

스트리빌드®정

전문약품

분류번호:629(기타의 화학요법제)

원료약품 및 분량

이 약 1정 중

테노포비르디소프록실푸마르산염..... 300 mg (테노포비르디소프록실로서 245 mg)

엠트리시타빈..... 200 mg

엘비테그라비르..... 150 mg

코비시스타트이산화규소..... 288.5 mg (코비시스타트로서 150 mg)

첨가제 : 청색 2호(타르색소), 히드록시프로필셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 이산화규소, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II초록색 85F91215

성 상

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 약 개별 성분에 대한 알려진 내성관련 치환이 없는 성인의 HIV-1 감염 치료

용법·용량

1. 성인 : 1일 1회 1정을 음식과 함께 복용

2. 신장장애 환자

크레아티닌 청소율 추정치(estimated CLcr)가 70 mL/min 미만인 환자에 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다. 이 약의 투여 중 크레아티닌 청소율 추정치가 50 mL/min 미만으로 감소하는 경우 투여를 중단한다.

3. 간장애 환자

경증(Child-Pugh Class A) 또는 중등증(Child-Pugh Class B)의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요치 않다. 중증(Child-Pugh Class C)의 간장애 환자에 대한 이 약의 약동학 또는 안전성 자료는 없으므로 중증의 간장애 환자에 이 약을 사용하는 것은 권장되지 않는다.

4. 이 약 치료 전 검사

이 약 치료를 시작하기 전에 B형 간염 검사를 실시해야 하며 크레아티닌 청소율 추정치, 요당 및

요단백 수치를 측정하고 기록하여야 한다.

5. 임신 중 권장되지 않음

임신 중기 및 후기에 엘비테그라비르와 코비시스타트의 노출이 상당히 감소되므로 이 약은 임신 중에 권장되지 않는다.

임부들은 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 이 약으로 치료받는 중에 임신이 된 사람들에게는 다른 대체요법이 권장된다. [‘6. 임부, 수유부에 대한 투여’ 참조]

사용상의 주의사항

1. 경고

1) HIV-1와 HBV에 동시 감염된 환자

HIV-1에 감염된 모든 환자는 항레트로바이러스 치료를 시작하기 전에 B형간염 바이러스(HBV) 검사를 받아야 한다 (용법용량 참조). 이 약은 만성 HBV 감염을 치료하는 데 사용하도록 승인되지 않았으며, 이 약의 안전성 및 효능은 HIV-1와 HBV에 동시 감염된 환자에서 입증되지 않았다. HIV-1와 HBV에 동시 감염되고 이 약의 성분 중 일부인 엠트리시타빈 또는 테노포비르디소프록실푸마레이트 투여를 중단한 환자에서 B형간염의 중증 급성 악화(예: 간 대상부전 및 간부전)가 보고된 바 있다. HIV-1과 HBV에 동시 감염된 환자는 이 약 치료를 중단한 후 수개월 이상 임상적 또는 실험실적 추적 검사를 통해 면밀히 모니터링 되어야 한다. 특히 진행성 간질환 또는 간경변이 있는 환자의 경우 치료 후 간염 악화가 간 대상부전 및 간부전을 일으킬 수 있으므로, 상황에 따라 B형간염 치료 시작이 필요할 수 있다.

2) 신장장애 발생 또는 악화

이 약의 구성성분인 테노포비르디소프록실푸마레이트 또는 이 약을 복용한 환자에서 급성 신부전증 및 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장장애가 보고된 바 있다 (‘3.이상반응’ 중 ‘1) 임상시험에서의 이상반응’ 참조).

이 약에 대한 144주 간의 임상시험에서, 이 약 투여군(N=701) 중 13명(1.9%), 아타자나비르+리토나비르+엠트리시타빈+테노포비르디소프록실푸마레이트 투여군(N=355) 중 8명(2.3%), 에파비렌즈+엠트리시타빈+테노포비르디소프록실푸마레이트 투여군(N=352) 중 0명이 신장 관련 이상반응으로 인해 투약을 중단했다.

투약 중단 환자 중, 이 약 투여군 8명과 아타자나비르+리토나비르+엠트리시타빈+테노포비르디소프록실푸마레이트 투여군 1명은 처음 48주 기간 중에 발생하였다.

이 약 투여군 중 4명(0.6%)에서 처음 48주 기간 중에 근위 세뇨관 기능이상과 연관된 임상검사치 이상이 있었다. 4명 중 2명은 기저상태에서 신장장애(크레아티닌 청소율 추정치 70 mL/min 미만)가 있는 상태였다. 이들 4명에 나타난 임상검사치 이상은 이 약 투여 중단에 따라 개선되었으나 모든 환자에서 완전히 없어지지 않았다. 이들 환자에 신장 대체 요법이 필요하지는 않았다. 아타자나비르+리토나비르+엠트리시타빈+테노포비르디소프록실푸마레이트를 투여한 환자 중 3명(0.8%)은 근위세뇨관 기능이상과 연관된 임상검사치 이상으로 인하여 96주 이후 투약을 중지하였다.

이 약은 신독성이 있는 약물(예: 고용량 또는 다수의 비스테로이드성 소염제(NSAIDs))과 함께 투여하지 않도록 하고 최근 신독성이 있는 약물을 투여 받은 경우 이 약을 투여하지 않는다. 안정된 테노포비르디소프록실푸마레이트 치료를 받는 신기능장애 위험이 높은 HIV 감염 환자에서 고용량 또는 다수의 NSAIDs 투여 시작 후 급성 신부전 발생 사례가 보고되었다. 일부 환자에서는 입원 및 신대체요법이 요구되었다. 신기능장애 위험이 높은 환자에서 필요한 경우 NSAIDs의 대체요법이 고려되어야 한다.

지속적인 또는 악화된 뼈의 통증, 사지 통증, 골절 및/또는 근육 통증 또는 약화는 근위세뇨관증의 징후가 될 수 있으며 이러한 증상이 있는 경우 위험이 높은 환자에서 신장 기능 평가를 실시해야 한다.

치료를 시작하기에 앞서 모든 환자에 대해 크레아티닌 청소율 추정치와 뇨 당 및 뇨 단백을 기록한다. 크레아티닌 청소율 추정치가 70 mL/min 미만인 환자에서 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

이 약으로 치료를 받는 모든 환자에 대하여 크레아티닌 청소율 추정치와 뇨 당 및 뇨 단백을 정기적으로 모니터링하고, 신장애 위험이 있는 환자의 경우에는 혈청 인산도 측정해야 한다.

이 약의 구성성분인 코비시스타트에 의해 신사구체 기능에 영향 없이 약간의 혈청 크레아티닌 증가 및 크레아티닌 청소율 추정치 감소가 있을 수 있으며, 혈청 크레아티닌이 기저치 대비 0.4 mg/dL 이상 증가한 것으로 확인된 환자에 있어서는 신장 안전성을 면밀히 모니터링해야 한다.

이 약은 주성분으로서 엠트리시타빈과 테노포비르디소프록실푸마레이트를 함유하고 있으며, 이들은 일차적으로 신장을 통해 제거된다. 엠트리시타빈과 테노포비르디소프록실푸마레이트는 크레아티닌 청소율 측정치가 50 mL/min 미만으로 감소 시 투여간격 조절이 필요하나, 이 약은 고정용량 복합제로서 이러한 조절이 불가능하므로 이들 환자에서는 투약을 중단하도록 한다.

3) 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

4) 골소실 및 무기질화 결함

골밀도 감소:

HIV-1 감염 성인 환자를 대상으로 하는 임상시험에서 테노포비르디소프록실푸마레이트(이 약의 성분)는 골밀도 감소 폭의 소량 증가와 대조군 대비 골 전환(bone turnover) 증가를 나타내는 골 대사 생화학적 표지자(혈청 골 특이성 알칼리인산분해효소, 혈청 오스테오칼신, 혈청 C 텔로펩타이드 및 뇨 중 N 텔로펩타이드)의 상승과 연관된 것으로 나타났다. 혈청 부갑상선호르몬 농도 및 1,25 비타민 D 농도 역시 테노포비르디소프록실푸마레이트 군에서 더 높게 나타났다. 추가정보는 테노포비르디소프록실푸마레이트 허가사항을 참조한다.

