

데스코비®정 200/10mg

원료약품 및 분량

이 약 1 정(360.5 mg) 중

엠트리시타빈 (별규)..... 200.0 mg

테노포비르알라페나미드푸마르산염 (별규)..... 11.2 mg

(테노포비르알라페나미드로서 10 mg)

첨가제 : 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘,
오파드라이II회색(85F97517)

성 상

한 면에 "GSI", 다른 한 면에 "210"이 새겨진 회색의 직사각형 필름코팅정

효능·효과

성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)의 인간 면역 결핍 바이러스 1형(HIV-1) 감염 치료를 위해 다른 항레트로바이러스 제제와 병용

용법·용량

이 약의 치료는 HIV 감염 관리에 경험이 있는 의사가 시작해야 한다.

1. 투여량

성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)

이 약의 투여방법은 표 1과 같다.

표 1: HIV 치료 요법 내 제3의 약제에 따른 이 약의 용량

이 약 용량	HIV 치료 요법 내 제3의 약제 (사용상의 주의사항 '5. 약물 상호작용' 참조)
이 약 200/10 mg 1일 1회	리토나비르 또는 코비시스타트와 병용하는 아타자나비르 리토나비르 또는 코비시스타트와 병용하는 다루나비르 리토나비르와 병용하는 로피나비르
이 약 200/25 mg 1일 1회	돌루테그라비르 에파비렌즈 마라비록 네비라핀 릴피비린 랄테그라비르

고령자

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

신장장애

크레아티닌청소율 추정치(estimated CrCl)가 30 mL/min 이상인 성인 또는 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)에게는 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30mL/min 미만인 환자에서는 이 약의 사용에 관한 데이터가 없으므로 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

이 약 투여 중 크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30mL/min 미만으로 감소하는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

간장애

경증 (Child-Pugh 등급 A) 또는 중등증 (Child-Pugh 등급 B) 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child Pugh 등급 C)에서는 이 약이 연구되지 않았으므로 중증 간장애 환자에서의 사용은 권고되지 않는다 ('사용상의 주의사항 4. 일반적 주의' 참조).

소아

만 12세 미만 또는 체중이 35kg 미만인 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

2. 투여 방법

이 약은 음식물 섭취와 관계 없이 경구 투여한다. 필름코팅정을 씹거나 으깨거나 분할해서는 안된다.

투여 시간을 놓친 경우, 정상 투여 시점에서 18시간 이내이면 가능한 빨리 이 약을 복용하고 다음부터는 통상적인 복용시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 놓친 투여량을 복용하지 말고 다음번부터 통상적인 복용 스케줄을 따라 복용한다.

이 약 복용후 한 시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 1정을 추가 복용해야 한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증

뉴클레오사이드 유사체를 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용한 경우에, 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 대부분의 이러한 사례는 여성에서 나타났다. 비만 및 뉴클레오사이드에의 장기간 노출이 위험요소일 수 있다. 간질환에 대해 알려진 위험요소가 있는 환자에게 뉴클레오사이드 유사체를 투여하는 경우 각별히 주의해야 하며, 위험요소가 없는 환자에서도 사례가 보고된 바가 있다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(눈에 띄는 아미노기전이효소(ALT)의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) B형 또는 C형 간염 바이러스에 동시 감염된 HIV 환자

항레트로바이러스 치료를 받고 있는 만성 B형 또는 C형 간염 환자의 경우 심각하고 치명적일 수 있는 간 이상 반응의 위험이 증가한다.

HIV-1과 C형 간염 바이러스(HCV)에 동시 감염된 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 테노포비르 알라페나미드는 B형간염 바이러스(HBV)에 활성을 가지지만, 임상적 효능에 대해서는 아직 연구 중이며 완전히 확립되지 않았다.

데스코비를 투여하기에 앞서 B형 간염 바이러스 감염 여부를 확인해야 한다. HIV와 HBV에 동시 감염된 환자에서 이 약의 치료 중단은 간염의 심각한 급성 악화와 관련이 있을 수 있다. HIV와 HBV 동시 감염 환자가 이 약의 치료를 중단한 경우 치료 중단 후 최소 수개월간 임상 및 임상검사치 추적을 통해 주의 깊게 모니터링해야 한다.

이 약은 HBV 감염 치료에 사용되는 테노포비르 디소프록실(푸마르산염), 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 함유한 약물과 병용 투여해서는 안된다.

3) 면역 재구성 증후군

면역 재구성 증후군은 이 약의 성분인 엠트리시타빈을 포함한 항레트로바이러스제 병용치료를 받는 환자에서 보고된 바 있다. 항레트로바이러스제 병용치료의 초기 단계에서 면역체계가 반응하는 환자는 무통성 혹은 잔여 기회감염(미코박테륨 아비움균(*Mycobacterium avium*) 감염, 거대세포바이러스(Cytomegalovirus), *Pneumocystis jirovecii* 폐렴(PCP) 또는 결핵 등)에 대한 염증 반응을 일으킬 수 있다. 이러한 경우 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수도 있다.

