

트루바다®정

원료약품 및 분량

이 약 1 정(1040 mg) 중

엠트리시타빈 (별규).....200 mg

테노포비르디소프록실푸마르산염 (별규).....300 mg

(테노포비르디소프록실로서 245mg)

첨가제: 청색 2 호(타르색소), 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 전호화전분, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 파란색(Y-30-10701)

성 상

한 면에 "GILEAD", 다른 한 면에 "701"이 음각된 파란색의 장방형 필름 코팅정

효능·효과

1. HIV-1 감염 치료

성인과 만 12세 이상이고 체중이 35kg 이상인 청소년 환자에서 HIV-1 감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스 제제와 병용 투여한다.

2. 고위험군 HIV-1 비감염자의 HIV-1 노출 전 감염 위험 감소

고위험군 성인에서 성관계로 매개되는 HIV-1 감염 위험을 감소시키기 위한 HIV-1 노출 전 감염 위험 감소 요법(PrEP; Pre-exposure prophylaxis)으로, 보다 안전한 성관계 수칙 준수와 반드시 병행한다.

고위험군 HIV-1 비감염자의 예는 다음과 같다.

- HIV-1 감염이 있는 것으로 알려진 성관계 파트너가 있는 경우
- HIV-1 유병률이 높은 지역 또는 사회적 네트워크 내에서 성생활을 하는 경우로서 다음

중 하나 또는 그 이상에 해당 할 때

- 콘돔을 불규칙적으로 사용하거나 아예 사용하지 않는 경우
- 성매개 감염병(매독, 임질 등)으로 진단된 경우
- 성관계 파트너의 HIV-1 상태가 알려지지 않은 경우 등

이 약을 사용하는 의사는 HIV-1 감염 위험을 줄이기 위한 종합적인 관리 방안(사용상의 주의사항 1. 경고 3)항 참조)을 숙지하고, 필요한 경우 관련 진료지침을 준수하여 처방하여야 한다.

용법·용량

1. HIV-1 감염 치료를 위한 권장 용량

성인과 만 12 세 이상이고 체중이 35 kg 이상인 청소년에 있어, 이 약의 권장 용량은 1 일 1 회 1 정(엠트리시타빈 200 mg 및 테노포비르디소프록실푸마르산염 300 mg 함유)이며 음식물의 섭취와 상관없이 경구 복용한다.

2. 고위험군 HIV-1 비감염자의 HIV-1 노출 전 감염 위험 감소를 위한 권장 용량

HIV-1에 감염되지 않은 성인을 대상으로 한 이 약의 용량은 1일 1회 1정(엠트리시타빈 200 mg 및 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 300 mg 함유)이며 음식물의 섭취와 상관없이 경구 복용한다.

- 이 약의 HIV-1 노출 전 감염 위험 감소 효과는 복용 순응도와 상관관계가 매우 높으므로, 용법·용량을 엄격히 준수하여야 한다.

3. 신장애 환자를 위한 용량 조절

HIV-1 감염 치료

중등도-중증의 신장애 환자에게 엠트리시타빈 또는 테노포비르를 투여 시 약물 노출이 유의하게 증가했다. 따라서 기저 크레아티닌 청소율이 30 - 49 mL/min인 환자의 경우 표 1을 참고하여 이 약의 복용 간격을 조절해야 한다. 이러한 복용 간격 조절 지침은 HIV에 감염되지 않은 환자의 1회 복용량 약동학 데이터의 모델을 기반으로 한다. 이러한 복용

간격 조절 지침의 안전성 및 유효성은 중등도의 신장애 환자에게 임상적으로 입증되지 않았기 때문에 이러한 환자의 경우 신장기능 및 치료에 대한 반응을 면밀히 모니터링 해야 한다(사용상의 주의사항 - 3. 다음 환자에는 주의하여 투여할 것 참조).

경증 신장애 환자의 경우 복용 간격을 조절할 필요가 없고(크레아티닌 청소율 50-80 mL/min) 신장애 청소년 환자에 대한 용량 지침에 활용할 수 있는 데이터가 없다.

표 1 크레아티닌 청소율 변화에 따른 HIV-1 감염 성인 환자의 복용 간격 조절

	크레아티닌 청소율(mL/min) ^a		
	≥50	30-49	<30 (혈액투석이 필요한 환자 포함)
권장 복용 간격	24시간마다	48시간마다	이 약을 투여하지 않는다.

a. 이상(제지방) 체중을 이용하여 계산

경증 신장애 환자의 경우 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산을 정기적으로 모니터링 한다(사용상의 주의사항 - 3. 다음 환자에는 주의하여 투여할 것 참조).

고위험군 HIV-1 비감염자의 HIV-1 노출 전 감염 위험 감소

HIV-1에 감염되지 않은 환자 중 크레아티닌 청소율 추정치가 60 mL/min 미만인 환자의 경우 HIV-1 노출 전 감염 위험 감소를 위해 이 약을 사용해서는 안된다(사용상의 주의사항 - 3. 다음 환자에는 신중히 주의하여 투여할 것 참조).

경증 신장애 환자의 경우 크레아티닌 청소율 추정치, 혈청 인산, 요당 및 요단백을 정기적으로 모니터링 한다. HIV-1 노출 전 감염 위험 감소를 위해 이 약을 복용하는 동안 감염되지 않은 환자에서 크레아티닌 청소율 추정치의 감소가 관찰되는 경우 잠재적 원인을 평가하고 연속 사용에 따른 잠재적 위험 및 유익성을 재평가해야 한다(사용상의 주의사항 - 3. 다음 환자에는 주의하여 신중히 투여할 것 참조).

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증

이 약의 구성성분인 테노포비르를 포함한 뉴클레오사이드 유사체를 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용요법으로 사용한 경우에 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 이들 사례 대부분은 여성에게서 나타났다. 비만 및 뉴클레오사이드 장기 노출이 위험요소일 수 있다. 간질환에 대해 알려진 위험 요소가 있는 환자에게 뉴클레오사이드 유사체를 투약할 경우 각별히 주의해야 하며, 알려진 위험요소가 없었던 HIV-1 감염 환자에서도 사례가 보고된 적이 있다.

유산증 또는 뚜렷한 간독성(눈에 띄는 아미노기전이효소의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이약의 투여를 중단해야 한다.

2) HBV 감염

HIV에 감염된 모든 환자는 항레트로바이러스 치료를 시작하기 전에 만성 B형 간염 바이러스(HBV) 검사를 받을 것을 권장한다. 이 약은 만성 HBV 감염을 치료하는 데 사용하도록 승인되지 않았으며, 이 약의 안전성 및 효능은 HBV에 감염된 환자에서 입증되지 않았다. HBV 및 HIV-1에 동시 감염되고 이 약 투약을 중단한 환자에서 B형 간염의 중증 급성 악화가 보고되었다. HBV에 감염되고 엠트리시타빈 치료를 받은 일부 환자의 경우 간 대상부전 및 간부전으로 인해 B형 간염이 악화되었다. HIV-1 및 HBV에 동시 감염된 환자는 이 약 치료를 중단한 후 수개월 이상 임상적 또는 실험실적 추적검사를 통해 면밀히 모니터링되어야 한다. 결과가 괜찮으면 B형 간염 치료를 다시 시작할 수 있다. HBV에 감염되지 않은 환자에게는 예방접종이 제공되어야 한다.

3) HIV-1 감염 위험을 줄이기 위한 종합적인 관리

① HIV-1 감염 고위험군의 예는 다음과 같다.

- HIV-1 감염이 있는 것으로 알려진 성관계 파트너가 있는 경우
- HIV-1 유병률이 높은 지역 또는 사회적 네트워크 내에서 성생활을 하는 경우로서 다음 중 하나 또는 그 이상에 해당할 때
 - 콘돔을 불규칙적으로 사용하거나 아예 사용하지 않는 경우

- 성매개 감염병(매독, 임질 등)으로 진단된 경우
- 성관계 파트너의 HIV-1 상태가 알려지지 않은 경우 등

② 이 약이 HIV-1 감염 위험 감소에 항상 효과적인 것은 아니므로, 이 약을 HIV-1 노출 전 감염 위험 감소 요법으로 사용 시에는 보다 안전한 성관계 수칙 준수와 반드시 병행해야 한다. 이 약 투여 후 감염 위험 감소 효과가 발현되기까지의 시간은 알려져 있지 않다.