테노포비르디소프록실푸마레이트와 관련된 골밀도와 생화학적 표지자 의 변화가 장기적인 골 건강 및 향후 골절 위험에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 골절의 병력을 가지고 있거나 골다공증 또는 골감소증의 위험이 있는 HIV-1 감염 환자에 대해서는 골밀도 측정을 고려해야 한다. 칼슘 및 비타민 D의 효과가 연구되지 않았지만 이러한 보조제는 모든 환자에게 도움이 될 수 있다. 골 이상이 의심 되는 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 테노포비르디소프록실푸마레이트 사용과 관련하여 보고되었다. 관절통 및 근육 통증 또는 약화가 근위세뇨관증 발생과 함께 보고되었다. 근위세뇨관증에 따른 부차적인 저인산혈증 및 골연화증은 테노포비르디소프록실푸마레이트를 포함하는 약물 투여 중 지속적인 또는 악화된 뼈 또는 근육 증상을 보이는 신기능장애 위험이 높은 환자에서 고려되어야 한다.

5) 면역 재구성 증후군

면역 재구성 증후군은 이 약을 포함해 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.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 다음 약물과의 병용은 생명을 위협하는 심각한 반응을 유발하거나 바리어스 반응 소실 및 내성 발현을 일으킬 수 있으므로 금기임 ('5. 약물상호작용 4) 확인된 또는 발생 가능한 중요 상호작용'항 참조).

- 알파1-교감신경수용체 길항제: 알푸조신
- 항경련제: 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 포스페니토인
- 항결핵제: 리파부틴, 리팜핀, 리파펜틴
- 항정신병제: 블로난세린
- 항바이러스제: 아수나프레비르
- 맥각 유도제: 디하이드로에르고타민, 에르고노빈, 에르고타민, 메틸에르고노빈
- 위장관 운동 활성제: 시사프라이드
- 천연물의약품: 세인트존스워드 (*Hypericum perforatum*)
- HMG CoA 환원효소 억제제: 로바스타틴, 심바스타틴
- 신경이완제: 피모짓
- Phosphodiesterase-5 (PDE-5) 억제제: 폐동맥고혈압 치료 목적의 실데나필, 타다라필, 발기부전 치료 목적의 바데나필

- 진정제/수면제: 경구용 미다졸람, 트리아졸람
- 2) 이 약 또는 이 약에 함유된 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 3) 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 안 된다.

3. 이상반응

1) 임상시험에서의 이상반응

임상시험은 매우 다양한 조건 하에서 시행되므로, 어떤 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율은 다른 약물에 대한 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며 실제로 나타나는 이상반응률을 반영하지 못할 수도 있다.

항레트로바이러스 치료를 받은 적이 없는 HIV-1 감염 환자

이 약에 대한 안전성 평가는 항레트로바이러스 치료를 받은 적이 없는 HIV-1 감염 성인을 대상으로 한 두 개의 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 102 및 103 시험에서 1,408명의 환자로부터 얻은 자료에 근거한 것이다. 총 701명의 환자가 144주간 이 두가지 임상시험에서 이 약을 투여받았다.

이상반응으로 인해 치료를 중단한 환자의 비율은 이 약 투여군(엘비테그레비르 150mg / 코비시스타트 150mg / 엠트리시타빈 200mg / 테노포비르디소프록실푸마레이트 300mg), 에파비렌즈 600mg/엠트리시타빈 200mg/테노포비르 DF 300mg 복합제 투여군, 아타자나비르+ 리토나비르+ 트루바다정(엠트리시타빈 200mg/테노포비르 DF 300mg 복합제) 투여군에서 각각 6.0%, 7.4%, 8.5% 였습니다. 모든 치료군에서 5% 이상의 환자에 발생한 이상약물반응은 표 1과 같다.

표 1. 시험 102 및 103에서 각 치료군별 5% 이상의 환자에서 보고된 이상약물반응^a (모든 등급, 144주차 분석)

	엘비테그라비르/ 코비시스타트/ 엠트리시타빈/ 테노포비르DF 복합제 N=701	에파비렌즈/ 엠트리시타빈/ 테노포비르DF 복합제 N=352	아타자나비르 + 리토나비르 + 엠트리시타빈/테노포비 르DF 복합제 N=355
안과계 안구황달	<1%	0%	13%
소화기계 설사	12%	11%	17%
헛배부름	2%	<1%	8%
오심	16%	9%	14%
전신 및 투여부위 이상 피로	4%	8%	6%
간담도계			

항달	0%	<1%	9%
신경계			
졸림	1%	7%	1%
두통	7%	4%	6%
어지럼증	3%	21%	5%
정신계			
불면증	3%	9%	1%
비정상적 꿈	9%	27%	4%
피부 및 피하조직계			
발진 ^b	4%	15%	6%

a. 이상반응 빈도는 시험약에 기인하는 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 함.

b. 발진 반응에는 피부염, 약물발진, 습진, 가려움증, 전신성 가려움증, 발진, 홍반성발진, 전신성발진, 반점발진, 반점구진발진, 홍역모양 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 두드러기가 포함됨.

임상시험에서 나타난 신장 관련 이상반응에 대해서는 1. 경고 3) 신장애 발생 또는 악화 항목을 참조한다.

이 약 투여시 관찰된 추가적인 이상약물반응은 다음과 같다.

- 자살성사고 및 자살시도(0.3%)를 포함하며, 이와 같은 반응은 모두 기존에 우울증 또는 정신 질환이 있었던 환자에서 나타났다.
- 소화기계 장애: 구토, 복통, 소화불량이 흔한 빈도로 나타났다.

바이러스 수치 억제를 보이는 HIV 감염 환자

RTV-boosted Protease inhibitor(PI) 또는 Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor(NNRTI)를 포함한 요법에서 이 약으로 전환한 584명의 안정된 바이러스 수치 억제 환자에서 이 약 48주 치료 동안 새로운 이상반응은 발생하지 않았다. 115 및 121 시험의 통합 분석에서, 이상반응(모든 등급)의 빈도는 이 약 전환 환자군에서 24%, 기존 치료법 유지 환자군에서 각각 6%로 나타났다. 이 약 전환 환자군에서 2% 이상 나타난 흔한 이상반응은 어지럼증(4%), 헛배부름(2%) 및 두통(2%)이다. 각 치료군에서 이상반응으로 치료를 중단한 비율은 각각 2%, 3% 및 1%이다.

이 외에 엠트리시타빈을 다른 항바이러스제와 병용한 임상시험에서 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다. 임상시험에서 엘비텔그라비어, 코비시스타트, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트와 관련하여 추가적으로 관찰된 이상반응은 없었다.

혈액 및 림프계 장애

 흔함: 호중구감소증

면역계 장애

 흔함: 알러지 반응

대사 및 영양 장애

 흔함: 고혈당, 고중성지방혈증

위장 장애

흔함: 아밀라아제 상승, 리파아제 상승

간담낭 장애

흔함: AST 상승 및/또는 ALT 상승, 고빌리루빈혈증

피부 및 점막조직 장애

흔함: 발진 반응(수포성 발진, 농포성 발진, 반구진성 발진, 발진, 소양증, 두드러기), 피부 변색
일반적 장애 및 투약부위 병태

흔함: 통증, 무력증

피부 변색은 주로 손바닥 및/또는 발바닥에 과색소침착으로 나타나며 일반적으로 경증이며 증상이 없고 임상적 의미는 없었다. 그 기전은 알려지지 않았다.