면역 재구성 상태에서 자가면역 질환(그레이브스씨 병, 다발성 근염, 길랭-바레 증후군)이 보고되기도 하였으나 발병 시점은 매우 다양하며 치료 시작 후 여러 달이 지난 뒤 나타날 수도 있다.

4) 다른 약물과의 병용투여

특정 항경련제(예: 카르바마제핀, 옥скар바제핀, 페노바르비탈 및 페니토인), 항결핵제(예: 리팜피신, 리파부틴, 리파펜틴), 보세프레비르, 텔라프레비르, 세인트존스워드 및 아타자나비르, 로피나비르, 다루나비르를 제외한 HIV 단백질분해효소억제제(PI)와 이 약물의 병용투여는 권장되지 않는다('사용상의 주의사항 5. 약물 상호작용' 참조).

이 약은 테노포비르 디소프록실(푸마르산염), 엠트리시타빈, 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 함유한 약물과 병용투여해서는 안된다.

2. 다음과 같은 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 기타 성분에 과민반응이 있는 환자

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이상반응에 대한 평가는 2,832명의 HIV-1 감염 환자가 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드를 함유한 약물을 투여 받은 2상 및 3상 임상시험 전체에서 얻은 안전성 데이터를 기반으로 한다. 866명의 치료 경험이 없는 성인 환자가 엘비테그라비르 150 mg/코비시스타트 150 mg/엠트리시타빈 200 mg/테노포비르 알라페나미드(푸마르산염) 10 mg 고정용량복합제(E/C/F/TAF) 형태로 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드와 엘비테그라비르 및 코비시스타트를 투여받은 임상연구에서, 가장 흔하게 보고된 이상 반응은 설사(7%), 구역질(10%), 두통(6%)이었다.

2) 이상반응 요약 표

신체 기관계 분류 및 빈도에 따른 이상반응은 표 2와 같다. 빈도는 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 - < 1/10$) 및 때때로($\geq 1/1,000 - < 1/100$)로 정의하였다.

표 2: 이상반응 목록¹

<i>혈액 및 림프계 장애</i>	
때때로	빈혈 ²
<i>정신질환</i>	
흔하게	비정상적인 꿈
<i>신경계 장애</i>	
흔하게	두통, 어지럼증
<i>위장장애</i>	
매우 흔하게	구역질
흔하게	설사, 구토, 복통, 헛배부름
때때로	소화불량
<i>피부 및 피하조직 장애</i>	
흔하게	발진
때때로	혈관부종 ^{2,3} , 가려움증
<i>근골격 및 결합조직 장애</i>	
때때로	관절통
<i>일반 장애 및 투여 부위 병태</i>	
흔하게	피로

¹ 혈관부종과 빈혈을 제외한(각주 2와 3 참조) 모든 이상 반응은 F/TAF 함유 제품의 임상시험에서 확인되었다. 빈도는 866명의 치료 경험이 없는 성인 시험대상자를 대상으로 48주간 치료한 3상 E/C/F/TAF 임상시험에서 도출되었다(GS-US-292-0104 및 GS-US-292-0111).

² 이 이상반응은 F/TAF 함유 제품 임상시험에서는 관찰되지 않았으나 다른 항레트로바이러스제와 사용된 엠트리시타빈에 대한 임상시험 또는 시판 후 경험에서 확인되었다.

³ 이 이상반응은 엠트리시타빈에 대한 시판 후 조사에서 확인되었으나, 성인 및 소아를 대상으로 한 무작위 대조 엠트리시타빈 HIV 임상시험에서는 관찰되지 않았다. '때때로'로 빈도를 분류한 것은 이 임상연구에서 엠트리시타빈에 노출된 총 환자 수($n = 1,563$)에 기초한 통계 연산에 의해 추정된 것이다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

면역 재구성 증후군

항레트로바이러스제 병용 치료(CART)를 시작하는 시점에 심각한 면역 결핍이 있는 HIV 감염 환자의 경우, 무증상 또는 잔류기회감염에 대한 염증 반응이 발생할 수 있다. 자가면역질환(예: 그레이브스씨 병 등) 또한 보고되었으나 발병 시점은 매우 다양하며 치료 시작 후 수개월 후에 나타날 수도 있다('사용상의 주의사항 1. 경고' 참조).

골괴사증

골괴사증의 사례는 특히 일반적으로 인정되는 위험요소인 진행된 HIV 질환이나 CART에 장기간 노출된 환자에서 보고되었으며 발생 빈도는 알려지지 않았다 ('사용상의 주의사항 4. 일반적 주의' 참조).

지질 임상검사치의 변화

테노포비르 알라페나미드 푸마르산염이 포함된 치료군과 테노포비르 디소프록실 푸마르산염이 포함된 치료군 모두에서 48주차에 공복 지질 지표인 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤, 중성지방이 기저시점 대비 증가하는 것으로 나타났다. 48주차에 이들 평가변수의 기저시점 대비 증가 중앙값은 엘비테그라비르 150 mg/코비시스타트 150 mg/엠트리시타빈 200 mg/테노포비르 디소프록실(푸마르산염) 245 mg(E/C/F/TDF) 치료군에 비해 E/C/F/TAF 치료군에서 더 크게 나타났다(공복 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤, 중성지방에 대한 치료군 간 차 $p < 0.001$). 48주차에, 총 콜레스테롤 대 HDL-콜레스테롤 비율의 기저시점 대비 변화 중앙값(Q1, Q3)은 E/C/F/TAF 치료군에서 0.1(-0.3, 0.5), E/C/F/TDF 치료군에서 0.0(-0.5, 0.4)이었다(치료군 간 차 $p < 0.001$).

