

소발디®정

원료약품 및 분량

이 약 1정 중

소포스부비르 (별규)..... 400 mg

그 외 성분: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 노란색(85F92259)

성상

한 면에 "GSI", 다른 한 면에 "7977"이 새겨진 노란색의 장방형 필름코팅정

효능·효과

다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1, 2, 3, 4형 만성 C형 간염 치료 및 만12세 이상 만 18세 미만 소아의 유전자형 2, 3형 만성 C형 간염 치료

용법·용량

이 약의 치료는 만성 C형 간염 환자 관리에 경험이 있는 의사가 시작하고 모니터링해야 한다.

성인

권장 투여 용량은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 400 mg 1정 1일 1회 경구 투여이다.

이 약은 다른 약물과 병용하여 사용해야 한다. 이 약의 단독요법은 권장되지 않는다. 이 약과 병용하는 의약품의 허가사항을 함께 참조하도록 한다. 이 약과 병용투여가 권장되는 약물과 치료기간은 표 1과 같다.

표 1: 이 약의 병용요법에 권장되는 병용 투여 약물 및 치료 기간

환자군*	치료	기간
유전자형 1형 및 4형	HCV 단이 약 + 리바비린 ^e + 페그인터페론 알파	12주 ^{a,b}

만성 C형 간염 환자	독감염	이 약 + 리바비린 ^e 페그인터페론 알파를 투여하기에 부적격 또는 내약성이 없는 환자에 한해 사용 ('사용상의 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 참조)	24주 ^a
	HIV 동시 감염	이 약 + 리바비린 ^e	24주
유전자 2형 만성 C형 간염 환자	이 약 + 리바비린 ^e		12주 ^{b,c}
유전자 3형 만성 C형 간염 환자	이 약 + 리바비린 ^e		24주 ^c
간이식 대기 중인 만성 C형 간염 환자	이 약 + 리바비린 ^e		48주 또는 간이식 시점 중 빠른 시 점까지 ^d
※ 임상시험에서는 혈장 HCV-RNA를 검출한계는 10IU/mL이고 정량한계는 25IU/mL인 Roche의 COBAS® TaqMan®으로 측정하였다.			

* 사람면역결핍바이러스(HIV)에 동시 감염 환자 및 대상성 간경변 환자 포함

a 이전 치료에 실패한 유전자형 1형 및 4형 C형 간염 바이러스 감염 환자에 있어 이 약의 병용요법에 대한 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

b 치료 기간을 12주 이상 최대 24 주로 연장할 가능성에 대하여 고려해야 한다. 특히 이전에 인터페론 기반 요법에 대한 낮은 반응률과 연관된 요인(예: 진행성 섬유화/간경변, 높은 기저 바이러스 수치, IL28B 비CC 유전자형, 과거 페그인터페론 알파 및 리바비린 요법에 대한 완전무반응)를 1가지 이상 가지고 있는 환자의 경우 치료 기간 연장이 고려되어야 한다.

c 이전 치료 경험이 없거나, 다른 HCV 프로테아제 저해제 치료 경험이 없고 이전 페그인터페론 알파 치료에 실패한 환자

d 아래의 '특수 환자군 - 간이식 대기 환자'를 참조한다.

e 리바비린과 병용시 리바비린은 1일 2회 체중에 따라 용량을 조절하여 투여한다. 1일 투여용량은 <75kg인 경우 1000mg, ≥75kg인 경우 1200mg이며 식사와 함께 투여한다.

성인에서의 용량 변경

이 약의 감량은 권장되지 않는다.

이 약을 페그인터페론 알파와 병용투여하여 환자가 약물과 연관 가능성이 있는 중대한 이상 사례를 보이는 경우, 페그인터페론 알파 투여 용량을 감량하거나 중단해야 한다. 페그인터페론 알파 감량 및/또는 투여 중단 방법에 대한 추가 정보는 페그인터페론 알파의 허가사항을 참조한다.

환자가 리바비린과 연관 가능성이 있는 중대한 이상 사례를 보이는 경우 적절하다면 이상 사례가 악화되거나 중증도가 감소할 때까지 리바비린의 투여 용량을 변경하거나 중단해야 한다. 환자의 헤모글로빈 농도 및 심장 상태에 근거한 투여 용량 변경 및 투여 중단 방법에 대한 추가 정보는 리바비린의 허가사항을 참조한다.

소아

만12세 이상 만18세 미만 소아 환자에서 이 약의 권장 용량은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 1정 1일 1회이다.

이 약은 다른 약물과 병용하여 사용해야 한다. 이 약의 단독요법은 권장되지 않는다. 이 약과 병용하는 의약품의 허가사항을 함께 참조하도록 한다. 이 약과 병용투여가 권장되는 약물과 치료기간은 표 2 및 표 3과 같다.

표 2: 만 12세 이상 18세 미만 소아 환자의 치료를 위한 이 약의 권장 요법 및 치료 기간

환자군*	치료 및 기간
유전자 2형 만성 C형 간염 환자	이 약 + 리바비린 ^a , 12주 ^{b, c}
유전자 3형 만성 C형 간염 환자	이 약 + 리바비린 ^a , 24주 ^c

* 사람면역결핍바이러스(HIV)에 동시 감염 환자 및 대상성 간경변 환자 포함

a 체중에 따른 리바비린 권장 용량은 표 3을 참조한다.

b 치료 기간을 12주 이상 최대 24 주로 연장할 가능성에 대하여 고려해야 한다. 특히 이전에 인터페론 기반 요법에 대한 낮은 반응률과 연관된 요인(예: 진행성 섬유화/간경변, 높은 기저 바이러스 수치, IL28B 비CC 유전자형, 과거 페그인터페론 알파 및 리바비린 요법에 대한 완전무반응)를 1가지 이상 가지고 있는 환자의 경우 치료 기간 연장이 고려되어야 한다.

c 이전 치료 경험이 없거나, 다른 HCV 프로테아제 저해제 치료 경험이 없고 이전 페그인터페론 알파 치료에 실패한 환자

표 3: 만 12세 이상 만 18세 미만 소아에서 이 약과 병용 시 리바비린 권고 용량

체중 (kg)	리바비린 1일 용량*
47-49	600 mg/일
50-65	800 mg/일
66-80	1000 mg/일
81 이상	1200 mg/일

* 리바비린은 1일 2회로 나누어 음식과 함께 투여

소아에서의 용량 변경

이 약의 감량은 권장되지 않는다.

