전문의약품

HIV-1 감염, 만성B형간염 치료제

리버포드정

(테노포비르디소프록실푸마르산염)

【원료약품 및 그 분량】 1정중

유효성분 : 테노포비르디소프록실푸마르산염(별규) … 300mg(테노포비르디소프록실로서 245mg)

첨가제(타르색소) : 청색2호 알루미늄레이크, 황색5호 알루미늄레이크

첨가제(동물유래) : 유당수화물(소의 우유)

기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이Ⅱ 파란색 32K605003, 전호화전분, 크로스카르멜로오스나트륨, 푸마르산스테아릴나트륨

【성상】 연한 청색의 아몬드 모양의 필름코팅정

【효능 · 효과】

1. HIV-1 감염

성인 및 12세 이상의 소아에서 HIV-1감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스제제와 병용투여한다.
이 약은 테노포비르디소프록실푸마르산염 함유 복합제제와 함께 복용하지 않는다.

2. 만성B형간염

성인 및 12세 이상 소아의 만성B형간염을 치료한다.
(만성B형간염 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우, 사용상의 주의사항 중 일반적 주의를 고려할 것)

【용법 · 용량】

1. 성인 및 12세 이상의 소아(35kg 이상)

HIV-1 또는 만성B형간염 치료를 위해 1일 1회 1정(300mg) 복용한다. 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.
만성B형간염의 치료에서의 최적의 치료기간은 알려지지 않았다.
35kg 미만의 소아 만성B형간염 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

2. 신장애 환자

이 약을 중등도-중증의 신장애 환자에게 투약할 경우 약물 노출이 유의하게 증가했다.
따라서 기저 크레아티닌 청소율이 (50mL/min인 환자의 경우 표1을 참고하여 이 약의 복용 간격을 조절해야 한다.
이러한 복용 간격 조절 지침은 혈액 투석이 필요한 말기 신장병 환자를 포함하여 여러 가지 수준의 신장애가 있고 HIV나 HBV에 감염되지 않은 환자의 1회 복용량 약동학 데이터의 모델을 기반으로 한다. 이러한 복용 간격 조절 지침의 안전성 및 유효성은 중등도 또는 중증의 신장애 환자에 대해 임상적으로 평가되지 않았기 때문에 이러한 환자의 경우 신장기능 및 치료에 대한 임상적 반응을 면밀히 모니터해야 한다(경고3참조).
경증 신장애 환자의 경우 복용 간격을 조절할 필요가 없고(크레아티닌 청소율 50-80mL/min) 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산을 정기적으로 모니터링한다(경고3참조).

표 1 크레아티닌 청소율에 따른 복용 간격 조절

	크레아티닌 청소율(mL/min)[a]			혈액 투석 환자
	≥50	30-49	10-29	
권장되는 300mg 복용 간격	24시간마다	48시간마다	72-96시간마다	7일마다 또는 총 투석 약 12시간 후[b]

a. 아상(제지방) 체중을 이용하여 계산한다.
b. 일반적으로 1주일에 약 4시간 동안의 3회 혈액 투석으로 가정하여 일주일에 한 번 투여한다. 이 약은 투석이 끝난 후 투약해야 한다.