대사 지표

항레트로바이러스 요법 중 체중, 혈액 지질 및 혈당 수치가 증가할 수 있다('사용상의 주의사항 4. 일반적 주의' 참조).

4) 소아 환자

치료 경험이 없는 만 12세 이상 18세 미만의 HIV-1 감염 소아 환자가 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드와 엘비테그라비르 및 코비시스타트를 고정용량복합제로 투여 받은 공개라벨 임상연구(GS-US-292-0106)에서 48주에 걸쳐 엠트리시타빈과 테노포비르 알라페나미드의 안전성이 평가되었다. 50명의 청소년 환자에게 엘비테그라비르 및 코비시스타트와 함께 투여된 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드의 안전성 프로파일은 성인에서의 프로파일과 유사했다.

5) 기타 특수 환자 모집단

신장장애 환자

공개라벨 임상연구(GS-US-292-0112)에서 48주에 걸쳐 엠트리시타빈과 테노포비르 알라페나미드의 안전성이 평가되었다. 이 연구에서는 경증 또는 중등증 신장장애(콕크로프트 골트 방식에 따른 사구체여과율 추정치[eGFR_{CG}]: 30 – 69 mL/min)를 가진 248명의 HIV-1 감염 환자(치료 경험이 없는 환자 (n=6) 및 바이러스 억제된 환자(n=242))가 엠트리시타빈, 테노포비르 알라페나미드, 엘비테그라비르 및 코비시스타트를 고정용량복합제로 투여 받았다. 경증 또는 중등증 신장장애가 있는 환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사하였다.

HIV와 HBV 동시 감염 환자

현재 HIV 치료를 받고 있는 약 70명의 HIV/HBV 동시 감염 환자에 대한 공개라벨 임상연구(GS-US-292-1249)에서 엠트리시타빈, 테노포비르 알라페나미드, 엘비테그라비르, 코비시스타트 고정용량복합제의 안전성이 평가되었다. 이 제한적인 임상경험에 근거해 볼 때, HIV/HBV 동시 감염 환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 HIV-1 단독 감염 환자에서와 유사하였다('사용상의 주의사항 1. 경고' 참조).

4. 일반적 주의

1) 성관계에 의한 전염 위험

항레트로바이러스 치료를 통한 효과적인 바이러스 억제가 성관계에 의한 전염의 위험을 상당히 감소시키는 것으로 입증되었으나, 위험성을 배제할 수 없다. 전염 방지를 위한 가이드라인에 따라 주의해야 한다.

2) 체중 및 대사 매개변수

항레트로바이러스 치료 중 체중, 혈중 지질 및 혈당 수치가 증가할 수 있다. 이러한 변화는 부분적으로 질병 관리 및 생활 습관과 연관되었을 수 있다. 지질의 경우 일부 사례에서 치료 효과에 대한 것이라는 근거가 있는 반면, 체중 증가의 경우 체중 증가와 특정 치료를 연결 지을 수 있는 확실한 근거가 없다. 혈중 지질 및 혈당 모니터링에 대해서는 확립된 HIV 치료 지침을 참조한다. 지질 장애는 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.

3) 지방 재분포

항레트로바이러스 치료를 받는 환자에서 중앙부 비만증, 뒷목부위 지방 확대(버팔로 혹), 말초 소모증, 안면 소모증, 유방 확대 및 쿠싱양 외모와 같은 체지방 재분포/축적이 관찰되었다. 이러한 현상의 기전 및 장기간 결과는 현재 알려진 바가 없으며 인과관계 또한 입증되지 않았다.

4) 미토콘드리아 기능 장애

뉴클레오시드와 뉴클레오티드 유사체는 in vitro 및 in vivo에서 다양한 정도의 미토콘드리아 손상을 야기하는 것으로 확인되었다. 자궁 내에서 및/또는 출생 후에 뉴클레오시드 유사체에 노출된 HIV 음성 영아에서 미토콘드리아 기능 장애가 보고된 바 있다. 보고된 주요 이상 반응은 혈액학적 장애 (빈혈, 호중구 감소증), 대사 장애 (고유산증, 고리파아제혈증)이며, 이러한 반응은 대부분 일시적이다. 일부 후기에 발병되는 신경 장애 (과다근육긴장증, 경련, 이상 행동)가 보고되었으며, 신경 장애가 일시적인지 또는 영구적인지는 현재 알려져 있지 않다. HIV 음성인 소아를 포함하여 자궁 내에서 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 유사체에 노출된 모든 소아는 임상 및 임상검사치 추적 관찰을 받아야 하며 관련 징후 또는 증상이 나타날 경우에 대비하여 미토콘드리아 기능 장애에 대해 완전하게 조사를 받아야 한다. 이러한 연구 결과는 HIV의 수직 감염을 방지하기 위해 항레트로바이러스 치료를 사용하도록 하는 국가 권장 사항에 영향을 주지 않는다.

