

자에서의 이상반응은 성인에 대한 임상시험에서의 일관되게 나타났습니다. 골밀도 평균 증가율은 이 약 치료군이 위약 치료군에 비해 낮았습니다.

2) 시판 후 경험

이 약 시판 후 사용 중 다음과 같은 이상반응이 확인되었습니다. 시판 후 이상반응은 불명확한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 항상 신중히 있게 발생 여부를 예측하거나 약물 투여에 대한 인과 관계를 입증하는 것이 가능하지 않을 수 있습니다.

●면역계 장애: 알레르기 반응(혈관부종 포함)
 ●대사 및 영양 장애: 유산증, 저칼륨증, 저인산혈증
 ●호흡계, 흉부 및 종격 장애: 호흡곤란
 ●위장 장애: 헤림염, 이질라이에 증가, 복통
 ●간담낭 장애: 간지방증, 간염, 간 효소 증가(가장 일반적으로 AST 및 ALT 증가 GT)
 ●피부 및 피하 조직 장애: 발진
 ●근골격계 및 결합 조직 장애: 황문근 용해증, 골연화증(골통으로 나타나며, 골결을 유발할 수 있음), 근육 약화, 근결핍
 ●신장 및 비뇨기 장애: 급성 신부전, 신부전, 급성 세뇨관 괴사, 판코니 증후군, 근 위 세뇨관증, 간질성 신염(급성인 경우 포함), 신장성 요붕증, 신부전, 크레아티닌 증가, 단백뇨, 다뇨증
 ●일반 장애 및 투약 부위 병태: 무력증

상기 신체기관 하에 나열된 다음의 이상반응은 근위 신장 세뇨관증의 결과로 발생할 수 있습니다: 황문근 용해증, 골연화증, 저칼륨증, 근육 약화, 근결핍, 저인산혈증. ※ 국제 시판 후 조사 결과: 국내에서 재조사를 위하여 6년 동안 746명의 만성 B형 간염 대상자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.66%(87/746명, 2.25년)로 보고되었습니다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

SOC	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 3.62%(27/746명, 50건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.40%(3/746명, 4건)
흔하지 않거나 (0.1~1%미만)		
위장관 장애	소화불량 (0.13%(1/746명), 1건) 변비 (0.13%(1/746명), 1건) 위식도역류병 (0.13%(1/746명), 1건) 구토 (0.13%(1/746명), 1건) 복수 (0.13%(1/746명), 1건) 복부팽만 (0.13%(1/746명), 1건)	-
감염 및 침습	요로감염 (0.27%(2/746명), 2건) 위장염 (0.13%(1/746명), 1건) 대상포진 (0.13%(1/746명), 1건) 패렴 (0.13%(1/746명), 1건) 패혈쇼크 (0.13%(1/746명), 1건)	패렴 (0.13%(1/746명), 1건)
전신장애 및 투여부 위 상태	무력증 (0.13%(1/746명), 1건) 상태악화 (0.13%(1/746명), 1건)	-
조사	ALT 증가 (0.40%(3/746명), 3건) AST 증가 (0.40%(3/746명), 3건)	ALT 증가 (0.13%(1/746명), 1건) AST 증가 (0.13%(1/746명), 1건)
신생물 양성, 악성 및 상세불명 (낭종 및 용종 포함)	간세포암종 (0.94%(7/746명), 7건) 간이성뇌종양 (0.13%(1/746명), 1건)	-
근골격계 및 결합 조직 장애	골다공증 (0.27%(2/746명), 2건) 관절통 (0.13%(1/746명), 1건) 면근위염 (0.13%(1/746명), 1건) 척추통 (0.13%(1/746명), 1건)	골다공증 (0.13%(1/746명), 1건)
신경계 장애	감각지하 (0.13%(1/746명), 1건) 뇌경색 (0.13%(1/746명), 1건) 당뇨신경병증 (0.13%(1/746명), 1건) 대사성뇌병 (0.13%(1/746명), 1건) 경련 (0.13%(1/746명), 2건)	-
간담도 장애	담석증 (0.13%(1/746명), 1건) 간경변 (0.13%(1/746명), 1건) 알코올성장염 (0.13%(1/746명), 1건) 간성유화 (0.13%(1/746명), 1건)	-
손상, 중독 및 시술상 합병증	손결절 (0.13%(1/746명), 1건)	-
혈액 및 림프계 장애	발열성호중구감소증 (0.13%(1/746명), 1건) 백혈구감소증 (0.13%(1/746명), 1건)	-
혈관 장애	심부정맥혈전증 (0.13%(1/746명), 1건)	-
시각 장애	각막병성 (0.13%(1/746명), 1건)	-
면역계 장애	이식편대수주질환 (0.13%(1/746명), 1건)	-

