

젠보야®정

원료약품 및 분량

이 약 1 정(1082 mg) 중

엘비테그라비르 (미분화) (별규)..... 150.0 mg

엠트리시타빈 (별규)..... 200.0 mg

테노포비르알라페나미드푸마르산염 (별규).....11.2 mg

(테노포비르알라페나미드로서 10 mg)

이산화규소흡착코비시스타트 (별규)..... 288.5 mg

(코비시스타트로서 150 mg)

첨가제 : 청색 2 호(타르색소), 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스,
라우릴황산나트륨, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘,
오파드라이 II 초록색(85F110095)

성 상

한 면에 "GSI", 다른 한 면에 "510"이 새겨진 초록색의 장방형 필름코팅정

효능·효과

항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며(HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 이 약의 개별 성분에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인, 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상) 및 소아(만 6세 이상으로 체중 25kg 이상이며 독성으로 인해 다른 대체 요법이 적합하지 않은 경우)의 HIV-1 감염 치료

용법·용량

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

투여량

성인 및 만 6세 이상인 소아 및 청소년(체중 25kg 이상)

1일 1회 1정을 음식과 함께 복용

특수 환자군

1) 고령자

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

2) 신장애

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

신장애가 있는 만 12세 미만 소아에게 이 약의 권장 용량에 대한 데이터가 없다.

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

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

3) 간장애

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).

4) 소아

만 6세 미만 또는 체중이 25kg 미만인 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았으며 이용 가능한 데이터가 없다.

5) 임부

임신 중에 코비시스타트와 엘비테그라비르로 치료 시 엘비테그라비르와 코비시스타트의 노출 감소가 유발되었다. 따라서 임신 중 이 약의 치료를 시작해서는 안되며, 이 약으로 치료 받던 여성이 임신한 경우 대체 요법으로 전환해야 한다('사용상의 주의사항 6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조).

투여 방법

이 약은 식사와 함께 하루에 한번 경구 복용해야 한다. 필름코팅정은 씹거나 으깨거나 분할해서는 안된다. 정제 한 개를 한번에 삼키기 어려운 환자의 경우, 정제를 반으로 분할해서 복용할 수 있으며 분할한 정제를 반 개씩 차례대로 복용하여 총량을 복용하도록 한다.

투여 시간을 놓친 경우 정상 투여 시점에서 18시간 이내이면 가능한 빨리 정제를 음식과 함께 복용하고, 다음부터는 통상적인 복용시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 놓친 투여량을 복용하지 말고 다음번 통상적인 복용시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다.

이 약 복용 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 아미노기 전이효소(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) HIV와 B형 또는 C형 간염 바이러스에 동시 감염된 환자

항레스토바이러스 치료를 받고 있는 만성 B형 또는 C형 간염 환자에서 심각하고 치명적일 수 있는 간 이상 반응의 위험이 증가한다.

HIV-1과 C형 간염(HCV)에 동시 감염된 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다. 테노포비르 알라페나미드는 HBV에 활성을 가지지만, 임상적 효능에 대해서는 아직 연구 중이며 완전히 입증되지 않았다.

HIV와 HBV에 동시 감염된 환자에 대한 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 수개월 간 임상 및 임상검사치 추적을 통해 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

이 약은 HBV 감염 치료에 사용되는 테노포비르 디소프록실(푸마르산염), 라미부딘 또는 아

데포비르 디피복실을 포함하는 의약품과 병용 투여해서는 안된다.

3) 기타 항레트로바이러스제

이 약은 기타 항레트로바이러스제와 병용 투여해서는 안된다("사용상의 주의사항 5. 약물상호작용" 참조).

4) 약물 상호작용으로 인한 이상반응 또는 바이러스 반응 소실 위험

이 약과 다른 약물의 병용투여는 알려진 또는 잠재적으로 중요한 약물 상호작용을 나타낼 수 있으며 그 중 일부는 다음과 같은 결과로 이어질 수 있다.

- 이 약의 치료효과 소실 및 내성 발현 야기
- 병용약물의 노출 증가로 인한 임상적으로 중요한 이상반응 발생

알려진 중요한 약물 상호작용을 예방하거나 관리하기 위한 용량 권고사항을 포함한 절차는 표2를 참고한다. 이 약의 사용 전 또는 사용 중에 잠재적인 약물 상호작용을 고려하고, 이 약 치료 중 병용약물을 검토하며, 병용약물과 관련된 이상반응을 모니터링 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자

2) 다음 약물과의 병용 투여는 중대하거나 생명을 위협하는 이상반응 또는 바이러스 반응 소실 및 내성 발현을 일으킬 수 있으므로 금기임("사용상의 주의사항 5. 약물상호작용" 참조):

- 알파 1-교감신경수용체 길항제: 알푸조신
- 항부정맥제: 아미오다론, 퀴니딘
- 항경련제: 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인
- 항결핵제: 리팜피신, 리파부틴, 리파펜틴
- 항정신병제: 블로난세린
- 항바이러스제: 아수나프레비르
- 맥각 유도체: 디하이드로에르고타민, 에르고메트린, 에르고타민
- 위장관 운동 활성제: 시사프라이드
- 천연물의약품: 세인트존스워트(Hypericum perforatum)
- HMG Co-A 환원효소 억제제: 로바스타틴, 심바스타틴
- 신경이완제: 피모짓
- PDE-5 억제제: 폐동맥 고혈압 치료를 위한 실데나필, 타다라필, 발기부전 치료 목적

의 바데나필

- 진정제/수면제: 경구용 미다졸람, 트리아졸람

3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이상반응의 평가는 2,396명의 환자가 이 약을 투여 받은 모든 2상 및 3상 임상시험의 안전성 데이터를 기반으로 한다. 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 구역질(10%), 설사(7%), 두통(6%)이었다(치료 경험이 없는 성인을 대상으로 48주간 진행된 3상 임상시험 GS-US-292-0104 및 GS-US-292-0111의 통합 데이터).

2) 이상반응 요약 표

신체 기관계 분류 및 빈도에 따른 이상 반응은 표 1과 같다. 빈도는 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$) 및 때때로($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)로 정의하였다.