2) 시판 후 조사에서의 이상반응

다음의 이상반응이 테노포비르디소프록실푸마레이트의 시판 후 사용 중 확인되었다. 이들 반응은 불명확한 규모의 집단에서 자발적으로 보고된 것이므로 발생 빈도 또는 약물과의 관계를 항상 확실하게 아는 것은 불가능하다. 시판 후 조사에서 추가적인 엠트리시타빈 관련 이상반응은 확인되지 않았다.

- 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(가장 일반적으로 AST, ALT, 감마 GT)의 증가
- 피부 및 피하 조직 장애
 - 발진
- 근골격계 및 결합조직 장애
 - 횡문근 용해증, 골연화증(뼈의 통증으로 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 투약 부위 병태
 - 무력증

상기 나열된 이상반응 중 횡문근 용해증, 골연화증(뼈의 통증으로 나타나며 골절을 유발할 수 있음), 저칼륨증, 근육 약화, 근질환, 저인산혈증과 같은 이상반응은 근위 신장 세뇨관증의 결과로 발생할 수 있다. 근위 신장 세뇨관증이 없는 상태에서 테노포비르디소프록실푸마레이트가 이러한 반응을 일으키는 데 연관되지는 않는 것으로 보인다.

4. 일반적 주의

1) 유산증/ 지방증을 동반한 중증의 간 비대증

이 약의 구성성분인 테노포비르디소프록실푸마레이트를 포함한 뉴클레오사이드 유사체를 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용한 경우에, 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 대부분의 이러한 사례는 여성에서 나타났다. 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) 체중 및 대사지표

항레트로바이러스 치료 중 체중, 혈중 지질, 혈당 증가가 발생할 수 있다. 이러한 변화는 질병관리와 생활 습관과 일부 관련이 있을 수 있다. HIV 치료 가이드라인에 따라 혈중 지질 및 혈당 모니터링을 실시한다. 지질장애는 임상적으로 필요한 경우 적절히 관리되어야 한다.

3) 이 약은 만성 HBV 감염을 치료하는 데 사용하도록 승인되지 않았으며, 이 약의 안전성 및 효능은 HBV와 HIV-1에 동시 감염된 환자에서 입증되지 않았다.

4) 이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향에 대한 연구는 따로 진행되지 않았으나 이 약의 치료 중 어지러움증이 보고된 바 있음을 환자에 알리도록 한다.

5. 약물상호작용

1) 이 약은 HIV-1 치료를 위한 완전한 치료요법으로, HIV-1 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와 병용해서는 안된다. 다른 항레트로바이러스제와 병용 시 있을 수 있는 약물 상호작용에 대한 완전한 정보는 없다.

2) 다른 약물에 미칠 수 있는 영향

이 약의 주성분 중 하나인 코비시스타트는 CYP3A와 CYP2D6 및 수송체(p-당단백질(P-gp), BCRP, OATP1B1, OATP1B3)에 대한 억제제이다. 따라서 일차적으로 CYP3A 또는 CYP2D6에 의해 대사되거나 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3의 기질이 되는 약물을 이 약과 병용하면 이들 약물의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 이 약의 또다른 주성분인 엘비테그라비르는 CYP2C9의 약한 유도제로 CYP2C9 기질의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

3) 이 약의 성분에 영향을 줄 수 있는 약물들

이 약의 구성성분인 엘비테그라비르와 코비시스타트는 CYP3A에 의해 대사된다. 코비시스타트는 일부 CYP2D6에 의해서도 대사된다.

CYP3A 활성을 유도하는 약물은 엘비테그라비르와 코비시스타트의 제거를 증가시켜 혈중농도를 낮게 함으로써 이 약의 치료효과 소실 및 내성 발현을 야기할 수 있다(표 2 참조).

CYP3A4를 억제하는 약물과 이 약을 병용 시 코비시스타트의 제거가 감소되어 혈중농도가 증가할 수 있다(표 2 참조).

4) 신장 기능에 영향을 미치는 약물들

이 약의 성분인 엠트리시타빈과 테노포비르는 사구체 여과와 능동 세뇨관 분비의 공동작용을 통해

기본적으로 신장을 통해 배설되므로, 신기능을 감소시키거나 능동 세뇨관 분비에 경쟁하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 엠트리시타빈, 테노포비르 및 그 외의 신장으로 배설되는 약물의 농도가 증가할 수 있으며 이는 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 능동 세뇨관 분비되는 약물의 예로는 아시클로버, 시도포비르, 간시크로버, 발라사이클로버, 발간시클로버, 아미노글리코사이드(예. 겐타마이신) 및 고용량 또는 다수의 NSAIDs 등이 있다.

5) 확인된 또는 발생 가능한 중요 상호작용

확인된, 또는 임상적으로 중요할 수 있는 약물 상호작용을 표 2에 나타내었다. 이들은 이 약 또는 이 약의 주성분(엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈, 테노포비르디소프록실푸마레이트)을 대상으로 진행한 시험을 근거로 하거나 예측되는 것들이다. 중요할 것으로 보이는 상호작용들을 나타내었으나 모든 경우를 포함하는 것은 아니다.

표 2. 확인된 또는 발생 가능한^a 약물 상호작용

병용약물분류: 약물명	농도에의 영향 ^b	임상적 설명
위산억제제: 제산제*	↓엘비테그라비르	이 약을 제산제와 함께 복용하는 경우, 위 내 산도 변화에 의해서가 아니라 위장관 내에서의 복합체 형성으로 인해 엘비테그라비르의 혈중농도가 감소함. 이 약은 제산제와 최소 2시간의 간격을 두고 복용하도록 권장됨. 제산제 외의 위산억제제(예. H ₂ -수용체 길항제, 프로톤 펌프 억제제)의 경우에는 '5. 이 약과 임상적으로 중요한 상호작용이 없는 약물' 참조
알파 1-교감신경 수용체 길항제: 알푸조신	↑알푸조신	알푸조신은 일차적으로 CYP3A에 의해 대사됨. 이 약과 병용 시 알푸조신의 혈장 농도 증가로 생명을 위협하는 심각한 반응이 유발될 수 있음. 이 약과 알푸조신의 병용은 금기임.
항부정맥제: 아미오다론 베프리딜 디곡신* 디소피라미드 플레카이니드 전신투여 리도카인 멕실레틴 프로파페논 퀴니딘	↑항부정맥제	이 약과 병용 시 항부정맥제의 농도가 증가할 수 있으므로 주의가 필요하며 필요 시 항부정맥제의 치료농도 모니터링이 권장됨.
항생제: 클라리스로마이신 텔리스로마이신	↑클라리스로마이신 ↑텔리스로마이신 ↑코비시스타트	클라리스로마이신을 이 약과 함께 투약 시 클라리스로마이신 및/또는 코비시스타트의 농도가 변할 수 있음. 신기능이 정상 또는 경증의 신부전(CLcr 60-90 mL/min)인