테노포비르의 약동학은 크레아티닌 청소율이 10mL/min 미만으로 혈액투석을 하지 않는 환자에서 평가된 바가 없으므로 이 환자에 대한 투여지침은 없다.
신장애가 있는 소아 환자에 대한 용량 권장을 위한 데이터는 없다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증
이 약의 구성성분인 테노포비르를 포함한 뉴클레오사이드 유사체를 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용요법으로 사용한 경우에 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 이들 사례 대부분은 여성에게서 나타났다. 비만 및 장기간의 뉴클레오사이드 노출이 위험요소일 수 있다. 간질환에 대해 알려진 위험요소가 있는 환자에게 뉴클레오사이드 유사체를 투여할 경우 각별히 주의해야 하며, 알려진 위험요소가 없었던 환자에서도 사례가 보고된 적이 있다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(눈에 띄는 아미노기전이효소의 상승)이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
2) 치료 중단 후 간염 악화
이 약을 포함한 항HBV 치료의 중단은 간염의 중증 급성 악화와 관련이 있을 수 있다. 이 약의 투약을 중단한 HBV 감염 환자는 수개월 이상 임상적 또는 실험실적 추적검사를 통해 면밀히 모니터되어야 한다. 적합할 경우 B형 간염치료를 다시 시작할 수 있다.
3) 신장애 발생 또는 악화
테노포비르는 원칙적으로 신장에서 배설된다. 이 약을 복용한 환자에서 급성 신부전증 및 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장계가 보고되었다.
치료를 시작하기 전 및 이약의 치료를 받는 동안 임상적으로 적절하게 모든 환자의 크레아티닌 청소율을 계산하는 것이 권장된다. 과거 아데포비어 제제를 복용하던 중 신장애를 겪었던 환자를 비롯한 신장애의 위험이 있는 환자의 경우에는 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산을 정기적으로 모니터링해야 한다.
크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 모든 환자에서는 테노포비르의 복용 간격을 조절하고 신장 기능을 정기적으로 모니터링하는 것이 좋다. 이 복용 지침을 사용하여 투약한 신장애 환자에 대한 안전성 및 유효성에 대한 데이터가 없으므로, 신장 독성의 잠재적 위험 대비 이 약 치료의 잠재적 이득을 평가해야 한다.
신독성이 있는 약물을 함께 투여하거나 최근에 투여한 경우에는 이 약을 투여하지 않는다.
4) 다른 약과의 병용투여
이 약은 테노포비르디소프록실푸마르산염이 포함된 복합제(테노포비르/엠트리시타빈의 복합제 또는 테노포비르/엠트리시타빈/에파비렌즈의 복합제 또는 테노포비르/엠트리시타빈/엘비테그라비르/코비시스타트) 또는 아데포비아와 병용투여하지 않는다.
5) HIV-1과 HBV에 동시에 감염된 환자
HIV-1 내성 발생의 위험 때문에 이 약은 HIV-1와 HBV에 동시 감염된 환자에게 적절한 항레트로바이러스 병용요법의 일환으로만 사용해야 한다.
이 약의 치료를 시작하기 전 모든 HBV감염환자에게 HIV-1 항체 검사를 권해야 한다. 또한 모든 HIV-1감염환자가 이약의 치료를 시작하기 전에 만성B형간염 검사를 받는 것이 권장된다.
6) 골밀도 감소
골절의 병력을 가지고 있거나 골감소증의 위험이 있는 환자에서는 골밀도(BMD) 모니터링을 실시해야 한다. 비록 칼슘 및 비타민 D 보조제의 효과는 연구되지 않았지만 이러한 보조제는 모든 환자에게 도움이 될 수 있다. 골 이상이 의심되는 경우 진찰을 받아야 한다.
시험 903 에서 144주간 테노포비르 치료를 받은 HIV 감염 환자에게서 초기보다 BMD가 감소되는 현상이 요추 및 관골에서 나타났다. 144주차 환자의 요추 BMD 평균감소율은 '스타부딘+라미부딘+에파비렌즈-1.0%±4.6) 투여군'보다 '테노포비르+라미부딘+에파비렌즈-2.2%±3.9) 투여군'이 더 컸다. 관골에서 BMD의 변화는 두 치료 그룹에서 비슷하게 나타났다(테노포비르 그룹에서 -2.8%±3.5 vs. '스타부딘 그룹에서 -2.4%±4.5). 두 그룹에서 BMD 감소는 대부분 초기 24-48주 사이에 일어났으며 이러한 감소는 144주까지 유지되었다. 척추에서 BMD가 5% 이상 감소한 환자 또는 관골에서 BMD가 7% 이상 감소한 환자는 테노포비르 그룹에서 28%, 스타부딘 그룹에서 21%였다. 임상적으로 관련된 골절(손가락 및 발가락 제외)이 테노포비르 그룹에서는 4명, 스타부딘 그룹에서는 6명에서 보고되었다. 또한 스타부딘 그룹에 비해 테노포비르 그룹에서, 빠른 골 교체를 암시하는 골 대사의 생화학 표지(혈청 골 특이성 알칼리 포스파타아제(bone specific alkaline phosphatase), 혈청 오스테오칼신, 혈청 C-텔로펩타이드 및 요중 N-텔로펩타이드)가 유의하게 증가했다. 혈청 부갑상선 호르몬 농도 및 1,25 비타민 D 농도 역시 테노포비르 그룹에서 더 높았다. 골 특이성 알칼리 포스파타아제를 제외하고 이러한 변화는 정상 범위 안에 들었다.
테노포비르의 사용과 관련하여, 골절을 유발할 수 있고 근위 신장 세뇨관증과 관련된 골연화증 사례가 보고되었다.