환자가 리바비린과 연관 가능성이 있는 중대한 이상사례를 보이는 경우 적절하다면 이상사례가 악화되거나 중증도가 감소할 때까지 리바비린의 투여 용량을 변경하거나 중단해야 한다. 용량 변경 및 투여 중단 방법에 대한 추가 정보는 리바비린의 허가사항을 참조한다.

성인 및 소아에서의 투여 중단

이 약과 병용투여하는 약물을 영구적으로 중단하는 경우 이 약 투여도 중단해야 한다.

특수 환자군

1) 고령자

고령 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

2) 신장애

경증 또는 중등증 신장애 환자에서 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 신장애(사구체여과율측정치[eGFR] < 30 mL/min/1.73m²) 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환(ESRD) 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 페그인터페론 알파 또는 리바비린과 병용하는 경우 크레아티닌 청소율(CrCL) < 50mL/min인 경우 투여 용량 및 투여 중단은 페그인터페론 및 리바비린의 허가사항을 참조한다.

3) 간장애

경증, 중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh-Turcotte [CPT] 등급 A, B 또는 C) 환자에서 이

약의 용량 조절은 필요하지 않다. 비대상성 간경변 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 간이식 대기 환자

간이식 대기 환자에 대한 이 약의 투여 기간은 개별 환자에 대한 잠재적 이익 및 위험 평가에 따라 정해져야 한다.

5) 소아

만12세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

투여 방법

필름코팅정은 경구 투여용이다. 환자에게 필름코팅정 전체를 삼키도록 안내해야 한다. 필름코팅정은 주성분의 쓴 맛 때문에 씹거나 으개서는 안 된다.

약물 복용 2시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 환자에게 정제를 추가 복용하도록 안내해야 한다. 투여 2시간 이상 경과 후 구토가 발생한 경우에는 추가 투여가 필요하지 않다.

투여 시간을 놓친 경우 정상 투여 시점에서 18시간 이내이면 환자에게 가능한 빨리 정제를 복용하도록 안내한다. 그런 다음 환자는 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 기다렸다가 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용하도록 안내한다. 환자가 2배의 용량을 복용하지 않도록 알려야 한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) HCV/HBV 동시 감염 환자에서의 B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화 위험

HCV/HBV 동시 감염 환자 중, HCV 직접 작용 항바이러스제(Direct Acting Antivirals, DAA)로 치료 중 또는 치료를 완료하였으나, HBV 치료를 받지 않은 환자에서 HBV 재활성화가 보고되었다. 일부 사례는 전격성 간염, 간 부전 및 사망을 야기하였다. HBV 재활성화는 HBsAg 양성 및 HBV 감염의 혈청학적 증거(예, HBsAg 음성 및 anti-HBc 양성)가 있는 환자에서 보고되었다. 또한 면역억제제 또는 화학요법제를 투여받은 환자에서도 HBV 재활성화가 보고되었다. 이러한 환자에서 HCV 직접 작용 항바이러스제 치료와 관련된 HBV 재활성화 위험성이 증가될 수 있다.

HBV 재활성화는 갑작스러운 HBV 복제 증가로 인해 혈청 HBV DNA 수치가 급격하게

증가한다. HBV 감염이 회복된 환자에서 HBsAg 재출현이 나타날 수 있다. HBV 복제의 재활성화는 간염이 동반될 수 있으며(예, 아미노전이효소 수치 상승) 중증 사례의 경우 빌리루빈 수치 상승, 간 부전, 사망이 발생할 수 있다.

이 약으로 HCV 치료를 시작하기 전에 모든 환자에서 HBsAg 및 anti-HBc를 측정하여 현재 또는 이전의 HBV 감염 증거를 검사해야 한다. HBV 감염의 혈청학적 증거가 있는 환자는 이 약의 치료 기간 및 치료 후 추적관찰 기간 동안 간염의 급성 악화(hepatitis flare) 및 HBV 재활성화의 임상적 및 실험실적 징후(예, HBsAg, HBV DNA, ALT, 빌리루빈 등)를 주기적으로 모니터링 해야 한다. HBV 감염에 대한 임상적인 징후가 나타난다면 적절한 환자 관리를 시작해야 한다.

2) 중증 서맥 및 심장차단

심박수를 낮추는 다른 약물과 병용하거나 병용하지 않고 소포스부비르를 포함한 요법을 아미오다론과 병용 투여한 환자에서 중증의 서맥과 심장차단 사례가 관찰되었다. 그 기전은 확립되지 않았다.

소포스부비르의 임상 개발 과정에서 아미오다론과의 병용은 제한적이었다. 이러한 사례는 잠재적으로 생명을 위협할 수 있으므로, 이 약을 투여 받는 환자에서 아미오다론은 다른 대안의 항부정맥 치료제에 내약성이 없거나 금기인 환자에게만 사용되어야 한다. 베타 차단제를 복용하는 환자 또는 기저 심장계 동반질환 및/또는 진행성 간질환이 있는 환자에서도 아미오다론 병용에 따른 증상성 서맥의 위험이 증가할 수 있다.