표 1: 이상반응 목록

| 빈도 | 이상반응 |
|---------------|------------------|
| 혈액 및 림프계 장애 | |
| 때때로 | 빈혈 ¹ |
| 정신질환 | |
| 흔하게 | 비정상적인 꿈 |
| 때때로 | 우울증 ² |
| 신경계 장애 | |
| 흔하게 | 두통, 어지럼증 |
| 위장 장애 | |
| 매우 흔하게 | 구역질 |
| 흔하게 | 설사, 구토, 복통, 헛배부름 |
| 때때로 | 소화불량 |
| 피부 및 피하 조직 장애 | |
| 흔하게 | 발진 |

| | |
|------------------|-----------------------------|
| 빈도 | 이상반응 |
| 때때로 | 혈관부종 ^{1, 3} , 가려움증 |
| 일반 장애 및 투여 부위 병태 | |
| 흔하게 | 피로 |

- ¹ 이 이상반응은 이 약에 대한 3상 임상시험에서는 관찰되지 않았지만, 엠트리시타빈과 기타 항레트로바이러스제를 병용 투여한 임상시험 또는 시판 후 조사에서 관찰되었다.
- ² 이 이상반응은 이 약에 대한 3상 임상시험에서는 관찰되지 않았지만, 엘비테그라비르와 기타 항레트로바이러스제를 병용 투여한 임상시험에서 관찰되었다.
- ³ 이 이상반응은 엠트리시타빈에 대한 시판 후 조사에서 관찰되었지만, 성인 및 소아를 대상으로 한 무작위 대조 엠트리시타빈 HIV 임상시험에서는 관찰되지 않았다. '때때로'로 빈도를 분류한 것은 이 임상시험에서 엠트리시타빈에 노출된 환자 수(n=1,563)에 기초한 통계 연산에 의해 추정된 것이다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

혈중 지질 및 혈당

항레트로바이러스 치료를 받는 동안 혈중 지질 및 혈당 수치가 증가할 수 있다("사용상의 주의사항 4. 일반적 주의" 참조).

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. 자가 면역 질환(예: 그레이브스씨 병 및 자가면역 간염)도 보고되기도 하였으나 발병 시점은 매우 다양하며 치료 시작 후 몇 개월이 지난 뒤에 나타날 수도 있다 ("사용상의 주의사항 4. 일반적 주의" 참조).

골괴사증

골괴사증의 사례는 특히 일반적인 인정되는 위험 요소인 진행된 HIV 질환이나 CART에 장기간 노출된 환자에서 보고되었으며, 발생 빈도는 알려지지 않았다("사용상의 주의사항 4. 일반적 주의" 참조).

혈청 크레아티닌 변화

코비시스타트는 신장 사구체 기능에 영향을 미치지 않고 크레아티닌의 세뇨관 분비를 억제함으로써 혈청 크레아티닌을 증가시킨다. 이 약의 임상시험에서 혈청 크레아티닌 증가는 치료 시작 후 2주 이내에 발생하였으며, 48주까지 안정적으로 유지되었다. 치료 경험이 없는

환자의 경우 치료 48주 후, 기저시점에서 평균 $0.08 \pm 0.12\text{mg/dL}$ ($7.0 \pm 10.6\mu\text{mol/L}$)의 변화가 관찰되었다.

지질 임상검사치의 변화

두 치료군 모두에서 48주차의 공복 지질 매개변수인 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방이 기저시점 대비 증가하는 것으로 나타났다. 기저시점에서 48주차에 이들 평가변수의 기저시점 대비 증가 정도 중앙값은 엘비테그라비르 150mg/코비시스타트 150mg/엠트리시타빈 200mg/테노포비르 디소프록실(푸마르산염) 245mg(E/C/F/TDF) 투여군보다 이 약 투여군에서 더 크게 나타났다(공복 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 중성지방에 대한 치료군 간 차 $p < 0.001$). 48주차에, 총 콜레스테롤 대 HDL-콜레스테롤의 비율의 기저시점 대비 변화 중앙값(Q1, Q3)은 이 약 투여군에서 0.1 (-0.3, 0.5), E/C/F/TDF 투여군에서 0.0 (-0.5, 0.4)이었다(치료군 간 차 $p < 0.001$).

소아 환자

HIV-1에 감염된 만 12세 이상 18세 미만이며 체중 35kg 이상의 청소년 환자 중 치료 경험이 없는 환자(GS-US-292-0106, 코호트 1, $n=50$), 바이러스 억제 환자(GS-US-292-1515, $n=50$) 및 만 8세 이상 12세 미만이며 체중 25kg 이상인 바이러스 억제 소아 환자(GS-US-292-0106, 코호트 2, $n=23$)를 대상으로 한 48주 간의 임상시험에서 이 약에 대한 안전성이 평가되었다. 이 약으로 치료받은 청소년 환자의 안전성 프로파일은 성인과 유사하였다.

기타 특수 환자 모집단

신장장애 환자

경증 또는 중등증 신장장애(콕크로프트 골트 방법을 사용하여, 사구체여과율 추정치[eGFR_{CG}]: 30 – 69 mL/min)를 가진 248명의 HIV-1 감염 환자 (치료 경험이 없는 환자 ($n=6$) 및 바이러스 억제 환자 ($n=242$))에 대한 공개라벨 임상시험에서 이 약의 안전성이 24주 동안 평가되었다 (GS-US-292-0112). 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 임상시험 (GS-US-292-1249)에서 이 약의 안전성이 평가되었다. 제한적인 임상경험에 근거해 볼 때 HIV/HBV 동시 감염 환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 HIV-1에 단일 감염된 환자와 유사하였다.

4. 일반적 주의

1) 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) 지방재분포

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.

3) 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.

4) 면역 재구성 증후군

항레트로바이러스제 병용치료를 시작하는 시점에 심각한 면역 결핍이 있는 HIV 감염 환자의 경우, 무증상 또는 잔류기회병원체에 대한 염증 반응이 발생할 수 있으며, 심각한 임상적 질환 또는 증상 악화의 원인이 될 수 있다. 일반적으로 이러한 반응은 항레트로바이러스제 병용치료 시작 후 처음 몇 주 또는 몇 개월 이내에 관찰되었다. 이와 관련한 예로, 거대세포 바이러스 망막염, 전신 및/또는 국소 미코박테리아 감염 및 사람 폐포자충(*Pneumocystis jirovecii*) 폐렴이 있다. 염증 증상이 있으면 평가하여 필요시 치료를 시작할 수 있다.