- 콘돔을 항상 꾸준히 올바르게 사용하고, 자신과 성관계 파트너의 HIV-1 상태에 대해 알아야 하며, HIV-1 감염을 용이하게 할 수 있는 성매개 감염(매독, 임질 등) 여부를 정기적으로 검사하는 등의 안전 수칙을 지키도록 지도하여야 한다.
- 비감염자에게는 HIV-1 감염을 일으킬 수 있는 성적 위험 행위가 어떤 것인지 정보를 제공하고 이들의 노력을 지원하여야 한다.
- 성관계 파트너의 수를 줄이고, 혈액이나 체액이 있을 수 있는 주사바늘이나 개인용품은 함께 사용하지 않도록 지도해야 한다.

③ 이 약은 반드시 HIV-1 음성으로 확인된 환자를 대상으로 해야 하며, HIV-1 감염 위험을 줄이기 위한 용도로만 사용해야 한다. 이 약 단독은 HIV-1 치료 요법으로 사용되지 않으므로 이 약만 복용하는 미검출 HIV-1 감염 환자에서 HIV-1 내성 치환이 발생할 수 있다. 따라서 HIV-1 감염 환자를 대상으로 약물 노출을 최소화하도록 주의를 기울여야 한다.

- 신속 검사와 같은 각종 HIV-1 검사는 항 HIV-1 항체를 검출하나, 급성 감염 단계에서는 HIV-1 이 검출되지 않을 수 있다. HIV-1 노출 전 감염 위험 감소를 위해 이 약의 사용을 시작하기 전에 혈청 음성반응 환자를 대상으로 급성 바이러스 감염과 일치하는 현재 또는 최근의 징후 또는 증상(예를 들어, 발열, 피로, 근육통, 피부 발진 등)을 평가하고 1 개월 내에 발생했을 가능성이 있는 잠재적인 노출 사례(예를 들어, HIV-1 감염 파트너와의 성관계 시 콘돔 미사용 또는 콘돔 파손)에 관해 확인해야 한다.
 - 바이러스 감염과 일치하는 임상 증상이 있고 최근(1 개월 미만) 노출이 의심되는 경우, 최소 1 개월 동안 노출 전 감염 위험 감소를 위한 이 약물 투여 시작을 미루고 HIV-1 상태를 재확인하거나 급성 또는 일차 HIV-1 감염 등 HIV-1 감염의 진단 보조수단으로 승인된 검사를 활용해야 한다.
- HIV-1 노출 전 감염 위험 감소를 위해 이 약을 사용하는 동안 최소 3 개월마다 HIV-1 검사를 반복해야 한다. 잠재적인 노출 사례 이후에 급성 HIV-1 감염과 일치하는 증상이 발생하는 경우, 급성 또는 일차 HIV-1 감염 등 HIV-1 감염의 진단 보조수단으로 승인된 검사를 활용하여 음성으로 확인될 때까지 이 약 투여를

중단해야 한다.

- ④ 비감염자의 경우 이 약의 용법 용량을 엄격히 준수하도록 지도하여야 한다. 이 약의 HIV-1 감염 위험 감소 효과는 복약 순응도와 상관관계가 매우 높다.

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 lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.
- 3) HIV-1 상태가 알려지지 않았거나 양성인 환자에게 HIV-1 노출 전 감염 위험 감소를 위해 이 약을 사용해서는 안된다. HIV-1 감염 치료의 경우, 이 약을 다른 항레트로바이러스 제제와 병용하여 사용해야 한다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 발생 또는 악화

엠트리시타빈과 테노포비르는 원칙적으로 신장에서 제거된다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 복용한 환자에서 급성 신부전증 및 판코니 증후군(저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장애가 보고되었다(사용상의 주의사항 - 4. 이상반응 참조).

치료를 시작하기 전 및 이 약을 사용한 치료를 받는 동안 임상적으로 적절하게 모든 환자의 크레아티닌 청소율을 계산하는 것이 권장된다. 이전에 아데포비어 디피복실을 투여 받는 동안 신장 문제를 경험한 환자를 포함해 신기능장애 위험이 있는 환자의 경우, 이 약 치료 시작 전 및 이 약 치료 도중 정기적으로 크레아티닌 청소율 추정치, 혈청 인산, 요당 및 요단백을 평가하는 것이 권장된다.

신독성이 있는 약물(예를 들어, 고용량 또는 다수의 비스테로이드성 소염제(NSAID))을 사용 중이거나 최근에 투여한 경우에는 이 약을 투여하지 않는다(사용상의 주의사항 - 6. 약물 상호작용 참조). 신기능장애 위험 요소가 있으나 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(테노포비르 DF)에 안정적인 것으로 나타났던 HIV 감염 환자에서 고용량 또는 다수의 NSAID 치료 시작 후에 급성 신부전증 발생 사례가 보고되었다. 일부 환자에게는

입원 및 신장 대체 요법이 필요했다. 신기능장애 위험이 있는 환자의 경우 필요 시 NSAID의 대안책을 고려해야 한다.

지속 또는 악화되는 뼈의 통증, 사지 통증, 골절 및/또는 근육의 통증 또는 약화는 근위세뇨관증의 징후일 수 있으며 고위험군 환자에서 신기능을 평가해 보도록 해야 한다.

HIV-1 감염 치료

크레아티닌 청소율이 30 - 49 mL/min인 모든 환자에서는 이 약의 복용 간격을 조절하고 신장 기능을 면밀히 모니터링 하는 것이 권장된다(용법 용량 참조). 이 복용 지침을 사용하여 이 약을 투약한 신장애 환자에 대한 안전성 및 유효성 데이터가 없으므로, 신장 독성의 잠재적 위험 대비 이 약 치료의 잠재적 유익성을 평가해야 한다.

이 약을 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만이거나 혈액투석이 필요한 환자에게 투약해서는 안된다.

고위험군 HIV-1 비감염자의 HIV-1 노출 전 감염 위험 감소

HIV-1 노출 전 감염 위험 감소를 위한 이 약은 크레아티닌 청소율 추정치가 60 mL/min 미만인 경우 사용해서는 안된다. HIV-1 노출 전 감염 위험 감소를 위해 이 약을 복용하는 동안 감염되지 않은 환자에서 크레아티닌 청소율 추정치의 감소가 관찰되는 경우 잠재적 원인을 평가하고 연속 사용에 따른 잠재적 위험 및 유익성을 재평가해야 한다(용법 용량 참조).

2) 다른 약과의 병용투여

이 약은 엠트리시타빈 및 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 함유하고 있는 고정용량복합제(FDC)이다. 이 약은 엠트리시타빈 또는 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 함유하고 있는 다른 약 또는 테노포비르 알라페나미드를 함유하고 있는 다른 약과 병용투여하지 않는다. 엠트리시타빈과 라미부딘 간의 유사성으로 인해 이 약은 라미부딘/지도부딘 FDC, 라미부딘/랄테그라비르 FDC, 아바카비어황산염/라미부딘 FDC 또는 아바카비어황산염/라미부딘/지도부딘 FDC와 같이 라미부딘을 함유하고 있는 다른 약과 병용투여하지 않는다.

이 약은 아데포비어 디피복실과 병용투여하지 않는다.

3) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염이 뼈에 미치는 영향

골밀도:

HIV-1 감염 성인에 대한 임상 시험과 HIV-1에 감염되지 않은 환자에 대한 임상 시험에서 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 복용 시 골밀도(BMD) 감소 폭이 소량 증가했고 골 대사의 생화학적 표지가 증가되었으며, 이는 대조군 대비 골 전환(bone turnover)이 증가했음을 나타냈다. 혈청 부갑상선 호르몬 농도와 1,25 비타민 D 농도 역시 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 투여 환자에서 더 높았다.