아미오다론과 병용투여가 필요하다고 판단되는 경우 이 약의 복용을 시작할 때 환자를 주의깊게 모니터링 하는 것이 권장된다. 서맥부정맥 위험이 높은 것으로 확인된 환자는 적절한 임상 환경에서 48시간동안 지속적으로 모니터링 해야 한다.

아미오다론의 반감기가 길기 때문에, 최근 몇 개월 내에 아미오다론을 중단한 환자가 이 약의 복용을 시작하는 경우에도 적절한 모니터링을 해야 한다.

심박수를 낮추는 다른 약물과의 병용 여부와 상관 없이 아미오다론과 이 약을 병용투여하는 모든 환자에게 서맥과 심장차단의 증상에 대해 주의하도록 경고해야 하고 증상을 경험할 경우 긴급히 의사에게 알려야 한다.

3) 임신 및 리바비린과의 병용

이 약을 리바비린 또는 페그인터페론 알파/리바비린과 병용하는 경우, 가임기 여성 또는 남성 파트너는 리바비린의 허가사항에서 권고하는 바와 같이 치료 중 또는 치료 후 일정 기간 동안 효과적인 형태의 피임법을 사용해야 한다. 추가 정보는 리바비린의 허가사항을 참조한다.

4) 강력한 P-gp 유도제와의 병용

장 내 P-당단백질(P-gp)의 강력한 유도제인 약물[예: 리팜피신, 리파부틴, 세인트존스워트 (Hypericum perforatum), 카바마제핀, 페니토인]은 소포스부비르 혈장 농도를 현저히 떨어뜨려 이 약의 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 이들 약물과 이 약을 병용해서는 안 된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 이 약은 다른 약물과 병용하여 사용되므로, 해당 약물에 대한 금기사항이 병용요법에 대해서도 적용된다. 금기사항 목록은 각각 해당하는 약물의 허가사항을 참고한다(페그인터페론 알파 및 리바비린 허가사항 참조).
- 3) 리바비린 또는 페그인터페론/리바비린과 병용시 임부 및 그 파트너 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 경우

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 유전자형 1, 4 형 C형 간염 바이러스 감염에 있어 인터페론을 사용하지 않는 요법

유전자형 1, 4형 C형 간염 바이러스 감염 환자에서 인터페론을 사용하지 않는 이 약의 요법에 대한 3상 임상 연구는 수행되지 않았다. 따라서 최적의 치료법 및 치료 기간은 확립되지 않았다. 이러한 치료법은 인터페론 치료에 내약성이 없거나 부적격한 환자이면서 치료가 시급히 요구되는 경우에 한해 사용되어야 한다.

HIV와 C형 간염 바이러스 동시감염 환자를 대상으로 한 2건의 공개라벨 임상시험 (PHOTON-1, PHOTON-2)에서, 유전자형 1a형 및 1b형에 대한 소포스부비르+리바비린 24주 치료 시 SVR12(12차의 지속적 바이러스 반응)는 PHOTON-1 시험에서 각각 82% (74/90명) vs. 54% (13/24명), PHOTON-2 시험에서 각각 84% (84/100명) vs. 91% (10/11명) 이었다.

4. 이상반응

1) 안전성 프로필 요약

리바비린 또는 페그인터페론 알파 및 리바비린과 병용하여 소포스부비르로 치료하는 동안 가장 자주 보고된 이상약물반응은 리바비린 및 페그인터페론 알파 치료 시 예상되는 안전성 프로필과 일치했으며, 예상되는 이상약물반응의 빈도 또는 중증도 증가도 없었다. 이상반응 평가는 5개의 3상 임상연구(대조 및 비대조 방식)에서 통합된 데이터를 근거로 한다.

이상반응으로 인해 치료를 영구 중단한 시험자의 비율은 위약을 투여 받은 시험자의 경우 1.4%, 소포스부비르 + 리바비린을 12주 간 투여 받은 시험자의 경우 0.5%, 소포스부

비르 + 리바비린을 16주 간 투여 받은 피험자의 경우 0%, 페그인터페론 알파 + 리바비린을 24주 간 투여 받은 피험자의 경우 11.1% 및 소포스부비르 + 페그인터페론 알파 + 리바비린을 12주 간 투여 받은 피험자의 경우에는 2.4%였다.

2) 이상반응 요약 표

이 약은 페그인터페론 알파를 포함하거나 포함시키지 않은 상태로 주로 리바비린과 병용하는 요법으로 연구되었다. 이러한 맥락에서 소포스부비르에 특정한 이상약물반응이 확인되지 않았다. 소포스부비르 및 리바비린 또는 소포스부비르, 리바비린 및 페그인터페론 알파를 투여받은 피험자에게서 발생한 가장 흔한 이상약물반응은 피로, 두통, 구역질 및 불면증이었다.

소포스부비르를 리바비린과 병용 또는 페그인터페론 알파 및 리바비린과 병용 시 다음과 같은 이상약물반응이 확인되었다(표 2). 신체 기관계 분류 및 빈도에 따른 이상반응은 아래와 같다. 빈도는 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100 - < 1/10$), 때때로 ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$) 또는 매우 드물게($< 1/10,000$)로 정의하였다.