면역 재구성 상태에서 자가면역 질환(예를 들어 그레이브스씨 병 및 자가면역 간염)이 보고되기도 하였으나 발병 시점은 매우 다양하며 치료 시작 후 몇 개월이 지난 뒤에 나타날 수도 있다.

5) 기회 감염

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

6) 간질환

심각한 기저 간질환을 가진 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다.

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

7) 신장애 발생 또는 악화

이 약의 구성성분인 테노포비르 전구체의 독성시험 및 임상시험에서 급성 신부전증, 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장애가 보고된 바 있다. 이 약의 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. 신 기능이 임상적으로 유의하게 감소하거나, 판코니 증후군의 증세가 보이는 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.

이 약의 구성성분인 코비시스타트에 의해 신사구체 기능에 영향 없이 크레아티닌의 세뇨관 분비 억제에 따른 혈청 크레아티닌 증가 및 크레아티닌 청소율 추정치 감소가 있을 수 있다 ("사용상의 주의사항 3. 이상반응" 참조). 이 증가는 일반적으로 치료 시작 후 2주 이내에 발

생하며, 치료중단 시 다시 회복된다. 혈청 크레아티닌이 기저치 대비 0.4 mg/dL 이상 증가한 것으로 확인된 환자에 있어서는 신장 안전성을 면밀히 모니터링 해야 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 이 약을 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.

9) 내성

In vitro

엘비테그라비르에 대한 감수성 감소는 주요 통합효소 변이 T66I, E92Q 및 Q148R와 가장 흔하게 관련되었다. 세포배양 선별에서 추가적으로 관찰된 통합효소 변이는 H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q 및 R263K를 포함한다. 랄테그라비르 선별 치환 T66A/K, Q148H/K 및 N155H를 갖는 HIV-1는 엘비타그라비르에 대해 교차 내성을 보였다.

코비시스타트는 바이러스 활성이 없으므로 *in vitro* 내성이 확인될 수 없었다.

엠트리시타빈에 대한 감수성 감소는 HIV-1 역전사효소 (RT) 내 M184V/I 변이와 관련되었다. 테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성이 감소된 HIV-1 분리주에서 HIV- RT 내 K65R 변이가 발현되었다. 또한, HIV-1 RT 내 K70E 변이가 일시적으로 관찰되었다. K65R 변이가 있는 HIV-1 분리주는 아바카비르, 엠트리시타빈, 테노포비르 및 라미부딘에 대한 감수성이 약간 감소되었다.

치료 경험이 없는 환자

통합 분석 시, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 및 GS-US-292-0102 임상시험에서 이 약을 투여받은 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 이 약 치료 실패 분리주로부터 평가 가능한 유전자형 데이터를 갖는 14명 중 7명 환자의 HIV-1 분리주에서 하나 이상의 주요 엘비테그라비르, 엠트리시타빈 또는 테노포비르 알라페나미드 내성관련 변이의 발생이 관찰되었으며 (978명 중 7명 [0.7%]), 이와 비교하여 E/C/F/TDF 치료군에서는 15명 중 7명의 환자에서 관찰되었다 (925명 중 7명 [0.7%]). 이 약 투여군에서 내성이 생긴 7명의 환자의 HIV-1 분리주에서 생겨난 변이는 RT의 경우 M184V/I (n = 7) 및 K65R (n = 1)이며, 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 내성이 발달한 7명의 환자의 HIV-1 분리주에서 생겨난 변이는 RT의 경우 M184V/I (n=7) 및 K65R (n=2)이며, 통합효소의 경우 E92E/Q (n=3) 및 Q148R (n=2)였다. 두 치료군에 있는 엘비테그라비르 내성 변이가 발달한 환자의 모든 HIV-1 분리주에서 엠트리시타빈 및 엘비테그라비르에 대한 내성 변이가 발달하였다.

내성 분석 집단 환자에 대한 표현형 분석에서는 이 약 투여군에서 14명 중 4명의 환자 (29%)의 HIV-1 분리주에서 엘비테그라비르에 대한 감수성이 감소되었으며, E/C/F/TDF 군에서는 15명 중 4명 환자 (27%)의 HIV-1 분리주에서 감수성이 감소되었다. 이 약 투여군에서 6명 환자 (43%), E/C/F/TDF 군에서는 5명 환자 (33%)의 HIV-1 분리주에서 엠트리시타빈에 대한 감수성이 감소되었으며, 두 치료군에 속한 모든 환자에서 테노포비르에 대한 감수성이 감소된 HIV-1 분리주는 관찰되지 않았다.

바이러스 억제 환자

엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 세 번째 약물을 포함하는 요법에서 전환한 바이러스 억제 환자에 대한 임상시험(GS-US-292-0109, n = 959)에서 이 약에 대한 발현성 HIV-1 내성을 가진 환자가 한 명 확인되었다(M184M/I).

치료 경험이 없거나 바이러스가 억제된 HIV-1 감염 환자의 교차 내성

엘비테그라비르 내성 바이러스는 변이의 종류와 수에 따라 통합효소 억제제 랄테그라비르에 대해 다양한 수준의 교차 내성을 보인다. 대부분의 다른 패턴에서 랄테그라비르에 대한 감수성이 감소를 보인 반면, T66I/A 변이를 발현하는 바이러스는 랄테그라비르에 대한 감수성을 유지한다. 엘비테그라비르 또는 랄테그라비르 내성 변이를 발현하는 바이러스는 돌루테그라비르에 대한 감수성을 유지한다.

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

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

5. 약물상호작용

이 약은 기타 항레트로바이러스제와 함께 투여해서는 안 된다. 따라서, 기타 항레트로바이러스제 (단백분해효소 억제제[PIs] 및 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제[NNRTIs] 포함)와의 약물상호작용에 대한 정보는 제공되지 않는다("사용상의 주의사항 1. 경고" 참조). 상호작용 연구는 성인에서만 실시되었다.

이 약은 HBV 감염 치료에 사용되는 테노포비르 디소프록실(푸마르산염), 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 포함하는 의약품과 병용 투여해서는 안 된다.