12세 이상 18세 미만의 소아 HIV 환자에 대한 임상시험(시험 321, N=87)에서, 48주 후 BMD 증가율은 위약 치료 그룹에 비해 테노포비르 치료 그룹이 낮았다. 48주 후 척추 BMD가 유의한(4% 초과) 감소를 보인 환자는 테노포비르 치료 그룹에서 6명, 위약 치료 그룹에서 1명이었다. 96주 간 테노포비르 치료를 받은 28명의 환자에서 BMD Z-score의 기저치 대비 변화량은 척추 -0.341, 전신 -0.458이었다. 뼈의 성장(신장)에는 영향이 없는 것으로 나타났다. 골 교체에 대한 표지는 성인에서와 마찬가지로 테노포비르 치료를 받은 소아 환자에서 증가하는 것으로 나타났다.
12세 이상 18세 미만 소아 HBV 환자에 대한 임상시험(시험 115, N=106)에서 72주 간의 테노포비르 및 위약 치료 후 두 군 모두 청소년기에 예상되는 대로 척추 BMD는 증가하였다. 72주 후 척추 및 전신 BMD의 기저치 대비 증가율은 테노포비르 치료 환자(각 +5% 및 +3%)가 위약 치료 환자(각 +8% 및 +5%)에 비해 낮았다. 72주 후 척추 BMD가 유의한(4% 초과) 감소를 보인 환자는 테노포비르 그룹에서 3명, 위약 그룹에서 2명이었다. 기저치 평균 BMD Z-score는 테노포비르 배정 환자의 경우 척추 -0.43, 전신 -0.20, 위약 배정 환자의 경우 척추 -0.28, 전신 -0.26이었고, 72주 간 치료 후 BMD Z-score의 평균 변화량은 테노포비르 치료 환자의 경우 척추 -0.05, 전신 -0.15, 위약 치료 환자의 경우 척추 +0.07, 전신 +0.06이었다. HIV 감염 소아에서 나타난 것과 같이 뼈의 성장(신장)은 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.
테노포비르와 연관된 BMD 및 생화학적 표지의 변화가 장기적인 골 건강 및 향후 골절 위험에 미치는 영향은 알려지지 않았다.
7) 지방 재분포
중심 비만증, 뒷목 지방 확장(버팔로 혹), 말초 소모증, 안면 소모증, 유방 확장 및 쿠싱양을 포함한 HIV 감염 환자의 체지방 재분포/축적이 항레트로바이러스 병용치료를 받는 환자에게서 관찰되었다. 이러한 현상의 기전 및 장기적 결과는 현재 알려지지 않았다. 인과 관계 또한 입증되지 않았다.
8) 면역 재구성 증후군
이 약을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에게서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기 단계에서 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 잔류성 기회감염(조루증 결핵균 감염, 거대세포바이러스, 주폐포자충 폐렴, 또는 결핵 등)에 대한 염증으로 발전할 수 있으며, 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있다.
또한 면역 재구성이 진행되는 동안 자가면역질환(그레이브스병, 다발성근염, 길랑바레증후군 등)이 보고되었다. 그러나, 발병 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있다.
9) 초기 바이러스학적 부전
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 증명되었다. 특히, 초기 바이러스학적 부전 및 높은 저항성 치환율이 보고되었다. 따라서 삼중 뉴클레오사이드 요법을 수행할 경우 주의해야 한다. 삼중 뉴클레오사이드 요법을 사용하여 치료를 받는 환자는 주의 깊게 모니터해야야 하며 치료 방법의 수정을 고려해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약에 함유된 다른 성분에 과민증이 있는 환자
2) 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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 임상 시험에서의 이상반응
임상 시험은 광범위하고 다양한 조건에서 시행되므로, 약물의 임상 시험에서 관찰되는 이상반응 비율을 다른 약물의 임상 시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율에 반영되지 않을 수도 있다.
성인 HIV-1 감염 환자에 대한 임상 시험
12,000명 이상의 환자가 테노포비르 단독 또는 기타 항레트로바이러스 의약품과 병용하여 임상시험과 확대임상시험(expanded access studies)에서 최소 28일부터 215주까지 치료를 받았다. 총 1,544명의 환자가 임상 시험에서 1일 1회 테노포비르 300mg을 투약 받았으며 11,000명 이상의 환자가 확대임상시험에서 이 약을 투약 받았다.
세 가지 대규모 대조 임상 시험에서 발진, 설사, 두통, 통증, 우울증, 무력증 및 구역질이 가장 흔한 이상반응(발병률 10% 이상, 등급 2-4)으로 확인되었다.
가. 치료 경험이 없는 HIV 감염 환자
시험 903 - 치료 관련 이상반응 : 144주 동안 테노포비르(N=299) 또는 스타부딘(N=301)을 라미부딘 및 에파비렌즈와 병용하여 치료받은 600명의 치료 경험이 없는 환자에게서 나타난 가장 흔한 이상반응은 경증-중등도의 위장관계 이상반응이었다.