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였습니다.

SOC	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 9.12%(68/746명, 146건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 2.01%(15/746명, 22건)
흔하지 않거나 (1~10%미만)		
신생물 양성, 악성 및 상세불명 (낭종 및 용종 포함)	간세포암종 (1.07%(8/746명), 8건)	-
흔하지 않거나 (0.1~1%미만)		
위장관 장애	소화불량 (0.94%(7/746명), 7건) 변비 (0.40%(3/746명), 3건) 위궤양 (0.40%(3/746명), 3건) 위염 (0.40%(3/746명), 3건) 위식도역류병 (0.40%(3/746명), 3건) 복부불편감 (0.27%(2/746명), 3건) 복수 (0.27%(2/746명), 2건) 만성위염 (0.27%(2/746명), 2건) 맹장염 (0.27%(2/746명), 2건) 흑색변 (0.27%(2/746명), 2건) 복부팽만 (0.13%(1/746명), 1건) 구강건조 (0.13%(1/746명), 1건) 구강건조 (0.13%(1/746명), 1건) 심이지장궤양 (0.13%(1/746명), 2건) 치질 (0.13%(1/746명), 1건) 장상피화생 (0.13%(1/746명), 1건) 문맥고혈당성위염 (0.13%(1/746명), 1건)	소화불량 (0.13%(1/746명), 1건) 위식도역류병 (0.13%(1/746명), 1건) 복부불편감 (0.13%(1/746명), 1건) 만성위염 (0.13%(1/746명), 1건) 맹장염 (0.13%(1/746명), 1건) 구강건조 (0.13%(1/746명), 1건)
감염 및 침습	상기도감염 (0.40%(3/746명), 3건) 요로감염 (0.40%(3/746명), 3건) 위장염 (0.13%(1/746명), 1건) 알레르박티감염 (0.13%(1/746명), 1건) 대상포진 (0.13%(1/746명), 1건) 국소감염 (0.13%(1/746명), 1건) 치주염 (0.13%(1/746명), 1건) 패렴 (0.13%(1/746명), 1건) 지아바스염 (0.13%(1/746명), 1건) 패혈쇼크 (0.13%(1/746명), 1건)	패렴 (0.13%(1/746명), 1건)
전신장애 및 투여부위 상태	가슴불편함 (0.13%(1/746명), 1건) 상태악화 (0.13%(1/746명), 1건) 이상하게느낌 (0.13%(1/746명), 1건) 다운느낌 (0.13%(1/746명), 1건) 육아종병소 (0.13%(1/746명), 1건)	이상하게느낌 (0.13%(1/746명), 1건) 다운느낌 (0.13%(1/746명), 1건)
조사	체중감소 (0.27%(2/746명), 2건) 알파태아단백증가 (0.13%(1/746명), 1건) 혈액콜레스테롤증가 (0.13%(1/746명), 1건) 소변량감소 (0.13%(1/746명), 1건) 혈액콜레스테롤증가 (0.13%(1/746명), 1건) 소변량감소 (0.13%(1/746명), 1건)	체중감소 (0.13%(1/746명), 1건) 소변량감소 (0.13%(1/746명), 1건)
신생물 양성, 악성 및 상세 불명 (낭종 및 용종 포함)	간이성뇌종양 (0.13%(1/746명), 1건) 간신생물 (0.13%(1/746명), 1건) 피부유두종 (0.13%(1/746명), 1건)	-
피부 및 피하조직 장애	탈모 (0.13%(1/746명), 1건) 다형성반 (0.13%(1/746명), 1건) 당양염 (0.13%(1/746명), 1건) 손발톱감염 (0.13%(1/746명), 1건) 두드러기 (0.13%(1/746명), 1건)	탈모 (0.13%(1/746명), 1건) 두드러기 (0.13%(1/746명), 1건)
신경계 장애	골다공증 (0.27%(2/746명), 2건) 관절통 (0.13%(1/746명), 1건) 근성유동 (0.13%(1/746명), 1건) 면근위염 (0.13%(1/746명), 1건) 척추관협착증 (0.13%(1/746명), 1건) 근육통 (0.13%(1/746명), 1건) 골관절염 (0.13%(1/746명), 1건) 팔다리통증 (0.13%(1/746명), 1건) 방사선수지 (0.13%(1/746명), 1건)	골다공증 (0.13%(1/746명), 1건)