		<p>환자는 클라리스로마이신 용량 조절 불필요. CLcr<90 mL/min인 환자는 임상 모니터링이 권장되고 CLcr<60 mL/min인 환자는 대체 항생제를 고려해야 함.</p> <p>텔리스로마이신을 이 약과 함께 투약 시 텔리스로마이신 및/또는 코비시스타트의 농도가 달라질 수 있어 임상 모니터링이 권장됨.</p>
<p>항응고제: 직접 작용 경구용 항응고제(DOACs) 아픽사반 리바록사반 다비가트란 에독사반 와파린</p>	<p>↑ 아픽사반 ↑ 리바록사반 ↑ 에독사반 ↑ 다비가트란</p> <p>와파린에 대한 영향은 알려지지 않음</p>	<p>직접 작용 경구용 항응고제(DOAC)는 일차적으로 CYP3A4에 의해 대사되고/대사되거나 P-gp에 의해 운송됨. 이 약과의 병용투여는 DOAC의 혈중 농도를 증가시켜 출혈 위험을 증가시킬 수 있음.</p> <p>에독사반, 아픽사반 및 리바록사반을 포함한 DOAC와의 병용투여는 권장되지 않음. 이 약과 다비가트란의 병용투여는 금기임.</p> <p>이 약과 병용 시 국제통용지표 (International normalized ratio; INR)를 모니터링하는 것이 권장됨.</p>
<p>항경련제: 카바마제핀 옥스카르바제핀 페노바르비탈 페니토인 포스페니토인 클로나제팜 에토속시미드</p>	<p>↓엘비테그라비르 ↓코비시스타트</p> <p>↑클로나제팜 ↑에토속시미드</p>	<p>강력한 CYP3A4 유도제인 카바마제핀은 코비시스타트와 엘비테그라비르의 혈중 농도를 감소시켜 치료효과 소실 및 내성 발현을 일으킬 수 있음. 이 약과 카바마제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인의 병용은 금기임.</p> <p>CYP3A 유도제인 옥스카르바제핀은 이 약과 병용 시 코비시스타트와 엘비테그라비르의 혈중농도를 감소시켜 치료효과 소실 및 내성 발현을 일으킬 수 있으므로 다른 항경련제로의 대체를 고려해야 함.</p> <p>코비시스타트와 병용 시 클로나제팜 및 에토속시미드의 농도가 증가할 수 있으므로 임상 모니터링이 권장됨.</p>
<p>항우울제: 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI) (예: 파록세틴) 삼환계 항우울제(TCA): 아미트리프틸린 데시프라민 이미프라민 노르트립티린 부프로피온</p>	<p>↑SSRIs (세르트랄린 제외) ↑TCAs ↑트라조돈</p>	<p>코비시스타트와 병용 시 항우울제의 농도가 증가할 수 있음. SSRI 계열의 대부분의 약물에 대해 용량 조절이 필요함.</p> <p>코비시스타트와 병용 시 트라조돈의 농도가 증가할 수 있으므로 트라조돈 감량이 고려되어야 함</p>

트라조돈		
항진균제: 이트라코나졸 케토코나졸* 보리코나졸	↑항진균제 ↑코비시스타트	이 약과 병용 시 케토코나졸 또는/및 코비시스타트의 농도가 증가할 수 있음. 이 약과 병용 시 케토코나졸의 1일 최대용량은 200mg을 넘지 않아야 함. 코비시스타트와의 병용에 의해 이트라코나졸과 보리코나졸의 농도가 증가할 수 있음. 이 약과 병용 시 임상 모니터링이 필요할 수 있음.
통풍억제제: 콜키신	↑콜키신	콜키신의 감량이 필요할 수 있음. 신부전 또는 간부전 환자는 이 약과 콜키신을 병용해서는 안됨.
항히스타민제: 아스테미졸 터페나딘	↑아스테미졸 ↑터페나딘	코비시스타트와 병용 시 아스테미졸과 터페나딘의 농도가 증가할 수 있음. 이 약과 병용 시 임상 모니터링이 권장됨.
항결핵제: 리파부틴* 리팜핀 리파펜틴	↓엘비테그라비르 ↓코비시스타트	강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀, 리파부틴 및 리파펜틴과 병용 시 엘비테그라비르와 코비시스타트의 혈장 농도가 현저히 감소하여 치료 효과 소실과 내성 발현이 유발될 수 있음. 이 약과 리팜핀, 리파부틴 또는 리파펜틴의 병용은 금기임.
항정신병제: 블로난세린	↑블로난세린	이 약과 병용 시 블로난세린의 혈중 농도 증가로 생명을 위협하는 중증 사례가 유발될 수 있음. 이는 코비시스타트의 CYP3A 억제 효과에 기인하는 것으로 보임.
항정신성 약물: 아수나프레비르	↑아수나프레비르	이 약과 병용 시 아수나프레비르의 혈중농도 증가로 간과 연관된 이상사례가 유발되어 심각한 상태로 이어질 수 있음. 이는 코비시스타트의 CYP3A 억제 효과에 기인하는 것으로 보임.
베타 차단제: 메토프로롤 티몰롤	↑베타차단제	코비시스타트와 병용 시 베타차단제의 농도가 증가할 수 있음. 이들 약물을 이 약과 병용 시 임상 모니터링이 권고되며 베타차단제의 감량이 필요할 수 있음.

칼슘 채널 차단제: 암로디핀 딜티아젠펜 펠로디핀 니카르디핀 니페디핀 베라프라밀	↑칼슘 채널 차단제	코비시스타트와 병용 시 칼슘 채널 차단제의 농도가 증가할 수 있으므로 이 약과 칼슘 채널 차단제 병용시 주의해야 하며 임상 모니터링이 권고됨.
코르티코스테로이드: 덱사메타손 CYP3A에 의해 주로 대사되는 코르티코스테로이드 (베타메타손, 부데소니드, 플루티카손, 프레드니손, 모메타손, 트리암시놀론 포함)	↓엘비테그라비르 ↓코비시스타트 ↑코르티코스테로이드	CYP3A 유도제인 덱사메타손을 전신투여 시 엘비테그라비르와 코비시스타트의 혈중 농도를 현저히 감소시켜 치료 효과 소실과 내성 발현이 유발될 수 있음. 대체 전신성 코르티코이드가 고려되어야 함 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 모니터링 해야 함. 특히 장기간 병용 투여 시 CYP3A 대사에 덜 의존적인 다른 대체 코르티코스테로이드(예: 베클로메타손 점비제 및 흡입제)가 고려되어야 함.
엔도텔린 수용체 길항제: 보센탄	↑보센탄 ↓엘비테그라비르 ↓코비시스타트	이 약과 병용 시 엘비테그라비르와 코비시스타트의 혈중 농도를 감소시켜 치료 효과 소실과 내성 발현을 일으킬 수 있음. 대체 엔도텔린 수용체 길항제가 고려되어야 함.
맥각 유도체: 디하이드로에르고타민 에르고노빈 에르고타민 메틸에르고노빈	↑맥각 유도체	맥각 유도체는 주로 CYP3A에 의해 대사됨. 이 약과 병용 시 이들 약물의 혈장 농도가 증가하여 생명을 위협하는 심각한 반응이 유발될 수 있음. 이 약과 디하이드로에르고타민, 에르고노빈, 에르고타민, 메틸에르고노빈의 병용은 금기임.
위장관 운동 활성제: 시사프라이드	↑시사프라이드	시사프라이드는 주로 CYP3A에 의해 대사됨. 이 약과 병용 시 시사프라이드의 혈장 농도가 높아져 생명을 위협하는 심각한 반응이 유발될 수 있음. 이 약과 시사프라이드의 병용은 금기임.
C형간염 항바이러스제: 레디파스비르/소포스	↑테노포비르	상호작용은 평가되지 않았으나 이 약과 레디파스비르/소포스부비르 병용투여 시 테노포비르 노출이 증가할 것으로 예상됨. 테노포비르 혈중 농도 증가는 신장장애를 포함