표 2 시험903(0-144주)에서 5% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응a(등급 2-4)

	테노포비르+라미부딘+에파비렌즈	스타부딘+라미부딘+에파비렌즈		테노포비르+라미부딘+에파비렌즈	스타부딘+라미부딘+에파비렌즈
	N=299	N=301		N=299	N=301
전신					
두통	14%	17%	복통	7%	12%
통증	13%	12%	요통	9%	8%
발열	8%	7%	무력증	6%	7%
소화계			신경계		
설사	11%	13%	우울증	11%	10%
구역질	8%	9%	불면증	5%	8%
소화불량	4%	5%	현기증	3%	6%
구토	5%	9%	말초신경병증[c]	1%	5%
대사 장애			불안증	6%	6%
지방이영양증[b]	1%	8%	호흡계		
근골격			폐렴	5%	5%
관절통	5%	7%	피부 및 사지		
근육통	3%	5%	발진반응[d]	18%	12%

a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 한다.
b. 지방이영양증은 프로테골에서 정의된 증후군이 아니라 시험자가 기술한 다양한 이상반응을 의미한다.
c. 말초 신경병증은 말초 신경염 및 신경병증을 포함한다.
d. 발진 반응에는 발진, 가려움증, 반구진발진, 두드러기, 수포성 발진 및 농포성발진 등이 있다.
시험 934 - 치료와 관련된 이상반응 : 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 511명의 환자가 에파비렌즈와 테노포비르 + 엠트리시타빈의 병용요법(N=257) 또는 에파비렌즈와 지도부딘/라미부딘 복합제의 병용요법(N=254)으로 치료받았다. 이 시험에서 관찰된 이상반응은 치료 경험이 있거나 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 이전 시험과 일반적으로 일치했다(표 3).

표 3 시험 934(0-144주)에서 5% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응a (등급 2-4)

	테노포비르+엠트리시타빈+에파비렌즈[b]	지도부딘/라미부딘+에파비렌즈		테노포비르+엠트리시타빈+에파비렌즈[b]	지도부딘/라미부딘+에파비렌즈
	N=257	N=254		N=257	N=254
위장 장애			신경계 장애		
설사	9%	5%	두통	6%	5%
구역질	9%	7%	어지러움	8%	7%
구토	2%	5%			
일반 장애 및 투약 부위 병태			정신 장애		
피로	9%	8%	우울증	9%	7%
감염 및 전염			불면증	5%	7%
부비동염	8%	4%			
상기도 감염	8%	5%	피부 및 피하 조직 장애		
코인두염	5%	3%	발진반응	7%	9%