신경계 장애	착란 (0.13%(1/746명), 1건) 경련 (0.13%(1/746명), 2건)	-
간담도 장애	담석증 (0.27%(2/746명), 2건) 담낭질환 (0.27%(2/746명), 2건) 간경변 (0.27%(2/746명), 2건) 담낭염 (0.13%(1/746명), 1건) 알코올성장염 (0.13%(1/746명), 1건) 간낭종 (0.13%(1/746명), 1건) 간질증 (0.13%(1/746명), 1건) 간성유화 (0.13%(1/746명), 1건)	담석증 (0.13%(1/746명), 1건) 담낭질환 (0.13%(1/746명), 1건)
손상, 중독 및 시술상 합병증	약물용량배정 (0.13%(1/746명), 1건) 이질염 (0.13%(1/746명), 1건) 손결절 (0.13%(1/746명), 1건) 상한골결절 (0.13%(1/746명), 1건) 인대염좌 (0.13%(1/746명), 1건)	-
정신 장애	수면장애 (0.13%(1/746명), 1건)	수면장애 (0.13%(1/746명), 1건)
신장 및 비뇨기 장애	방광기능이상 (0.13%(1/746명), 1건) 요로결석 (0.13%(1/746명), 1건) 도뇨관 (0.13%(1/746명), 1건) 신낭종 (0.13%(1/746명), 1건) 요관결석증 (0.13%(1/746명), 1건)	-
혈액 및 림프계 장애	빈혈 (0.13%(1/746명), 1건) 발열성호중구감소증 (0.13%(1/746명), 1건) 백혈구감소증 (0.13%(1/746명), 2건) 비장비대 (0.13%(1/746명), 1건) 혈소판감소증 (0.13%(1/746명), 1건)	혈소판감소증 (0.13%(1/746명), 1건)
대사 및 영양 장애	식욕감소 (0.27%(2/746명), 3건) 식사장애 (0.27%(2/746명), 2건)	식욕감소 (0.13%(1/746명), 2건)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	기침 (0.27%(2/746명), 2건) 비염 (0.13%(1/746명), 1건) 상기도기침증후군 (0.13%(1/746명), 1건)	-
혈관 장애	고혈압 (0.40%(3/746명), 3건) 심부정맥혈전증 (0.13%(1/746명), 1건)	-
시각 장애	결막출혈 (0.13%(1/746명), 1건) 각막변성 (0.13%(1/746명), 1건) 안구충동에 (0.13%(1/746명), 1건) 안구출혈 (0.13%(1/746명), 1건)	결막출혈 (0.13%(1/746명), 1건) 안구출혈 (0.13%(1/746명), 1건)
면역계 장애	이식편대수주질환 (0.13%(1/746명), 1건)	-
생식계 및 유방 장애	양성전립선비대증 (0.13%(1/746명), 1건)	-