표 4: 소포스부비르를 리바비린과 병용하거나 페그인터페론 알파 및 리바비린과 병용 시 확인된 이상약물반응

빈도	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>감염 및 전염:</i>		
흔하게	비인두염	
<i>혈액 및 림프계 장애:</i>		
매우 흔하게	헤모글로빈 감소	빈혈, 호중구 감소증, 림프구 수 감소, 혈소판 수 감소
흔하게	빈혈	
<i>대사 및 영양 장애:</i>		
매우 흔하게		식욕 감퇴
흔하게		체중감소
<i>정신질환:</i>		
매우 흔하게	불면증	불면증
흔하게	우울증	우울증, 불안증, 초조
<i>신경계 장애:</i>		
매우 흔하게	두통	어지러움, 두통
흔하게	주의력 장애	편두통, 기억력 장애, 주의력 장애

<i>안질환:</i>		
흔하게		시야 흐림
<i>호흡기, 가슴 및 종격 장애:</i>		
매우 흔하게		호흡곤란, 기침
흔하게	호흡곤란, 운동성 호흡곤란, 기침	운동성 호흡곤란
<i>위장장애:</i>		
매우 흔하게	구역질	설사, 구역질, 구토
흔하게	복부 불편감, 변비, 소화 불량	변비, 구강건조, 위식도역류
<i>간담도 장애:</i>		
매우 흔하게	혈액 빌리루빈 증가	혈액 빌리루빈 증가
<i>피부 및 피하 조직 장애:</i>		
매우 흔하게		발진, 가려움
흔하게	탈모증, 피부 건조증, 가려움	탈모증, 피부 건조증
<i>근골격 및 결합조직 장애:</i>		
매우 흔하게		관절통, 근육통
흔하게	관절통, 요통, 근육연축, 근육통	요통, 근육연축
<i>일반 장애 및 투여 부위 병태:</i>		
매우 흔하게	피로, 과민성	오한, 피로, 인플루엔자 유사 질환, 과민성, 통증, 발열
흔하게	발열, 무력증	홍통, 무력증

^a SOF = 소포스부비르; ^b RBV = 리바비린; ^c PEG = 페그인터페론 알파

3) 기타 환자군

사람면역결핍바이러스와 C형 간염 바이러스 동시 감염

사람면역결핍바이러스와 C형 간염 바이러스 동시 감염 피험자에서 소포스부비르와 리바비린의 안전성 프로파일은 소포스부비르 및 리바비린으로 치료한 C형 간염 바이러스 단독 감염 피험자에 대한 3상 임상 연구에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사했다.

간이식 대기 환자

간이식을 받기 전 C형 간염 바이러스에 감염된 피험자에서의 소포스부비르 및 리바비린의 안전성 프로파일은 3상 임상 연구에서 소포스부비르 및 리바비린으로 치료한 피험자에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사했다.

소아 환자

만12세 이상 만18세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 이 약과 리바비린으로 12주 (유전자형 2형) 및 24주 (유전자형 3형) 치료 받은 50명의 환자로부터 얻은 2상 공개라벨 임상 시험 자료에 근거한다. 이 임상시험에서 관찰된 이상반응은 이 약과 리바비린을 성인에 투여한 임상시험들에서 관찰된 것(표 4 참조)과 일관되게 나타났다.

4) 시판 후 경험

이 약의 시판 후 사용에서 임상시험에서의 이상사례에 추가적으로 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 이는 그 수가 파악되지 않은 환자군에서 자발적으로 보고된 것으로 발생률은 추정할 수 없다.

심부정맥

심박수를 낮추는 다른 약물과 병용하거나 병용하지 않고 소포스부비르 포함 요법을 아미오다론과 병용한 환자에서 중증의 서맥과 심장차단 사례가 관찰되었다('1. 경고 2) 중증의 서맥 및 심장차단' 및 '6. 약물 상호작용' 참조).

피부 및 피하조직 이상

스티븐스-존슨 증후군 (빈도불명)

5. 일반적 주의

1) 이 약의 단독 투여는 권장되지 않으며 C형 간염 치료를 위해 다른 약물과 병용 처방되어야 한다. 이 약과 병용하는 다른 약물을 영구적으로 중단하는 경우 이 약도 중단해야 한다('용법·용량' 참고). 이 약으로 치료를 시작하기 전 병용 약물의 허가사항을 참조한다.

2) C형 간염 바이러스에 직접 작용하는 항바이러스제와의 병용 투여

이 약과 텔라프레비르 또는 보세프레비르의 병용 투여를 뒷받침해 주는 데이터는 없다. 이러한 병용 투여는 권장되지 않는다('6. 상호작용' 참조)

3) C형과 B형 간염 바이러스 동시 감염

C형과 B형 간염 바이러스 동시 감염 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

4) 당뇨병 환자에서의 사용

당뇨병 환자는 HCV에 직접 작용하는 항바이러스 치료를 시작한 후, 포도당 조절이 개선되어 잠재적으로 증상이 있는 저혈당을 경험할 수 있다. 직접 작용하는 항바이러스제 치료를 시작하는 당뇨병 환자의 혈당 수준을 특히 처음 3개월 동안 면밀히 모니터링 해야 하며, 필요 시 당뇨병 치료제를 수정해야 한다. 직접 작용하는 항바이러스제 치료가 시작될 때 환자의 당뇨 관리 담당 의사에게 알려야 한다.

5) 내성

세포배양 결과

1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 6a 등 여러 유전자형에 대하여, 소포스부비르에 감수성이 낮은 HCV 레플리콘을 선별하여 세포배양하였다. 시험한 모든 유전형 레플리콘에서 소포스부비르에 대한 낮은 감수성은 일차 NS5B 치환 S282T와 연관되었다. 8개 유전형의 레플리콘에서 S282T 치환 위치 지정 돌연변이가 있는 경우 소포스부비르 감수성은 2-18배 감소하고 해당 wild type과 비교 시 항바이러스 활성은 89-99%까지 감소하였다. 생화학적 분석 시, S282T 치환을 발현하는 유전자 1b, 2a, 3a, 4a형 에서 얻은 재조합 NS5B 폴리머라제는 해당 wild type과 비교해 GS-461203에 대한 감수성이 낮았다.