부비르		<p>한 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 관련 이상반응을 증가시킬 수 있음. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 레디파스비르/소포스부비르 및 약동학 증강제(예. 코비시스타트)와 병용투여 시 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 안전성은 확립되지 않았음.</p> <p>이러한 병용 투여는 다른 치료법이 없는 경우 신장 모니터링을 자주 하면서 신중하게 사용해야 함.</p>
천연물 의약품: 세인트존스워트 (Hypericum perforatum)	↓엘비테그라비르 ↓코비시스타트	<p>강력한 CYP3A 유도제인 세인트존스워트와 병용 시 코비시스타트와 엘비테그라비르의 혈장 농도가 현저히 감소되어 치료효과 소실 및 내성 발현이 유발될 수 있음. 이 약과 세인트존스의 병용은 금기임.</p>
HMG-CoA 환원효소 억제제: 아트로바스타틴* 로바스타틴 심바스타틴 로수바스타틴	↑HMG-CoA 환원효소 억제제	<p>HMG-CoA 환원효소 억제제는 주로 CYP3A에 의해 대사됨. 이 약과 병용 시 로바스타틴 또는 심바스타틴의 혈장 농도가 높아져 생명을 위협하는 심각한 반응이 유발될 수 있음.</p> <p>이 약과 로바스타틴 및 심바스타틴과의 병용은 금기임.</p> <p>엘비테그라비르 및 코비시스타트와 병용 시 아트로바스타틴의 농도가 증가할 수 있음. 이 약과 병용 시 아트로바스타틴 최저용량으로 치료를 시작하고 주의 깊게 모니터링함 (예. 근질환).</p> <p>엘비테그라비르 및 코비시스타트와 병용 시 로수바스타틴의 농도가 일시적으로 증가함. 로수바스타틴을 이 약과 병용 시 용량 조절이 필요하지 않음.</p>
호르몬 피임제: 드로스피레논/에티닐 에스트라디올 노르게스티메이트/ 에티닐에스트라디올	↑드로스피레논 ↑노르게스티메이트 ↓에티닐에스트라디올	<p>이 약과 에스트로겐 기반 피임제를 병용투여시 추가적인 또는 대체 비호르몬 형태의 피임법을 고려해야 함.</p> <p>코비시스타트 함유 제제와 병용투여시 드로스피레논 혈중 농도는 증가할 수 있음. 고칼륨혈증 가능성이 있으므로, 임상 모니터링이 권고됨.</p> <p>프로게스테론 성분인 노르게스티메이트의 농도 증가로 인한 영향이 완전히 알려지지 않았으나 인슐린 내성 증가, 이상지질혈증, 여드름, 정맥 혈전증을 포함할 수 있다. 특히 이들에 대한 위험인자가 있는 여성에서는 노르게스티메이트/에티닐에스트라디올과 이 약 병용 시의 잠재적 위험 및 이익이 고려되어야 함.</p> <p>다른 호르몬 피임제 (예, 패치, 질 내 고리, 또는 주사 피임제) 또는 드로스피레논, 레보노게스트렐, 또는 노르게스티메이트 외의 프로게스테론을 함유한 경구 피임제와 이</p>

		약의 병용은 연구되지 않았으므로 대체 (비호르몬) 피임법이 고려될 수 있음.
면역억제제: 사이클로스포린 시롤리무스 타크로리무스 라파마이신	↑면역억제제	코비시스타트와 병용 시 면역억제제의 농도가 증가할 수 있으므로 이 약과 병용 시 면역억제제의 치료 모니터링이 권장됨.
마약성 진통제: 부프레노르핀/나록손* 펜타닐 트라마돌	↑부프레노프린 ↑노르부프레노르핀 ↓나록손 ↑펜타닐 ↑트라마돌	환자의 진정과 인지 기능을 면밀히 모니터링해야 함. 병용 시 펜타닐의 효능 및 부작용(잠재적으로 치명적인 호흡억제를 포함)을 신중히 모니터링 하는 것이 권장됨. 트라마돌을 병용 시 용량 감량이 필요할 수 있음.
흡입 베타 차단제: 살메테롤	↑살메테롤	이 약을 살메테롤과 병용 시, 살메테롤의 혈장 농도가 증가하여 생명을 위협하는 심각한 반응이 유발될 수 있음. 이 약과 살메테롤의 병용은 권장되지 않음.
신경이완제: 페르페나진 피모짓 리스페리돈 치오리다진	↑신경이완제	피모짓은 주로 CYP3A에 의해 대사됨. 이 약과의 병용은 피모짓의 혈장 농도를 증가시켜 생명을 위협하는 심각한 반응을 유발할 수 있음. 이 약과 피모짓의 병용은 금기임. 다른 신경이완제의 경우 이 약과 병용 시 감량을 고려하도록 함.
포스포디에스테라제-5 (PDE5) 억제제: 실데나필 타다라필 바데나필	↑PDE5 억제제	PDE5 억제제는 CYP3A에 의해 대사됨. 이 약과 병용 시 실데나필과 타다라필의 혈장 농도가 증가할 수 있으며 이로 인해 PDE5 억제제와 연관된 이상반응이 나타날 수 있음. 폐동맥고혈압 치료를 위해 사용하는 경우 실데나필과 타다라필은 이 약과 병용금기임. 발기부전증 치료가 목적인 경우, 실데나필의 경우 48시간에 25mg, 타다라필의 경우 72시간에 10mg을 넘지 않는 용량 내에서의 1회 투여는 이 약과 병용 가능함. 발기부전증 치료를 위해 사용하는 바데나필은 이 약과 병용 금기임.

진정제/최면제: 벤조디아제핀: 부스피론 클로라제핀산 디아제팜 에스타졸람 플루라제팜 경구용 미다졸람 트리아졸람 졸피뎀	↑진정제/최면제	미다졸람과 트리아졸람은 주로 CYP3A에 의해 대사됨. 이 약과 병용 시, 이들 약제의 혈장 농도가 증가하여 생명을 위협하는 심각한 반응이 유발될 수 있음. 경구 미다졸람 및 트리아졸람과 이 약의 병용은 금기임. 기타 진정제/최면제의 경우 감량이 필요할 수 있으며 농도 모니터링이 권장됨.
--	----------	---

* 약물상호작용 연구가 수행되었음을 의미함.

a. 이 표에 기재된 것이 전부가 아닐 수 있음.

b. ↑= 증가, ↓= 감소

6) 이 약과 임상적으로 중요한 상호작용이 없는 약물

이 약의 주성분들에 대하여 수행된 약물상호작용 시험에 근거해 볼 때, 다음 약제들을 이 약과 병용 시 임상적으로 의미 있는 상호작용이 관찰되거나 예상되지 않는다; 엔테카비르, 팜시클로버, H2 수용체 길항제, 메타돈, 양성자 펌프 억제제, 텔라프레비르, 리바비린 및 세르트랄린

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

위험 요약

임신 중기 및 후기에 엘비테그라비르와 코비시스타트의 노출이 상당히 감소되므로, 이 약은 임신 중에 권장되지 않는다.

임부들은 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 이 약으로 치료받는 중에 임신이 된 사람들에게는 다른 대체요법이 권장된다.

약동학 평가 문헌 보고

임신 중 항레트로바이러스제의 약동학(PK)을 평가하는 문헌 보고는 임신 중기 및 후기에 엘비테그라비르와 코비시스타트의 노출이 상당히 감소되는 것을 나타낸다.

문헌에 보고된 전향적 연구는 임신 중기 또는 후기에, 그리고 산후 6주 내지 12주 동안 엘비테그라비르 및 코비시스타트 기반 요법을 투여받은 HIV-1 보유 임산부 30명을 등록하여 임신 중 항레트로바이러스제의 약동학(PK)을 평가했다. 28명의 여성이 산후 기간까지 연구를 완료했습니다. 임신 중기 및 후기에 대해 각각 14명과 24명의 여성에서 쌍을 이루는 임신/산후 PK 데이터를 이용할 수 있었다. 엘비테그라비르 및 코비시스타트 노출은 산후와 비교했을 때 임신 중기 및 후기에 현저히 더 낮았다. 바이러스가 억제된 임부의 비율은 임신 중기에 77%, 임신 후기에 92%, 산후에 76%였다. 바이러스 억제와 엘비테그라비르 노출 간에 상관관계는 관찰되지 않았다. 영아의 HIV-1 상태 또한 평가되었다. 영아 25명은 감염되지 않았고 2명은 불확정 상태였으며, 3명은 이용 가능한 정보가 없었다.