a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 한다.
b. 96주-144주의 시험에서 환자는 에파비렌즈 + 테노포비르 + 엠트리시타빈 대신 에파비렌즈 + 테노포비르/엠트리시타빈 복합제를 투여받았다.
c. 발진 반응에는 발진, 비탈성 발진, 전신성 발진, 반점성 발진, 반구진성 발진, 소양증 발진 및 수포성 발진이 포함된다.
나. 치료 경험이 있는 HIV 감염 환자
치료와 관련된 이상반응 : 치료 경험 있는 환자에게서 나타난 이상반응은 구역, 구토 및 복부팽만과 같은 경증-중등도의 위장 이상반응 등 치료 경험이 없는 환자에서 나타난 이상반응과 일반적으로 일치했다. 1% 미만의 환자가 위장관계 이상반응으로 임상 시험을 중단했다. (시험 907).
시험 907의 처음 48주 동안에 발생한 중등도부터 중증의 치료와 관련된 이상반응에 대한 요약 내용은 표 4에 나와 있다.

표 4 시험 907(0-48주)에서 3% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응a(등급 2-4)

	테노포비르 (N=368) (0-24주)	위약 (N=182) (0-24주)	테노포비르 (N=368) (0-48주)	테노포비르(위약에서 테노포비르로 교체(N=170) (24-48주)
전신				
무력증	7%	6%	11%	1%
통증	7%	7%	12%	4%
두통	5%	5%	8%	2%
복통	4%	3%	7%	6%
요통	3%	3%	4%	2%
흉통	3%	1%	3%	2%
발열	2%	2%	4%	2%
소화계				
설사	11%	10%	16%	11%
구역	8%	5%	11%	7%
구토	4%	1%	7%	5%
식욕부진	3%	2%	4%	1%
소화불량	3%	2%	4%	2%
복부팽만	3%	1%	4%	1%
호흡계				
폐렴	2%	0%	3%	2%
신경계				
우울증	4%	3%	8%	4%
불면증	3%	2%	4%	4%
말초신경병증[b]	3%	3%	5%	2%
어지러움	1%	3%	3%	1%
피부 및 사지				
발진반응[c]	5%	4%	7%	1%
발한	3%	2%	3%	1%
근골격				
근육통	3%	3%	4%	1%
신진 대사				
체중 감소	2%	1%	4%	2%

a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 한다.
b. 말초 신경병증은 말초 신경염 및 신경병증을 포함한다.
c. 발진 반응에는 발진, 가려움증, 반구진발진, 두드러기, 수포성발진 및 농포성발진 등이 있다.
12세 이상 소아 HIV-1 감염 환자에 대한 임상시험
87명의 HIV-1 감염 소아 환자에 대해 다른 항레트로바이러스제와 병용하여 48주간 테노포비르(N=45) 또는 위약(N=42) 치료를 진행한 무작위 배정 임상시험(시험 321) 결과를 근거로 이상반응 평가가 이루어졌다.
테노포비르 치료를 받은 소아 환자에서의 이상반응은 성인에 대한 임상시험에서와 일관되게 나타났다.
12세 이상 소아 환자에서 뼈에 대한 영향은 성인에 대한 임상시험에서와 일관되게 나타났다.
성인 만성B형간염 환자에 대한 임상시험
가. 만성 B형 간염 및 대상성 간 질환을 앓고 있는 성인 환자에 대한 임상 시험
치료와 관련된 이상반응: 만성B형간염 환자에 대한 대조 임상시험(0102 및 0103)에서 48주간의 이중 맹검 기간 동안 이약 치료를 받은 대상자가 더 많이 구역을 경험했다(이 약 9% vs 아데포비어 디피복실 제제 2%). 이 약으로 치료를 받은 환자 중 5% 이상이 보고한 기타 치료 관련 이상반응으로는 복통, 설사, 두통, 현기증, 피로, 코인두염, 요통, 피부 발진이 포함된다.
이 시험에서 최대 240주 동안 이 약으로 지속적인 치료를 받은 환자에게서 내약성 프로파일(이상반응의 특성 또는 심각도)에서의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
나. 만성 B형 간염 및 비대상성 간 질환을 앓고 있는 성인 대상자에 대한 임상 시험
소규모의 무작위 이중 맹검, 활성 대조 시험(0108)에서 CHB와 비대상성 간 질환을 앓고 있는 환자를 최대 48주 동안 이 약 또는 기타 항바이러스 약물로 치료했다. 이 약 치료를 받은 45명의 환자가 가장 자주 보고했던 치료 관련 이상반응은 복통(22%), 오심(20%), 불면증(18%), 가려움증(16%), 구토(13%), 현기증(13%), 발열(11%)이었다. 45명 환자 중 2명(4%)은 48주간의 시험 기간 중 간 질환이 진행됨에 따라 사망했다. 45명의 환자 중 3명(7%)은 이상반응으로 인해 치료를 중단했다. 45명의 환자 중 4명(9%)은 혈청 크레아티닌 0.5 mg/dL 증가되었다(또한 1명은 48주 동안 혈청 인산이 2mg/dL 미만으로 되었다). 이러한 환자 중 3명(초기에 Child-Pugh 지수가 10 이상이고, MELD 지수가 14이상이었음)은 신장 손상이 악화되었다. 이 약과 비대상성 간 질환이 모두 신장 기능에 영향을 줄 수 있으므로, 이 모집단에서 이 약이 신장 손상에 미치는 영향이 어느 정도인지 알아내기는 어렵다.
45명의 대상자 중 한 명은 48주의 시험기간 중 치료 시 간염 발작을 겪었다.
12세 이상 소아 만성B형간염 환자에 대한 임상시험
106명의 만성B형간염 소아(12세 이상 18세 미만) 환자를 대상으로 72주간 테노포비르(N=52) 또는 위약(N=54) 치료를 진행한 무작위배정 임상시험(시험 GS-US-174-0115)에서 이상반응 평가가 이루어졌다. 테노포비르 치료를 받은 소아 환자에서의 이상반응은 성인에 대한 임상시험에서와 일관되게 나타났다.
골밀도 평균 증가율은 테노포비르 치료군이 위약 치료군에 비해 낮았다.
2) 시판 후 조사
테노포비르가 승인된 후 사용하는 동안 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 시판 후 이상반응은 불명확한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 항상 확실하게 발생율을 예측하거나 약물 투여에 대한 인과 관계를 입증하지 않는다.