소아 및 청소년 환자를 대상으로 한 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 평가 임상 시험이 수행되었다. 정상적인 조건에서 BMD는 소아 환자에서 빠르게 증가한다. 만 2세 이상 18세 미만의 HIV-1 감염 환자에서 골에 미치는 영향은 성인 환자에서 관찰된 것과 유사했으며 이는 골 전환이 증가했음을 나타낸다. 전신 BMD 증가량이 대조군 대비 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 치료를 받은 HIV-1 감염 소아 환자에서 더 적었다. 만 12세 이상 18세 미만의 만성 B형 간염 청소년 환자에서도 이와 유사한 추세가 관찰되었다. 모든 소아 임상 시험에서 골격 성장(키)은 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 관련된 골밀도와 생화학적 표지자의 변화가 장기적인 골 건강 및 향후 골절 위험에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 골절의 병력을 가지고 있거나 골다공증 또는 골감소증의 위험이 있는 환자에 대해서는 골밀도 측정을 고려해야 한다. 칼슘 및 비타민 D의 효과가 연구되지 않았지만 이러한 보조제는 모든 환자에게 도움이 될 수 있다. 골 이상이 의심되는 경우 적절한 진찰을 받도록 해야 한다.

무기질화 결합:

근위세뇨관증과 관련된 골연화증은 뼈의 통증 또는 사지 통증으로 증상이 나타나며 골절에도 영향을 미칠 수 있다. 이러한 골연화증 사례가 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 사용과 관련하여 보고되었다. 관절통 및 근육 통증 또는 약화가 근위세뇨관증 발생과 함께 보고되었다. 근위세뇨관증에 따른 부차적인 저인산혈증 및 골연화증은 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 포함하는 약물 투여 중 지속적인 또는 악화된 뼈 또는 근육 증상을 보이는 신기능장애 위험이 높은 환자에서 고려되어야 한다.

4. 이상반응

1) HIV-1 감염 환자를 대상으로 한 임상시험에서의 이상반응

임상 시험은 광범위하고 다양한 조건에서 시행되므로, 약물의 임상 시험에서 관찰되는 이상반응 비율을 다른 약물의 임상 시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율에 반영되지 않을 수도 있다.

성인 환자를 대상으로 한 임상시험

항레트로바이러스 치료시 엠트리시타빈과 테노포비르디소프록실푸마르산염 병용요법의 유익성은 단지 항레트로바이러스 치료경험이 없는 HIV-1 감염 환자(treatment-naive)에서 수행된 연구에 근거하여 입증되었다. 활성대조군 임상 시험인 시험 934에서 발생한 가장 흔한 이상반응(발생률 10% 이상, 증상의 중증도와는 상관없이 모두 포함됨)에는 설사, 구토, 피로, 두통, 현기증, 우울증, 불면증, 비정상적인 꿈 및 발진이 포함된다. 이 시험에서 모든 치료군 환자의 5% 이상에서 발생한 치료 관련 이상반응(등급 2-4)의 빈도에 대한 내용은 표 2를 참조한다.

피부 탈색은 손바닥이나 발바닥에 과색소침착으로 나타나며 일반적으로 경증이며 자각 증상이 없었다. 이러한 반응의 기전 및 임상적 특이성은 알려지지 않았다.

시험 934에서 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 511명의 환자가 에파비렌즈와 테노포비르 + 엠트리시타빈 병용요법(N=257) 또는 에파비렌즈와 지도부딘/라미부딘 복합제의 병용요법(N=254)으로 144주 동안 치료받았다. 이 시험에서 관찰된 이상반응은 치료 경험이 있거나 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 테노포비르 및/또는 엠트리시타빈을 투약한 이전 시험과 일반적으로 일치했다(표 2).

표 2 시험 934(0-144주)에서 5% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응^a (등급 2-4)

	엠트리시타빈 + 테노포비르 + 에파비렌즈 ^b	지도부딘/라미부딘 + 에파비렌즈
	N=257	N=254

	엠트리시타빈 + 테노포비르 + 에파비렌즈 ^b	지도부딘/라미부딘 + 에파비렌즈
	N=257	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		
굴염	8%	4%
상기도 감염	8%	5%
코인두염	5%	3%
신경계 장애		
두통	6%	5%
현기증	8%	7%
정신 장애		
우울증	9%	7%
불면증	5%	7%
피부 및 피하 조직 장애		
발진반응 ^c	7%	9%

a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 한다.

b. 96주-144주의 시험에서 환자는 에파비렌즈 + 테노포비르 + 엠트리시타빈 대신 에파비렌즈 + 이 약을 투여받았다.

c. 발진 반응에는 발진, 박탈성 발진, 전신성 발진, 반점성 발진, 반구진성 발진, 소양증 발진 및 수포성 발진이 포함된다.

시험 934에 대해 위에 설명된 반응 이외에 엠트리시타빈 또는 테노포비르를 다른 항레트로바이러스제와 함께 복용하는 환자의 5% 이상에서 발생한 이상반응은 불안증, 관절통, 기침 증가, 소화불량, 발열, 근육통, 통증, 복통, 요통, 감각이상, 말초 신경병증(말초 신경염 및 신경 장애 포함), 폐렴 및 비염이 있다.

만 12세 이상의 청소년 환자를 대상으로 한 임상시험

엠트리시타빈: 성인에서 보고된 이상반응 이외에 모집단 크기가 더 큰 2건의 개방표지, 비대조군 시험(N=116)에서 엠트리시타빈 치료를 받은 소아 환자(만 3개월 이상 18세 미만)의 7%와 32%에서 각각 빈혈과 색소침착이 관찰되었다.

테노포비르 디소프록실 푸마르산염: 만 12세 이상 18세 미만의 환자를 대상으로 수행된 소아 임상 시험에서 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 치료를 받은 소아 환자에서 관찰된 이상반응은 성인을 대상으로 한 임상 시험에서 관찰된 이상반응과 일치했다.

2) HIV-1에 감염되지 않은 성인 환자를 대상으로 한 임상 시험 경험에서의 이상반응

HIV-1 노출 전 감염 위험 감소를 위해 이 약을 1일 1회 투여 받은 HIV-1에 감염되지 않은 성인 2830명을 대상으로 한 2건의 무작위배정, 위약 대조군 임상 시험(iPrEx, 파트너 PrEP)에서 이 약에 대한 새로운 이상반응은 확인되지 않았다. 이들 환자는 각각 중간값인 71주와 87주 동안 추적검사되었다. 이들 시험에는 18 - 67세의 HIV 음성 환자가 등록되었다. iPrEx 시험에는 히스패닉/라틴계(72%), 백인(18%), 흑인(9%) 및 아시아인(5%) 남성 또는 성전환 여성만 등록되었다. 파트너 PrEP 시험에는 케냐와 우간다의 남성(치료군 전체의 61-64%)과 여성이 모두 등록되었다. iPrEx 및 파트너 PrEP 시험의 모든 치료군 중 2% 이상의 환자에서 발생한 모든 이상반응은 표 3과 같다.

표 3 iPrEx 시험 및 파트너 PrEP 시험의 모든 치료군에서 ≥ 2% 발생이 보고된 이상반응(모든 등급)

	iPrEx 시험		파트너 PrEP 시험	
	FTC/TDF (N=1251)	위약 (N=1248)	FTC/TDF (N=1579)	위약 (N=1584)
위장 장애				
설사	7%	8%	2%	3%
복통	4%	2%	- ^a	-
감염 및 전염				
인두염	13%	16%	-	-
요도염	5%	7%	-	-
요로 감염	2%	2%	5%	7%

	iPrEx 시험		파트너 PrEP 시험	
	FTC/TDF (N=1251)	위약 (N=1248)	FTC/TDF (N=1579)	위약 (N=1584)
매독	6%	5%	-	-
이차 매독	6%	4%	-	-
항문 성기 사마귀	2%	3%	-	-
근골격계 및 결합 조직 장애				
요통	5%	5%	-	-
신경계 장애				
두통	7%	6%	-	-
정신 장애				
우울증	6%	7%	-	-
불안증	3%	3%	-	-
생식기계통 및 유방 장애				
생식기 궤양	2%	2%	2%	2%
조사				
체중 감소	3%	2%	-	-

a. 보고되지 않았거나 2% 미만 보고됨.