엘비테그라비르

엘비테그라비르는 주로 CYP3A에 의해 대사 작용을 하며, CYP3A를 유도하거나 억제하는 약물은 엘비테그라비르의 노출에 영향을 미칠 수 있다. 이 약과 CYP3A를 유도하는 약물을 병용 투여할 경우, 엘비테그라비르의 혈장 농도가 감소할 수 있으며 이 약의 치료 효과가 감소할 수 있다("사용상의 주의사항2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조). 엘비테그라비르는 CYP2C9 및/또는 유도 가능한 이인산우리딘 글루쿠론산전이효소(UGT)를 유도할 가능성이 있다. 이는 이러한 효소 기질의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다.

코비시스타트

코비시스타트는 CYP3A의 강력한 메커니즘 기반 억제제이며 CYP3A의 기질이다. 또한 코비시스타트는 약한 CYP2D6 억제제이며, 적은 범위 내에서 CYP2D6에 의해 대사된다. CYP3A를 억제하는 약물은 코비시스타트 청소율을 감소시킬 수 있으며, 코비시스타트의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

CYP3A 대사에 크게 의존하고 높은 초회 통과 대사를 보이는 약물은 코비시스타트와 병용 투여하였을 때 약물의 노출을 크게 증가시킬 수 있다("사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조).

코비시스타트는 다음 전달체의 억제제이다: P-당단백질(P-gp), 유방암내성단백질(BCRP), 유기 음이온전달단백질(OATP) 1B1 및 OATP1B3. P-gp, BCRP, OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이 되는 약물과 병용 투여할 경우, 해당 약물의 혈장 농도가 증가할 수 있다.

엠트리시타빈

In vitro 및 임상 약동학 약물 간 상호작용의 연구에서 엠트리시타빈과 다른 약물과의 CYP-매개 상호작용의 가능성이 낮음을 보여주었다. 엠트리시타빈을 활성 세뇨관 분비에 의해 배설되는 다른 의약품과 병용 투여할 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-gp 및 BCRP에 의해 전달된다. P-gp 및 BCRP 활동에 강한 영향을 미치는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수에 변화를 일으킬 수 있다. 그러나 테노포비르 알라페나미드와 코비시스타트를 포함한 이 약을 병용 투여하면 코비시스타트가 최대치에 가까운 수준으로 P-gp를 억제할 수 있기 때문에 테노포비르 알라페나미드의 가용성이 향상되어 결과적으로 노출 수준이 테노포비르 알라페나미드 25mg 단일 투여와 유사하게 된다. 그러므로 이 약 투여 시 테노포비르 알라페나미드 노출은 다른 P-gp 억제제(예: 케토코나졸)와 병용 시 더 증가할 것으로 예상되지는 않는다. in vitro 시험 결과에 따르면 테노포비르 알라페나미드와 잔틴 옥시데이즈 억제제(예: febuxostat)의 병용이 테노포비르의 in vivo 전신 노출을 증가시킬 것으로 예상되지 않는다.

in vitro 및 임상 약동학 약물 간 상호작용의 시험에서 테노포비르 알라페나미드와 다른 약물과의 CYP-매개 상호작용의 가능성이 낮음을 보여주었다. 테노포비르 알라페나미드는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6의 억제제가 아니며, 생체내 CYP3A4의 억제제가 아니다. 테노포비르 알라페나미드는 in vitro에서 OATP의 기질이다. OATP 및 BCRP의 억제제로는 시클로스포린이 있다.

병용 투여 금지

이 약과 CYP3A에 의해 주로 대사되는 일부 약물을 병용 투여할 경우, 이들 약물의 혈장 농도가 증가되며, 말초혈관연축 또는 국소빈혈(예: 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 에르고메트린), 횡문근융해를 비롯한 근육병증(예: 심바스타틴, 로바스타틴), 진정 또는 호흡 억제의 연장 또는 증가(예: 미다졸람 또는 트리아졸람 경구 투여)와 같은 심각하거나 생명을 위협하는 이상 반응의 위험과 관련이 있다. 이 약을 폐동맥 고혈압을 위한 아미오다론, 퀴니딘, 시사프리드, 알푸조신 및 실데나필을 포함한 CYP3A에 의해 주로 대사되는 다른 약물과 병용 투여하는 것은 금지된다("사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조).

이 약과 CYP3A를 유도하는 세인트존스워드(Hypericum perforatum), 리팜피신, 카바마제핀, 페노바비탈 및 페니토인을 비롯한 일부 약물과 병용 투여하는 것은 코비시스타트 및 엘비테그라비르 혈장 농도를 크게 감소시켜 결과적으로 치료 효과가 없어지고 내성이 생길 수 있다("사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조).

기타 상호작용

코비시스타트와 테노포비르 알라페나미드는 in vitro에서 사람 UGT1A1의 저해제가 아니다. 코비시스타트, 엠트리시타빈 또는 테노포비르 알라페나미드가 다른 UGT 효소의 저해제인지 여부는 알려져 있지 않다.

이 약의 성분과 병용 투여될 가능성이 있는 약물의 상호작용은 아래 표 2와 같다(증가 "↑", 감소 "↓", 변화없음 "↔"). 나열된 상호작용은 이 약 또는 이 약의 성분(엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드)을 단일 제제 및/또는 복합제로 투여한 연구를 기반으로 하거나, 이 약과 병용 시 발생할 가능성이 있는 약물간 상호작용을 나타낸다.