임상시험 결과

3상 임상에서 소포스부비르를 투여 받은 피험자 991명에 대한 통합분석에서, 226명이 바이러스학적으로 실패했거나 시험약 조기 중단 후 HCV RNA > 1,000 IU/mL이 되어 내성 분석 대상이 되었다. 이들 226명 가운데 225명에서 NS5B 염기서열 확인이 가능했고, 221명은 딥 시퀀싱(deep sequencing) (분석 컷오프 1%)이 가능했다. 이 가운데 딥 시퀀싱 또는 통합 시퀀싱 (population sequencing) 검사에서 소포스부비르와 연관된 S282T 치환이 확인된 경우는 없었다. 2상 임상에서 이 약 단독으로 치료 받은 1명의 대상자에서 NS5B의 S282T 치환이 검출되었다. 기저시점에서 1% 미만이었던 이 피험자의 HCV 282T는 치료종료 4주 후 >99%가 되었고 소포스부비르의 감수성이 13.5배 감소하고 항바이러스 활성이 감소했다. S282T 치환은 이후 8주에 걸쳐 wild type으로 복귀되어 치료종료 12주 후 딥 시퀀싱에서 검출되지 않았다.

3상 임상에 참여한 다수의 유전자 3형 HCV 감염 환자에서 얻은 치료 후 재발한 샘플에서 L159F 및 V321A, 2가지의 NS5B 치환이 검출되었다. 이들 치환 균주를 보유한 환자에서 소포스부비르 또는 리바비린에 대한 표현형 감수성의 변화는 나타나지 않았다. 또한 부분 치료반응을 보인 이식 전 환자에서 치료 중 딥 시퀀싱으로 S282R 및 L320F 치환이 검출되었다. 이것이 갖는 임상적 의미는 알려지지 않았다.

간 이식 대기 중인 환자에서 이식 전 이 약과 리바비린을 최대 48주까지 투여한 시험에서, 바이러스학적 실패(바이러스 돌파 및 재발)를 보인 유전자형 1형 HCV 감염 환자 다수에서 L159F 치환이 검출되었다. 또한 기저시점에 L159F 및/또는 C316N 치환은 이식 후 이 약 관련 바이러스 돌파 및 재발과 관련 있었다. 치료 중 바이러스학적 실패를 보인 환자에서 L159F, V321A, L320F, 또는 S282R/S282G 가 검출되었다.

기저시점에서의 HCV 다형성(polymorphism)이 치료 결과에 미치는 영향

3상 임상에 참여한 1,292명의 환자에서 통합 시퀀싱을 통해 기저시점에서의 NS5B 염기서열을 확인하였다. 기저시점 염기서열이 확보된 환자 가운데 S282T 치환은 검출되지 않았다. 기저시점에서의 다형성이 치료 결과에 미치는 영향에 대한 분석에서, 기저시점에서의 HCV NS5B 변이 존재 여부와 치료 결과 사이에는 통계적으로 유의한 연관성이 나타나지 않았다.

교차 내성

소포스부비르 관련 S282T 내성치환을 발현하는 HCV 레플리콘에 다른 계열의 항HCV 약제는 완전한 감수성을 나타내었다. 타 뉴클레오시드 억제제의 내성에 관련된 NS5B 치환 L159F와 L320F에 대해 소포스부비르는 활성을 유지했다. 소포스부비르는 NS5B 비뉴클레오시드 억제제, NS3단백분해효소 억제제, NS5A 억제제와 같이 작용기전이 다른 타 직접 작용 항바이러스제에 대한 내성에 연관된 치환에 대하여 완전한 감수성을 보였다.

6. 약물상호작용

소포스부비르는 뉴클레오티드 전구약물이다. 이 약은 경구 투여 후, 소포스부비르는 신속하게 흡수되며 광범위한 간 초회-통과 및 장 대사의 대상이 된다. 카르복실에스테라아제1을 포함한 효소들에 의해 촉진되는 세포 내 가수분해성 전구약물 분해 및 뉴클레오티드 키나아제에 의해 촉진되는 순차적인 인산화 단계는 약리학적 활성을 가진 우리딘 뉴클레오시드 유사체 삼인산을 형성한다. 약물 관련 물질 전신 노출의 90% 이상을 차지하는 주요 비활성 순환 대사물 GS-331007은 활성대사물 형성의 순차적 경로 또는 병렬적 경로를 통하여 형성된다. 모약물 소포스부비르는 약물 관련 물질 전신 노출의 약 4%를 차지한다. 임상약리연구에서 약동학 분석을 위해 소포스부비르 및 GS-331007이 모니터링되었다.

소포스부비르는 약물 운반체 P-gp 및 유방암내성단백(BCRP)의 기질이지만 GS-331007은 그렇지 않다. 장 내 강력한 P-gp 유도제인 약물[예: 리팜피신, 리파부틴, 세인트존스워트 (*Hypericum perforatum*), 카바마제핀, 페니토인]은 소포스부비르 혈장 농도를 현저히 떨어뜨

려 이 약의 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약과 함께 사용해서는 안된다. 장 내 중등도 P-gp 유도제인 약물[예: 옥스카바제핀, 모다피닐]은 소포스부비르 혈장 농도를 떨어뜨려 이 약의 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약과의 병용은 권장되지 않는다. P-gp 및/또는 BCRP를 억제시키는 약물과 이 약을 병용 투여하면 GS-331007 혈장 농도 증가 없이 소포스부비르 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 따라서 P-gp 및/또는 BCRP 억제제는 이 약과 병용 투여할 수도 있다. 소포스부비르 및 GS-331007은 P-gp 및 BCRP의 억제제가 아니므로 이러한 운반체의 기질인 약물의 노출을 증가시키지는 않을 것으로 예상된다.