골밀도 변화:

HIV-1에 감염되지 않은 환자를 대상으로 한 임상시험에서 BMD 감소가 관찰되었다. iPrEx 시험의 503명 환자를 대상으로 한 하위연구에서 치료 중단 후 기준선으로 회복한 위약군에 비해 이 약 치료군의 총 고관절, 척추, 대퇴 경부 및 돌기에 걸쳐 -0.4% - -1.0%의 기저시점으로부터의 BMD 평균 변화가 관찰되었다. 이 약을 투여 받은 환자의 13%와 위약을 투여 받은 환자의 6%는 치료 중 최소 5%의 척추 BMD 손실이 발생했다. 골절은 이 약 치료군의 1.7%와 위약군 1.4%에서 보고되었다. BMD와 골절 간의 상관관계는 보고되지 않았다. 파트너 PrEP 시험에서 치료군과 위약군 간에 유사한 골절률(각각 0.8% 및 0.6%)이 발견되었다. 이 시험 기간 동안 BMD 평가는 수행되지 않았다.

3) 시판 후 조사

테노포비르가 승인된 후 사용하는 동안 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 엠트리시타빈이 승인된 후 사용하는 동안 확인된 추가 이상반응은 없다. 시판 후 반응은

불명확한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 항상 확실하게 발생율을 예측하거나 약물 노출에 대한 인과 관계를 입증하지 않는다.

- 면역계 장애
알레르기 반응(혈관부종 포함)
- 대사 및 영양 장애
유산증, 저칼륨증, 저인산혈증
- 호흡계, 흉부 및 종격 장애
호흡곤란
- 위장 장애
췌장염, 아밀라아제 증가, 복통
- 간담낭 장애
간지방증, 간염, 간 효소 증가(가장 일반적으로 AST 및 ALT 감마 GT)
- 피부 및 피하 조직 장애
발진
- 근골격계 및 결합 조직 장애
횡문근 용해증, 골연화증(골통으로 나타나며 골절을 유발할 수 있음), 근육 약화, 근질환
- 신장 및 비뇨기 장애
급성 신부전, 신부전, 급성 세뇨관 괴사, 판코니 증후군, 근위 세뇨관증, 간질성 신염(급성인 경우 포함), 신장성 요붕증, 신부전, 크레아티닌 증가, 단백뇨, 다뇨증
- 일반 장애 및 투여 부위 병태
무력증

상기 나열된 이상반응에서 횡문근 용해증, 골연화증, 저칼륨증, 근육 약화, 근질환, 저인산혈증과 같은 이상반응은 근위 신장 세뇨관증의 결과로 발생할 수 있다.

※ 국내 시판 후 조사(PMS) 결과

국내에서 테노포비르디소프록실 단일제, 경구제 재심사를 위하여 6년 동안 746명의 만성 B 형 간염 대상자를 대상으로 실시한 시판후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상

관없이 11.66%(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%(27/746명, 50건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.40%(3/746명, 4건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	위장관 장애	소화불량(0.13%(1/746명), 1건), 변비(0.13%(1/746명), 1건), 위식도역류병(0.13%(1/746명), 1건), 구토(0.13%(1/746명), 1건), 복수(0.13%(1/746명), 1건), 복부팽만(0.13%(1/746명), 1건)	-
	감염 및 침습	요로감염(0.27%(2/746명), 2건), 위장염(0.13%(1/746명), 1건), 대상포진(0.13%(1/746명), 1건), 폐렴(0.13%(1/746명), 1건), 패혈쇼크(0.13%(1/746명), 1건)	폐렴(0.13%(1/746명), 1건)
	전신장애 및 투여부위 상 태	무력증(0.13%(1/746명), 1건), 상태악화(0.13%(1/746명), 1건)	-
	조사	ALT증가(0.40%(3/746명), 3건), AST증가(0.40%(3/746명), 3건)	ALT증가(0.13%(1/746명), 1건), AST증가(0.13%(1/746명), 1건)

신생물 양성, 악성 및 상세 불명(낭종 및 용종 포함)	간세포암종(0.94%(7/746명), 7건), 전이성뇌종양(0.13%(1/746명), 1건)	-
근골격계 및 결합 조직 장애	골다공증(0.27%(2/746명), 2건), 관절통(0.13%(1/746명), 1건), 옆구리통증(0.13%(1/746명), 1건), 척추통(0.13%(1/746명), 1건)	골다공증(0.13%(1/746명), 1건)
신경계 장애	감각저하(0.13%(1/746명), 1건), 뇌경색(0.13%(1/746명), 1건), 당뇨신경병증(0.13%(1/746명), 1건), 대사성뇌병(0.13%(1/746명), 1건), 경련(0.13%(1/746명), 2건)	-
간담도 장애	담석증(0.13%(1/746명), 1건), 간경변(0.13%(1/746명), 1건), 알코올성경화(0.13%(1/746명), 1건), 간실조(0.13%(1/746명), 1건), 간섬유화(0.13%(1/746명), 1건)	-
손상, 중독 및 시술상 합병증	손골절(0.13%(1/746명), 1건)	-
혈액 및 림프계 장애	발열성호중구감소증(0.13%(1/746명), 1건), 백혈구감소증(0.13%(1/746명), 1건)	-
혈관 장애	심부정맥혈전증(0.13%(1/746명), 1건)	-

	시각 장애	각막변성(0.13%(1/746명), 1건)	-
	면역계 장애	이식편대숙주질환(0.13%(1/746명), 1건)	-

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 (1~10% 미만)	신생물 양성, 악성 및 상세 불명(낭종 및 용종 포함)	간세포암종(1.07%(8/746명), 8건)	-
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	위장관 장애	소화불량(0.94%(7/746명), 7건), 변비(0.40%(3/746명), 3건), 위궤양(0.40%(3/746명), 3건), 위염(0.40%(3/746명), 3건), 위식도역류병(0.40%(3/746명), 3건), 복부불편감(0.27%(2/746명), 3건), 복수(0.27%(2/746명), 2건), 만성위염(0.27%(2/746명), 2건), 명치불편(0.27%(2/746명), 2건), 흑색변(0.27%(2/746명), 2건), 복부팽만(0.13%(1/746명), 1건), 충치(0.13%(1/746명), 1건),	소화불량(0.13%(1/746명), 1건), 위식도역류병(0.13%(1/746명), 1건), 복부불편감(0.13%(1/746명), 1건), 만성위염(0.13%(1/746명), 1건), 명치불편(0.13%(1/746명), 1건), 구강건조(0.13%(1/746명), 1건)

	<p>구강건조(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>십이지장궤양(0.13%(1/746명), 2건),</p> <p>치질(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>장상피화생(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>문맥고혈압성위병(0.13%(1/746명), 1건)</p>	
감염 및 침습	<p>상기도감염(0.40%(3/746명), 3건),</p> <p>요로감염(0.40%(3/746명), 3건),</p> <p>위장염(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>헬리코박터감염(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>대상포진(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>국소감염(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>치주염(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>폐렴(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>치아치수염(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>패혈쇼크(0.13%(1/746명), 1건)</p>	<p>폐렴(0.13%(1/746명), 1건)</p>
전신장애 및 투여부위 상태	<p>가슴불편함(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>상태악화(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>이상하게느낌(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>더운느낌(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>육아종병소(0.13%(1/746명), 1건)</p>	<p>이상하게느낌(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>더운느낌(0.13%(1/746명), 1건)</p>
조사	<p>체중감소(0.27%(2/746명), 2건),</p> <p>알파1태아단백증가(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>혈액알칼리포스파타아제증가</p>	<p>체중감소(0.13%(1/746명), 1건),</p> <p>소변량감소(0.13%(1/746명), 1건)</p>