5. 일반적 주의

1) 만성 B형 간염의 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우 다음과 같은 사항을 고려해야 합니다.
 가. 성인에서의 이 적응증은 뉴클레오사이드 치료 경험이 없는 환자와 라미부딘 내성 기록이 있으며 치료 경험이 있는 대상자로부터 얻은 안전성 및 유효성 자료를 바탕으로 합니다. 대상자는 대상성 간질환이 있는 HBeAg 양성 및 HBeAg 음성인 만성 B형 간염 성인환자였습니다.
 나. 이 약은 만성 B형 간염과 비대성성 간질환이 있는 제한된 수의 대상자에서 평가되었습니다.⁴ 이상반응 참조
 다. 임상시험에서 시험에 아데포비어 내성 관련 치환이 있는 대상자가 적어 효능에 대한 결론을 내릴 수는 없었습니다.
 2) 지방 재분포
 중심 비만증, 뒷목 지방 확장(버팔로 혹), 말초 소모증, 인면 소모증, 유방 확장 및 쿠싱양을 포함한 HIV 감염 환자의 체지방 재분포/축적이 항레트로바이러스 병용치료를 받는 환자에게서 관찰되었습니다. 이러한 현상의 기전 및 장기적 결과는 현재 알려지지 않았습니다. 인과 관계 또한 입증되지 않았습니다.
 3) 면역 재구성 증후군
 이 약을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에서 면역 재구성 증후군이 보고되었습니다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기 단계에서 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 간유성 기괴감염(조류형 결핵균 감염, 거대세포바이러스, 주 폐포자충 폐렴, 또는 결핵 등)에 대한 염증이 발생할 수 있으며, 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있습니다.
 또한 면역 재구성 진행되는 동안 자기면역질환(그레이브스병, 다발성근염, 길랭 바레증후군 등)이 보고되었습니다. 그러나, 발병 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있습니다.
 4) 초기 바이러스학적 부위
 HIV 감염 환자의 임상 시험에서 세 가지 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(NRTI)만 포함되어 있는 특정 요법이 일반적으로 두 가지 NRTI와 비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 또는 HIV-1 단백질 분해효소 억제제가 포함된 삼중 약물 요법보다 효과가 없다는 것이 증명되었습니다. 특히, 초기 바이러스학적 부위 및 높은 저항성 지환율이 보고되었습니다. 따라서 삼중 뉴클레오사이드 요법을 수행할 경우 주의해야 합니다. 삼중 뉴클레오사이드 요법을 사용하여 치료를 받는 환자는 주의 깊게 모니터링하여야 하며 치료 방법의 수정을 고려하여야 합니다.

