	mg/dL	Change[a]	mg/dL	Change[a]
총 콜레스테롤(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 평균입니다.
공개 라벨 단계에서, 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 지속한 대상자에서의 120주의 지질 지표는 96주와 유사했습니다. TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 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 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성은 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 시험(4018 시험)에서의 48주 데이터를 기반으로 합니다. 이 시험에서 베이스라인에 TDF를 복용하던 대상자는 무작위배정되어 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환(N=243) 또는 TDF 치료를 지속(N=245)하였습니다. 4018 시험에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 투여와 함께 관찰된 이상반응은 108 및 110 시험에서와 유사했습니다.
바이러스학적으로 억제된 성인 대상 4018 시험에서, 48주에 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 및 TDF 투여군에서의 신기능, BMD 및 지질 지표의 베이스라인 대비 변화는 108 및 110 시험에서 96주에 관찰된 변화와 유사했습니다.
2) 시판후 경험
아래의 이상반응이 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 시판후 사용에서 확인되었습니다. 이 반응들은 확실치 않은 크기의 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생 빈도를 정확히 예측하거나 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 노출과의 관련성을 평가하는 것이 항상 가능하지는 않습니다.
피부 및 피하조직 질환
혈관부종, 두드러기
신장 및 비뇨기질환
급성 신부전증, 급성세뇨관괴사, 근위세뇨관병증, 판코니 증후군

4. 일반적 주의

1) HBV 및 HIV–1 동시감염 환자에서 HIV–1 내성 발생 위험
HIV–1 내성 발생의 위험 때문에 이 약 단독으로는 HIV–1 감염 치료에 권장되지 않습니다. HBV와 HIV–1에 동시감염된 환자에 대한 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다. 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료를 시작하기 전 모든 HBV 감염 환자분에게 HIV 항체 검사가 제공되어야 하며, 결과가 양성일 경우 HIV–1 동시감염 환자분에게 권장되는 적절한 항레트로바이러스제 병용 요법이 사용되어야 합니다.
2) 신장애 발생 또는 악화
테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 구성성분인 테노포비르 전구체의 독성시험 및 임상시험에서 급성 신부전증, 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장애가 보고된 바 있습니다. 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 임상시험에서 판코니 증후군 또는 근위세뇨관병증이 보고된 사례는 없었습니다.
신기능 장애가 있으며, 비스테로이드성 소염제를 포함한 신독성 있는 약물을 복용하는 환자분이 테노포비르 전구체를 복용하는 경우에는 신장 관련 이상반응이 발생할 위험이 증가됩니다['사용상의 주의사항'의 '5. 약물 상호작용' 참조].
테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 복용으로 인해 낮은 수준의 테노포비르에 만성 노출될 경우 신독성의 잠재적 위험을 배제할 수 없습니다.
테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료 시작 전이나 시작 시점 및 치료기간 중에 임상적으로 적절한 스케줄에 따라 모든 환자분에게서 혈청 크레아티닌, 혈청 인, 크레아티닌 청소율 추정치, 요당 및 요단백이 평가되어야 합니다. 신 기능이 임상적으로 유의하게 감소하거나, 판코니 증후군, 근위세뇨관병증(proximal renal tubulopathy)의 증세가 보이는 경우에는 이 약의 투여를 중단합니다.
3) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증
테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF), 테노포비르의 다른 전구체를 포함한 뉴클레오시드 유사체를 단독 또는 기타 항레트로바이러스제와 병용하여 사용한 경우에 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었습니다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(뚜렷한 아미노기 전이효소(ALT)의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자분에 대해서는 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 투여를 중단해야 합니다.
4) 다른 약과의 병용투여
다음 중 하나라도 포함된 약과 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 병용투여는 권장되지 않습니다.
– 테노포비르 알라페나미드
– 테노포비르 디소프록실 푸마르산염
– 아데포비르 디피복실
5) 내성
임상시험에서의 내성
96주까지 바이러스 돌파(HBV DNA 수치가 69 IU/mL 미만이 된 이후 2회 연속 방문 시 69 IU/mL [400 copies/mL] 이상인 경우 또는 HBV DNA가 최저점 대비 1.0–log10 이상 증가한 경우)를 경험했거나, 96주 시점 또는 24주 시점이나 그 이후 조기 중단 시점에 HBV DNA가 69 IU/mL 이상인 대상자의 기저시점 및 치료 중 HBV 분리주를 짝지어 유전지형 내성 분석을 수행하였습니다. 108 및 110 시험에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 투여받은 초치료 및 치료 경험이 있는 대상자에 대한 통합 분석에서, 일부 HBV 분리주에서 치료 이후 아미노산 치환이 HBV 억전시효소 도메인에서 다형성 형태로 관찰되었으나, 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염에 대한 내성과 관련이 있는 아미노산 치환은 확인되지 않았습니다(유전지형 및 표현형 분석).
4018 시험에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 투여받은 바이러스학적으로 억제된 대상자의 경우, 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 48주 치료 기간 동안 내성 분석 대상에 해당하는 대상자는 없었습니다.
교차 내성
테노포비르 알라페나미드의 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 rtT184G, rtS202G 또는 rtM250V 치환은 2배 이내의 테노포비르 알라페나미드에 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 테노포비르 알라페나미드에 대해 감수성이 감소한 것으로 나타났습니다(3.7배). 이러한 치환의 임상적인 관련성은 알려져 있지 않습니다.