		(0.13%(1/746명), 1건), 혈액콜레스테롤증가(0.13%(1/746명), 1건), 호중구수증가(0.13%(1/746명), 1건), 소변량감소(0.13%(1/746명), 1건)	
	신생물 양성, 악성 및 상세 불명(낭종 및 용종 포함)	전이성뇌종양(0.13%(1/746명), 1건), 간신생물(0.13%(1/746명), 1건), 피부유두종(0.13%(1/746명), 1건)	-
	피부 및 피하 조직 장애	탈모(0.13%(1/746명), 1건), 다형홍반(0.13%(1/746명), 1건), 땀샘염(0.13%(1/746명), 1건), 손발톱감입(0.13%(1/746명), 1건), 두드러기(0.13%(1/746명), 1건)	탈모(0.13%(1/746명), 1건), 두드러기(0.13%(1/746명), 1건)
	근골격계 및 결합 조직 장애	골다공증(0.27%(2/746명), 2건), 관절통(0.13%(1/746명), 1건), 근섬유통(0.13%(1/746명), 1건), 옆구리통증(0.13%(1/746명), 1건), 추간판탈출증(0.13%(1/746명), 1건), 근육통(0.13%(1/746명), 1건), 골관절염(0.13%(1/746명), 1건), 팔다리통증(0.13%(1/746명), 1건), 방아쇠수지(0.13%(1/746명), 1건)	골다공증(0.13%(1/746명), 1건)
	신경계 장애	감각저하(0.27%(2/746명), 2건), 뇌경색(0.13%(1/746명), 1건),	-

		치매(0.13%(1/746명), 1건), 당뇨신경병증(0.13%(1/746명), 1건), 대사성뇌병(0.13%(1/746명), 1건), 착란(0.13%(1/746명), 1건), 경련(0.13%(1/746명), 2건)	
	간담도 장애	담석증(0.27%(2/746명), 2건), 담낭질환(0.27%(2/746명), 2건), 간경변(0.27%(2/746명), 2건), 담낭염(0.13%(1/746명), 1건), 알코올성경화(0.13%(1/746명), 1건), 간낭종(0.13%(1/746명), 1건), 간실조(0.13%(1/746명), 1건), 간섬유화(0.13%(1/746명), 1건)	담석증(0.13%(1/746명), 1건), 담낭질환(0.13%(1/746명), 1건)
	손상, 중독 및 시술상 합병증	약물용량빠짐(0.13%(1/746명), 1건), 이물질(0.13%(1/746명), 1건), 손골절(0.13%(1/746명), 1건), 상완골골절(0.13%(1/746명), 1건), 인대염좌(0.13%(1/746명), 1건)	-
	정신 장애	수면장애(0.13%(1/746명), 1건)	수면장애(0.13%(1/746명), 1건)
	신장 및 비뇨 기 장애	방광기능이상(0.13%(1/746명), 1건), 요로결석(0.13%(1/746명), 1건), 배뇨곤란(0.13%(1/746명), 1건), 신낭종(0.13%(1/746명), 1건), 요관결석증(0.13%(1/746명), 1건)	-

혈액 및 림프계 장애	빈혈(0.13%(1/746명), 1건), 발열성호중구감소증(0.13%(1/746명), 1건), 백혈구감소증(0.13%(1/746명), 2건), 비장비대(0.13%(1/746명), 1건), 혈소판감소증(0.13%(1/746명), 1건)	혈소판감소증(0.13%(1/746명), 1건)
대사 및 영양 장애	식욕감소(0.27%(2/746명), 3건), 식사장애(0.27%(2/746명), 2건)	식욕감소(0.13%(1/746명), 2건)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침(0.27%(2/746명), 2건), 비염(0.13%(1/746명), 1건), 상기도기침증후군(0.13%(1/746명), 1건)	-
혈관 장애	고혈압(0.40%(3/746명), 3건), 심부정맥혈전증(0.13%(1/746명), 1건)	-
시각 장애	결막출혈(0.13%(1/746명), 1건), 각막변성(0.13%(1/746명), 1건), 안구운동장애(0.13%(1/746명), 1건), 안구충혈(0.13%(1/746명), 1건)	결막출혈(0.13%(1/746명), 1건), 안구충혈(0.13%(1/746명), 1건)
면역계 장애	이식편대숙주질환(0.13%(1/746명), 1건)	-
생식계 및 유방 장애	양성전립선비대증(0.13%(1/746명), 1건)	-

5. 일반적 주의

1) 이 약으로 치료를 시작할 때 다음 사항이 고려되어야 한다.

- 이 약을 뉴클레오사이드 3제 요법의 구성요소로 사용하는 것은 권장되지 않는다.
- 치료 경험이 있는 환자를 치료시 이 약의 사용은 실험실 검사와 치료력에 기반을 두어야 한다.

2) 지방 재분포

중양 비만증, 뒷목 지방 확장(버팔로 혹), 말초 소모증, 안면 소모증, 유방 확장 및 쿠싱양을 포함한 체지방 재분포/축적이 항레트로바이러스 치료를 받는 환자에게서 관찰되었다. 이러한 현상의 기전 및 장기간 결과는 현재 알려지지 않았다. 인과 관계 또한 입증되지 않았다.

3) 면역 재구성 증후군

이 약을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 HIV-1 감염 환자에게서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기 단계에서 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 잔류성 기회감염(조류형 결핵균 감염, 거대세포바이러스, 주폐포자충 폐렴(PCP), 또는 결핵 등)에 대한 염증 반응으로 발전할 수 있으며, 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있다.

또한 면역 재구성이 진행되는 동안 자가면역질환(그레이브스병, 다발성근염, 길랑바레증후군 등)이 보고되었다. 그러나, 발병 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있다.

4) 초기 바이러스학적 부전

HIV-1 감염 환자의 임상 시험에서 세 가지 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(NRTI)만 포함되어 있는 특정 요법이 일반적으로 두 가지 NRTI와 비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 또는 HIV-1 단백질 분해효소 억제제가 포함된 삼중 약물 요법보다 효과가 없다는 것이 증명되었다. 초기 바이러스학적 실패 및 높은 내성 치환율이 보고되었다. 따라서 뉴클레오사이드 3제 요법을 수행할 경우 주의해야 한다. 뉴클레오사이드 3제 요법을 사용하여 치료를 받는 환자는 주의 깊게 모니터링 해야 하며 치료 방법의 수정을 고려해야 한다.

5) 내성

엠트리시타빈 및 테노포비르 디소프록실 푸마르산염: 엠트리시타빈 및 테노포비르 복합제에 대한 감수성이 감소된 HIV-1 분리주가 세포 배양에서 선별되었다. 이러한 분리주의 유전자형 분석 결과, 바이러스 RT에서 M184V/I 및/또는 K65R 아미노산 치환이 나타났다. 또한 HIV-1 역전사효소의 K70E 치환이 테노포비르에 의해 선별되었으며 테노포비르에 대한 감수성 감소로 이어졌다.

치료 경험이 없는 환자의 임상시험(연구 934) 에서 제144주에 HIV-1 RNA가 400 copies/mL를 초과하거나 조기 중단한 환자 중 바이러스 실패가 확정된 모든 환자의 HIV-1 분리주에 대한 내성 분석이 수행되었다. 에파비렌즈 내성 관련 치환이 가장 흔히 발생했으며 치료군 간 유사했다. 엠트리시타빈 및 라미부딘에 대한 내성과 관련된 M184V 아미노산 치환은 엠트리시타빈 + 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 치료군에서 분석된 환자 분리주 19개 중 2개, 그리고 지도부딘/라미부딘 치료군에서 분석된 환자 분리주 29개 중 10개에서 관찰되었다. 연구 934의 144주 내내 표준 유전자형 분석을 통해 분석된 HIV-1에서 검출 가능한 K65R 또는 K70E 치환이 발견된 환자는 없었다.