표 2: 이 약의 개별 성분과 다른 의약품 간의 상호작용

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|--|---|---|
| 항감염제 | | |
| 항진균제 | | |
| 케토코나졸 (200mg 1일 2회)/ 엘비테그라비르 (150mg 1일 1 회) ² | 엘비테그라비르: AUC: ↑ 48% Cmin: ↑ 67% Cmax: ↔ 케토코나졸 및/또는 코비시스타 트의 농도는 이 약 병용 투여 시 증가할 수 있음. | 케토코나졸을 이 약과 병용 투 여할 경우 1일 최대 용량은 1 일 200mg을 초과하지 않아야 함. 병용 투여 시 주의가 요구 되며 임상 모니터링을 권장함. |
| 이트라코나졸 ³ 보리코나졸 ³ 포사코나졸 ³ 플루코나졸 | 이 약 성분과의 상호작용에 대 한 연구가 없음. 이트라코나졸, 플루코나졸 및 포사코나졸 농도는 코비시스타 트와 병용 투여 시 증가할 수 있음. 보리코나졸 농도는 이 약과 병 용 투여 시 증가하거나 감소할 수 있음. | 이 약과 병용 투여 시, 임상 모 니터링을 실시해야 함 . 이트라 코나졸을 이 약과 병용하여 투 여할 경우 1일 최대 용량은 1 일 200mg을 초과하지 않아야 함. 이 약과 보리코나졸을 병용 투 여하려면, 이익/위험 비율을 평 가하는 것이 권고됨. |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|--|--|--|
| 항결핵제 | | |
| 리파부틴 (150 mg 이틀에 한 번)/ 엘비테그라비르 (150mg 1 일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회) | <p>CYP3A 유도물질인 리파부틴을 병용 투여 시 코비시스타트와 엘비테그라비르 혈장 농도를 크게 감소시켜 결과적으로 치료 효과가 없어지고 내성이 발달할 수 있음.</p> <p>리파부틴: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>25-O-데사세틸-리파부틴 AUC: ↑ 525% Cmin: ↑ 394% Cmax: ↑ 384%</p> <p>엘비테그라비르: AUC: ↓ 21% Cmin: ↓ 67% Cmax: ↔</p> <p>코비시스타트: AUC: ↔ Cmin: ↓ 66% Cmax: ↔</p> | 강력한 CYP3A 유도제인 리파부 틴과 병용 시 엘비테그라비르와 코비시스타트의 혈장 농도가 현 저히 감소하여 치료 효과 소실 과 내성 발현이 유발될 수 있 음. 이 약과 리파부틴의 병용은 금지임 |
| C형 간염 바이러스 치료제 | | |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|--|---|---|
| <p>레디파스비르 (90mg 1일 1회)/ 소포스부비르 (400mg 1일 1회)/ 엘비테그라비르 (150mg 1일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회)/ 엠트리시타빈 (200mg 1일 1회)/ 테노포비르 알라페나미드 (10mg 1일 1회)</p> | <p>레디파스비르: AUC: ↑ 79% Cmin: ↑ 93% Cmax: ↑ 65%</p> <p>소포스부비르: AUC: ↑ 47% Cmin: 해당 없음 Cmax: ↑ 28%</p> <p>소포스부비르 대사물 GS-566500: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>소포스부비르 대사물 GS-331007: AUC: ↑ 48% Cmin: ↑ 66% Cmax: ↔</p> <p>엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin: ↑ 46% Cmax: ↔</p> <p>코비시스타트: AUC: ↑ 53% Cmin: ↑ 225% Cmax: ↔</p> <p>엠트리시타빈: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ Cmin: 해당 없음</p> | <p>레디파스비르/소포스부비르 및 이 약의 병용 투여 시, 투여량 조절 요법은 입증되지 않음</p> |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|--------------------|---|--|
| 마크롤라이드계 항생제 | | |
| 클래리스로마이신 | <p>이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.</p> <p>클래리스로마이신 및/또는 코비시스타트의 농도는 이 약 병용 투여 시 조정될 수 있음.</p> | <p>클래리스로마이신 용량은 코비시스타트의 CrCl 및 혈청 크레아티닌에 대한 영향을 고려하여 환자의 CrCl에 근거하여 정해져야 함("사용상의 주의사항 3. 이상반응" 참조).</p> <p>CrCl가 60 mL/min 이상인 환자: 클래리스로마이신의 용량 조절은 필요하지 않음.</p> <p>CrCl가 30 mL/min - 60 mL/min 인 환자: 클래리스로마이신의 용량을 50%로 감소해야 함.</p> |
| 텔리스로마이신 | <p>이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.</p> <p>텔리스로마이신 및/또는 코비시스타트의 농도는 이 약 병용 투여 시 변경될 수 있음.</p> | 이 약과 병용 투여시 임상 모니터링이 권장됨. |
| 항경련제 | | |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|--|--|--|
| 카바마제핀 (200mg 1일 2회)/ 엘비테그라비르 (150mg 1일 1 회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회) | <p>CYP3A 유도물질인 카바마제핀 을 병용 투여 시, 코비시스타트 혈장 농도를 크게 감소시킬 수 있음.</p> <p>엘비테그라비르: AUC: ↓ 69% Cmin: ↓ 97% Cmax: ↓ 45%</p> <p>코비시스타트: AUC: ↓ 84% Cmin: ↓ 90% Cmax: ↓ 72%</p> <p>카바마제핀: AUC: ↑ 43% Cmin: ↑ 51% Cmax: ↑ 40%</p> <p>카바마제핀-10,11-에폭시드: AUC: ↓ 35% Cmin: ↓ 41% Cmax: ↓ 27%</p> | <p>카바마제핀은 엘비테그라비르 및 코비시스타트의 혈장 농도를 감소시켜 치료 효과 소실과 내 성 발현을 가져올 수 있음. 이 약과 카바마제핀의 병용 투여는 금지됨("사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조).</p> |
| 코르티코스테로이드 | | |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|--|---|---|
| <p>CYP3A에 의해 주로 대사되는 코르티코스테로이드 (베타메타손, 부데소니드, 플루티카손, 프레드니손, 모메타손, 트리암시놀론 포함)</p> | <p>이 약과의 상호작용은 연구되지 않음. 이 약과 병용투여 시 CYP3A에 의해 대사되는 코르티코스테로이드의 혈장 농도가 증가할 수 있으며, 결과적으로 혈청 코르티솔 농도가 감소할 수 있음.</p> | <p>이 약과 CYP3A에 의해 대사되는 코르티코스테로이드(예: 플루티카손 프로피오네이트 흡입제 또는 점비제 등)의 병용투여 시 쿠싱 증후군 및 부신억제를 포함하는 전신 코르티코스테로이드 효과의 발생 위험이 증가할 수 있음. CYP3A에 의해 대사되는 코르티코스테로이드와의 병용투여는 환자에 대한 잠재적 이익이 위험을 상회하지 않는 한 권장되지 않으며, 병용투여를 하는 경우에는 환자의 전신 코르티코스테로이드 효과에 대해 모니터링해야 함. 특히 장기간 병용 투여 시 CYP3A 대사에 덜 의존적인 다른 대체 코르티코스테로이드(예: 베클로메타손 점비제 또는 흡입제)가 고려되어야 함.</p> |
| 제산제 | | |
