전문의약품

의약품 분류번호 629

하보니정

원료약품 및 분량

이 약 1 정 중
레디파스비르(별규)..... 90 mg
소포스부비르(별규)..... 400 mg
첨가제: 황색 5 호(타르색소), 코포비돈, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 콜로이드성이산화규소, 오파드라이 II 주황색(85F13912)

성 상

한 면에 "GSI", 다른 한 면에 "7985"가 새겨진 주황색의 양면이 볼록한 마름모형 필름코팅정

효능·효과

이 약 또는 이 약을 다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1, 4, 5, 6형 만성 C형 간염 치료

용법·용량

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

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

표 1: 이 약 권장 치료 기간 및 특정 하위군에 대한 리바비린 병용 투여 권장 사용법

환자군*		치료 및 기간
유전자 1형 만성 C형 간염 환자**		
이전 치료 경험이 없는	간경변 없음	이 약 12주 • 이전 치료 경험이 없는 환자에서 기저시점의 HCV RNA

<table>
<tr><td rowspan="2">환자</td><td></td><td>≤ 6,000,000 IU/mL인 경우 8주 치료기간이 고려될 수 있음</td></tr>
<tr><td>대상성 간경변 있음</td><td>이 약 12주</td></tr>
<tr><td rowspan="2">이전 치료 경험이 있는 환자</td><td>간경변 없음</td><td>이 약 12주

• 임상적인 질환 진행 위험이 높고 이후 사용할 재치료법이 명확하지 않은 환자에게는 이 약+리바비린[a] 12주 또는 이 약(리바비린 없이) 24주 치료기간이 고려될 수 있음.</td></tr>
<tr><td>대상성 간경변 있음</td><td>이 약+리바비린[a] 12주 또는 이 약(리바비린 없이) 24주

• 임상적인 질환 진행 위험이 낮고 이후 사용할 재치료법이 있는 환자에게는 이 약(리바비린 없이) 12주 치료기간이 고려될 수 있음</td></tr>
<tr><td colspan="2">간이식 상태와 관계없이 비대상성 간경변 환자</td><td>이 약+리바비린[b] 12주</td></tr>
<tr><td colspan="3">유전자 1, 4형 만성 C형 간염 환자**</td></tr>
<tr><td>간이식 후 환자</td><td>간경변이 없거나 대상성 간경변이 있음</td><td>이 약+리바비린[a] 12주</td></tr>
<tr><td colspan="3">유전자 4, 5, 6형 만성 C형 간염 환자**</td></tr>
<tr><td colspan="2">간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는, 이전 치료 경험이 없는 환자 및 치료 경험이 있는 환자</td><td>이 약 12주</td></tr>
<tr><td colspan="3">※ 임상시험에서는 혈장 HCV-RNA를 검출한계는 10IU/mL이고 정량한계는 25IU/mL인 Roche의 COBAS® TaqMan®으로 측정하였다.</td></tr>
</table>

* 사람면역결핍바이러스(HIV)에 동시 감염된 환자 포함

** 이전 치료 경험이 없는 환자 및 이전 치료경험에 실패한 환자 (페그인터페론 알파/리바비린 또는 HCV 프로테아제 저해제 + 페그인터페론/리바비린 요법 포함)

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

b 비대상성 간경변 환자에서 리바비린과 병용시 리바비린의 초회 투여용량은 600mg을 1일 2회 나누어 투여하고, 내약성이 좋을 경우 체중에 따라 용량을 조절하여 1일 투여용량은 <75kg인 경우 1000mg, ≥75kg인 경우 1200mg 투여한다. 초회 투여 용량에 내약성이 좋지 않을 경우 헤모글로빈 농도 및 기타 리바비린 이상반응에 따라 감량한다. 리바비린은 식사와 함께 투여한다.

리바비린 투여 용량 변경

이 약을 리바비린과 병용하고 환자가 잠재적으로 리바비린과 관련된 중대한 이상사례를 보이는 경우, 적절하다면 이상사례가 약화되거나 중증도가 감소할 때까지 리바비린의 투여 용량을 변경하거나 중단해야 한다. 환자의 헤모글로빈 농도 및 심장 상태에 근거한 투여 용량 변경 및 투여 중단 방법에 관한 추가정보는 리바비린 허가사항을 참조한다.

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/1.73 m^2)또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환(End Stage Renal Disease, ESRD) 환자에 대한 이 약의 안전성은 평가되지 않았다. 이 약을 리바비린과 병용하는 경우, 크레아티닌청소율(CrCl)이 50 mL/min 미만인 환자에 대한 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.

4) 소아

18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

투여 방법

필름코팅정은 경구 투여용이다.

환자에게 음식물 또는 음식물 없이 필름코팅정 전체를 삼키도록 안내해야 한다. 필름코팅정은 쓴 맛 때문에 씹거나 으깨어 복용하지 않는 것이 바람직하다.

약물 복용 5시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 환자에게 정제를 추가 복용하도록 안내해야 한다. 투여 5시간 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 지도하여야 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) 이 약은 소포스부비르를 함유하고 있는 다른 약물과 병용 투여해서는 안 된다.

3) 아미오다론과 병용 시 증상성 서맥

아미오다론을 이 약과 병용하는 경우, 심정지 사망 및 몇 건의 심박조율기 삽입이 필요

한 경우를 포함해 증상성 서맥 사례에 대한 시판 후 보고가 있었다.

서맥은 일반적으로 C형 간염 치료를 시작한 지 수 시간 내지 수 일 내에 나타났으나 2주 후까지 관찰되기도 하였다. 베타차단제를 병용 중이거나 기저 심장 질환 및/또는 진행된 간 질환을 가진 환자에서 아미오다론 병용에 따른 증상성 서맥의 위험이 증가할 수 있다. C형 간염 치료 중단 후 서맥은 대부분 소실되었다. 이러한 영향의 기전은 알려지지 않았다.

아미오다론과 이 약의 병용은 추천되지 않는다. 다른 대체제 및 사용 가능한 치료법이 없는 아미오다론 복용 환자가 이 약을 병용 예정인 경우,

- 심각한 증상성 서맥의 위험에 대해 환자와 상의하고,
- 병용 투여 시작 첫 48시간 동안 입원 상태로 심장 모니터링을 하는 것이 권장되며, 이후 최소한 치료 첫 2주 간 매일 심박수를 외래 또는 자가 모니터링 하도록 한다.

이 약을 복용 중인 환자가 다른 대체제 및 사용 가능한 치료법이 없어 아미오다론 병용을 시작해야 하는 경우, 위에 기술한 것과 유사하게 심장 모니터링을 해야 한다.

아미오다론의 반감기가 길기 때문에, 이 약을 시작하기 직전에 아미오다론을 중지한 환자 역시 위에 기술 한 것과 유사하게 심장 모니터링을 해야 한다.

증상성 서맥의 징후나 증상이 나타나는 경우 즉시 의학적 검사를 받도록 한다. 증상으로는 실신 또는 실신에 가까운 상태, 현기증 또는 어지럼증, 몸의 불편감(malaise), 허약감, 과도한 피로감, 숨가쁨, 흉통, 혼돈 또는 기억장애가 해당될 수 있다. (4. 이상반응, 6. 약물상호작용 참조)

4) 임신 및 리바비린과의 병용

이 약을 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.