엠트리시타빈: HIV-1의 엠트리시타빈 내성 분리주는 세포 배양 및 체내에서 선별되었다. 이들 분리주의 유전자형 분석은 엠트리시타빈에 대한 감수성 감소가 발린 또는 이소류신(M184V/I)에 의한 메티오닌의 아미노산 치환으로 이어진 코돈 184의 HIV-1 RT 유전자 치환과 관련이 있는 것으로 나타났다.

테노포비르 디소프록실 푸마르산염: 테노포비르에 대한 감수성이 감소된 HIV-1 분리주가 세포 배양에서 선별되었다. 이러한 바이러스는 RT에서 K65R 치환을 나타냈으며 테노포비르에 대한 감수성이 2 - 4배 감소했다.

치료 경험이 없는 환자의 경우, 분석된 환자 47명 중 8명(17%)은 144주 내내 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 치료군에서 K65R 치환을 나타냈는데, 이 중 7명은 치료 시작 후 첫 48주에 발생했고 1명은 제96주에 발생했다. 치료 경험이 있는 환자의 경우, 제96주 내내 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 치료를 실패한 환자의 분리주 304개 중 14개(5%)에서 1.4배(중간값 2.7)를 초과하는 테노포비르 감수성 감소를 나타냈다. 내성 분리주의 유전자형 분석 결과, HIV-1 RT에서 K65R 아미노산 치환이 나타났다.

iPrEx 시험: HIV-1 혈청 음성반응 환자의 임상연구[iPrEx 시험]에서 시험 기간 동안 HIV-1에 감염된 이 약 치료군 내 환자 48명과 위약군 내 환자 83명의 혈청전환 시점에 엠트리시타빈 또는 테노포비르에 대한 내성과 관련된 아미노산 치환이 없었다. 10명의 환자는 등록 당시 HIV-1에 감염된 것으로 관찰되었다. 엠트리시타빈에 대한 내성과 관련된 M184V/I 치환은 환자 10명 중 3명(트루바다 치료군의 경우 2명 중 2명, 위약군의 경우 8명 중 1명)에서 관찰되었다. 이 약 치료군 내 환자 2명 중 1명은 등록 시점에 야생형 바이러스가 잠복 상태였고 등록 후 4주에 M184V 치환이 발생했다. 나머지 1명은 등록 시점에 내성이 불확실했으나 등록 후 4주에 M184I 치환이 발견되었다.

파트너 PrEP 시험: HIV-1 혈청 음성반응 환자의 임상연구[파트너 PrEP 시험]에서 이 약 치료군 내 환자 12명, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 치료군 내 환자 15명 및 위약군 내 환자 51명의 혈청전환 시점에 엠트리시타빈 또는 테노포비르에 대한 내성과 관련된 아미노산 치환이 발현되는 변이가 없었다. 14명의 환자는 등록 당시 HIV-1에 감염된 것으로 관찰되었다(이 약 치료군 3명, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 치료군 5명 및 위약군 6명). 등록 당시 야생형 바이러스에 감염된 이 약 치료군 환자 3명 중 1명은 제12주까지 M184V를 발현하는 바이러스가 확인되었다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 치료군 환자 5명 중 2명은 혈청전환 시점에 테노포비르 내성 바이러스가 있었는데 기저 바이러스의 유전자형이 파악되지 않았고 내성이 발현 또는 전파되었는지 확실하지 않음에도 불구하고 이 중 등록 당시 야생형 바이러스에 감염된 환자 1명은 제16주까지 K65R 치환이 발생한 반면 다른 1명은 제60주 당시 혈청전환에 따라 D67N 및 K70R 치환을 동시에 발현하는 바이러스가 있었다. 등록 후에 환자 4명(테노포비르 디소프록실 푸마르산염 치료군 2명, 이 약 치료군 1명 및 위약군 1명)은 K103N 또는 V106A 치환을 발현하는 바이러스가 있었는데, NNRTI에 대해 높은 수준의 내성을 나타냈지만 테노포비르 또는 엠트리시타빈과 관련이 없었으며 감염 바이러스에 나타날 가능성은 있었다.

교차 내성

엠트리시타빈 및 테노포비르 디소프록실 푸마르산염: 특정 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(NRTI) 간 교차 내성이 확인되었다. 엠트리시타빈 및 테노포비르 복합제에 의해 세포 배양에서 선별된 M184V/I 및/또는 K65R 치환은 테노포비르를 엠트리시타빈 또는 라미부딘 및 아바카비어 또는 디다노신과 병용하여 치료하는 데 실패한 환자의 일부 HIV-1 분리주에서 관찰되었다. 따라서 이러한 약물 간의 교차 내성은 이러한 아미노산 치환 중 하나 또는 모두가 잠복된 바이러스를 가진 환자에게서 발생할 수 있다.

엠트리시타빈: 엠트리시타빈 내성 분리주(M184V/I)는 라미부딘에 교차 내성이 있었으나 NRTI(디다노신, 스타부딘, 테노포비르 및 지도부딘)와 NNRTI(델라비르딘, 에파비렌즈 및 네비라핀)에 대하여 세포배양에서 유지했다. K65R 치환을 포함하고 있는 HIV-1 분리주는 아바카비어, 디다노신 및 테노포비르에 의해 체내에서 선별되었으며 엠트리시타빈에 의한 바이러스 억제 감수성 감소를 입증했다.

스타부딘 및 지도부딘(M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) 또는 디다노신(L74V)에 대한 감수성 감소를 나타내는 치환이 잠복되어 있는 바이러스는 엠트리시타빈에 대한 감수성을 유지했다. NNRTI에 대한 내성과 관련된 K103N 치환을 포함하고 있는 HIV-1은 엠트리시타빈에 대한 감수성을 보였다.

테노포비르 디소프록실 푸마르산염: 테노포비르에 의해 선별된 K65R 및 K70E 치환은 아바카비어 또는 디다노신 치료를 받은 일부 HIV-1 감염 환자에서 선별되었다. K65R 및 K70E 치환을 포함하고 있는 HIV-1 분리주 역시 엠트리시타빈 및 라미부딘에 대한 감수성 감소를 보였다. 따라서 이러한 NRTI 간의 교차 내성은 K65R 또는 K70E 치환이 잠복된 바이러스를 가진 환자에게서 발생할 수 있다. HIV-1이 지도부딘 관련 RT 아미노산 치환(M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F 또는 K219Q/E/N)이 평균 3개 발현한 환자(N=20)의 HIV-1 분리주는 테노포비르에 대한 감수성이 3.1배 감소하는 것으로 나타났다. 바이러스가 지도부딘 내성 관련 치환 없이 L74V 치환을 발현한 환자(N=8)는 테노포비르 디소프록실 푸마르산염에 대한 반응률이 감소했다. 바이러스가 Y115F 치환(N=3), Q151M 치환(N=2) 또는 T69 삽입(N=4)을 발현한 환자에 대해 이용 가능한 데이터는 제한적이며 이들 모두 반응률이 감소했다.

6. 약물 상호작용

이 약을 사용한 약물 상호작용 연구는 실시되지 않았으며 이 약의 성분인 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 및 엠트리시타빈에 대한 약물 상호작용 연구가 수행되었다. 아래에 엠트리시타빈 및 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 투여시 관찰된 임상적 유의성 있는 약물 상호작용에 대해 설명한다.

1) 디다노신

이 약과 디다노신의 병용투여시 주의해야 하며, 이러한 병용요법으로 치료받는 환자는 디다노신 관련 이상반응을 면밀하게 모니터링 해야 한다. 디다노신 관련 이상반응이 발생한 환자는 디다노신 투약을 중단해야 한다.

테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 병용투여시 디다노신(일반 정제 또는 장용코팅정)의 C_{max} 및 AUC가 크게 증가했다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 디다노신 농도가 증가되면 체장염 및 신경병증을 포함한 디다노신 관련 이상반응의 발생 확률이 높아진다. 매일 디다노신 400 mg과 함께 테노포비르 DF를 복용한 환자에서 CD4+ 세포 수가 억제되는 것이 관찰되었다.