항레트로바이러스 임신 등록(APR, Antiretroviral Pregnancy Registry)

임신 중 이 약에 노출된 여성에서의 임신 결과를 모니터링하는 임신 중 노출 레지스트리인 APR의 전향적 임신 데이터는 선천성 결손증이나 유산 위험을 적절히 평가하기에 충분하지 않다. 그러나 APR에 보고된 제한적인 수의 개인들을 통해 임신 중 엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈 및 테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) 사용을 평가하였다. 이용 가능한 APR 데이터에 따르면, 메트로폴리탄 아틀란타 선천성 결손증 프로그램(MACDP) 미국 기준 모집단의 주요 선천성 결손증의 배경 비율인 2.7%와 비교했을 때 코비시스타트, 엠트리시타빈 또는 TDF는 주요 선천성 결손증의 전체 위험을 증가시키지 않았다. 엘비테그라비르 노출 건수는 기준 모집단과 위험을 비교 평가하기에 충분하지 않다(아래 데이터 참조). 유산 비율은 APR에서 보고되지 않았다. 미국 일반 모집단에서 임상적으로 인식되는 임신 중 예상 배경 유산 위험율은 15-20%이다.

엘비테그라비르: APR에서 임신 초기 중 엘비테그라비르 함유 요법에 노출되어 정상 출산으로 이어진 180건 중 5건의 선천성 결손증에 대한 전향적 보고가 있었다. 임신 중기 및 후기 중의 노출 52건 중에는 선천성 결손증이 보고되지 않았다. 기준 모집단과 위험을 비교 평가하기에는 노출 건수가 충분치 않다.

코비시스타트: 임신 초기 코비시스타트 함유 요법에 노출된 204건의 APR 전향적 보고에 따르면, MACDP 미국 기준 모집단의 선천성 결손증에 대한 배경 비율인 2.7%와 비교했을 때 코비시스타트 사용 시 전체적인 주요 선천성 결손증 증가는 없었다. 임신 초기 코비시스타트 함유 요법에 노출 시 정상 출산 중 선천성 결손증 유병률은 2.5%(95% CI: 0.8%-5.6%)였다. APR에 보고된 임신 중기/후기의 코비시스타트 노출 58건은 위험을 평가하기에 충분치 않다.

엠트리시타빈: APR에서 임신 중 엠트리시타빈 함유 요법에 노출되어 정상 출산으로 이어진 전향적 보고 (임신 초기 중 노출 2,700건 이상, 임신 중기/후기 중 노출 1,200건 이상 포함)에 따르면, MACDP 미국 기준 모집단 배경의 선천성 결손증 비율 2.7%와 비교했을 때 엠트리시타빈 사용 시 전체적인 주요 선천성 결손증의 증가는 없었다. 임신 초기 엠트리시타빈 함유 요법에 노출 시 정상 출산 내 선천성 결손증 유병률은 2.4%(95% CI: 1.9%-3.1%), 임신 중기/후기 중 엠트리시타빈 함유 요법에 노출 시는 2.3%(95% CI: 1.5%-3.3%)였다.

테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF): APR에서 임신 중 TDF 함유 요법 노출되어 정상 출산으로 이어진 전향적 보고 (임신 초기 중 노출 3,500건 이상, 임신 중기/후기 중 노출 1,500건 이상 포함)에 따르면, MACDP 미국 기준 모집단 배경의 선천성 결손증 비율 2.7%와 비교했을 때 TDF 사용 시 전체적인 주요 선천성 결손증의 증가는 없었다. 임신 초기 TDF 함유 요법에 노출 시 정상 출산 내 선천성 결손증 유병률은 2.3%(95% CI: 1.8%-2.9%), 임신 중기/후기 중 TDF 함유 요법에 노출 시는 2.2%(95% CI: 1.6%-3.1%)였다.

동물시험 자료

동물시험에서 이 약의 성분을 각 성분 권장 일일 용량 노출의 23배 및 0.2배(엘비테그라비르, 각각 랫드와 토끼), 1.8배 및 4.3배(코비시스타트, 각각 랫드와 토끼), 60배 및 120배(엠트리시타빈, 각각 마우스와 토끼), 그리고 체표면적 비교 기반 사람 용량의 14배 및 19배(TDF, 각각 랫드와 토끼) 노

출 수준으로 기관형성 기간 동안 개별 투여했을 때 이상 발달 영향은 관찰되지 않았다[데이터 참조]. 이와 유사하게 엘비테그라비르 또는 코비시스타트를 각각 권장 일일 치료 용량 노출의 18배 또는 1.2배 노출 후 랫드에 수유 투여하고, 엠트리시타빈을 권장 일일 치료 용량 노출의 약 60배 노출 수준에서 마우스에 수유 투여했을 때 이상 발달 영향은 관찰되지 않았다. 이 약의 권장 일일 용량 노출의 약 2.7배에 해당하는 테노포비르 노출에서 새끼 랫드에 수유를 통해 TDF를 투여했을 때 이상 영향은 관찰되지 않았다.

엘비테그라비르: 임신한 랫드(0, 300, 1000, 2000 mg/kg/day) 및 토끼(0, 50, 150, 450 mg/kg/day)에 기관형성 기간(각각 임신 제7일부터 제17일, 제7일부터 제19일) 동안 엘비테그라비르를 경구로 투여했다. 권장 일일 용량에 대한 사람 노출 대비 랫드의 경우 약 23배, 토끼의 경우 약 0.2배의 노출(AUC)에서 수행된 엘비테그라비르 배태자 독성 연구에서 유의성 있는 독성학적 영향은 관찰되지 않았다. 랫드 대상 산전 및 산후 발달 연구에서는 임신 제7일부터 수유 제20일까지 0, 300, 1000, 2000 mg/kg 용량의 엘비테그라비르를 경구로 투여했다. 엘비테그라비르 용량 2000 mg/kg/day에서 모체 독성과 발달 독성 모두 확인되지 않았다. 이 용량에서의 전신 노출(AUC)은 권장 일일 용량에서의 사람 노출의 18배였다.

코비시스타트: 임신한 랫드를 대상으로 임신 제6일부터 제17일까지 0, 25, 50, 125 mg/kg/day 용량의 코비시스타트를 경구로 투여했다. 모체 독성 용량인 125 mg/kg/day에서 착상 후 손실 증가 및 태아 체중 감소가 관찰되었다. 125 mg/kg/day까지의 용량에서 기형은 확인되지 않았다. 임신한 암컷에서 50 mg/kg/day의 전신 노출(AUC)은 권장 일일 용량에서의 사람 노출에 비해 1.8배 높았다. 임신한 토끼에 임신 제7일부터 제20일까지 0, 20, 50, 100 mg/kg/day 용량의 코비시스타트를 경구로 투여했다. 최고 용량인 100 mg/kg/day에서 모체 또는 배태자 영향은 확인되지 않았다. 100 mg/kg/day에서의 전신 노출(AUC)은 권장 일일 용량에서의 사람 노출보다 4.3배 높았다. 랫드 대상 산전 및 산후 발달 연구에서는 임신 제6일부터 산후 제20일, 제21일 또는 제22일까지 0, 10, 30, 75 mg/kg 용량의 코비시스타트를 경구로 투여했다. 코비시스타트 용량 75 mg/kg/day에서 모체 독성과 발달 독성은 모두 확인되지 않았다. 이 용량에서의 전신 노출(AUC)은 권장 일일 용량에서의 사람 노출의 1.2배였다.

엠트리시타빈: 임신한 마우스(0, 250, 500 또는 1000 mg/kg/day) 및 토끼(0, 100, 300 또는 1000 mg/kg/day)에 기관형성 기간(각각 임신 제6일부터 제15일, 제7일부터 제19일) 동안 엠트리시타빈을 경구로 투여했다. 권장 일일 용량에 대한 사람 노출보다 마우스의 경우 약 60배, 토끼의 경우 약 120배 더 높은 노출(AUC)로 수행된 엠트리시타빈 배태자 독성 연구에서 유의성 있는 독성학적 영향은 관찰되지 않았다. 마우스 대상 산전 및 산후 발달 연구에서는 최대 1000 mg/kg/day 용량의 엠트리시타빈을 경구로 투여했다. 출산 전(자궁 내)부터 성적 성숙기까지 권장 일일 용량에서의 사람 노출보다 약 60배 높은 수준(AUC)에 매일 노출된 새끼에서 약물과 직접적으로 관련이 있는 유의성 있는 이상 영향은 관찰되지 않았다.