5) 특정 HIV 항레트로바이러스제 요법과 함께 사용

이 약은 특히 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 및 약동학 증강제(리토나비르 또는 코비시스타트)를 함유하고 있는 HIV 요법과 함께 사용할 경우 테노포비르 노출을 증가시키는 것으로 나타났다. 이 약과 약동학 증강제를 사용하는 치료 환경에서 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 안전성은 확립되지 않았다. 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 또는 증강된 HIV 단백질분해효소억제제(예, 아타자나비르 또는 다루나비르) 및 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 함유 고정용량복합제와 이 약의 병용 투여와 관련하여, 특히 신부전 위험이 증가한 환자에 대하여 잠재적 위험성 및 유익성이 고려되어야 한다. 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 또는 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 및 증강된 HIV 단백

질분해효소억제제와 동시에 이 약을 투여하는 환자는 테노포비르 관련 이상사례에 대해 모니터링되어야 한다. 신장 모니터링에 관한 권장 사항은 테노포비르 디소프록실 푸마르산염, 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염, 또는 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 허가사항을 참조한다.

6) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용

이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴)의 병용은 스타틴 농도를 현저히 증가시킬 수 있으며 근육병증 및 횡문근융해증의 위험을 증가시킨다.

2. 다음과 같은 환자에는 투여하지 말 것

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

2) 로수바스타틴 또는 세인트존스워트(Hypericum perforatum)를 병용 투여하는 환자

3) 강력한 P-gp 유도제와의 병용

강력한 P-당단백질(P-gp) 유도제인 약물(예: 리팜피신, 카바마제핀, 페니토인)은 레디파스비르 및 소포스부비르 혈장 농도를 현저히 떨어뜨려 이 약의 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 이들 약물은 이 약과 함께 사용해서는 안 된다.

4) 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.

5) 이 약은 다른 약물과 병용하여 사용되므로, 해당 약물에 대한 금기사항이 병용요법에 대해서도 적용된다. 금기사항 목록은 각각 해당하는 약물의 허가사항을 참고한다(리바비린 허가사항 참조).

6) 리바비린과 병용시 임부 및 그 파트너 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 경우

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이전에 HCV 직접 작용 항바이러스제에 노출되었던 환자의 치료

레디파스비르/소포스부비르 치료에 실패한 환자 중 대부분의 경우 레디파스비르에 대한 감수성을 현저하게 감소시키는 NS5A 내성 돌연변이 선택이 관찰되었다. 제한된 데이터에서는 이러한 NS5A 돌연변이가 장기간의 추적 검사에서 복귀되지 않는 것으로 나타났다. 레디파스비르/소포스부비르 치료 실패 후 NS5A 억제제를 포함하는 요법으로 재치료 시의 효과를 입증하는 데이터는 없다. 이와 유사하게 NS3/4A 단백질분해효소억제제를 포함하는 이전 치료에 실패한 환자에게서 NS3/4A 단백질분해효소억제제 효과를 입증하는 자료도 없다. 이러한 환자는 다른 계열의 HCV 감염 치료 약물에 의존적일 수 있다. 따라서 재치료 요법이 명

확하지 않은 환자에게는 더욱 긴 치료기간이 고려되어야 한다.
2) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 임상시험 경험

안전성 프로필 요약

레디파스비르/소포스부비르의 안전성은 레디파스비르/소포스부비르를 각각 8주, 12주, 24주 동안 투여 받은 215, 539, 326명의 환자 및 레디파스비르/소포스부비르 + 리바비린 병용요법을 각각 8주, 12주, 24주 동안 투여 받은 216, 328, 328명의 환자를 포함한 3상 임상 연구(ION 3, ION 1, ION 2)에서 통합된 데이터를 기반으로 평가되었다. 레디파스비르/소포스부비르를 투여받지 않은 대조군은 포함되지 않았다. 추가 데이터는 155명의 간경변 환자를 대상으로 레디파스비르/소포스부비르(12주)와 위약의 이중 맹검 안전성 비교 연구 결과를 포함한다.

이상사례로 인해 치료를 영구 중단한 환자 비율은 레디파스비르/소포스부비르를 8주, 12주, 24주 동안 투여 받은 환자에서 각각 0%, < 1% 및 1%였고, 레디파스비르/소포스부비르 + 리바비린 병용요법을 8주, 12주, 24주 동안 투여 받은 환자에서 각각 < 1%, 0% 및 2%였다.

임상연구에서, 피로 및 두통은 위약에 비해 레디파스비르/소포스부비르로 치료받은 환자에서 더 흔했다. 레디파스비르/소포스부비르를 리바비린과 병용 투여한 경우 가장 빈번한 이상약물반응은 리바비린에 대해 알려진 안전성 프로필과 일치하였으며 예상되는 이상약물반응의 빈도 또는 중증도는 증가하지 않았다.

이 약 투여 시 다음의 이상약물반응이 확인되었다(표 2). 신체 기관계 분류 및 빈도에 따른 이상반응은 아래와 같다. 빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 - <1/10), 때때로(≥1/1,000 - <1/100), 드물게(≥1/10,000 - <1/1,000) 또는 매우 드물게(<1/10,000)로 정의하였다.

표 2: 이 약 투여 시 확인된 이상약물반응

빈도	이상약물반응
신경계 장애:	
매우 흔하게	두통
일반 장애:	
매우 흔하게	피로

비대상성 간경변 환자 및/또는 간이식 대기 환자 또는 간이식 후 환자

비대상성 간경변 환자 및/또는 간이식 후 환자에 대한 레디파스비르/소포스부비르+리바비린 12주 또는 24주 치료기간의 안전성 프로필이 공개 임상시험(SOLAR-1)에서 평가되었다. 레디파스비르/소포스부비르+리바비린을 투여받은 비대상성 간경변 환자 및/또는 간이식 후 환자에서 새로운 이상약물반응은 나타나지 않았다. 중대한 이상사례를 포함한 이상사례가 해당 환자군을 포함하지 않는 다른 연구에서보다 이 연구에서 더 빈번하게 발생하였으나, 이는 관찰된 이상사례가 진행된 간질환 및/또는 간이식의 임상적 결과로 예측되거나 리바비린의 알려진 안전성 프로필과 일치하였다.

레디파스비르/소포스부비르+리바비린을 투여받은 환자 중 39 %가 치료 중 10 g/dL 미만의 헤모글로빈 수치 감소, 13 %가 8.5 g/dL 미만의 헤모글로빈 수치 감소를 경험하였다. 19 %의 환자가 리바비린 투여를 중단하였다.

간이식 받은 환자 중 10 %가 면역억제제를 변경하였다.

2) 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.

심장 이상

증상성 서맥 (아미오다론을 이 약과 병용 시) (1. 경고. 1) 아미오다론과 병용 시 증상성 서맥 항 참조)

피부 및 피하조직 이상

피부 발진, 가끔 수포 또는 혈관성부종과 같은 부어오름 동반

5. 일반적 주의

1) 이 약은 소포스부비르를 함유하고 있는 다른 약물과 병용 투여해서는 안 된다.

2) C형과 B형 간염바이러스 동시 감염 환자에 대한 투여

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

3) 중등도 P-gp 유도제와의 병용

장에서 중등도 P-gp 유도제로 작용하는 약물(예: 옥스카바제핀)은 레디파스비르 및 소포스부비르 혈장 농도를 떨어뜨려 이 약의 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 이들 약물과 이 약의 병용 투여는 권장되지 않는다(6. 약물상호작용 참고).