| <p>마그네슘/알루미늄 함유 제산제 현탁액 (20mL 1회 투여량)/ 엘비테그라비르 (50mg 1회 투여량)/ 리토나비르 (100mg 1회 투여량)</p> | <p>엘비테그라비르(± 2시간 후 제산제 현탁액): AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>엘비테그라비르(동시 투여): AUC: ↓ 45% Cmin: ↓ 41% Cmax: ↓ 47%</p> | <p>엘비테그라비르 혈장 농도는 제산제 사용 시 위내 pH 변화가 아닌 위장관내 국소적인 복합체 형성으로 인해 더 낮아짐. 이 약과 제산제 투여간 시간 간격을 최소 4 시간 분리하는 것이 권장됨.</p> <p>다른 제산제(예: H₂-수용체 길항제 및 프로톤 펌프 억제제)에 관한 정보는 "다른 의약품과 함께 실시한 연구"를 참조.</p> |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|---|---|---|
| 식품보충제 | | |
| 종합 비타민 보충제 | 이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음. | 이 약이 다른 종합 비타민 보충 제와 병용 투여 될 때, 엘비테 그라비르의 양이온 복합체 형성 의 효과를 배제 할 수 없기 때 문에, 이 약과 종합 비타민 보 충제 투여간 시간 간격을 최소 4 시간 분리하는 것이 권장됨. |
| 경구용 당뇨병약 | | |
| 메트포르민 | 이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음. 코비시스타트는 MATE1을 가역 적으로 억제하며, 이 약과 병용 투여 시 메트포르민의 농도가 증가할 수 있음. | 이 약을 복용하는 환자의 경우, 주의 깊은 모니터링이 요구되며 메트포르민의 용량을 조정하는 것이 권장됨. |
| 마약성 진통제 | | |
| 메타돈 (80-120mg)/ 엘비테그 라비르 (150mg 1일 1회)/ 코비 시스타트 (150mg 1일 1회) | 메타돈: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ 코비시스타트: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ 엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ | 메타돈의 용량 조절은 필요하지 않음. |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|---|---|---|
| 부프레노르핀/나록손 (16/4 ~ 24/6mg)/ 엘비테그라비르 (150mg 1일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회) | <p>부프레노르핀: AUC: ↑ 35% Cmin: ↑ 66% Cmax: ↑ 12%</p> <p>나록손: AUC: ↓ 28% Cmax: ↓ 28%</p> <p>코비시스타트: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> | 부프레노르핀/나록손의 용량 조절은 필요하지 않음. |
| 펜타닐 트라마돌 | <p>↑ 펜타닐</p> <p>↑ 트라마돌</p> | <p>병용 시 펜타닐의 효능 및 부작용(잠재적으로 치명적인 호흡억제를 포함)을 신중히 모니터링하는 것이 권장됨.</p> <p>병용 시 트라마돌의 용량 감량이 필요할 수 있음.</p> |
| 경구 피임약 | | |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|---|--|--|
| 드로스피레논/에티닐에스트라 디올(3mg/0.02mg 단회투여)/다 루나비르(800mg 1일 1회)/코비 시스타트(150mg 1일 1회) | <p>다루나비르/코비시스타트와의 상호작용 연구됨.</p> <p>드로스피레논: AUC: ↑ 58% Cmax: ↔ Cmin: NC</p> <p>에티닐에스트라디올: AUC: ↓ 30% Cmax: ↔ Cmin: NC</p> | <p>드로스피레논의 혈중농도는 코 비시스타트를 포함하는 제품과 병용 투여시 증가할 수 있음. 고칼륨혈증의 위험이 있으므로 임상 모니터링이 권장됨.</p> <p>이 약과 호르몬 피임약을 병용 투여할 경우, 주의해야 함. 호르 몬 피임약은 최소 30µg의 에티 닐에스트라디올과 프로그게스토겐 으로서 드로스피레논 또는 노르 게스티메이트를 포함하거나, 다 른 신뢰할 수 있는 피임 방법을 사용해야 함.</p> |
| 드로스피레논/에티닐에스트라 디올(3mg/0.02mg 단회투여)/아 타자나비르(300mg 1일 1회)/코 비시스타트(150mg 1일 1회) | <p>아타자나비르/코비시스타트와의 상호작용 연구됨.</p> <p>드로스피레논: AUC: ↑ 130% Cmax: ↔ Cmin: NC</p> <p>에티닐에스트라디올: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: NC</p> | <p>프로그게스테론 노출의 상당한 증 가의 장기간의 영향에 대해서는 알려지지 않음.</p> |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|---|--|---|
| 노르게스티메이트 (0.180/0.215/0.250mg 1일 1 회)/ 에티닐에스트라디올 (0.025mg 1일 1회)/ 엠트리시타 빈/테노포비르알라페나미드 (200/25mg 1일 1회) ⁵ | 노렐게스트로민: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ 노르게스트렐: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ 에티닐에스트라디올: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ | |
| 노르게스티메이트 (0.180/0.215mg 1일 1회)/ 에티 닐에스트라디올 (0.025mg 1일 1회)/ 엘비테그라비르 (150mg 1일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회) ⁴ | 노르게스티메이트: AUC: ↑ 126% Cmin: ↑ 167% Cmax: ↑ 108% 에티닐에스트라디올: AUC: ↓ 25% Cmin: ↓ 44% Cmax: ↔ 엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ | |
| 항부정맥제 | | |
| 디곡신 (0.5mg 단회투여)/ 코비 시스타트 (150mg 반복투여) | 디곡신: AUC: ↔ Cmax: ↑ 41% | 디곡신을 이 약과 병용 투여 시 디곡신 용량을 모니터링 하는 것이 권장됨. |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|--|---|--|
| 디소프라미드 플레카이니드 전신 리도카인 맥실레틴 프로파페논 | 이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음. 이러한 항부정맥제의 농도는 코비시스타트와 병용 투여 시 증가할 수 있음. | 이 약과 병용 투여 시 주의가 요구되며 임상 모니터링을 권장 함. |
| 항고혈압제 | | |
| 메토프롤롤 티몰롤 | 이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음. 코비시스타트와 병용 투여 시 베타차단제의 농도가 증가할 수 있음. | 이들 제제를 이 약과 병용 투여 시 임상 모니터링이 권장되며 용량 감량이 필요할 수 있음. |
| 암로디핀 딜티아젬 펠로디핀 니카디핀 니페디핀 베라파밀 | 이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음. 코비시스타트와 병용 투여 시 칼슘 통로 차단제의 농도가 증 가할 수 있음. | 이 약과 병용 투여 시 치료 효 과 및 이상 반응에 대한 임상 모니터링이 권장됨. |
| 엔도텔린 수용체 길항제 | | |
| 보센탄 | 이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음. 이 약과 병용 투여 시 엘비테 그라비르 및/또는 코비시스타트 의 노출이 감소하고 치료 효과 가 없어지고 내성이 생길 수 있음. | 대체 엔도텔린 수용체 길항제를 고려할 수 있음. |
| 항응고제 | | |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|--------------------------------|--|--|