5. 약물 상호작용

1) 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 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수에 변화를 줄 수 있습니다[표4 참조]. P–gp 활성을 유도하는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수를 감소시킬 것으로 예상되며, 그 결과 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도가 감소되고 이 약의 치료 효과가 손실될 수도 있습니다. P–gp 및 BCRP를 억제하는 다른 약물과 이 약을 병용투여하면 테노포비르 알라페나미드의 흡수 및 혈장 농도가 높아질 수 있습니다.
2) 신기능에 영향을 주는 약물
테노포비르는 사구체 여과 및 능동적 세뇨관 분비에 의해 주로 신장을 통해 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적 세뇨관 분비에 대해 경쟁하는 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 아시클로버, 시도포비르, 간시크로버, 발라시클로버 및 발간시클로버, 아미노글리코사이드(예: 겐타마이신) 및 고용량 또는 반복 투여된 NSAIDs가 있습니다['사용상의 주의사항'의 '4. 일반적 주의' 참조].
3) 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 상호작용
확립되거나 잠재적으로 임상적 유의성이 있는 약물 상호작용의 목록이 표 4에 제시되어 있습니다. 기술된 약물 상호작용은 테노포비르 알라페나미드로 수행된 연구를 기반으로 하거나 이 약 사용 시 발생할 수 있다고 예상되는 약물 상호작용입니다. 잠재적으로 유의한 상호작용이 포함되어 있지만 모든 경우를 포함하는 것은 아닙니다.
표 4. 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 약물 상호작용[a]