4) 내성

세포배양 결과

유전자 1a형 및 1b형에서 레디파스비르에 대한 감수성이 낮은 HCV 레플리콘을 선별하여 세포배양하였다. 유전자1a 및 1b형 모두 일차 NS5A 치환 Y93H가 레디파스비르에 대한 감수성 저하에 연관되었다. 추가로 유전자 1a형에서 Q30E 치환이 나타났다. NS5A RAV의 위치 지정 돌연변이로 인한 레디파스비르의 감수성은 유전자 1a형의 Q30H/RQ30H/R, L31I/M/V, P32L, Y93T 치환과 유전자 1b형의 P58D, Y93S 치환은 100배 초과 1,000배 이하의 정도로, 유전자 1a형의 M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S 치환과 유전자 1b형의 A92K, Y93H 치환은 1,000배 초과하여 감소하였다. 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 6a형을 포함한 다양한 유전자형을 세포배양하여 소포스부비르에 대해 감수성이 낮은 HCV 레플리콘이 선별되었다. 시험된 모든 레플리콘 유전자형에서 소포스부비르에 대한 감수성 감소는 일차 NS5B 치환 S282T와 연관되었다. 8개 유전자형의 레플리콘에 S282T 치환 위치 지정 돌연변이 발생하는 경우 해당 wild type과 비교 시 소포스부비르 감수성은 2-18배, 바이러스 증식 능력은 89-99%까지 감소하였다.

임상시험 결과 – 유전자형 1형

3상 임상시험(ION-3, ION-1, ION-2)에서 레디파스비르/소포스부비르를 투여 받았던 환자에 대한 통합분석에서, 37명(유전자 1a형 29명, 유전자 1b형 8명)의 환자가 바이러스학적 실패 또는 시험약 조기 중단으로 인해 내성 분석 대상에 포함되었다. 기저시점 후 HCV NS5A 및 NS5B 딥시퀀싱 데이터(분석 컷오프 1%)를 각각 37/37명 및 36/37명에서 얻을 수 있었다.

지속 바이러스 반응(SVR)에 도달하지 못한 29/37명(유전자 1a형 22/29명, 유전자 1b형 7/8명)의 환자로부터 기저시점 후 분리된 균주에서 NS5A 내성 관련 변이(RAV)가 관찰되었다. 내성검사 대상이 된 29명의 유전자 1a형 환자 중, 22/29명(76%)의 환자는 치료 실패 시점에 K24, M28, Q30, L31, S38, Y93 위치에 한 개 이상의 NS5A RAV를 가지고 있었고 나머지 7/29명은 치료 실패 시점에 NS5A RAV를 가지고 있지 않았다. 가장 흔한 변이는 Q30R, Y93H, L31M이었다. 내성검사 대상이 된 8명의 유전자 1b형 환자 중, 7/8명(88%)는 치료 실패 시점에 L31, Y93 위치에 NS5A RAV를 가지고 있었고 1/8명은 실패 시점에 NS5A RAV를 가지고 있지 않았다. 가장 흔한 변이는 Y93H였다. 치료 실패 시점에

NS5A RAV를 가지고 있지 않던 8명 환자 가운데 7명은 8주 간 치료를 받았고 (3명: 레디파스비르/소포스부비르, 4명: 레디파스비르/소포스부비르+리바비린) 1명은 12주 간 레디파스비르/소포스부비르를 투여 받았다. 치료 실패 시점에 NS5A RAV를 가지고 있던 환자로부터 얻은 기저시점 후 분리균주에 대한 표현형 분석에서, 레디파스비르에 대한 감수성은 20배 내지 최소 243배(시험 최고용량에서)로 감소한 것으로 나타났다. 유전자 1a 및 1b형에서 Y93H 치환과 유전자 1a형에서 Q30R 및 L31M 치환 위치 지정 돌연변이 발생은 높은 수준의 레디파스비르 감수성 감소(544배에서 1,677배 범위의 EC50 변화)를 유발했다.

3상 임상시험 중 바이러스학적 실패 분리균주에서 소포스부비르 내성 관련 치환인 NS5B S282T 치환은 검출되지 않았다. 그러나 2상 임상시험(LONESTAR)에서 레디파스비르/소포스부비르로 8주 치료 후 실패한 1명의 환자에서 NS5A 치환 L31M, Y93H, Q30L과 NS5B S282T 치환이 확인되었다. 이 환자는 이어서 레디파스비르/소포스부비르+리바비린으로 24주간 재치료를 받았고 재치료 후 SVR에 도달하였다.

SIRIUS 연구에서 리바비린과 병용 또는 병용하지 않은 레디파스비르/소포스부비르 치료 후 5명의 유전자형 1형 감염 환자가 재발하였다. 그 중 5명 모두에서 재발 시점에 NS5A RAVs가 발견되었다(유전자형 1a형: Q30R/H + L31M/V(1명), Q30R(1명); 유전자형 1b형: Y93H(3명)).

SOLAR-1 연구에서, 리바비린 병용 레디파스비르/소포스부비르 치료 후 13명의 유전자형 1형 감염 환자가 재발하였다. 그 중 11명 환자에서 재발 시점에 NS5A RAVs가 발견되었다(유전자형 1a형: Q30R 단독(2명), Y93C(1명), Y93H/C(2명), Q30R + H58D(1명), M28T + Q30H(1명); 유전자형 1b형: Y93H(3명), Y93H/N(1명)).

임상시험 결과 – 유전자형 4, 5, 6형

적은 수의 유전자형 4, 5, 6형 감염 환자에 대하여 평가되었다(총 6명의 실패 환자 중 5명 환자에서 시퀀싱 자료가 이용가능하였음). NS5A 치환 Y93C는 1명의 환자(유전자형 4형)에서 나타났고, 기저시점에 있었던 NS5A RAVs는 모든 환자에서 치료 실패 시점에도 관찰되었다.

NS5B RAVs: NS5B 치환 S282T는 HCV 유전자형 4, 5, 6형의 실패 환자 중 각각 1/3, 1/2, 1/1명에서 나타났다. 유전자형 5형의 실패 환자 1명에 대한 자료는 이용가능하지 않았다.

기저시점에서의 HCV 내성 관련 변이(RAV)가 치료 결과에 미치는 영향

유전자형 1형

기저시점에 이미 NS5A RAV를 가진 경우 치료 결과와의 연관성을 보기 위한 분석이 진

행되었다. 3상 임상시험 통합분석에서, 통합 시퀀싱(population sequencing) 또는 딥 시퀀싱(deep sequencing) 시, 유전자형에 관계 없이 16%의 환자에서 기저시점 NS5A RAV가 확인되었다. 기저시점 NS5A RAV는 3상 임상시험 중 재발된 환자에서 과하게 나타났다.
치료 이력이 있는 환자(ION-2 시험의 치료군 1)에서 레디파스비르/소포스부비르(리바비린 병용 없음)로 12주간 치료 후, 레디파스비르 감수성 변화율이 100배 이하인 기저시점 NS5A RAV를 가진 4/4명의 환자는 SVR에 도달했다. 동일 치료군에서 기저시점에 어떠한 RAV가 없거나 변화율 100배 이하의 기저시점 RAV를 가진 경우 3/95명(3%)에서 재발하였고, 감수성 변화율이 100배 초과인 기저시점 RAV를 가진 환자는 4/13명(31%)에서 재발했다.
대상성 간경변이 있는 치료 경험이 있는 환자(SIRIUS, 77명)에서 리바비린 병용 레디파스비르/소포스부비르로 12주간 치료 후, 레디파스비르에 대한 감수성 변화율이 100배 초과인 기저시점 NS5A RAVs를 가진 환자 8/8명이 SVR12에 도달했다.
환자에서 확인된 감수성 변화율이 100배 초과한 NS5A RAV 그룹은 유전자 1a형 (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C), 유전자 1b형 (Y93H)이었다. 딥 시퀀싱으로 본 기저시점 NS5A RAV들의 비율은 매우 낮은(분석 컷오프 1%) 것부터 높은 (혈장 집단의 주요 부분) 것까지 다양했다.
3상 임상시험 참여 환자 중 통합 시퀀싱 또는 딥 시퀀싱으로 본 기저시점 NS5B 시퀀스에서 소포스부비르 내성 관련 치환 S282가 검출된 환자는 없었다. 기저시점에 NS5B 뉴클레오시드 억제제 내성 관련 변이를 가진 환자 24명 (L159F+C316N 20명, L159F 1명, N142T=3명) 모두 SVR에 도달했다.
대상성 간질환이 있는 간이식 후 환자(SOLAR-1)에서 리바비린 병용 레디파스비르/소포스부비르로 12주간 치료 후, 레디파스비르에 대한 감수성 변화율이 100배 초과인 기저시점 NS5A RAVs를 가진 환자 8명 중 재발한 환자는 없었다. 비대상성 간질환을 가진 환자(간이식 상태와 관계 없이)에서 리바비린 병용 레디파스비르/소포스부비르로 12주간 치료 후, 레디파스비르에 대한 감수성 변화율이 100배 초과인 기저시점 NS5A RAVs를 가진 환자 중 3/7명에서 재발하였고, 기저시점에 어떠한 RAVs가 없거나 레디파스비르에 대한 감수성 변화율 100배 이하의 RAVs를 가진 환자 중 4/68명에서 재발하였다.