6. 상호작용

이 약과 임상적으로 연관된 약물 상호작용
 1) 디다노신
 이 약과 디다노신의 병용투여시 주의해야 하며, 이러한 병용요법으로 치료받는 환자는 디다노신 관련 이상 반응을 면밀하게 모니터링해야 합니다. 디다노신 관련 이상반응이 발생한 환자는 디다노신 투약을 중단해야 합니다.
 이 약과 병용투여시 디다노신의 Cmax 및 AUC가 크게 증가했습니다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았습니다. 디다노신 농도가 증가되면 해장염 및 신경병증을 포함한 디다노신 관련 이상반응의 발생 확률이 높아집니다. 매일 디다노신 400mg과 함께 이 약을 복용할 환자에서 CD4+ 세포 수가 억제되는 것이 관찰되었습니다. 체중이 60kg를 초과하는 환자에 테노포비어 병용투여시 디다노신 용량은 1일 1회 250mg으로 줄여야 합니다. 체중이 60kg 미만인 환자에 이 약과 병용 시에는 디다노신 용량은 1일 1회 200mg으로 줄여야 합니다. 병용투여시 테노포비어 및 디다노신 작용효능은 공복 또는 가벼운 식사(400kcal, 지방 20% 미만)와 함께 복용할 수 있습니다.
 2) HIV-1 단백질분해효소 억제제
 이 약은 아타자나비어의 AUC 및 Cmin을 감소시킵니다. 이 약과 병용투여시 아타자나비어 300mg은 리토나비어 100mg과 함께 투여할 것을 권장합니다. 리토나비어 없이 아타자나비어를 이 약과 함께 투약하지 않습니다.
 로피나비어/리토나비어, 리토나비어와 병용한 아타자나비어는 테노포비어 농도를 높이는 것으로 나타났습니다. 테노포비어 디스프록실 푸마르산염은 P-당단백질(P-gp) 및 유방암내성단백질(BCRP) 수송체의 기질입니다. 테노포비어 디스프록실 푸마르산염이 이들 수송체의 억제제와 병용 투여되면 흡수가 증가하는 것이 관찰됩니다. 로피나비어/리토나비어, 리토나비어 중강 아타자나비어 또는 리토나비어 중강 다루나비어와 이 약의 병용투여시, 테노포비어 관련된 이상반응을 모니터링해야 합니다. 테노포비어 관련 이상반응이 발생한 환자는 이 약의 투약을 중단해야 합니다.
 3) CYP2C8 억제제
 테노포비어 디스프록실 푸마르산염과 레디파시비르/소포스부비르의 병용은 테노포비어의 노출을 증가시키는 것으로 나타났습니다.
 HIV-1 단백질분해효소 억제제/리토나비어 또는 HIV-1 단백질분해효소 억제제/코비시스타트 복합제 없이 이 약을 레디파시비르/소포스부비르와 병용 투여 받는 환자에 대하여 테노포비어 디스프록실 푸마르산염과 연관된 이상반응을 모니터링 하도록 합니다.
 HIV-1 단백질분해효소 억제제/리토나비어 또는 HIV-1 단백질분해효소 억제제/코비시스타트 복합제와 함께 이 약을 레디파시비르/소포스부비르와 병용 투여 받는 경우에 있어서의 상승된 테노포비어의 농도는 안전성은 확인되지 않았으므로, 이들 환자에 대해서는 대체할 수 있는 HCV 치료제 또는 항레트로바이러스 치료를 고려하도록 합니다. 병용 투여가 필요한 경우에는 테노포비어 디스프록실 푸마르산염과 관련된 이상반응을 모니터링 하도록 합니다.
 4) 신장 기능에 영향을 주는 약물
 테노포비어는 원치적으로 신장에서 배설되기 때문에 신장기능을 감소시키거나 농동체 세뇨관 병변에 대해 경고하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 테노포비어의 혈청 농도를 증가시키거나 신장에서 제거되는 다른 약물의 농도를 높일 수 있습니다. 반드시 이에 한경되지는 않지만 몇 가지 예로는 시도포비어, 아시클로비어, 간시클로비어, 발리사이클로비어, 발리사클로비어, 아이노글리코사이드(예: 겐타마이신) 및 고혈압 또는 만성적인 NSAID (3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 신장에 발생 또는 악화 참조) 등이 있습니다.
 만성 B형 간염 치료 시 이 약을 아데포비어 디피복실과 병용 투여해서는 안됩니다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임신
 임신 여성에 대한 충분하고 잘 통제된 조사는 없습니다. 동물 생식 능력 시험을 통해 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니기 때문에 이 약은 임신 중에 특히 필요한 경우에만 사용해야 합니다.
 동물 데이터: 생식 시험은 제표면적 비교를 기초로 사람에게 복용량의 최대 14배에서 19배까지의 복용량으로 랫드 및 토끼에게 실시했으며, 테노포비어로 인한 생식 능력 장애나 태아 손상에 대한 증거는 나타나지 않았습니다.
 2) 수유부
 HIV-1 감염된 산모는 유아에게 HIV-1 감염될 위험을 방지하기 위해 모유를 수유하지 않을 것을 권장합니다. 산후 1주일 된 5명의 HIV-1 감염 산모로부터 얻은 유방 샘플에서 테노포비어가 사람의 유즙으로 분비 되는 것이 관찰되었습니다. 이러한 노출이 모유 수유를 받는 유아에게 미치는 영향은 알려지지 않았습니다. 수유중인 유아에게 HIV-1 전이 및 중증의 이상반응이 생길 수 있으므로 이 약을 투약 받고 있는 산모는 수유하지 않도록 지도해야 합니다.