소포스부비르의 세포 내 대사 활성화 경로는 보통 병용 약물의 영향을 거의 받지 않는 저친화성 및 고용량의 가수분해효소와 뉴클레오티드 인산화 경로를 통해 매개된다.

직접 작용 항바이러스제를 통한 HCV 감염 치료 시 간기능의 변화로 인해 병용 약물의 안전성 및 효과에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 혈당 조절의 변화로 당뇨병 환자에서 심각한 저혈당 증상이 발생한 사례들이 시판 후 보고 및 역학 연구 논문으로 보고된 바 있다. 이들 사례에서 저혈당증 조절을 위해 당뇨병 치료에 사용되는 병용 약물의 중단 또는 용량 조절이 필요했다(5. 일반적 주의 4) 당뇨병 환자에서의 사용'항 참조).

안전하고 효과적인 사용을 위하여, 관련 실험실적 지표(예, 와파린 복용 환자에 있어 국제표준화비율[INR], 당뇨 환자에 있어 혈당 수치) 또는 좁은 치료역을 갖는 시토크롬 P450 기질(예, 특정 면역억제제)과 같은 병용 의약품의 약물 농도를 자주 모니터링하는 것이 권장된다. 병용 약물의 용량 조정이 필요할 수도 있다.

기타 상호작용

병용 투여할 가능성이 있는 의약품과 이 약의 약물 상호작용 정보는 아래 표 3과 같다(기하최소제곱 평균(GLSM) 비율의 90% 신뢰구간(CI)이 사전에 설정한 동등성 범위 이내인 경우 "↔", 초과한 경우 "↑", 미만인 경우 "↓"로 표시). 이 표가 모든 경우를 포함하지는 않는다.

표 5: 이 약과 기타 의약품 간의 상호작용

치료군별 의약품	약물 농도에 대한 영향 AUC, C _{max} , C _{min} 의 평균 비율 (90% 신뢰구간) ^{a,b}	이 약 병용 투여에 관한 권고
각성제		
모다피닐	상호작용 연구되지 않음	이 약과 모다피닐 병용 투여는 소포스부비르 농도를 감소시켜 이 약의 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상된다. 이러한 병용 투여는 권장되지 않음.
항부정맥제		

아미오다론	상호작용 연구되지 않음	다른 대체제를 사용할 수 없을 때만 사용. 이 약과 아미오다론을 함께 복용하는 경우 면밀한 모니터링이 권장됨. ('1. 경고 2) 중증의 서맥 및 심장차단' 및 '4. 이상반응 심부정맥' 참조).
항응고제		
비타민 K 길항제	상호작용 연구되지 않음.	이 약으로 치료 중 간 기능에 변화가 있을 수 있으므로 INR의 면밀한 모니터링이 권장됨.
항경련제		
카바마제핀 페니토인 페노바르비탈	상호작용 연구되지 않음	이 약과 카바마제핀, 페니토인 또는 페노바르비탈 병용 투여는 소포스부비르 농도를 감소시켜 이 약의 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상됨. 이 약은 강력한 장 P-gp 유도제인 카바마제핀, 페니토인 또는 페노바르비탈과 병용 금기임.
옥스카바제핀	상호작용 연구되지 않음	이 약과 옥스카바제핀 병용 투여는 소포스부비르 농도를 감소시켜 이 약의 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상됨. 이러한 병용 투여는 권장되지 않음.
항결핵제		
리팜피신(600 mg 1일 1회) ^f	소포스부비르 ↓ C _{max} 0.23(0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28(0.24, 0.32) GS-331007 ↔ C _{max} 1.23(1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95(0.88, 1.03)	이 약은 강력한 장 P-gp 유도제인 리팜피신과 병용 금기임 ('1. 경고' 참조).
리파부틴	상호작용 연구되지 않음	이 약은 강력한 장 P-gp 유도제인 리파부틴과 병용 금기임. ('1. 경고' 참조)
리파펜틴	상호작용 연구되지 않음	이 약과 리파펜틴 병용 투여는 소포스부비르 농도를 감소시켜 이 약의 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상됨. 이러한 병용 투여는 권장되지 않음.
허브 보조제		

세인트존스워드 (Hypericum perforatum)	상호작용 연구되지 않음	이 약은 강력한 장 P-gp 유도제인 세인트존스워드와 함께 사용해서는 안 됨.
HCV 항바이러스제: HCV 단백질분해효소억제제		
보세프레비르(BOC) 텔라프레비르(TPV)	상호작용 연구되지 않음	이 약과 보세프레비르 또는 텔라프레비르 병용 투여에 관한 약물-약물 상호작용 데이터 없음.
마약성 진통제:		
메타돈 ^f (메타돈 유지 요법 [1일 30 - 130 mg])	<p>R-메타돈</p> <p>↔ C_{max} 0.99(0.85, 1.16)</p> <p>↔ AUC 1.01(0.85, 1.21)</p> <p>↔ C_{min} 0.94(0.77, 1.14)</p> <p>S-메타돈</p> <p>↔ C_{max} 0.95(0.79, 1.13)</p> <p>↔ AUC 0.95(0.77, 1.17)</p> <p>↔ C_{min} 0.95(0.74, 1.22)</p> <p>소포스부비르</p> <p>↓ C_{max} 0.95^c (0.68, 1.33)</p> <p>↑ AUC 1.30^c (1.00, 1.69)</p> <p>C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007</p> <p>↓ C_{max} 0.73^c (0.65, 0.83)</p> <p>↔ AUC 1.04^c (0.89, 1.22)</p> <p>C_{min} (NA)</p>	소포스부비르와 메타돈을 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 메타돈의 용량 조정은 필요하지 않음.
면역억제제		