유전자형 4, 5, 6형

제한적인 연구 규모로 인하여, 유전자형 4, 5, 6형 만성 C형 간염 환자에서 기저시점 NS5A RAVs가 치료 결과에 미치는 영향이 완전히 평가되지는 않았다. 기저시점 NS5A RAVs 유무에 따라 치료 결과의 주요 차이는 관찰되지 않았다.

교차 내성

모든 NS5A의 레디파스비르 내성 관련 변이는 소포스부비르에 완전한 감수성을 보였고 레디파스비르는 NS5B의 소포스부비르 내성 관련 치환인 S282T에 완전한 활성을 보였다. 소포스부비르와 레디파스비르는 NS5B 비뉴클레오시드 억제제, NS3 단백분해효소 억제제와 같이 작용기전이 다른 타 직접작용 항바이러스제에 대한 내성 관련 치환에 대하여 완전한 활성을 나타내었다. 레디파스비르 내성을 유발하는 NS5A 치환은 타 NS5A 억제제의 항바이러스 활성을 감소시킬 수 있다.

6. 약물상호작용

이 약은 레디파스비르와 소포스부비르를 주성분으로 함유하고 있기 때문에 이들 성분에 대해 확인된 모든 약물 상호작용은 이 약 투여 시에도 발생할 수 있다.

1) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

레디파스비르는 in vitro에서 약물 운반체 P-gp 및 유방암내성단백질(Breast cancer resistance protein, BCRP)을 억제하므로 병용투여된 이들 운반체에 대한 기질의 장내 흡수를 증가시킬 수 있다. in vitro 데이터는 레디파스비르가 CYP3A4, CYP2C 및 UGT1A1 등의 대사 효소의 약한 유도제가 될 수 있음을 나타낸다. 이들 효소의 기질인 성분은 이 약과 병용 투여 시 혈장 농도가 낮아질 수 있다. in vitro에서 레디파스비르는 장내 CYP3A 및 UGT1A1을 억제한다. 이러한 동종효소에 의해 대사되는 약물 중 치료 범위가 좁은 약물의 경우 신중하게 사용되고 주의깊게 모니터링되어야 한다.

2) 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성

레디파스비르 및 소포스부비르는 약물 운반체 P-gp 및 BCRP의 기질이지만 GS-331007은 그렇지 않다. 강력한 P-gp 유도제인 의약품은 레디파스비르와 소포스부비르의 혈장 농도를 현저히 떨어뜨려 레디파스비르/소포스부비르 치료 효과를 감소시킬 수 있으므로 이 약과의 병용 투여는 금기이다(2. 다음과 같은 환자에는 투여하지 말 것 참고). P-gp 및/또는 BCRP를 억제시키는 의약품과 병용 투여하면 GS-331007 혈장 농도 증가 없이 레디파스비르와 소포스부비르의 혈장 농도가 증가할 수 있다. 따라서 P-gp 및/또는 BCRP 억제제는 이 약과 병용 투여할 수 있다. CYP450 또는 UGT1A1 효소에 의해 매개되는 레디파스비르/소포스부비르와의 임상적으로 유의미한 약물 상호작용은 예상되지 않는다.

3) 기타 상호작용

확립된 또는 임상적으로 유의미한 의약품 상호작용 가능성에 대한 정보는 아래 표 3과 같다.(기하최소제곱 평균(GLSM) 비율의 90% 신뢰구간(CI)은 사전 결정된 동등성 범위 이내인 경우 "↔", 초과인 경우 "↑", 미만인 경우 "↓"로 표시) 약물 상호작용은 레디파스비르/소포스부비르 또는 개별 제제로서 레디파스비르 및 소포스부비르 중 한 가지에 대해 수행된 연구를 바탕으로 설명되거나 레디파스비르/소포스부비르와 병용 투여 시 발생할

수 있는 예측된 약물 상호작용에 대해 설명된다. 이 표가 모든 경우를 포함하지는 않는다.

표 3: 이 약과 기타 의약품 간의 상호작용

치료군별 의약품	의약품 농도에 대한 영향 AUC, C_{max}, C_{min} 의 평균 비율(90% 신뢰구간) [a, b]	이 약 병용 투여에 관한 권고
위산 분비 억제제:		
		레디파스비르 용해도는 pH 증가에 따라 감소되므로 위 내 pH를 증가시키는 약물은 레디파스비르 농도를 감소시킬 것으로 예상됨
제산제		
예: 알루미늄 또는 수산화 마그네슘; 탄산칼슘	상호작용 연구되지 않음 (위 pH의 증가)	제산제와 이 약은 최소 4시간 이상 간격을 두고 투여하도록 권고
H2수용체 길항제		
파모티딘(40 mg 단일 투여)/ 레디파스비르(90 mg 단일 투여)[c]/ 소포스부비르(400 mg 단일 투여)[c, d] 파모티딘은 이 약과 동시에 투여됨[d] 시메티딘[e] 니자티딘[e] 라니티딘[e]	레디파스비르 ↓ C_{max} 0.80(0.69, 0.93) ↔ AUC 0.89(0.76, 1.06) 소포스부비르 ↑ C_{max} 1.15(0.88, 1.50) ↔ AUC 1.11(1.00, 1.24) GS-331007 ↔ C_{max} 1.06(0.97, 1.14) ↔ AUC 1.06(1.02, 1.11) (위 pH의 증가)	H2수용체 길항제는 파모티딘 40 mg 1일 2회 투여량을 초과하지 않는 범위에서 이 약과 동시 투여 또는 교대 투여될 수 있음