테노포비르 디소프록실푸마르산염(TDF): 임신한 랫드(0, 50, 150 또는 450 mg/kg/day) 및 토끼(0, 30, 100 또는 300 mg/kg/day)에 기관형성 기간(각각 임신 제7일부터 제17일, 제6일부터 제18일) 동안 테노포비르 DF를 경구로 투여했다. 랫드의 경우 체표면적 비교 기반 사람 용량의 최대 14배, 토끼의

경우 체표면적 비교 기반 사람 용량의 최대 19배 용량으로 수행된 TDF 배태자 독성 연구에서 유의성 있는 독성학적 영향은 관찰되지 않았다. 랫드 대상 산전 및 산후 발달 연구에서는 최대 600 mg/kg/day의 용량에서 수유를 통해 TDF를 투여했다. 이 약물의 사람 대상 권장 일일 용량 노출보다 약 2.7배 높은 수준으로 테노포비르에 노출된 새끼에서 이상 영향은 관찰되지 않았다.

2) 수유부

위험 요약

HIV-1에 감염된 산모는 HIV-1가 유아에 전염되는 것을 방지하기 위해 모유수유를 하지 않는 것이 권장된다.

제한적인 문헌 데이터에 근거했을 때 사람의 유즙에 엠트리시타빈과 테노포비르가 존재하는 것으로 나타났다. 사람의 유즙에 엘비테그라비르와 코비시스타트가 사람의 유즙에 존재하는지 여부는 알려지지 않았으나 랫드의 유즙에는 엘비테그라비르와 코비시스타트가 존재하는 것으로 나타났다. 이 약의 성분이 모유 생산에 영향을 미치는지, 또는 모유를 먹는 자녀에게 영향을 미치는지는 알려지지 않았다. 모유 수유 유아에서 성인과 유사하게 (1) HIV-1 전염 (HIV-1 음성 유아의 경우); (2) 바이러스 내성 발생(HIV-1 양성 유아의 경우) 및 (3) 이상반응 발생의 가능성이 있으므로 이 약을 투약 중인 산모는 수유하지 않도록 해야 한다.

동물시험 자료

엘비테그라비르: 최대 2000 mg/kg/day 용량에서의 산전 및 산후 발달 독성 연구에서 수유 제14일 엘비테그라비르 투여 30분 후 시점에서 랫드의 평균 엘비테그라비르 모유 대 혈장 비는 0.1로 측정되었다.

코비시스타트: 최대 75 mg/kg/day 용량에서의 산전 및 산후 발달 독성 연구에서 수유 제10일 코비시스타트 투여 2시간 후 시점에서 랫드의 평균 엘비테그라비르 모유 대 혈장 비는 1.9로 측정되었다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 검증되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약에 대한 임상시험에서는 젊은 대상자와 다르게 반응하는지 판단할 수 있을 만큼 충분한 수의 65세 이상 대상자를 조사하지 못했다. 일반적으로 노인 환자에 대해서는 투약 용량 선택에 주의해야 하며 간, 신장 및 심장 기능 저하와 동반질환 또는 기타 약물 치료의 빈도가 더 많다는 것을 유념해야 한다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

크레아티닌 청소율 추정치(estimated CL_{Cr})가 70 mL/min 미만인 환자에 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다. 엠트리시타빈과 테노포비르디소프록실푸마레이트는 크레아티닌 청소율 추정치가 50 mL/min 미만으로 감소하는 경우 투여간격 조절이 필요하나, 이 약은 고정용량복합제로서 개별 성분에 대한 투여간격 조절이 불가능하므로 위와 같은 환자는 투여를 중단한다.

경증 또는 중등증 신장애 환자 대상 임상시험

118 임상시험은 33명의 경증 또는 중등증 신장장애가 있는(Cockcroft-Gault 공식에 따른 eGFR이 50 – 89 mL/분) 이전 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자를 대상으로 실시한 공개 임상시험으로, 이 약 48주 치료의 안전성이 평가되었다. 이 약 치료를 받은 환자에서 48주 치료 이후 혈청 크레아티닌 평균 수치는 0.17 ± 0.14 mg/dL, Cockcroft-Gault 공식에 따른 eGFR의 평균 변화는 -6.9 ± 9.0 mL/분으로 나타났다.

33명의 환자 중 12명은 기저치 eGFR이 50 – 70mL/분이었다. 기저치 eGFR이 50 – 60mL/분에 해당하는 3명의 환자는 신장 이상반응으로 인해 이 약 치료를 중단하였다. 33명 환자 중 기저치 eGFR이 70 mL/분 이상에 해당하는 21명의 환자에 대한 이 약의 안전성은 102 및 103 임상시험 결과의 안전성 프로파일과 일치한다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증(Child-Pugh Class A) 또는 중등증(Child-Pugh Class B)의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요치 않다. 중증(Child-Pugh Class C)의 간장애 환자에 대한 이 약의 약동학 또는 안전성 자료는 없으므로 중증의 간장애 환자에 이 약을 사용하는 것은 권장되지 않는다.

11. 임상검사치에의 영향

시험 102 및 103에서 이 약을 투여 받은 환자의 2% 이상에서 나타난 실험실적 이상(3-4등급)은 표 3과 같다.

표 3. 시험 102 및 103에서 2% 이상의 환자에 나타난 실험실적 이상반응(3-4 등급) (144주차 분석)

임상검사치 이상	엘비테그라비르/ 코비시스타트/ 엠트리시타빈/ 테노포비르DF 복합제 N=701	에파비렌즈/ 엠트리시타빈/ 테노포비르DF 복합제 N=352	아타자나비르+ 리토나비르+ 엠트리시타빈/ 테노포비르DF 복합제 N=355
AST (>5.0× ULN)	3%	6%	6%
ALT (>3.0 x ULN)	2%	5%	4%
아밀라아제 ^a (>2.0× ULN)	3%	3%	5%
크레아티닌활성효소(≥10.0× ULN)	8%	15%	11%
뇨 중 적혈구(혈뇨) (>75 RBC/HPF)	4%	2%	4%

a. 치료와 관련하여 나타난 임상검사치 이상 빈도

b. 혈청 아밀라아제 >1.5× ULN인 환자를 대상으로 리파아제 검사 진행. 리파아제 증가(3-4등급) 빈도는 이 약 투여 군에서 69명(17%), 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마레이트 복합제 투여군에서 40명(15%), 아타자나비르+리토나비르+엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마레이트 복합제 투여군에서 38명(24%)이었음.

103 시험에서 120명의 비무작위 추출 하위집단을 대상으로 DEXA(이중에너지 X선 흡수계측법)로 골밀도를 측정하였다. 144주차에 이 약 투여군(N=47)과 아타자나비르+ 리토나비르+ 엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마레이트 복합제 투여군(N=53)에서 기저치 대비 평균 골밀도 감소율은 요추(각 -1.43% vs. -3.68%) 및 고관절(각 -2.83% vs. -3.77%)에서 두 군 간에 유사하였다. 102 및 103 시험에서 골절은 이 약 투여군 중 27명(3.9%), 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마레이트 복합제 투여군

중 8명(2.3%), 아타자나비르+ 리토나비르+ 엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마레이트 복합제 투여군 중 19명(5.4%)에서 발생하였다. 이러한 결과는 이전에 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 테노포비르디소프록실푸마레이트+ 라미부딘+ 에파비렌즈를 144주 간 투여한 시험에서의 결과와 일치하였다.

단백뇨(모든 등급)는 이 약 투여 환자의 52%, 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트 복합제 투여군의 41%, 아타자나비르+ 리토나비르+ 엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마레이트 복합제 투여군의 42%에서 나타났다.