사이클로스포린 ^e (600 mg 단회 투여)	사이클로스포린 ↔ C _{max} 1.06(0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98(0.85, 1.14) C _{min} (NA) 소포스부비르 ↑ C _{max} 2.54(1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53(3.26, 6.30) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0.60(0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20) C _{min} (NA)	병용투여 시작 시점에 소포스부비르 또는 사이클로스포린의 투여량 조절은 필요하지 않음. 이후에 면밀한 모니터링 및 사이클로스포린의 용량 조절이 필요할 수 있음.
타크롤리무스 ^e (5 mg 단회 투여)	타크롤리무스 ↓ C _{max} 0.73(0.59, 0.90) ↔ AUC 1.09 (0.84, 1.40) C _{min} (NA) 소포스부비르 ↓ C _{max} 0.97(0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13(0.81, 1.57) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 0.97(0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00(0.87, 1.13) C _{min} (NA)	병용투여 시작 시점에 소포스부비르 또는 타크롤리무스의 투여량 조절은 필요하지 않음. 이후에 면밀한 모니터링 및 타크롤리무스 용량 조절이 필요할 수 있음.
HIV 항바이러스제: 역전사효소 억제제		

<p>에파비렌즈^f (600 mg 1일 1회)^d</p>	<p>에파비렌즈 ↔ C_{max} 0.95(0.85, 1.06) ↔ AUC 0.96(0.91, 1.03) ↔ C_{min} 0.96(0.93, 0.98)</p> <p>소포스부비르 ↓ C_{max} 0.81(0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94(0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0.77(0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84(0.76, 0.92) C_{min} (NA)</p>	<p>소포스부비르와 에파비렌즈를 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 에파비렌즈의 투여량 조정은 필요하지 않음.</p>
<p>엠트리시타빈^f (200 mg 1일 1회)^d</p>	<p>엠트리시타빈 ↔ C_{max} 0.97(0.88, 1.07) ↔ AUC 0.99(0.94, 1.05) ↔ C_{min} 1.04(0.98, 1.11)</p> <p>소포스부비르 ↓ C_{max} 0.81(0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94(0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0.77(0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84(0.76, 0.92) C_{min} (NA)</p>	<p>소포스부비어와 엠트리시타빈을 동시에 사용하는 경우 소포스부비어 또는 엠트리시타빈의 투여량 조정은 필요하지 않음.</p>

테노포비르 디소프록실 푸마르산염 ^f (300 mg 1일 1회) ^d	테노포비르 ↑ C _{max} 1.25(1.08, 1.45) ↔ AUC 0.98(0.91, 1.05) ↔ C _{min} 0.99(0.91, 1.07) 소포스부비르 ↓ C _{max} 0.81(0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94(0.76, 1.16) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0.77(0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84(0.76, 0.92) C _{min} (NA)	소포스부비르와 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 투여량 조정은 필요하지 않음.
릴피비린 ^f (25 mg 1일 1회)	릴피비린 ↔ C _{max} 1.05(0.97, 1.15) ↔ AUC 1.06(1.02, 1.09) ↔ C _{min} 0.99(0.94, 1.04) 소포스부비르 ↑ C _{max} 1.21(0.90, 1.62) ↔ AUC 1.09(0.94, 1.27) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1.06(0.99, 1.14) ↔ AUC 1.01(0.97, 1.04) C _{min} (NA)	소포스부비르와 릴피비린을 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 릴피비린의 투여량 조정은 필요하지 않음.
HIV 항바이러스제: HIV 단백질분해효소억제제		

리토나비르 병용 다루 나비르 ^f (800/100 mg 1일 1회)	다루나비르 ↔ C _{max} 0.97(0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97(0.94, 1.00) ↔ C _{min} 0.86(0.78, 0.96) 소포스부비르 ↑ C _{max} 1.45(1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34(1.12, 1.59) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 0.97(0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24(1.18, 1.30) C _{min} (NA)	소포스부비르와 다루나비르(리토나비르 병용)를 동 시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 다루나비르 의 투여량 조정은 필요하지 않음.
HIV 항바이러스제: 통합효소 억제제		
랄테그라빌 ^f (400 mg 1일 2회)	랄테그라빌 ↓ C _{max} 0.57(0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73(0.59, 0.91) ↔ C _{min} 0.95(0.81, 1.12) 소포스부비르 ↔ C _{max} 0.87(0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95(0.82, 1.09) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1.09(0.99, 1.20) ↔ AUC 1.03(0.97, 1.08) C _{min} (NA)	소포스부비르와 랄테그라빌을 동시에 사용하는 경 우 소포스부비르 또는 랄테그라빌의 투여량 조정은 필요하지 않음.
경구 피임약		

노르게스티메이트/ 에티닐에스트라디올	노르게스트로민 ↔ C _{max} 1.06(0.93, 1.22) ↔ AUC 1.05(0.92, 1.20) C _{min} (NA)	소포스부비르와 노르게스티메이트/에티닐에스트라 디올을 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 노르게스티메이트/에티닐에스트라디올의 투여량 조 정은 필요하지 않음.
	노르게스트렐 ↔ C _{max} 1.18(0.99, 1.41) ↔ AUC 1.19(0.98, 1.44) C _{min} (NA)	
	에티닐에스트라디올 ↔ C _{max} 1.14(0.96, 1.36) ↔ AUC 1.08(0.93, 1.25) C _{min} (NA)	

NA = 사용불가/해당 없음.