파모티딘(40 mg 단일 투여)/ 레디파스비르(90 mg 단일 투여)[c]/ 소포스부비르(400 mg 단일 투여) [c, d] 파모티딘은 이 약 투여 12시간 전에 투여됨[d]	레디파스비르 ↓ C_{max} 0.83(0.69, 1.00) ↔ AUC 0.98(0.80, 1.20) 소포스부비르 ↔ C_{max} 1.00(0.76, 1.32) ↔ AUC 0.95(0.82, 1.10) GS-331007 ↔ C_{max} 1.13(1.07, 1.20) ↔ AUC 1.06(1.01, 1.12) (위 pH의 증가)	
양성자 펌프 억제제		
오메프라졸(20 mg 단일 투여)/ 레디파스비르(90 mg 단일 투여)[c]/ 소포스부비르(400 mg 단일 투여) [c] 오메프라졸은 이 약과 동시에 투여됨 란소프라졸[e] 라베프라졸[e] 판토프라졸[e] 에소메프라졸[e]	레디파스비르 ↓ C_{max} 0.89(0.61, 1.30) ↓ AUC 0.96(0.66, 1.39) 소포스부비르 ↔ C_{max} 1.12(0.88, 1.42) ↔ AUC 1.00(0.80, 1.25) GS-331007 ↔ C_{max} 1.14(1.01, 1.29) ↔ AUC 1.03(0.96, 1.12) (위 pH의 증가)	오메프라졸 20 mg에 해당하는 용량의 양성자 펌프 억제제는 이 약과 동시 투여될 수 있음. 양성자 펌프 억제제를 이 약 투여 전에 복용해서는 안 됨.
항부정맥제		
아미오다론	아미오다론, 레디파스비르, 소포스부비르 농도에의 영향은 알려지지 않음.	아미오다론을 이 약과 병용 시 중대한 증상성 서맥이 나타날 수 있음. 이의 기전은 알려지지 않음. 아미오다론을 이 약과 병용하는 것은 권장되지 않음. 병용이 필요한 경우 심장 모니터링이 권장됨 (1. 경고. 1) 아미오다론과 병용 시 증상성 서맥 참조)
디곡신	상호작용 연구되지 않음 (P-gp 억제)	이 약과 디곡신 병용 투여는 디곡신 농도를 증가시킬 수 있음. 이러한 병용투여 시 주의가 요구되고 디곡신 치료 농도 모니터링을 권장함.
항응고제		

다비가트란 에텍실레이트	상호작용 연구되지 않음. (P-gp 억제)	다비가트란 에텍실레이트와 이 약 병용 투여 시, 다비가트란의 농도를 증가시킬 수 있음. 다비카트란 에텍실레이트와 이 약 병용투여 시, 출혈 및 빈혈 징후에 대한 임상적 모니터링을 권장함. 응고 시험은 다비가트란 농도 증가로 인해 출혈 위험이 높아질 수 있는 환자를 확인하는데 도움이 될 수 있음.
항경련제		
카바마제핀 페니토인 페노바르비탈	상호작용 연구되지 않음. (P-gp 유도)	이 약은 강력한 장내 P-gp 유도제인 카바마제핀, 페노바르비탈 및 페니토인과 병용 금기임(2. 다음과 같은 환자에는 투여하지 말 것 참고).
옥스카바제핀	상호작용 연구되지 않음. (P-gp 유도)	이 약과 옥스카바제핀 병용 투여는 레디파스비르와 소포스부비르 농도를 감소시켜 이 약의 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상됨.이러한 병용투여는 권장되지 않음(5. 일반적 주의 참고).
항결핵제		
리팜피신(600 mg 1일1회)/ 레디파스비르(90 mg 단일 투여)[d]	레디파스비르 ↓ C_{max} 0.65(0.56, 0.76) ↓ AUC 0.41(0.36, 0.48) (P-gp 유도)	이 약은 강력한 장내 P-gp 유도제인 리팜피신과 병용 금기임(2. 다음과 같은 환자에는 투여하지 말 것 참고).
리팜피신(600 mg 1일 1회)/ 소포스부비르 (400 mg 단일 투여) [d]	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) (P-gp 유도)	
리파부틴 리파펜틴	상호작용 연구되지 않음. (P-gp 유도)	이 약은 강력한 장내 P-gp 유도제인 리파부틴과 병용 금기임(2. 다음과 같은 환자에는 투여하지 말 것 참고). 이 약과 리파펜틴 병용 투여는 레디파스비르와 소포스부비르 농도를 감소시켜 이 약의 치료 효과를 감

		소시킬 것으로 예상됨. 이러한 병용 투여는 권장되지 않음.
C형 간염 바이러스 치료제		
시메프레비르(150 mg 1일 1회)/ 레디파스비르(30 mg 1일 1회)	시메프레비르 ↑ C_{max} 2.61(2.39, 2.86) ↑ AUC 2.69(2.44, 2.96) 레디파스비르 ↑ C_{max} 1.81(1.69, 2.94) ↑ AUC 1.92(1.77, 2.07)	레디파스비르, 소포스부비르 및 시메프레비르 농도는 시메프레비르가 이 약과 병용 투여될 경우 증가하므로 병용 투여를 권장하지 않음.
시메프레비르[h]	시메프레비르 ↔ C_{max} 0.96(0.71, 1.30) ↔ AUC 0.94(0.67, 1.33) 소포스부비르 ↑ C_{max} 1.91(1.26, 2.90) ↑ AUC 3.16(2.25, 4.44) GS-331007 ↓ C_{max} 0.69(0.52, 0.93) ↔ AUC 1.09(0.87, 1.37)	
HIV 항바이러스제: 역전사효소 억제제		

에파비렌즈/ 엠트리시타빈/ 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(600 mg/200 mg/300 mg/ 1일 1회)/ 레디파스비르(90 mg 1일 1회)[c]/ 소포스부비르(400 mg1일 1회)[c, d]	에파비렌즈 ↔ C_{max} 0.87(0.79, 0.97) ↔ AUC 0.90(0.84, 0.96) ↔ C_{min} 0.91(0.83, 0.99) 엠트리시타빈 ↔ C_{max} 1.08(0.97, 1.21) ↔ AUC 1.05(0.98, 1.11) ↔ C_{min} 1.04(0.98, 1.11) 테노포비르 ↑ C_{max} 1.79(1.56, 2.04) ↑ AUC 1.98(1.77, 2.23) ↑ C_{min} 2.63(2.32, 2.97) 레디파스비르 ↓ C_{max} 0.66(0.59, 0.75) ↓ AUC 0.66(0.59, 0.75) ↓ C_{min} 0.66(0.57, 0.76) 소포스부비르 ↔ C_{max} 1.03(0.87, 1.23) ↔ AUC 0.94(0.81, 1.10) GS-331007 ↔ C_{max} 0.86(0.76, 0.96) ↔ AUC 0.90(0.83, 0.97) ↔ C_{min} 1.07(1.02, 1.13)	이 약 또는 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 용량 조절은 필요하지 않음. 이 약은 테노포비르의 노출을 증가시키는 것으로 나타났다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 이 약을 투여받는 환자는 테노포비르 관련 이상반응에 대해 모니터링 하고 신장 모니터링에 대하여 테노포비르 함유 제품의 허가사항을 참조한다.

엠트리시타빈/ 릴피비린/ 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(200 mg/25 mg/300 mg 1일 1회)/ 레디파스비르(90 mg 1일 1회)[c]/ 소포스부비르 (400 mg1일 1회)[c, d]	엠트리시타빈 ↔ C_{max} 1.02(0.98, 1.06) ↔ AUC 1.05(1.02, 1.08) ↔ C_{min} 1.06(0.97, 1.15) 릴피비린 ↔ C_{max} 0.97(0.88, 1.07) ↔ AUC 1.02(0.94, 1.11) ↔ C_{min} 1.12(1.03, 1.21) 테노포비르 ↔ C_{max} 1.32(1.25, 1.39) ↑ AUC 1.40(1.31, 1.50) ↑ C_{min} 1.91(1.74, 2.10) 레디파스비르 ↔ C_{max} 1.01(0.95, 1.07) ↔ AUC 1.08(1.02, 1.15) ↔ C_{min} 1.16(1.08, 1.25) 소포스부비르 ↔ C_{max} 1.05(0.93, 1.20) ↔ AUC 1.10(1.01, 1.21) GS-331007 ↔ C_{max} 1.06(1.01, 1.11) ↔ AUC 1.15(1.11, 1.19) ↔ C_{min} 1.18(1.13, 1.24)	이 약 또는 엠트리시타빈/릴피비린/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 용량 조절은 필요하지 않음. 이 약은 테노포비르의 노출을 증가시키는 것으로 나타났다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 이 약을 투여받는 환자는 테노포비르 관련 이상반응에 대해 모니터링 하고 신장 모니터링에 대하여 테노포비르 함유 제품의 허가사항을 참조한다.