5) 잠복 돌연변이가 있는 HIV-1 감염 환자

이 약은 K65R 돌연변이를 가지고 있는 항레트로바이러스 치료 경험이 있는 HIV-1 감염 환자에 대한 사용을 피해야 한다.

6) 삼중 뉴클레오시드 요법

테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 라미부딘 및 아바카비르 또는 라미부딘 및 디다노신과 1일 1회 요법으로 병용될 때 초기 단계에 바이러스 실패율 및 내성 발생율이 높다는 보고가 있었다. 따라서 이 약을 제 3의 뉴클레오시드 유사체와 병용할 경우 동일한 문제가 나타날 수 있다.

7) 기회 감염

이 약 또는 다른 항레트로바이러스 치료를 받는 환자의 경우 기회감염 또는 HIV 감염과 관련된 합병증이 발생할 수 있으므로, HIV 관련 질환에 대한 치료 경험이 있는 의사에 의해 면밀히 관찰되어야 한다.

8) 골감소 및 무기질화 결함

골밀도(BMD):

독성시험 및 임상시험에서, 테노포비르알라페나미드푸마르산염(TAF) 및 테노포비르는 골밀도 감소 및 골 전환(bone turnover) 증가를 나타내는 골 대사 생화학적 표지자의 상승과 연관된 것으로 나타났다. 치료경험이 없는 성인 HIV-1 감염 환자에서 엠트리시타빈/테노포비르

알라페나미드/엘비테그라비르/코비시스타트를 투여받은 환자의 15%에서 유의한 골밀도 감소가 확인되었다("사용상의 주의사항 3. 이상반응" 참조). 이러한 변화의 장기적인 임상적 영향은 알려져 있지 않다.

골절의 병력을 가지고 있거나 골다공증 또는 골감소증의 위험이 있는 성인 및 청소년 HIV-1 감염 환자에 대해서는 골밀도 측정을 고려해야 한다. 칼슘 및 비타민 D 보조제가 모든 환자에게 도움이 될 수도 있다. 골 이상이 의심되는 경우 적절한 진찰을 받도록 해야 한다.

무기질화 결함:

근위세뇨관증과 관련된 골연화증은 뼈의 통증 또는 사지 통증으로 증상이 나타나며 골절에도 영향을 미칠 수 있다. 이러한 골연화증 사례가 테노포비르디소프록실푸마르산염 사용과 관련하여 보고되었다. 근위세뇨관증에 따른 부차적인 저인산혈증 및 골연화증은 테노포비르디소프록실푸마르산염을 포함하는 약물 투여 중 지속적인 또는 악화된 뼈 또는 근육 증상을 보이는 신기능 장애 위험이 높은 환자에서 발생하였다. 이 약의 임상시험에서는 관찰되지 않았지만, 이 약의 골연화증 위험은 아직 알려지지 않았다.

골괴사증:

병인은 다양한 것으로 보이나 (코르티코스테로이드의 사용, 알코올 섭취, 중증의 면역 억제, 높은 체질량 지수 포함) 골괴사의 사례는 특히 진행된 HIV 질환 및/또는 항레트로바이러스 제 병용치료에 장기간 노출된 환자에서 보고되었다. 관절 통증, 관절 강직 또는 움직임에 불편함이 있는 경우 의사의 진료를 받아야 한다.

9) 신장애 발생 또는 악화

테노포비르 알라페나미드 투여로 인해 낮은 수준의 테노포비르에 만성적으로 노출되어 발생하는 신독성의 위험 가능성은 배제할 수 없다.

테노포비르 전구체의 독성시험 및 임상시험에서 급성 신부전증, 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장애가 보고된 바 있다. 이 약 그리고 이 약과 엘비테그라비르, 코비시스타트를 투여한 임상시험에서 판코니 증후군 또는 근위세뇨관병증이 보고된 사례는 없었다. 이 약을 투여받은 사구체여과율 추정치(eGFR) 50 mL/min 미만의 치료경험이 없는 환자 또는 바이러스 억제 환자에서, 신장 관련 중대한 이상사례 또는 신장 이상반응에 의한 중단은 1% 미만이었다. 기저시점 eGFR이 30 – 69 mL/min인 바이러스 억제 환자 대상 임상시험에서 이 약은 평균 43주 동안 투약되었으며, 기저시점 eGFR이 30 – 50 mL/min인 환자 80명 중 2명(3%)이 신기능 악화로 인해 투약을 영구중단 하였다("사용상의 주의사항 3. 이상반응" 참조). 이 약은 크레아티닌 청소율 추정치가 30 mL/min 미만인 환자에는 데이터가 부족하므로 권장되지 않는다.