- 소포스부비르 포함/미포함 상태에서의 병용 투여 약물 약동학의 평균 비율 (90% CI) 및 병용 투여 약물 포함/미포함 상태에서의 소포스부비르와 GS-331007의 평균 비율. 영향 없음 = 1.00
- 모든 상호작용 연구는 건강한 자원자에게 수행되었음.
- 과거 대조군에 근거한 비교
- 고정용량복합제로서 투여됨
- 생물학적 동등성 범위 80%-125%
- 동등성 범위 70%-143%

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임기 여성/ 남성 및 여성의 피임

이 약을 리바비린 또는 페그인테페론 알파/리바비린과 함께 사용하는 경우 여성 환자와 남성 환자의 여성 파트너의 임신을 피하기 위해 각별한 주의를 기울여야 한다. 리바비린에 노출된 모든 동물 종에서 유의미한 기형 발생 및/또는 태자 사망 영향이 입증되었다. 가임기 여성과 그 남성 파트너는 리바비린의 허가사항에 따라 치료 기간 및 치료가 끝난 후 일정 기간 동안 효과적인 형태의 피임법을 사용해야 한다. 임부에 대한 추가 정보는 리바비린의 허가사항을 참조한다.

2) 임신

임신한 여성에서의 소포스부비르 사용은 데이터가 없거나 제한적(300건 미만의 임신 결과)이다.

동물 연구에서는 생식독성과 관련된 직간접적 유해 영향이 나타나지 않았다. 랫트와 토끼에 대해 시험한 가장 높은 투여량에서 태자 발달에 미치는 어떤 영향도 관찰되지 않았다. 그러나 사람에게 권장 임상 용량을 투여했을 때의 노출과 비교하여 랫트에서 소포스부비르 투여 시 도달되는 노출 한계를 완전히 추정하는 것은 불가능했다.

예방책으로서 임신 중에는 이 약의 사용을 피하는 것이 좋다.

이 약을 리바비린과 병용투여하는 경우에는 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 그 파트너는 투여를 금한다. 임부에 대한 리바비린 사용에 대한 추가 정보는 리바비린 허가사항을 참조한다.

3) 모유 수유

소포스부비르 또는 그 대사물이 사람의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 동물에서의 약동학 데이터는 대사물이 유즙을 통해 배설됨을 보여 준다. 신생아/유아에 대한 위험은 배제할 수 없으므로 수유 중 이 약을 사용해서는 안 된다.

4) 수태능

이 약이 수태능에 미치는 영향에 대한 사람에서의 데이터는 없다. 동물 시험에서는 수태능에 유해한 영향이 나타나지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

만12세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았으며 이용 가능한 데이터가 없다.

9. 노인에 대한 투여

고령 환자에 있어 용량을 조절할 필요는 없다.

10. 신장장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장장애 환자의 경우 이 약의 용량 조절이 요구되지 않는다. 중증 신장장애(사구체여과율측정치[eGFR] < 30 mL/min/1.73m²) 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환(ESRD) 환자에 대한 이 약의 안전성 및 적정 용량은 확립되지 않았다.

11. 간장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh-Turcotte [CPT] 등급 A, B 또는 C) 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 비대상성 간경변 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

12. 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 다소 영향을 미쳤다. 페그인터페론 알파 및 리바비린과 병용하여 소포스부비르로 치료하는 동안 피로 및 주의력 장애, 어지러움 및 시야 흐림이 보고되었음을 환자에게 알려야 한다('4. 이상반응' 참조).

13. 과량투여 시의 처치

소포스부비르의 최고 용량 기록은 59명의 건강한 피험자에 투여한 1,200 mg의 단회 과량 투여 용량이었다. 해당 연구에서 이러한 용량 수준에서 관찰된 부작용은 없었으며 이상반응은 그 빈도와 중증도에 있어 위약 및 소포스부비르 400 mg 치료군에서 보고된 것과 비슷했다. 이보다 높은 용량을 투여했을 때의 영향은 알려져 있지 않다.

이 약의 과량 투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량 투여 시 환자에 독성이 나타나는지 모니터링해야 한다. 이 약 과량 투여에 대한 처치는 활력 징후 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 요법으로 이루어진다. 혈액 투석으로 주요 순환 대사물 GS-331007을 효과적으로 제거할 수 있다(53% 추출률). 4시간의 혈액 투석으로 투여된 용량의 18%가 제거되었다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 원래 용기에 담아 보관한다.

저장방법

기밀용기, 실온(1-30°C) 보관

포장단위

28 정

만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 정부의 “소비자분쟁해결기준”에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다.

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

[제조의뢰자] Gilead Sciences International Ltd (Granta Park, Abington, Cambridge, CB21 6GT, 영국)

[제조자]

- [전공정] Patheon, Inc. (2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, 캐나다 L5N 7K9) 또는

- [전공정] Gilead Sciences Ireland UC (IDA Business & Technology Park, Carrigtohill, County Cork, 아일랜드)

[수입자] 길리어드 사이언스 코리아(유), 서울특별시 중구 을지로5길 26 센터원빌딩 서관 15층

(대표전화: 02-6030-3300, 제품관련문의: 0079-814-800-9172 (수신자부담))

[판매자] (주)유한양행

[문안작성년월일] 2020. 3. 25.

제품의 사용기한은 외부포장에 표기

KR-MAR20-EU-NOV18-US-SEP19