| 다비가트란 아픽사반 리바록사반 에독사반 | 이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음. 항응고제의 혈중 농도는 다른 강력한 P-gp 억제제 병용투여 시와 유사하게 이 약과 병용 투여 시 증가할 수 있으며 출 혈 위험으로 이어질 수 있음. | 직접 작용 경구용 항응고제 (DOAC)는 일차적으로 CYP3A4 에 의해 대사되고/되사되거나 P-gp에 의해 운송됨. 이 약과의 병용투여는 DOAC의 혈중 농도 를 증가시켜 출혈 위험을 증가 시킬 수 있음. 이 약과 다비가트란의 병용투여 는 금기임. 에독사반, 아픽사반 및 리바록 사반을 포함한 DOAC와의 병용 투여는 권장되지 않음. |
| 와파린 | 이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음. 와파린 농도는 이 약과 병용 투여 시 조절될 수 있음. | 이 약과 병용 투여 시 국제정상 화비율(INR)을 모니터링하는 것 이 권장됨. 이 약 치료를 중단 한 후 처음1주 동안 INR에 대 한 모니터링을 지속해야 함. |
| 흡입용 베타 길항제 | | |
| 살메테롤 | 이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음. 이 약과 병용 투여 시 살메테 롤의 혈장 농도가 증가할 수 있으며, 이는 중대하거나 생명 을 위협하는 이상반응과 관련 이 있을 수 있음. | 살메테롤과 이 약의 병용 투여 는 권장되지 않음. |
| HMG CO-A 환원효소 억제제 | | |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|--|--|---|
| 로수바스타틴 (10mg 단회투 여)/ 엘비테그라비르 (150mg 1 일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회) | <p>엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>로수바스타틴: AUC: ↑ 38% Cmin: 해당 없음 Cmax: ↑ 89%</p> | 엘비테그라비르 및 코비시스타 트와 투여 시 로수바스타틴 농 도가 일시적으로 증가함. 로수 바스타틴을 이 약과 병용 투여 시 용량을 조절할 필요가 없음. |
| 아토르바스타틴 (10mg 단회 투 여)/ 엘비테그라비르 (150mg 1 일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회)/ 엠트리시타빈 (200mg 1일 1회)/ 테노포비르 알라페나미드 (10 mg 1일 1회) | <p>아토르바스타틴: AUC: ↑ 160% Cmin: 해당 없음 Cmax: ↑ 132%</p> <p>엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> | 아토르바스타틴의 농도는 엘비 테그라비르와 코비시스타트와 병용 투여 시 증가함. 이 약과 병용 투여시 아토르바스타틴의 최저 투여량에서 시작해 주의깊 은 모니터링이 필요함. |
| 피타바스타틴 | <p>이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음.</p> <p>엘비테그라비르 및 코비시스타 트와 투여 시 피타바스타틴 농 도가 증가할 수 있음.</p> | 이 약과 피바스타틴을 병용 투 여 시, 주의를 기울여야 함. |
| 프라바스타틴 플루바스타틴 | <p>이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음.</p> <p>이러한 HMG Co-A 환원효소 억 제제는 엘비테그라비르 및 코비 시스타트와 병용 투여 시 일시 적으로 농도가 증가할 수 있음.</p> | 이 약과 병용 투여 시 용량을 조절할 필요가 없음. |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|-------------------------------|--|---|
| 로바스타틴 심바스타틴 | 이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음. | 이 약과 로바스타틴 및 심바스 타틴의 병용 투여는 금지됨("사 용상의 주의사항 2. 다음 환자 에는 투여하지 말 것" 참조). |
| 포스포디에스테라제-5(PDE-5) 억제제 | | |
| 실데나필 타다라필 바데나필 | 이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음. PDE-5 억제제는 주로 CYP3A에 의해 대사됨. 이 약과 병용 투 여 시 실데나필 및 타다라필의 혈장 농도가 증가할 수 있음. 이로 인해 PDE-5 억제제 관련 부작용이 발생할 수 있음 ↑ PDE-5 억제제 | PDE5 억제제는 CYP3A에 의해 대사됨. 이 약과 병용시 실데나 필과 타다라필의 혈장 농도가 증가하여, PDE5 억제제 관련 이 상반응을 초래할 수 있음. 폐동맥고혈압 치료를 위해 사용 하는 경우 실데나필과 타다라필 은 이약과 병용금지임. 발기부전증 치료가 목적인 경 우, 실데나필의 경우 48시간에 25mg, 타다라필의 경우 72시간 에 10mg를 넘지 않는 용량 내 에서의 1회 투여는 이 약과 병 용 가능함. 발기부전 치료를 위해 사용하는 바데나필은 이 약과 병용금지 임. |
| 항우울제 | | |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|--|---|---|
| 세르트랄린 (50 mg 단회투여)/ 이 약 (150/150/200/10 mg 1일 1회) | <p>엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>세르트랄린: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> | 세르트랄린 농도는 이 약과 병 용 투여에 영향을 받지 않음. 병용 투여 시 용량 조절은 필요 하지 않음. |
| 삼환계 항우울제(TCAs) 트라조돈 선택적 세로토닌 재흡수 차단 제(SSRI) 에시탈로프람 | <p>이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음.</p> <p>항우울제의 농도는 코비시스타 트와 병용 투여 시 증가할 수 있음.</p> | 항우울제에 대한 주의 깊은 용 량 적정 및 항우울제 반응에 대 한 모니터링이 권장됨. |
| 면역억제제 | | |
| 시클로스포린 시로리무스 타크롤리무스 | <p>이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음.</p> <p>이들 면역억제제의 농도는 코 비시스타트와 투여 시 증가할 수 있음.</p> | 이 약과 병용 투여 시 치료적 모니터링이 권장됨. |
| 진정/수면제 | | |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|---|---|--|
| 부스피론 클로라제페이트 디아제팜 에스타졸람 플루라제팜 로라제팜 트리아졸람 졸피뎀 | 이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음. 트리아졸람은 주로 CYP3A에 의 해 대사됨. 이 약과 병용 투여 시 이 의약품의 혈장 농도가 증가할 수 있으며, 이는 중대하 거나 생명을 위협하는 이상 반 응과 관련이 있을 수 있음. 디아제팜을 비롯한 다른 벤조 디아제핀 농도는 이 약과 투여 시 증가할 수 있음. 로라제팜의 비 CYP 매개 제거 경로에 기반하여, 이 약과 병용 투여 시 혈장 농도에 영향이 없을 것으로 예상됨. | 이 약과 트리아졸람의 병용 투 여는 금지됨("사용상의 주의사 항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조). 기타 진정제/수면 제에 대해서는 용량 감량이 필 요할 수 있으며 농도 모니터링 을 권장함. |
| 미다졸람 경구 투여 (2.5mg 단 회투여)/ 테노포비르 알라페나 미드 (25mg 1일 1회) 미다졸람 정맥 내 투여 (1mg 단회투여)/ 테노포비르 알라페 나미드 (25mg 1일 1회) | 미다졸람: AUC: ↔ Cmax: ↔ 미다졸람은 주로 CYP3A에 의해 대사됨. 코비시스타트로 인해, 이 약과 병용 투여 시 이 의약 품의 혈장 농도가 증가할 수 있으며, 이는 중대하거나 생명 을 위협하는 이상반응과 관련 이 있을 수 있음. | 이 약과 경구 투여하는 미다졸 람의 병용 투여는 금지됨("사용 상의 주의사항 2. 다음 환자에 는 투여하지 말 것" 참조). |
| 항정신병제 | | |
| 페르페나진 리스페리돈 치오리다진 | ↑ 항정신병제 | 이 약과 병용 시 CYP3A 또는 CYP2D6에 의해 대사되는 항정 신병제의 용량 감량이 필요할 수 있음. |