신기능 장애가 있으며, 비스테로이드성 소염제를 포함한 신독성 있는 약물을 복용하는 환자가 테노포비르 전구체를 복용하는 경우에는 신장 관련 이상반응이 발생할 위험이 높다.

모든 환자에서 크레아티닌 청소율 추정치, 요당 및 요단백은 이약 치료 시작 전에 평가되어야 하며, 치료 기간중에 모니터링 되어야 한다. 만성 신장질환이 있는 환자의 경우 테노포비르 전구체 투여시 판코니 증후군 발생 위험이 더 크기 때문에, 혈청 인산 수치가 모니터링 되어야 한다. 신기능이 임상적으로 유의하게 감소하거나, 판코니 증후군의 증세가 보이는 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.

10) 간질환

심각한 기저 간질환이 있는 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다('용법용량' 참조).

만성 활동성 간염을 포함한 간 기능 장애가 있는 환자는 항레트로바이러스제 병용 치료 (CART) 중 간 기능 이상의 발생 빈도가 증가하므로 표준 방식에 따라 모니터링되어야 한다. 이러한 환자에서 간질환 악화 증상이 있는 경우, 치료 일시중단 또는 종료를 고려해야 한다.

11) 내성

In vitro

엠트리시타빈에 대한 감수성 감소는 HIV-1 역전사효소(RT) 내 M184V/I 변이와 관련된다.

테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성이 감소된 HIV-1 분리주에서 HIV-1 RT 내 K65R 변이가 발현되었다. 또한, HIV-1 RT 내 K70E 변이가 일시적으로 관찰되었다.

치료 경험이 없는 환자

통합 분석 시, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 및 GS-US-292-0102 임상시험에서 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드(10 mg)를 엘비테그라비르 및 코비시스타트와 고정용량 복합제로 투여 받은 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자 중, 바이러스적 실패 확진 시점, 48주차 시점, 또는 시험약 조기중단 시점에 HIV-1 RNA > 400 copies/mL였던 환자의 혈장 HIV-1 분리주에 대한 유전자형 분석이 수행되었다. 48주차까지, 대응되는 기저시점 및 이약 치료 실패 분리주로부터 평가 가능한 유전자형 데이터를 갖는 14명 중 7명 환자의 HIV-1 분리주에서 하나 이상의 엘비테그라비르, 엠트리시타빈 또는 테노포비르 알라페나미드 내 성관련 일차 변이의 발생이 관찰되었으며 (978명 중 7명 [0.7%]), 이와 비교하여 E/C/F/TDF 치료군에서는 15명 중 7명의 환자에서 관찰되었다 (925명 중 7명 [0.8%]). E/C/F/TAF 투여군에서 나타난 변이는, RT의 경우 M184V/I (n=7) 및 K65R (n=1)였고 통합효소의 경우 T66T/A/I/V (n=2), E92Q (n=2), Q148Q/R (n=1) 및 N155H (n=1)였다. E/C/F/TDF 군에서 나타난 변이는, RT의 경우 M184V/I (n=7) 및 K65R (n=2)였고 통합효소의 경우 E92E/Q (n=3) 및

Q148R (n=2)였다. 통합효소에서 엘비테그라비르에 대한 내성 변이가 발생한 두 치료군 내 환자에서 얻은 모든 HIV-1 분리주에서는 RT에서 엠트리시타빈에 대한 내성 변이도 발생했다.

치료 경험이 없거나 바이러스가 억제된 HIV-1 감염 환자의 교차내성

M184V/I 치환된 엠트리시타빈 내성 바이러스는 라미부딘에 대해 교차내성을 보였지만, 디다노신, 스타부딘, 테노포비르 및 지도부딘에 대한 감수성은 유지하였다.

K65R 및 K70E 변이는 아바카비르, 디다노신, 라미부딘, 엠트리시타빈과 테노포비르에 대한 감수성을 감소시키지만 지도부딘에 대한 감수성은 유지하였다.

T69S 이중 삽입 돌연변이, 또는 K65R을 포함한 Q151M 돌연변이 복합체를 가진 다중 뉴클레오타이드 내성 HIV-1은 테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성 저하를 보였다.

5. 약물상호작용

상호작용 연구는 성인에서만 실시되었다.

이 약은 테노포비르 디소프록실(푸마르산염), 엠트리시타빈, 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 함유한 약물과 병용 투여해서는 안된다.

엠트리시타빈

In vitro 및 임상 약동학 약물간 상호작용 연구에서 엠트리시타빈과 다른 약물과의 CYP 매개 상호작용의 가능성은 낮은 것으로 나타났다. 엠트리시타빈을 활성 세노관 분비에 의해 배설되는 다른 의약품과 병용 투여하는 경우, 엠트리시타빈 및/또는 병용 투여된 약물의 농도가 증가할 수 있다. 신장 기능을 감소시키는 약물은 엠트리시타빈의 농도를 증가시킬 수 있다.