체중이 60 kg를 초과하는 성인에게 이 약과 병용투여시 디다노신 복용량을 250 mg으로 줄여야 한다. 체중이 60 kg 미만인 성인 또는 청소년 환자에게 디다노신 복용량 조절에 대한 적절한 데이터는 없다. 병용투여시 이 약과 디다노신 장용코팅정은 공복 또는 가벼운 식사(400 kcal 미만, 20% 지방)와 함께 복용할 수 있다.

2) HIV-1 단백질분해효소억제제

테노포비르는 아타자나비어의 AUC 및 C_{min} 을 감소시킨다. 이 약과 병용투여시 아타자나비어 300 mg은 리토나비어 100 mg과 함께 투여할 것을 권장한다. 이 약을 리토나비어 없이 아타자나비어와 함께 투약하지 않는다.

로피나비어/리토나비어, 리토나비어와 아타자나비어의 병용투여 및 리토나비어와 다루나비르의 병용투여는 테노포비르 농도를 높이는 것으로 나타났다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염은 P-당단백질(Pgp) 및 유방암내성단백(BCRP) 수송체의 기질이다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염이 이러한 수송체의 억제제와 병용투여되면 흡수가 증가되는 것이 관찰될 수 있다. 로피나비어/리토나비어, 리토나비어 병용 아타자나비어 및 리토나비어 병용 다루나비르와 이 약의 병용투여시, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 관련 이상반응을 모니터링 해야 한다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 관련 이상반응이 발생한 환자는 이 약의 투약을 중단해야 한다.

3) C형 간염 항바이러스제

테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 레디파스비르/소포스부비르 고정용량복합제의 병용투여는 테노포비르 노출을 높이는 것으로 나타났다.

HIV-1 단백질분해효소억제제/리토나비르 또는 HIV-1 단백질분해효소억제제/코비시스타트 복합제 없이 레디파스비르/소포스부비르 고정용량복합제와 동시에 이 약을 투여받는 환자의

경우, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 관련 이상반응을 모니터링 해야 한다.

HIV-1 단백질분해효소억제제/리토나비르 또는 HIV-1 단백질분해효소억제제/코비시스타트 복합제 및 레디파스비르/소포스부비르 고정용량복합제와 동시에 이 약을 투여받는 환자의 경우, 이러한 상황에서의 테노포비르 농도 증가의 안전성이 입증되지 않았으므로 대체 HCV 또는 항레트로바이러스요법을 고려해야 한다. 병용투여가 필요한 경우, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 관련 이상반응을 모니터링 해야 한다.

4) 신장 기능에 영향을 주는 약물

엠트리시타빈과 테노포비르는 기본적으로 사구체 여과와 능동적 세뇨관 분비의 공동 작용으로 신장에 의해 배설된다. 신장 배설에 대한 경쟁 때문에 약물 간 상호작용은 관찰되지 않았다. 하지만 능동적 세뇨관 분비로 제거되는 약물과 이 약을 함께 투약하면 엠트리시타빈, 테노포비르 및/또는 함께 투약된 약물의 농도가 증가할 수 있다. 반드시 이에 한정되지는 않지만 몇 가지 예로는 아시클로비르, 아데포비어 디피복실, 시도포비르, 간시클로비르, 발라사이클로비르 및 발간시클로비르, 아미노글리코시드(예, 겐타마이신) 및 고용량 또는 다수의 NSAID 등이 있다(사용상의 주의사항 - 3. 다음 환자에는 신중히 주의하여 투여할 것 참조). 신기능을 악화시키는 약물도 엠트리시타빈 및/또는 테노포비르의 농도를 높일 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

위험 요약

이 약은 제한된 수의 임신 및 산후 여성을 대상으로 평가되었다. 이용 가능한 인간 및 동물 데이터에 따르면 이 약은 기저 발생률 대비 전반적인 주요 선천성 결함 위험이 증가하지 않는 것으로 나타난다. 그러나 임신 여성을 대상으로 한 충분하고 통제가 잘된 임상시험은 없다. 사람 대상 연구를 통해 항상 유해 가능성을 배제시킬 수 있는 것은 아니기 때문에 이 약은 임신 중에 확실히 필요한 경우에만 사용해야 한다. 감염되지 않은 환자가 HIV-1 노출 전 감염 위험 감소를 위해 이 약을 복용하는 도중에 임신하는 경우, 이 약을 계속 사용할 것인지 여부를 주의 깊게 고려해야 하며 임신 기간 동안 잠재적인 HIV-1 감염 위험이 증가할 수 있음을 고려해야 한다.

임상적 고려사항

2011년 7월, 임신 첫 3개월에 각각 764건 및 1,219건, 임신 4 - 6개월에 각각 321건 및 455건, 그리고 임신 7 - 9개월에 각각 140건 및 257건의 엠트리시타빈 포함 요법 및 테노포비르 포함 요법 노출에 대한 전향적 보고서가 APR(Antiretroviral Pregnancy Registry)에 보고되었다. 임신 첫 3개월 노출에 선천성 결함은 엠트리시타빈 포함 요법의 경우, 정상 출산 764건 중 18건(2.4%), 테노포비르 포함 요법의 경우, 정상 출산 1,219건 중 27건(2.2%)에서 발생했고, 임신 4 - 9개월 노출에 엠트리시타빈 포함 요법의 경우, 정상 출산 461건 중 10건(2.2%), 테노포비르 포함 요법의 경우, 정상 출산 714건 중 15건(2.1%)에서 발생했다. 미국 기준 모집단 내 임신 여성 중 선천성 결함 발생률은 2.7%이다. 따라서, APR에서 엠트리시타빈 또는 테노포비르와 전반적인 선천성 결함 간의 연관성은 관찰되지 않았다.

동물시험 자료

엠트리시타빈: 마우스와 토끼에 엠트리시타빈을 각각 사람 1일 권장용량 투여 시의 노출(AUC) 대비 60배, 120배로 노출시켜 실시한 배태아 독성시험에서 태아 변이 및 기형 발생 증가는 나타나지 않았다.

테노포비르 디소프록실 푸마르산염: 체표면적 비교에 기초하여 사람 복용량의 최대 14배에서 19배의 용량으로 랫트 및 토끼에 생식시험을 실시한 결과, 테노포비르로 인한 생식능력 장애나 태아 손상 증거는 나타나지 않았다.

2) 수유부

HIV-1에 감염된 산모는 유아에게 HIV-1가 전염되는 것을 방지하기 위해 모유를 수유하지 않는 것이 권장된다.

사람 대상 연구에서 테노포비르와 엠트리시타빈 모두 모유로 분비되는 것으로 나타났다. 낮은 수준의 엠트리시타빈 및 테노포비르 노출이 영아에 미치는 위험이 알려지지 않았으므로, 이 약을 투약 받고 있는 산모는 영아에게 HIV-1 전이 및 중증의 이상반응이 생길 수 있으므로 수유하지 않도록 지도해야 한다.

엠트리시타빈

HIV-1 감염 산모 5명에게서 획득한 모유 검체에서 엠트리시타빈이 모유로 분비되는 것으로 나타났다. 엠트리시타빈 치료 중인 산모의 모유를 수유 중인 영아는 엠트리시타빈에 대한 바이러스 내성이 발생할 위험이 있을 수 있다. 엠트리시타빈으로 치료 받고 있는 산모의 모유를 수유 받는 영아에게서 그 외의 엠트리시타빈 관련 위험은 알려지지 않았다.

테노포비르 디소프록실 푸마르산염

HIV-1 감염 산모 5명에게서 획득한 모유 검체에서 테노포비르가 모유로 분비되는 것으로 나타났다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염으로 치료 받고 있는 산모의 모유를 수유 받는 영아에게서 테노포비르에 대한 바이러스 내성 위험 등을 포함한 테노포비르 관련 위험은 알려지지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 소아 임상 시험은 수행되지 않았다. 개별 의약품, 엠트리시타빈 및 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 사용하여 이전에 수행한 시험의 데이터는 이 약의 투여 권장사항을 뒷받침하기 위한 용도로 활용되었다.