아바카비르/ 라미부딘(600 mg/300 mg 1일 1회)/ 레디파스비르(90 mg 1일 1회)[c]/ 소포스부비르(400 mg 1일 1회)[c, d]	아바카비르 ↔ C_{max} 0.92(0.87, 0.97) ↔ AUC 0.90(0.85, 0.94) 라미부딘 ↔ C_{max} 0.93(0.87, 1.00) ↔ AUC 0.94(0.90, 0.98) ↔ C_{min} 1.12(1.05, 1.20) 레디파스비르 ↔ C_{max} 1.10(1.01, 1.19) ↔ AUC 1.18(1.10, 1.28) ↔ C_{min} 1.26(1.17, 1.36) 소포스부비르 ↔ C_{max} 1.08(0.85, 1.35) ↔ AUC 1.21(1.09, 1.35) GS-331007 ↔ C_{max} 1.00(0.94, 1.07) ↔ AUC 1.05(1.01, 1.09) ↔ C_{min} 1.08(1.01, 1.14)	이 약 또는 아바카비르/라미부딘 용량 조절은 필요하지 않음.
HIV 항바이러스제: HIV 단백질분해효소억제제		

리토나비르 증강 아타자나비르(300 mg/100 mg 1일 1회)/레디파스비르(90 mg 1일 1회)[c] /소포스부비르(400 mg 1일 1회)[c, d]	아타자나비르 ↔ C_{max} 1.07(1.00, 1.15) ↔ AUC 1.33(1.25, 1.42) ↑ C_{min} 1.75(1.58, 1.93) 레디파스비르 ↑ C_{max} 1.98(1.78, 2.20) ↑ AUC 2.13(1.89, 2.40) ↑ C_{min} 2.36(2.08, 2.67) 소포스부비르 ↔ C_{max} 0.96(0.88, 1.05) ↔ AUC 1.08(1.02, 1.15) GS-331007 ↔ C_{max} 1.13(1.08, 1.19) ↔ AUC 1.23(1.18, 1.29) ↔ C_{min} 1.28(1.21, 1.36)	이 약 또는 아타자나비르(리토나비르 강화) 용량 조절은 필요하지 않음. 테노포비르/엠트리시타빈+아타자나비르/리토나비르 병용에 대해서는 아래 참조

리토나비르 증강 아타자나비르(300 mg/ 100 mg/1일 1회) + 엠트리시타빈/ 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (200mg/300mg 1일 1회)/ 레디파스비르(90 mg 1일 1회[c] / 소포스부비르(400 mg 1일 1회)[c, d] 동시 투여[f]	아타자나비르 ↔ C_{max} 1.07(0.99, 1.14) ↔ AUC 1.27(1.18, 1.37) ↑ C_{min} 1.63(1.45, 1.84) 리토나비르 ↔ C_{max} 0.86(0.79, 0.93) ↔ AUC 0.97(0.89, 1.05) ↑ C_{min} 1.45(1.27, 1.64) 엠트리시타빈 ↔ C_{max} 0.98(0.94, 1.02) ↔ AUC 1.00(0.97, 1.04) ↔ Cmin 1.04(0.96, 1.12) 테노포비르 ↑ C_{max} 1.47(1.37, 1.58) ↔ AUC 1.35(1.29, 1.42) ↑ C_{min} 1.47(1.38, 1.57) 레디파스비르 ↑ C_{max} 1.68(1.54, 1.84) ↑ AUC 1.96(1.74, 2.21) ↑ C_{min} 2.18(1.91, 2.50) 소포스부비르 ↔ C_{max} 1.01(0.88, 1.15) ↔ AUC 1.11(1.02, 1.21) GS-331007 ↔ C_{max} 1.17(1.12, 1.23) ↔ AUC 1.31(1.25, 1.36) ↑ C_{min} 1.42(1.34, 1.49)	이 약을 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 및 아타자나비르/리토나비르와 함께 사용한 경우 이 약은 테노포비르 농도를 증가시킴. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염를 이 약 및 약동학 증강제(예: 리토나비르 또는 코비시스타트)와 함께 사용하는 경우 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 안전성은 확립되지 않음. 이러한 병용 투여는 다른 치료법이 없는 경우 신장 모니터링을 자주 하면서 신중하게 사용해야 함. 아타자나비르 농도 증가에 따라 빌리루빈 수치/황달 증가 위험이 증가함. 이 위험은 리바비린이 HCV 치료의 일환으로 사용되는 경우 더 높아짐.

리토나비르 증강 다루나비르 (800 mg/100 mg 1일 1회)/ 레디파스비르(90 mg1일 1회)[d]	다루나비르 ↔ C_{max} 1.02(0.88, 1.19) ↔ AUC 0.96(0.84, 1.11) ↔ C_{min} 0.97(0.86, 1.10) 레디파스비르 ↑ C_{max} 1.45(1.34, 1.56) ↑ AUC 1.39(1.28, 1.49) ↑ C_{min} 1.39(1.29, 1.51)	이 약 또는 다루나비르(리토나비르 증강) 용량 조절은 필요하지 않음. 테노포비르/엠트리시타빈+다루나비르/리토나비르 병용에 대해서는 아래 참조
리토나비르 증강 다루나비르 (800 mg/100 mg 1일 1회)/ 소포스부비르(400 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) GS-331007 ↔ C_{max} 0.97(0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24(1.18, 1.30)	

리토나비르 증강 다루나비르 (800 mg/100 mg/1일 1회) + 엠트리시타빈/ 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(200 mg/300 mg 1일 1회)/ 레디파스비르(90 mg 1일 1회)[c]/ 소포스부비르(400 mg 1일 1회)[c, d] 동시 투여[f]	다루나비르 ↔ C_{max} 1.01(0.96, 1.06) ↔ AUC 1.04(0.99, 1.08) ↔ C_{min} 1.08(0.98, 1.20) 리토나비르 ↔ C_{max} 1.17(1.01, 1.35) ↔ AUC 1.25(1.15, 1.36) ↑ C_{min} 1.48(1.34, 1.63) 엠트리시타빈 ↔ C_{max} 1.02(0.96, 1.08) ↔ AUC 1.04(1.00, 1.08) ↔ C_{min} 1.03(0.97, 1.10) 테노포비르 ↑ C_{max} 1.64(1.54, 1.74) ↑ AUC 1.50(1.42, 1.59) ↑ C_{min} 1.59(1.49, 1.70) 레디파스비르 ↔ C_{max} 1.11(0.99, 1.24) ↔ AUC 1.12(1.00, 1.25) ↔ C_{min} 1.17(1.04, 1.31) 소포스부비르 ↓ C_{max} 0.63(0.52, 0.75) ↓ AUC 0.73(0.65, 0.82) GS-331007 ↔ C_{max} 1.10(1.04, 1.16) ↔ AUC 1.20(1.16, 1.24) ↔ C_{min} 1.26(1.20, 1.32)	이 약을 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 및 다루나비르/리토나비르와 함께 사용하는 경우 이 약은 테노포비르 농도를 증가시킴. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염를 이 약 및 약동학 증강제(예: 리토나비르 또는 코비시스타트)와 함께 사용하는 경우 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 안전성은 확립되지 않음. 이러한 병용 투여는 다른 대안이 없는 경우 신장 모니터링을 자주 하면서 신중하게 사용해야 함.