이 약의 주성분 중 하나인 코비시스타트는 신사구체 기능에 영향 없이 크레아티닌의 세뇨관 배설을 저해함으로써 혈청 크레아티닌을 증가시키고 크레아티닌 청소율 추정치를 감소시킨다. 시험 102와 103에서 혈청 크레아티닌의 상승 및 크레아티닌 청소율의 감소는 이 약의 치료 초기에 나타났다가 이후 안정화되었다.

144주차 혈청 크레아티닌 및 eGFR 수치의 평균 변화량 및 혈청 크레아티닌 증가(모든 등급 포함)가 나타난 환자의 비율은 표 4와 같다.

표 4. 144주차 혈청 크레아티닌 및 eGFR 수치의 평균 변화량 및 혈청 크레아티닌 증가(모든 등급 포함)가 나타난 환자의 비율

	이 약 (N=701)	에파비렌즈/ 엠트리시타빈/ 테노포비르디소프록실 푸마레이트 복합제 (N=352)	아타자나비르+ 리토나비르+ 엠트리시타빈/ 테노포비르디소프록실 푸마레이트 복합제 (N=355)
혈청 크레아티닌(mg/dL) ^a	0.14 (±0.14)	0.01 (±0.12)	0.09 (±0.15)
Cockcroft-Gault 공식에 따른 eGFR (mL/분) ^a	-14.0 (±16.6)	-1.9 (±17.9)	-9.8 (±19.4)
혈청 크레아티닌 증가(모든 등급)가 나타난 환자 비율(%)	12	2	6

a. 평균 변화량 ± 표준편차

엠트리시타빈 또는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트:

이 약을 투여할 때 나타난 실험실적 이상 외에, 이전의 다른 임상시험에서 엠트리시타빈 또는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트를 다른 항레트로바이러스제와 함께 복용한 환자에서 보고된 실험실적 이상은 다음과 같다: 3등급 또는 4등급의 ALT 이상 (남: 215 U/L 초과, 여: 170 U/L 초과), 알칼리인산분해효소 이상 (550 U/L 초과), 빌리루빈 이상 (2.5× ULN 초과), 혈청 포도당 이상 (40 mg/dL 미만 또는 250 mg/dL 초과), 당뇨 (3+ 이상), 중성구 이상 (750/mm³미만), 공복 시 콜레스테롤 이상 (240 mg/dL 초과), 공복 시 중성지방 이상 (750 mg/dL 초과)

혈청 지질:

이약에 대한 임상시험에서 임상시험 시작 당시 지질저하제를 복용 중이던 환자의 비율은 이 약 투여군, 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트 복합제 투여군, 아타자나비르+ 리토나비르+ 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트 복합제 투여군에서 각각 12%, 12%, 13%로 유사하였다. 144주 간 약물 투여 후 새로 지질저하제를 복용하게 된 환자는 이 약 투여군에서 11%, 에파비렌즈/엠트

리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트 복합제 투여군에서 13%, 아타자나비르+ 리토나비르+ 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트 복합제 투여군에서 12%였다.

기저치 대비 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방의 변화는 표 5와 같다.

표 5. 시험 102 및 103에서 각 약물 투여군에 보고된 지질 수치 및 기저치 대비 평균 변화량

	엘비테그라비르/ 코비시스타트/ 엠트리시타빈/ 테노포비르DF 복합제 (N=701)		에파비렌즈/ 엠트리시타빈/ 테노포비르DF 복합제 (N=352)		아타자나비르+ 리토나비르+ 엠트리시타빈/ 테노포비르DF 복합제 (N=355)	
	기저치	144주	기저치	144주	기저치	144주
	mg/dL	변화량 ^a	mg/dL	변화량 ^a	mg/dL	변화량 ^a
총 콜레스테롤 (공복)	166 [N=675]	+17 [N=535]	161 [N=343]	+22 [N=262]	168 [N=337]	+16 [N=243]
HDL-콜레스테롤 (공복)	43 [N=675]	+7 [N=535]	43 [N=343]	+9 [N=262]	42 [N=335]	+7 [N=242]
LDL-콜레스테롤 (공복)	100 [N=675]	+15 [N=535]	97 [N=343]	+19 [N=262]	101 [N=337]	+18 [N=242]
중성지방 (공복)	122 [N=675]	+12 [N=535]	121 [N=343]	+15 [N=262]	132 [N=337]	+22 [N=242]

a. 기저치 대비 변화량은 기저치와 144주 시점의 값이 모두 있는 환자를 대상으로 변화량을 평균한 값임.

12. 과량투여 시의 처치

이 약을 과량투여한 환자에 대한 데이터는 없다. 과량투여 발생 시 독성 증상과 관련하여 환자를 모니터링해야 한다. 이 약의 과량투여에 대한 처치는 활력징후 모니터링과 환자의 임상적 상태 관찰을 포함한 표준 보조 치료법으로 이루어진다.

엘비테그라비르 :

엘비테그라비르를 치료용량을 초과하여 사용한 경우에 대한 임상적 경험은 제한적이다. 한 시험에서 42명의 건강한 성인을 대상으로 치료용량인 1일 1회 150mg의 두 배가 되도록 엘비테그라비르를 증강시켜 (boosted) 투여했을 때 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 그 이상의 용량이 어떤 영향을 미치는지는 알려지지 않았습니다. 엘비테그라비르는 혈장단백에 매우 많이 결합하며 혈액투석이나 복막 투석으로 크게 제거되지 않을 것으로 보인다.

코비시스타트 :

치료용량을 상회하는 용량으로 코비시스타트를 사용한 임상적 경험은 제한적이다. 두 개의 임상시험에서 코비시스타트 400mg(이 약에 포함된 용량의 2.7배)을 60명의 건강한 성인에 투여했을 때 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 그 이상의 용량이 어떤 영향을 미치는지는 알려지지 않았습니다. 코비시스타트는 혈장단백에 매우 많이 결합하며 혈액투석이나 복막 투석으로 크게 제거되지 않을 것으로 보인다.

엠트리시타빈 :

치료 용량의 엠트리시타빈보다 고용량 복용에 대한 임상 경험은 제한적이다. 한 임상약리시험에서 엠트리시타빈 1200mg(이 약에 포함된 용량의 6배)을 11명의 환자에게 1회 투약 시 중증의 이상반응은 보고

되지 않았다. 그 이상의 용량이 어떤 영향을 미치는지는 알려지지 않았다.

엠트리시타빈 복용 후 1.5시간 내에 3시간 이상 혈액투석 시(혈류속도 400 mL/min, 투석액 유속 600 mL/min) 약 30%의 엠트리시타빈이 제거된다. 엠트리시타빈이 복막 투석에 의해 제거될 수 있는지는 알려지지 않았다.

테노포비르디소프록실푸마레이트 :

치료용량 300mg 이상의 고용량 복용에 대한 임상 경험은 제한적이다. 한 시험에서 600mg(이 약에 포함된 용량의 2배)의 테노포비르디소프록실푸마레이트를 28일 동안 8명의 환자에 경구투여 시 중증의 이상반응은 보고되지 않았다. 복용량을 늘린 것에 대한 영향은 알려지지 않았다.

테노포비르는 혈액 투석을 통해 효율적으로 제거된다(약 54%의 추출계수). 1회 300mg 테노포비르디소프록실푸마레이트 복용 후 4시간 동안 혈액 투석을 실시한 경우, 투여된 테노포비르 복용량의 약 10%가 제거되었다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 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(nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

[제조의뢰자] Gilead Sciences inc. (333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, 미국)

[제조사]

- Patheon, Inc. (Toronto Region Operations, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, 캐나다) 또는
- Gilead Sciences Ireland UC (IDA Business & Technology Park, Carrigtohill, County Cork, 아일랜드)

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

[판매자] (주)유한양행

[문안작성년월일] 2019. 07. 31

제품의 사용기한은 외부포장에 표기

KR-JUN19-USPI-JAN19-CCDSv15