| 치료군별 의약품 | 의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분 율 변화 ¹ | 이 약 병용 투여에 관한 권고 |
|--------------|---|--|
| 통풍억제제 | | |
| 콜키신 | 이 약 성분과의 상호작용은 연 구되지 않음. 이 약과 병용 투여 시 콜키신 의 혈중 농도가 증가될 수 있 음. | 콜키신의 용량 감량이 필요할 수 있음. 신장애 또는 간장애가 있는 환자의 경우, 이 약을 콜 키신과 병용 투여해서는 안 됨. |

N/A = 해당 사항 없음

- ¹ 약물 상호작용 시험에서 사용할 수 있는 데이터가 있는 경우
- ² 리토나비르 증강된 엘비테그라비르를 사용한 연구
- ³ 유사한 상호작용이 예상되는 등급 내 의약품
- ⁴ 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트를 사용한 연구
- ⁵ 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드를 사용한 연구

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임기의 여성 / 남성 및 여성의 피임

이 약은 효과적인 피임법과 병행해야 한다("사용상의 주의사항 5 약물 상호작용" 참조).

2) 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 실험에서는 수정 능력, 임신, 태아 발달, 분만 또는 출생 이후 발달과 관련하여 엘비테그라비르, 코비시스타트 또는 엠트리시타빈 개별 투여의 직간접적인 유해한 영향은 나타나지 않았다. 동물을 대상으로 한 실험에서 테노포비르 알라페나미드의 수정 능력, 임신 또는 태아 발달에 유해한 영향은 나타나지 않았다.

임신 중기 및 후기에 코비시스타트와 엘비테그라비르로 치료 시 엘비테그라비르와 코비시스타트의 노출이 감소되는 것이 확인되었다. 코비시스타트 농도 감소로 충분한 증강 효과를 나타내지 못할 수 있다. 엘비테그라비르 노출의 상당한 감소는 바이러스 억제 실패 및 HIV 수직감염 위험 증가로 이어질 수 있다. 따라서 임신 중에 이 약의 복용을 시작해서는 안 되며, 이 약으로 치료받던 여성이 임신한 경우 대체 요법으로 전환해야 한다('용법 용량' 참조).

3) 모유 수유

엘비테그라비르, 코비시스타트 또는 테노포비르 알라페나미드가 인간의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 엠트리시타빈은 모유로 분비된다. 동물 실험에서는 엘비테그라비르, 코비시스타트 및 테노포비르가 모유로 분비되는 것이 밝혀졌다.

엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈 및 테노포비르가 신생아/유아에 미치는 영향에 대한 정보는 충분하지 않다. 따라서 모유 수유 동안 이 약을 사용해서는 안 된다.

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

4) 수태능

이 약이 수태능에 미치는 영향에 대한 사람에서의 데이터는 없다. 동물 시험에서는 엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드의 수태능에 유해한 영향이 나타나지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

젠보야정을 23명의 HIV-1 감염 소아 대상자(평균연령 만 10세, 연령 범위 만 8~11세)에게 투여한 임상시험 GS-US-292-0106에서, 이 약의 구성성분들의 평균 노출이 성인에 비해 높게 나타난 바(20~80%), 노출이 증가할 수 있는 상황(약물 상호작용 등)으로 인한 독성 발생 가능성에 대해 주의 깊게 모니터링 한다.

6세 미만 또는 체중이 25kg 미만인 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았으며 이용 가능한 데이터가 없다

8. 고령자에 대한 투여

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장장애 환자에 대한 투여

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

신장장애가 있는 만 12세 미만 소아에게 이 약의 권장 용량에 대한 데이터가 없다.

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

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

엘비테그라비르 및 코비시스타트는 혈장 단백질과의 결합력이 높기 때문에 혈액투석 또는 복막투석으로 충분히 제거될 가능성은 낮다. 엠트리시타빈은 혈액투석을 통해 제거할 수 있으며, 엠트리시타빈 투여 후 1.5시간 내에 시작하여 3시간의 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] 2019. 08. 31

제품의 사용기한은 외부포장에 표기

KR-MAY19-EU-MAR19-USPI-DEC18