리토나비르 증강 로피나비르 + 엠트리시타빈/ 테노포비르 디소프록실 푸마르산염	상호작용 연구되지 않음.	이 약을 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 및 로피나비르/리토나비르와 함께 사용하는 경우 이 약은 테노포비르 농도를 증가시킬 것으로 예상됨. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 이 약 및 약동학 증강제(예: 리토나비르 또는 코비시스타트)와 함께 사용하는 경우 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 안전성은 확립되지 않음. 이러한 병용 투여는 다른 치료법이 없는 경우 신장 모니터링을 자주 하면서 신중하게 사용해야 함.
리토나비르 증강 티프라나비르	상호작용 연구되지 않음. (P-gp 유도)	티프라나비르(리토나비르 증강)와 함께 이 약을 병용 투여하는 경우 레디파스비르 농도를 감소시켜 이 약 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상됨. 이러한 병용 투여는 권장되지 않음.
HIV 항바이러스제: 통합효소 억제제		
랄테그라빌(400 mg 1일 2회)/ 레디파스비르(90 mg 1일 1회)[d]	랄테그라빌 ↓ C_{max} 0.82(0.66, 1.02) ↔ AUC 0.85(0.70, 1.02) ↑ C_{min} 1.15(0.90, 1.46) 레디파스비르 ↔ C_{max} 0.92(0.85, 1.00) ↔ AUC 0.91(0.84, 1.00) ↔ C_{min} 0.89(0.81, 0.98)	이 약 또는 랄테그라비르 용량 조절은 필요하지 않음.

랄테그라빌(400 mg 1일 2회)/ 소포스부비르(400 mg1일 1회)[d]	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) GS-331007 ↔ C_{max} 1.09(0.99, 1.19) ↔ AUC 1.02(0.97, 1.08)	
엘비테그라비르/ 코비시스타트/ 엠트리시타빈/ 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(150 mg/150 mg/200 mg/ 300 mg 1일 1회)/ 레디파스비르(90 mg 1일 1회)[c] /소포스부비르(400 mg 1일 1회)[c]	엘비테그라비르 ↔ C_{max} 0.88(0.82, 0.95) ↔ AUC 1.02(0.95, 1.09) ↑ C_{min} 1.36(1.23, 1.49) 코비시스타트 ↔ C_{max} 1.25(1.18, 1.32) ↑ AUC 1.59(1.49, 1.70) ↑ C_{min} 4.25(3.47, 5.22) 레디파스비르 ↑ C_{max} 1.63(1.51, 1.75) ↑ AUC 1.78(1.64, 1.94) ↑ C_{min} 1.91(1.76, 2.08) 소포스부비르 ↑ C_{max} 1.33(1.14, 1.56) ↑ AUC 1.36(1.21, 1.52) GS-331007 ↑ C_{max} 1.33(1.22, 1.44) ↑ AUC 1.44(1.41, 1.48) ↑ C_{min} 1.53(1.47, 1.59)	이 약을 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/ 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 함께 사용하는 경우 이 약은 테노포비르 농도를 증가시킬 것으로 예상됨. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 이 약 및 약동학 증강제(예: 리토나비르 또는 코비시스타트)와 함께 사용하는 경우 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 안전성은 확립되지 않음. 이러한 병용 투여는 다른 치료법이 없는 경우 신장 모니터링을 자주 하면서 신중하게 사용해야 함.

돌루테그라비르(50mg 1일 1회) + 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (200/300 mg 1일 1회) / 레디파스비르 / 소포스부비르 (90/400mg 1일 1회)[c]	돌루테그라비르 ↔ C_{max} 1.15(1.07, 1.23) ↔ AUC 1.13(1.06, 1.20) ↔ C_{min} 1.13(1.06, 1.21) 엠트리시타빈 ↔ C_{max} 1.02(0.95, 1.08) ↔ AUC 1.07(1.04, 1.10) ↔ C_{min} 1.05(1.02, 1.09) 테노포비르 ↑ C_{max} 1.61(1.51, 1.72) ↑ AUC 1.65(1.59, 1.71) ↑ C_{min} 2.15(2.05, 2.26) 레디파스비르 ↔ C_{max} 0.85(0.81, 0.90) ↔ AUC 0.89(0.84, 0.95) ↔ C_{min} 0.89(0.84, 0.95) 소포스부비르 ↔ C_{max} 1.06(0.92, 1.21) ↔ AUC 1.09(1.00, 1.19) ↔ C_{min} 해당사항 없음 GS-331007 ↔ C_{max} 0.99(0.95, 1.03) ↔ AUC 1.06(1.03, 1.09) ↔ C_{min} 1.06(1.03, 1.10)	이 약 또는 돌루테그라비르+엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마르산염의 용량 조절은 필요하지 않음. 이 약은 테노포비르의 노출을 증가시키는 것으로 나타났다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 이 약을 투여받는 환자는 테노포비르 관련 이상반응에 대해 모니터링 하고 신장 모니터링에 대하여 테노포비르 함유 제품의 허가사항을 참조한다.
허브 보조제		
세인트존스워트	상호작용 연구되지 않음. (P-gp 유도)	이 약은 강력한 장내 P-gp 유도제인 세인트존스워트와 병용 금기임(2. 다음과 같은 환자에는 투여하지 말 것 참고).
HMG-CoA 환원효소 억제제		

로수바스타틴[g]	↑ 로수바스타틴 (약물 운반체 OATP 및 BCRP 억제)	이 약과 로수바스타틴 병용 투여는 로수바스타틴 농도를 현저하게 증가시킬 수 있으며(AUC 수 배 증가) 이는 횡문근융해증을 포함하여 근육병증의 위험 증가와 관련됨. 이 약과 로수바스타틴 병용 투여를 금지함.
프라바스타틴[g]	↑ 프라바스타틴	이 약과 프라바스타틴 병용 투여는 프라바스타틴 농도를 현저하게 증가시킬 수 있으며 이는 횡문근융해증을 포함하여 근육병증의 위험 증가와 관련됨. 이러한 환자에게 임상 및 생화학적 통제가 권장되며 투여량 조정이 필요할 수 있음.
기타 스타틴	↑ 스타틴	다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와의 상호작용을 배제할 수 없음. 이 약과 병용 투여할 때 스타틴 감량이 고려되어야 하며 스타틴의 이상반응에 대한 주의 깊은 모니터링이 이루어져야 함.
마약성 진통제		
메타돈	상호작용 연구되지 않음.	이 약 또는 메타돈 용량 조절은 필요하지 않음.
메타돈 (메타돈 유지 요법 [매일 30 - 130 mg])/ 소포스부비르(400 mg 1일 1회)[d]	R-메타돈 ↔ C_{max} 0.99(0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01(0.85, 1.21) ↔ C_{min} 0.94(0.77, 1.14) S-메타돈 ↔ C_{max} 0.95(0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95(0.77, 1.17) ↔ C_{min} 0.95(0.74, 1.22) 소포스부비르 ↓ C_{max} 0.95(0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30(1.00, 1.69) GS-331007 ↓ C_{max} 0.73(0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04(0.89, 1.22)	
면역억제제		
시클로스포린[g]	상호작용 연구되지 않음.	이 약 또는 시클로스포린 용량 조절은 필요하지