8. 소아에 대한 투여

12세 미만 또는 35kg 미만의 만성 B형 간염 소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 입증되지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상 시험에서는 젊은 대상자와 다르게 반응하는지 판단할 수 있을 만큼 충분한 수의 65세 이상 대상자를 조사하지 못했습니다. 일반적으로 노인 환자에 대한 복용량 선택은 주의해야 하며 간, 신장 및 심장 기능 저하, 동반질환 또는 기타 약물 치료의 빈도가 더 많아진다는 것을 유념해야 합니다.

10. 신장장애환자에 대한 투여

크레아티닌 경소를 측정자가 50ml/min 미만이거나 투석이 필요할 말기 신질환 환자의 경우 이 약의 복용 간격을 조정하는 것이 권장됩니다(‘용량 용량’ 참조).

11. 과량투여시의 대처

치료 용량 300mg보다 고용량 복용에 대한 임상 경험은 제한적입니다. 시험 901에서, 테노포비어 디스프록실 푸마르산염 600mg을 28일 동안 8명의 환자에게 경구 투여했을 때 중증의 이상반응은 보고되지 않았습니다. 복용량을 늘린 것에 대한 영향은 알려지지 않았습니다.
 과량투여 발생시 독성 증상과 관련하여 환자를 모니터링해야 하고 필요한 경우 표준 보조 치료법을 실시합니다.
 테노포비어는 혈액 투석을 통해 효율적으로 제거됩니다(약 54%의 추출 계수). 이 약 300 mg 복용 후 4시간 동안 혈액 투석을 통해 투여된 테노포비어 복용량의 약 10%가 제거되었습니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 실온(1 - 30 °C)에 보관합니다.
- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 의약품 용액 용기에 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관합니다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관
 【유효기간】 30개월
 【제조원주소】 경기도 안산시 단원구 원서로 7

- ※ 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
- ※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어와야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
- ※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 식품의약품안전처 온라인약도서관(<http://drug.mfds.go.kr>)을 참조하십시오.
- ※ 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사, 약사와 상담 후 사용하십시오.
- ※ 사용(유용)기한이 경과되었거나 변질·변해 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환해 드립니다. 본 제품은 소비자기해소비규정(재정규제부고시)에 의거 정당한 소비자 피해에 대하여 보상해 드립니다.
- ※ 본사는 고객 상담 전용 수신자부담 전화(080-200-0101)를 운영하고 있습니다.
- ※ 의사, 약사는 의약품 중의 투여 사용 중 이상사례나 약물이상반응이라고 판단되는 경우 이를 의약품 안전성 정보 보고 절차에 따라 전화, 팩스, 전자문서 또는 인터넷을 통해 의약품 안전성 정보 제공 또는 제조업체에게 보고하여 주시기 바랍니다.
- ※ 첨부문서의 개정일자 이후 변경된 최신의 의약품안전성 정보는 식품계약회 홈페이지(www.shinpoong.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

5150
 설명서 작성년월일 20180901