병용약물 분류: 약물명	농도에의 영향[b]	임상적 설명
항경련제: 카바마제핀* 옥스카바제핀* 페노바르비탈* 페니토인*	↓ 테노포비르 알라페나미드	카바마제핀 병용투여 시, 테노포비르 알라페나미드 용량을 1일 2정으로 증량해야 합니다. 이 약과 옥스카바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인의 병용투여는 권장되지 않습니다.
항결핵제: 리파부틴* 리팜핀* 리파펜틴*	↓ 테노포비르 알라페나미드	이 약과 리파부틴, 리팜핀 또는 리파펜틴의 병용투여는 권장되지 않습니다.
천연물 의약품: 세인트존스워트* (Hypericumperforatum)	↓ 테노포비르 알라페나미드	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 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물
테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염에 대하여 수행된 약물 상호작용 연구를 근거로 했을 때, 에티닐에스트라디올, 이트리코나졸, 케토코나졸, 레디파스비르/소포스부비르, 미다졸람, 노르게스티메이트, 세르트랄린, 소포스부비르, 소포스부비르/벨파타스비르 및 소포스부비르/벨파타스비르/복실리르메비르와의 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 관찰되지 않았습니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
위험성 요약
항레트로바이러스 임신 레지스트리(APR)의 이용 가능한 데이터에 따르면, 미국의 메트로폴리탄 애틀랜타 선천성 결손 프로그램(MACDP)에서 미국 기준 모집단의 주요 선천적 결손에 대한 배경 비율 2.7%와 비교하여 테노포비르 알라페나미드(TAF)의 전반적인 선천성 결손 위험에 유의한 차이가 없음을 보여줍니다[데이터 참조]. 유산율은 APR에 보고되지 않았습니다. 미국 일반 모집단에서 임상적으로 추정되는 유산율은 15 – 20%였습니다.
동물시험에서는 기관 형성 시기에 랫트 및 토끼에서 각각 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출과 유사하거나 51배 높게 노출되었을 때 발달 이상이 나타나지 않았습니다[데이터 참조]. 유즙을 통해 TDF를 TAF의 하루 권장용량에서의 노출 대비 약 12배로 노출하였을 때 부작용은 확인되지 않았습니다. 동물 생식발생독성시험을 통해 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니기 때문에 임신 중 이 약은 잠재적 이익이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 합니다.
데이터
사람에서의 자료
APR에서 임신 중 TAF 함유 요법에 노출되어 정상 출산으로 이어진 전향적 보고(임신 초기 중 노출 200건 이상, 임신 중기/후기 중 노출 80건 이상 포함)에 따르면, 선천성 결손의 유병률이 임신 초기 TAF 함유 요법에 노출 시 5.2% (95% CI: 2.7 – 8.8%) 및 임신 중기/후기 노출 시 1.2% (95% CI: 0 – 6.5%)었습니다. APR의 방법론적인 제한점은 MACDP을 외부 대조군으로 사용하는 것을 포함합니다. MACDP 모집단은 질병 특이적이지 않고, 제한된 지리학 영역의 여성 및 유아가 평가되었으며, 임신 20주 이전에 발생한 출산에의 영향은 포함되지 않았습니다.
동물시험 자료
랫트와 토끼를 대상으로 수행된 배태자 발달 연구에서 수태능 손상 또는 태아에 대한 유해성이 나타나지 않았습니다.
테노포비르 알라페나미드는 임신한 랫트에서 25, 100 또는 200 mg/kg/day 용량으로, 토끼에서 10, 30 또는 100 mg/kg/day 용량으로 기관 형성 시기 동안[임신 6 – 17일, 7 – 20일 각각] 경구 투여되었습니다. 랫트 및 토끼에서 각각 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출과 대략 유사하거나 51배 높게 노출하였을 때 태아에 이상이 나타나지 않았습니다. 테노포비르 알라페나미드는 테노포비르로 신속하게 전환되며, 랫트와 토끼에서의 테노포비르 노출은 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출보다 각각 54배 및 85배 더 높게 나타났습니다. 테노포비르 알라페나미드가 신속하게 테노포비르로 전환되며 랫트와 마우스에서 TDF 대비 더 낮은 테노포비르 노출이 관찰되므로, 랫트에서의 출산 전후 발달 연구는 TDF에 대해서 실시되었습니다. 유즙을 통해 600 mg/kg/day 용량까지 투여되었으며, 임신 7일 및 수유 20일에 각각 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출 대비 12배 및 18배 높은 테노포비르 노출에서 어떠한 부작용도 관찰되지 않았습니다.
2) 수유
위험성 요약
이 약과 대사체가 사람의 유즙을 통해 분비되는지, 유즙 생성에 영향을 미치는지 또는 수유를 받는 신생아에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 테노포비르는 랫트 및 레서스원숭이에서 TDF 투여 후 유즙으로 분비됨이 확인되었다. 테노포비르 알라페나미드가 동물에서 유즙을 통해 분비되는지는 알려지지 않았습니다. 모유 수유를 통한 발달상, 건강상의 이점과 함께 이 약에 대한 산모의 임상적 필요성 및 이 약 또는 산모의 기저 상태가 수유받는 신생아에게 미치는 모든 잠재적인 부작용을 고려해야 합니다.
동물시험 자료
랫트와 원숭이 대상 시험에서 테노포비르가 유즙으로 분비됨이 확인되었습니다. 랫트에서 TDF를 경구 투여 시(최대 600 mg/kg/day까지) 테노포비르가 유즙으로 분비되었습니다. 가장 높은 용량을 투여받은 동물에서 수유 11일에 혈중 농도 중간값이 최대 약 24%까지 확인되었습니다. 수유 중인 원숭이에 테노포비르를 단회 피하투여(30 mg/kg) 시 유즙으로 분비된 테노포비르는 혈중 농도의 약 4%, 혈중 노출의 약 20%에 이르는 노출(AUC)을 나타내었습니다.

7. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 효과는 확립되지 않았습니다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않습니다.

9. 신장애 환자분에 대한 투여

경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자분에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않습니다. 만성 혈액투석을 받는 환자분의 경우 투석 당일에는 투석 완료 후에 이 약을 복용해야 합니다. ['용법용량' 참조].
중등증 내지 중증의 신장애 (Cockcroft–Gault 법에 따른 eGFR 15 – 59 mL/min; N=78) 또는 혈액투석을 받는 말기 신질환(ESRD) (eGFR <15 mL/min) (N=15)이 있는, 다른 항바이러스 요법에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 바이러스학적으로 억제된 환자를 대상으로 한 공개라벨 임상시험(GS–US–320–4035)에서 24주 간 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염에 대해 새로이 확인된 추가적인 이상반응은 없었습니다. ['용법용량' 참조].

10. 간장애 환자분에 대한 투여

간장애 환자분에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않습니다.
중등증 내지 중증의 간장애(N=31)가 있고 다른 항바이러스 요법에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 바이러스학적으로 억제된 환자를 대상으로 한 공개라벨 임상시험(GS–US–320–4035)에서 24주 간 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염에 대해 새로이 확인된 추가적인 이상반응은 없었습니다. ['용법용량' 참조].

11. 과량투여 시의 처치

과량투여 시 환자분에게 독성이 나타나는지 모니터링 해야 합니다. 이 약 과량투여에 대한 처치는 활력징후 모니터링과 환자분의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 치료법으로 이루어집니다. 테노포비르는 혈액 투석을 통해 효과적으로 제거됩니다(약 54% 추출계수).

12. 보관 및 취급

1 – 30 °C에서 병을 밀폐하여 보관합니다. 원래의 용기에 보관합니다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보
시험약 베믈리버정(테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염)[(주)대웅제약]과 대조약 베믈리디정(테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염)[길리어드사이언스코리아(유)]을 2×4 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 36명의 혈중 테노포비르알라페나미드를 측정한 결과, 비교평가항목지(AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.80에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-48hr}$ (ng · hr/mL)	C$_{max}$(ng/mL)	T$_{max}$(hr)	t$_{1/2}$(hr)
대조약	베믈리디정(테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염) [길리어드사이언스코리아(유)]	85.92±37.19	183.28±109.01	0.417 (0.167~1.000)	0.31±0.28
시험약	베믈리버정(테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염)[(주)대웅제약]	87.82±45.51	187.74±112.34	0.500 (0.167~1.000)	0.27±0.19
90% 신뢰구간*		log 0.8953 ~ log 1.1891	log 0.9156 ~ log 1.0751	–	–

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$: 평균값 ± 표준편차, T$_{max}$: 중앙값(범위), n = 36)
AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도–시간곡선하면적
C$_{max}$: 최고혈중농도
T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간
t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

【저장방법】 기밀용기, 실온보관(1~30°C)
【포장단위】 30정/병
【사용기간】 제조일로부터 24개월입니다.

제조자 : (주)대웅제약 / 경기도 화성시 향남읍 제약공단 4길 35–14

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기간이 지났거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 공정거래위원회 고시(소비자분쟁해결기준)에의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.
※ 부작용보고 및 피해구제신청 : 한국의약품안전관리원(14–3330, 1644–6223)

대웅제약

작성연월일 : 2023. 01. 12

※ 이 첨부문서 최종 개정 연월일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.daewoong.co.kr) 및 소비자상담 전화번호(080–550–8308~9)에서 확인할 수 있습니다.

H00
23016776