시클로스포린 (600 mg 단일 투여)/ 소포스부비르 (400 mg 단일 투여)[h]	시클로스포린 ↔ C_{max} 1.06(0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98(0.85, 1.14) 소포스부비르 ↑ C_{max} 2.54(1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53(3.26, 6.30) GS-331007 ↓ C_{max} 0.60(0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04(0.90, 1.20)	않음.
타크롤리무스	상호작용 연구되지 않음.	이 약 또는 타크롤리무스 투여량 조절은 필요하지 않음.
타크롤리무스 (5 mg 단일 투여)/ 소포스부비르 (400 mg 단일 투여)[h]	타크롤리무스 ↓ C_{max} 0.73(0.59, 0.90) ↑ AUC 1.09(0.84, 1.40) 소포스부비르 ↓ C_{max} 0.97(0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13(0.81, 1.57) GS-331007 ↔ C_{max} 0.97(0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00(0.87, 1.13)	
경구 피임약		
노르게스티메이트/ 에티닐에스트라디올(노르게스티메이트 0.180 mg/0.215 mg/0.25 mg/ 에티닐에스트라디올 0.025 mg)/ 레디파스비르(90 mg 1일 1회)[d]	노르게스트로민 ↔ C_{max} 1.02(0.89, 1.16) ↔ AUC 1.03(0.90, 1.18) ↔ C_{min} 1.09(0.91, 1.31) 노르게스트렐 ↔ C_{max} 1.03(0.87, 1.23) ↔ AUC 0.99(0.82, 1.20) ↔ C_{min} 1.00(0.81, 1.23) 에티닐에스트라디올 ↑ C_{max} 1.40(1.18, 1.66) ↔ AUC 1.20(1.04, 1.39) ↔ C_{min} 0.98(0.79, 1.22)	경구 피임약 투여량 조절은 필요하지 않음.

노르게스티메이트/ 에티닐에스트라디올(노르게스티메이트 0.180 mg/ 0.215 mg/0.25 mg/ 에티닐에스트라디올 0.025 mg)/소포스부비르 (400 mg 1일 1회)[d]	노르게스트로민 ↔ C_{max} 1.07(0.94, 1.22) ↔ AUC 1.06(0.92, 1.21) ↔ C_{min} 1.07(0.89, 1.28) 노르게스트렐 ↔ C_{max} 1.18(0.99, 1.41) ↑ AUC 1.19(0.98, 1.45) ↑ C_{min} 1.23(1.00, 1.51) 에티닐에스트라디올 ↔ C_{max} 1.15(0.97, 1.36) ↔ AUC 1.09(0.94, 1.26) ↔ C_{min} 0.99(0.80, 1.23)	

a. 단독 또는 병용 투여 약물 약동학 평균 비율(90% CI). 영향 없음 = 1.00.
b. 모든 상호작용 연구는 건강한 자원자에게 수행되었음.
c. 이 약(하보니)으로서 투여됨.
d. 약동학적 상호작용 부재 범위 70-143%
e. 유사한 상호작용이 예상되는 계열에 속하는 약물
f. 아타자나비르/리토나비르 + 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 또는 다루나비르/리토나비르 + 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 및 이 약(하보니)의 교대 투여(12시간 간격)는 동일한 결과를 나타냄.
g. 본 연구는 두 가지 다른 직접 작용 항바이러스 약물이 있는 상태에서 수행되었음.
h. 생물학적 동등성/동등성 범위 80%-125%.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임기 여성/ 남성 및 여성의 피임

이 약을 리바비린과 함께 사용하는 경우 여성 환자 및 남성 환자의 여성 파트너의 임신을 피하기 위해 각별한 주의를 기울여야 한다. 리바비린에 노출된 모든 동물 종에서 유의미한 기형발생 및/또는 배자사망 영향이 입증되었다. 가임기 여성과 그 남성 파트너는 리바비린의 허가사항에 권장된 바와 같이 치료 기간 및 치료가 끝난 후 일정 기간 동안 효과적인 형태의 피임법을 사용해야 한다. 임부에 대한 리바비린 사용에 대한 추가 정보는 리바비린 허가사항을 참조한다.

2) 임신

임신한 여성에서의 레디파스비르, 소포스부비르 또는 이 약의 사용은 데이터가 없거나 제한적(300건 미만의 임신 결과)이다.
동물 연구에서는 생식독성과 관련된 직접적 유해 영향이 나타나지 않았다. 랫트와 토끼에서 레디파스비르 또는 소포스부비르에 따라 태자 발달에 미치는 유의미한 영향이 관찰되지 않았다. 그러나 사람에 권장 임상 용량을 투여했을 때의 노출과 비교하여 랫드에서 소포스부비르 투여 시 도달되는 노출 한계를 완전히 추정하는 것은 불가능했다.
예방책으로서 임신 중에는 이 약의 사용을 피하는 것이 좋다. 이 약을 리바비린과 병용 투여하는 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

레디파스비르 또는 소포스부비르 및 그 대사물이 사람의 모유로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 동물에서의 약동학적 데이터는 대사물이 유즙을 통해 배설됨을 보여준다. 신생아/유아에 대한 위험은 배제할 수 없다. 따라서 모유 수유 동안 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

만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았으므로, 해당 환자군에서 이 약의 사용이 권고되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령 환자에 있어 용량을 조절할 필요는 없다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장애 환자의 경우 이 약의 용량 조절이 요구되지 않는다. 중증 신장애(사구체여과율측정치[eGFR] < 30 mL/min/1.73 m^2)또는 혈액투석이 필요한 말기 신장질환(ESRD) 환자에 대한 이 약의 안전성은 평가하지 않았다. 이 약을 리바비린과 함께

사용하는 경우에는 크레아티닌청소율(CrCl)이 < 50 mL/min인 환자에 대한 리바비린 허가사항을 참조한다.

11. 간장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh-Turcotte [CPT] 등급 A, B 또는 C) 환자의 경우 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

12. 과량투여 시의 처치

레디파스비르와 소포스부비르의 최고 용량 기록은 각 1일 2회 120 mg 10일간 투여와 1,200 mg 단회 투여였다. 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서 이러한 용량 수준에서 관찰된 부작용은 없었으며 이상반응은 그 빈도와 중증도에 있어 위약군과 비슷했다. 이보다 높은 용량을 투여했을 때의 영향은 알려져 있지 않다.

이 약의 과다 투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 과다 투여가 발생하면 환자에서 독성이 나타나는지 모니터링해야 한다. 이 약 과다투여에 대한 처치는 활력 징후(바이탈 사인) 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 요법으로 이루어진다. 레디파스비르는 혈장 단백질과 결합력이 높기 때문에 혈액투석으로 효과적으로 제거될 가능성은 거의 없다. 혈액투석으로 소포스부비르의 주요 순환 대사물인 GS-331007을 효과적으로 제거할 수 있다(53% 추출률).

13. 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(http://drug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

[제조의뢰자] Gilead Sciences International Ltd (Granta Park, Abington, Cambridge, CB21 6GT, 영국)
[제조자]
- Patheon, Inc. (2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada L5N 7K9, 캐나다)
- 또는 Gilead Sciences Ireland UC (IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, 아일랜드)

[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. 8. 8.
제품의 사용기한은 외부포장에 표기

KR-AUG17-EU-APR16-CCDSv3-USPI-APR17-CCDSv6