테노포비르 알라페나미드

테노포비르 알라페나미드는 P-당단백질(P-gp) 및 유방암 내성 단백질(BCPR)에 의해 전달된다. P-gp 활성 및 BCRP에 강력한 영향을 미치는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수의 변화를 일으킬 수 있다. P-gp 활성을 유도하는 약물(예: 리팜피신, 리파부틴, 카바마제핀, 페노바르비탈)은 테노포비르 알라페나미드의 흡수를 감소시켜 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 낮추고 이 약물의 치료 효과 손실 및 내성 발생을 일으킬 수도 있다. P-gp를 억제하는 약물(예: 코비시스타트, 리토나비르, 시클로스포린)과 이 약물을 병용투여하면 테노포비르 알라페나미드의 흡수 및 혈장 농도가 높아질 것으로 예상된다. 이 약과 잔틴 옥시데이스 억제제(예: febuxostat)의 병용이 테노포비르의 전신 노출을 증가시키는지 여부는 알려지지 않았다.

테노포비르 알라페나미드는 in vitro에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는

CYP2D6 억제제가 아니며, 생체내 CYP3A4 억제제가 아니다. 테노포비르 알라페나미드는 in vitro에서 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이다. 테노포비르 알라페나미드의 체내 분포는 OATP1B1 및 OATP1B3의 활성에 영향을 받을 수 있다.

기타 상호작용

테노포비르 알라페나미드는 in vitro에서 사람 우리딘이인산글루쿠론산전이효소(UGT) 1A1의 억제제가 아니다. 테노포비르 알라페나미드가 다른 UGT 효소의 억제제인지 여부는 알려져 있지 않다. 엠트리시타빈은 in vitro에서 비특이 UGT 기질의 글루쿠론산화 반응을 억제하지 않았다.

이 약의 성분과 병용 투여될 가능성이 있는 약물 간의 상호작용은 표 3과 같다(증가 "↑", 감소 "↓", 변화 없음 "↔"). 기술된 상호작용은 이 약 또는 이 약의 성분을 단일 제제 및/또는 복합제로 투여한 연구를 기반으로 하거나 이 약과 병용 시 발생할 가능성이 있는 약물 간 상호작용을 나타낸다.

표 3: 이 약의 개별 성분과 다른 약물 간의 상호작용

치료군별 의약품	의약품 농도에 대한 영향. AUC, C _{max} , C _{min} 의 평균 백분율 변화 ¹	이 약 병용 투여에 관한 권고
항감염제		
항진균제		
케토코나졸 이트라코나졸	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음. 강력한 P-gp 억제제인 케토코나졸 또는 이트라코나졸과의 병용 투여는 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 높일 것으로 예상됨.	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.
플루코나졸 이사부코나졸	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음. 플루코나졸 또는 이사부코나졸과의 병용 투여는 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 높일 수 있음.	이 약의 용량은 병용하는 항레트로바이러스제에 따름. (‘용법용량’ 참조).
항결핵제		

리파부틴 리팜피신 리파펜틴	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음. P-gp 유도제인 리팜피신, 리파부틴 및 리파펜틴과의 병용투여는 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 낮출 수 있으며 이는 치료 효과 손실 및 내성 발생을 야기할 수 있음.	이 약과 리파부틴, 리팜피신 또는 리파펜틴의 병용 투여는 권장되지 않음.
C형 간염 바이러스 치료제		
보세프레비르 텔라프레비르	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음	보세프레비르 또는 텔라프레비르와 병용 투여 시 테노포비르 알라페나미드의 세포 내 활성 및 임상적 항바이러스 효능에 부정적인 영향을 줄 수 있으므로, 이 약과 보세프레비르 또는 텔라프레비르의 병용 투여는 권장되지 않음.
레디파스비르(1일 1회 90 mg)/ 소포스부비르(1일 1회 400 mg), 엠트리시타빈(1일 1회 200 mg)/ 테노포비르 알라페나미드 (1일 1회 10 mg) ²	레디파스비르: AUC: ↑ 79% C _{max} : ↑ 65% C _{min} : ↑ 93% 소포스부비르: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 29% 소포스부비르 대사물 GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% 엠트리시타빈: AUC: ↔ C _{max} : ↔	레디파스비르 또는 소포스부비르의 투여량 조절은 필요하지 않음. 이 약의 용량은 병용하는 항레트로바이러스제에 따름. ('용법용량' 참조).

	C_{min} : ↔ 테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C_{max} : ↔	
레디파스비르(1일 1회 90 mg)/ 소포스부비르(1일 1회 400 mg), 엠트리시타빈(1일 1회 200 mg)/ 테노포비르 알라페나미드 (1일 1회 25 mg) ³	레디파스비르: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ 소포스부비르: AUC: ↔ C_{max} : ↔ 소포스부비르 대사물 GS-331007: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ 엠트리시타빈: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ 테노포비르 알라페나미드: AUC: ↑ 32% C_{max} : ↔	레디파스비르 또는 소포스부비르의 투여량 조절은 필요하지 않음. 이 약의 용량은 병용하는 항레트로바이러스제에 따름('용법용량' 참조).
항레트로바이러스제		
<i>HIV 단백질분해효소억제제</i>		

아타자나비르/코 비시스타트(1일 1회 300 mg/150 mg)	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↑ 75% C _{max} : ↑ 80% 아타자나비르: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.
아타자나비르/리 토나비르 (1일 1회 300/100mg), 테 노포비르 알라페 나미드 (10 mg)	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↑ 91% C _{max} : ↑ 77% 아타자나비르: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.
다루나비르/코비 시스타트 (1일 1회 800/150mg), 테 노포비르 알라페 나미드 (1일 1회 25 mg) ⁴	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 테노포비르: AUC: ↑ 224% C _{max} : ↑ 216% C _{min} : ↑ 221% 다루나비르: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.