이 약은 체중이 35 kg 이상이고 정제 한 알을 삼킬 수 있는 HIV-1 감염 청소년 환자에게만 투여해야 한다. 이 약은 고정용량복합 정제이므로 체중이 35 kg 미만인 환자를 위해 용량을 조절해서는 안된다. 이 약은 체중이 17 kg 미만의 소아 환자에 대한 투여가 평가되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

엠트리시타빈 또는 테노포비르의 임상 시험에서는 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 심장 기능저하와 동반질환 또는 기타 약물 치료의 빈도가 더 많아진다는 것을 유념해야 한다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

HIV-1 감염 치료

HIV 감염 성인 환자 중 크레아티닌 청소율이 30 - 49 mL/min인 환자에게 이 약의 복용 간격을 변경할 것을 권장한다. 이 약은 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 환자 및 투석이 필요한 말기 신장질환 환자에게 사용하지 않는다(용법 용량 참조).

고위험군 HIV-1 비감염자의 HIV-1 노출 전 감염 위험 감소

HIV-1 노출 전 감염 위험 감소를 위한 이 약은 HIV-1에 감염되지 않은 환자 중 크레아티닌 청소율 추정치가 60 mL/min 미만인 환자에게 사용해서는 안된다. HIV-1 노출 전 감염 위험 감소를 위해 이 약을 복용하는 동안 감염되지 않은 환자에서 크레아티닌 청소율 추정치의 감소가 관찰되는 경우 잠재적 원인을 평가하고 연속 사용에 따른 잠재적 위험 및 유익성을 재평가해야 한다(용법 용량 참조).

11. 임상검사치에의 영향

HIV-1 감염 성인 환자를 대상으로 한 임상시험

이 시험에서 관찰된 실험실검사 이상은 테노포비르 및/또는 엠트리시타빈에 대한 다른 시험에서 나타난 것과 일반적으로 일치했다(표 4).

표 4 시험 934(0-144주)에서 1% 이상 발생이 보고된 유의한 실험실검사 이상

	엠트리시타빈 + 테노포비르 + 에파비렌즈 ^a	지도부딘/라미부딘 + 에파비렌즈
	N=257	N=254
등급 3 이상 실험실검사 이상	30%	26%
공복 상태 콜레스테롤 (240 mg/dL 초과)	22%	24%
크레아틴 활성효소 (M: 990 U/L 초과) (F: 845 U/L 초과)	9%	7%
혈청 아밀라아제 (175 U/L 초과)	8%	4%
알칼리 포스파타제 (550 U/L 초과)	1%	0%

AST (M: 180 U/L 초과) (F: 170 U/L 초과)	3%	3%
ALT (M: 215 U/L 초과) (F: 170 U/L 초과)	2%	3%
헤모글로빈 (8.0 mg/dL 미만)	0%	4%
고혈당증 (250 mg/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 (750 mg/dL 초과)	4%	2%

a. 96주-144주의 시험에서 환자는 에파비렌즈+테노포비르+엠트리시타빈 대신 에파비렌즈와 이 약을 투여받았다.

시험 934에 대한 위에 설명된 실험실적 결과 이상 이외에 빌리루빈(2.5 x ULN 초과), 이자아밀라아제(2.0 x ULN 초과), 혈청 포도당(40 미만 또는 250 mg/dL 초과) 및 혈청 지질분해효소(2.0 x ULN 초과)가 등급 3/4까지 증가한 사례가 엠트리시타빈 또는 테노포비르를 다른 항레트로바이러스제와 함께 복용하는 환자의 최대 3%에서 발생했다.

HIV-1에 감염되지 않은 성인 환자를 대상으로 한 임상시험

두 시험에서 관찰된 실험실검사 이상은 표 5와 같다. 파트너 PrEP 시험의 TDF 포함 치료군 내 환자 6명이 혈중 크레아티닌 증가로 인해 연구 참여를 중단한 반면 위약군에서 중단한 환자는 없었다. iPrEx 시험의 이 약 치료군 내 환자 1명은 혈중 크레아티닌 증가로, 또 다른 1명은 인 부족으로 인해 연구 참여를 중단했다.

위에서 언급한 실험실검사 이상 이외에 등급 1 단백뇨(1+)가 iPrEx 시험에서 이 약을 투여 받은 환자 중 6%에서 발생했다. 등급 2-3 단백뇨(2-4+) 및 당뇨(3+)는 iPrEx 시험 및 파트너 PrEP 시험에서 이 약으로 치료받은 환자 중 1% 미만에서 발생했다.

표 5 iPrEx 시험 및 파트너 PrEP 시험의 각 환자에게서 보고된 실험실검사 이상(최고 독성 등급)

	등급 ^b	iPrEx 시험		파트너 PrEP 시험	
		FTC/TDF N= 1251	위약 N= 1248	FTC/TDF N=1579	위약 N=1584
크레아티닌	1 (1.1-1.3 X ULN)	27(2%)	21(2%)	18(1%)	12(<1%)
	2-4 (> 1.4 x ULN)	5(<1%)	3(<1%)	2(<1%)	1(<1%)
인	1 (2.5-<LLN mg/dL)	81(7%)	110(9%)	NR ^a	NR ^a
	2-4 (<2.0 mg/dL)	123(10%)	101(8%)	140(9%)	136(9%)
AST	1 (1.25-<2.5 x ULN)	175(14%)	175(14%)	20(1%)	25(2%)
	2-4 (> 2.6 x ULN)	57(5%)	61(5%)	10(<1%)	4(<1%)
ALT	1 (1.25-<2.5 x ULN)	178(14%)	194(16%)	21(1%)	13(<1%)
	2-4	84(7%)	82(7%)	4(<1%)	6(<1%)
헤모글로빈	1 (8.5-10 mg/dL)	49(4%)	62(5%)	56(4%)	39(2%)
	2-4	13(1%)	19(2%)	28(2%)	39(2%)
중성구	1 (1000-1300/mm ³)	23(2%)	25(2%)	208(13%)	163(10%)
	2-4 (<750/mm ³)	7(<1%)	7(<1%)	73(5%)	56(3%)

a. 등급 1 인은 배우자/애인의 PrEP 시험에 대해 보고되지 않았음.

b. 등급은 DAIDS 기준을 따름.

12. 과량투여시의 처치

과량투여 발생시 독성 증상과 관련하여 환자를 모니터링 해야 하고 필요한 경우 표준 보조 치료법을 실시한다.

엠트리시타빈: 치료 용량의 엠트리시타빈보다 고용량 복용에 대한 임상 경험은 제한적이다. 한 임상 약리학 시험에서 엠트리시타빈 1200 mg을 11명의 환자에게 1회 투약했는데 중증의 이상반응은 보고되지 않았다.

엠트리시타빈 복용 후 1.5시간 내에 3시간 이상 혈액투석시 약 30%의 엠트리시타빈이 제거된다(혈류속도 400 mL/min 및 투석액 속도 600 mL/min). 엠트리시타빈이 복막투석에 의해 제거될 수 있는지는 알려지지 않았다.

테노포비르 디소프록실 푸마르산염: 치료 용량 300 mg보다 고용량 복용에 대한 임상 경험은 제한적이다. 한 시험에서 600 mg 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 28일 동안 8명의 환자에게 경구 투약했을 때 중증의 이상반응은 보고되지 않았다. 복용량을 늘린 것에 대한 영향은 알려지지 않았다.

테노포비르는 혈액투석을 통해 효율적으로 제거된다(약 54%의 추출 계수). 1회 300 mg 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 복용 후 4시간 동안 혈액 투석을 실시한 경우, 투여된 테노포비르 복용량의 약 10%가 제거된다.

13. 저장방법

- 1) 기밀용기, 실온(1-30°C) 보관
- 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 3) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

포장단위

30 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(<http://drug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

[제조외자]

Gilead Sciences International Ltd. (Granta Park, Abington, Cambridge, CB21 6GT, UK)

[제조자]

Gilead Sciences Ireland UC (IDA Business & 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] (주)유한양행

[문안작성년월일] 2018. 02. 13

제품의 사용기한은 외부포장에 표기

KR-FEB18-US-APR16-VIREADPMS-JUL17