다루나비르/리토 나비르(1일 1회 800/10 mg), 테 노포비르 알라페 나미드(1일 1회 10 mg)	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 테노포비르: AUC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% 다루나비르: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.
로피나비르/리토 나비르 (1일 1회 800/200mg), 테 노포비르 알라페 나미드 (1일 1회 10 mg)	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% 로피나비르: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.
티프라나비르/리 토나비르	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음. 티프라나비르/리토나비르는 P-gp 유도를 일으킴. 티프라나비르/리토나비르와 이 약 병용시 테노포비르 알라페나미드 노 출 감소가 예상됨.	이 약과의 병용 투여는 권장 되지 않음.
기타 단백질분해효 소 억제제	영향은 알려져 있지 않음.	기타 단백질분해효소억제제와의 병용에 대한 권장 용량 확립 에 사용 가능한 데이터가 없 음.
기타 HIV 항레트로바이러스제		

<p>돌루테그라비르(1일 1회 50 mg), 테노포비르 알라페나미드(1일 1회 10 mg)²</p>	<p>테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>돌루테그라비르: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/25 mg임.</p>
<p>릴피비린(1일 1회 25 mg), 테노포비르 알라페나미드 (1일 1회 25 mg)</p>	<p>테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>릴피비린: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/25 mg임.</p>
<p>에파비렌즈(1일 1회 600 mg), 테노포비르 알라페나미드(1일 1회 40 mg)⁴</p>	<p>테노포비르 알라페나미드: AUC: ↓ 14% C_{max}: ↓ 22%</p>	<p>이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/25 mg임.</p>
<p>마라비록 네비라핀 랄테그라비르</p>	<p>이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음.</p> <p>테노포비르 알라페나미드의 노출은 마라비록, 네비라핀 또는 랄테그라비르에 영향을 받거나 마라비록, 네비라핀 또는 랄테그라비르와 관련된 대사 및 배설 경로에 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다.</p>	<p>이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/25 mg임.</p>
<p>항경련제</p>		

<p>옥스카르바제핀 페노바르비탈 페니토인</p>	<p>이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음.</p> <p>P-gp 유도제인 옥스카르바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인과의 병용 투여는 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 감소시켜 치료 효과 소실 및 내성 발생이 야기될 수 있음.</p>	<p>이 약과 옥스카르바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인의 병용 투여는 권장되지 않음.</p>
<p>카르바마제핀(1일 2회 100mg에서 300mg으로 적정), 엠트리시타빈/ 테노포비르 알라페나미드 (1일 1회 200mg/25 mg)^{4,5}</p>	<p>테노포비르 알라페나미드: AUC: ↓ 55% C_{max}: ↓ 57%</p> <p>P-gp 유도제인 카르바마제핀과의 병용 투여는 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 감소시켜 치료 효과 소실 및 내성 발생이 야기될 수 있음.</p>	<p>이 약과 카르바마제핀의 병용 투여는 권장되지 않음.</p>
<p>항우울제</p>		
<p>세르트랄린(1일 1회 50 mg), 테노포비르 알라페나미드 (1일 1회 10 mg)²</p>	<p>테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>세르트랄린: AUC: ↑ 9% C_{max}: ↑ 14%</p>	<p>세르트랄린 용량 조절은 필요하지 않음.</p> <p>이 약의 용량은 병용하는 항레트로바이러스제에 따름. ('용법용량' 참조).</p>
<p>천연물 의약품</p>		
<p>세인트존스워트 (Hypericum perforatum)</p>	<p>이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음.</p> <p>P-gp 유도제인 세인트존스워트와의 병용 투여는 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 감소시켜 치료 효과 소실 및 내성 발생이 야기될 수 있음.</p>	<p>이 약과 세인트존스워트와의 병용 투여는 권장되지 않음.</p>
<p>면역억제제</p>		

시클로스포린	<p>이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.</p> <p>강력한 P-gp 억제제인 시클로스포린과의 병용 투여는 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 높일 것으로 예상됨.</p>	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.
--------	--	-------------------------------

경구 피임약

<p>노르게스티메이트 (0.180/0.215mg 1일 1회)/ 에티닐에스트라디올 (0.025mg 1일 1회)/ 엠트리시타빈/ 테노포비르 알라페나미드(1일 1회 200/25 mg)⁵</p>	<p>노르게스트로민: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>노르게스트렐 AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>에티닐에스트라디올: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>노르게스티메이트/ 에티닐에스트라디올의 용량 조절은 필요하지 않음.</p> <p>이 약의 용량은 병용하는 항레트로바이러스제에 따름('용법용량' 참조).</p>
---	--	--

진정/수면제

<p>미다졸람 경구 투여(1일 1회 2.5 mg), 테노포비르 알라페나미드(1일 1회 25 mg)</p>	<p>미다졸람: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	<p>미다졸람 용량 조절은 필요하지 않음.</p> <p>이 약의 용량은 병용하는 항레트로바이러스제에 따름. ('용법용량' 참조).</p>
<p>미다졸람 정맥내 투여 (1일 1회), 테노포비르 알라페나미드(1일 1회 25 mg)</p>	<p>미다졸람: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	

¹ 약물 상호작용 연구에서 사용할 수 있는 데이터가 있는 경우.

² 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 고정용량복합제로 수행한 연구.

³ 엠트리시파빈/릴피비린/테노포비르 알라페나미드 고정용량복합제로 수행한 연구.

⁴ 이 약으로 수행한 연구.

⁵ 이 연구에서 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드는 음식물과 함께 복용되었음.

6. 임부 및 수유부에서의 사용

임신

임신한 여성들을 대상으로 한 충분하고 통제가 잘 된 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 임상 시험은 없다. 임신한 여성에서의 이 약 사용과 관련된 데이터는 없거나 제한적이다(300건 미만의 임신 결과). 그러나, 임신 여성(1,000건 이상 노출 결과)에 대한 많은 결과는 엠트리시타빈과 관련된 기형 또는 태아/신생아 독성이 없음을 나타낸다.

동물 실험에서 엠트리시타빈이 수태능 지표, 임신, 태아 발달, 분만 또는 출생 후 발달에 미치는 직접 또는 간접적인 유해 영향은 나타나지 않았다. 동물을 대상으로 한 테노포비르 알라페나미드 연구에서 수태능 지표, 임신 또는 태아 발달에 대한 유해한 영향이 확인되지 않았다.

임신 중 이 약은 잠재적 위험에 비해 잠재적 이익이 타당한 경우에만 사용해야 한다.

모유 수유

테노포비르 알라페나미드가 인간의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 엠트리시타빈은 모유로 분비된다. 동물 실험에서는 테노포비르가 모유로 분비되는 것이 밝혀졌다.

엠트리시타빈과 테노포비르가 신생아/유아에게 미치는 영향에 대한 정보는 충분하지 않다. 따라서 모유 수유 중에는 이 약을 사용해서는 안된다.

유아에게 HIV가 전염되는 것을 방지하기 위해, HIV 감염 여성은 어떠한 상황에서도 모유 수유를 하지 않는 것이 권장된다.

수태능

이 약이 수태능에 미치는 영향에 대한 사람에서의 데이터는 없다. 동물 연구에서는 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드가 또는 교배 또는 수태능 지표에 영향을 미치지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

만 12세 미만 또는 체중이 35 kg 미만인 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지

않았으며, 이용가능한 데이터가 없다.

8. 고령자에 대한 투여

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30 mL/min 이상인 성인 또는 청소년(만 12세 이상이고 체중이 35kg 이상)에게는 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30mL/min 미만인 경우 이 약의 사용에 관한 데이터가 없으므로, 이 약 치료를 시작해서는 안된다.

치료 중 크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30mL/min 미만으로 감소하는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 간장애(Child-Pugh 등급 A 또는 B) 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child Pugh 등급 C)에 대한 이 약의 임상자료가 없으므로, 중증 간장애 환자에서의 사용은 권고되지 않는다('사용상의 주의사항 4. 일반적 주의' 참조).

11. 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

이 약 치료 기간 동안 현기증이 보고된 바 있음을 환자에게 알려야 한다.

12. 과량투여 시의 처치

과량 투여 시 환자에 독성이 나타나는지 모니터링 해야 한다('사용상의 주의사항 3. 이상반응' 참조). 이 약 과량 투여에 대한 처치는 활력징후 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 요법으로 이루어진다.

엠트리시타빈은 혈액투석을 통해 제거할 수 있으며, 엠트리시타빈 투여 후 1.5시간 내에 시작되는 3시간 투석 기간 동안 엠트리시타빈 용량 중 약 30%가 제거된다. 테노포비르는 혈액투석을 통해 효과적으로 제거할 수 있으며, 추출계수는 약 54%이다. 엠트리시타빈 또는 테노포비르가 복막투석에 의해 제거될 수 있는지는 알려져 있지 않다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 습기로부터 보호하기 위해 원래 용기에 담아 보관한다.
- 3) 병을 밀폐하여 보관한다.

저장방법

기밀용기, 실온(1-30°C) 보관

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.

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

[제조자] Patheon, Inc. (2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada L5N 7K9, 캐나다)

[수입자] 길리어드사이언스코리아(유), 서울특별시 중구 을지로5길 26 센터원빌딩 서관 15층
(대표전화: 02-6030-3300, 제품관련문의: 0079-814-800-9172 (수신자부담))

[판매자] (주)유한양행

[문안작성년월일] 2017. 11. 30.

제품의 사용기한은 외부포장에 표기

KR-AUG17-EU-APR16-US-APR16