- 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 증가
  (가장 일반적으로 AST 및 ALT 감마 GT)
- 피부 및 피하 조직 장애
  발진
- 근골격계 및 결합 조직 장애
  횡문근 융해증, 골연화증(골통으로 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 이상반응에서 횡문근 융해증, 골연화증, 저칼륨증, 근육 약화, 근질환, 저인산혈증은 근위 신장 세뇨관증의 결과로 발생할 수 있다.
※ 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 746명의 만성 B형 간염 대상자를 대상으로 실시한 시판후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.66%(87/746명, 225건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	SOC	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 3.62%(27/746명, 50건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.40%(3/746명, 4건)
흔하지 않게 (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), 폐렴(0.13%(1/746명), 1건), 패혈소크(0.13%(1/746명), 1건)	폐렴(0.13%(1/746명), 1건)
	전신장애 및 투여부위 상태	무력증(0.13%(1/746명), 1건), 상태악화(0.13%(1/746명), 1건)	-
	조사	ALT증가(0.40%(3/746명), 3건), AST증가(0.40%(3/746명), 3건)	ALT증가(0.13%(1/746명), 1건), AST증가(0.13%(1/746명), 1건)
	신생물 양성, 악성 및 상세 불명(낭종 및 용종 포함)	간세포암종(0.94%(7/746명), 7건), 전이성뇌종양(0.13%(1/746명), 1건)	-
	근골격계 및 결합 조직 장애	골다공증(0.27%(2/746명), 2건), 관절통(0.13%(1/746명), 1건), 염구리통증(0.13%(1/746명), 1건), 척추통(0.13%(1/746명), 1건)	골다공증(0.13%(1/746명), 1건)

5. 일반적 주의

만성 B형 간염의 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우 다음과 같은 사항을 고려해야 한다.
1) 성인 만성B형간염 적응증은 뉴클레오사이드 치료 경험이 없는 환자와 라미부딘 치료경험이 있는 환자로부터 얻은 데이터를 바탕으로 한다. 대상환자는 대상성 간질환을 앓고 있는 HBeAg+ 및 HBeAg-인 만성B형간염 성인환자였다.
2) 이 약은 만성B형 간염과 비대상성 간질환을 앓고 있는 제한된 수의 환자에서 평가되었다.
3) 시험 개시 시 아데포비어 관련 치환이 된 환자의 수가 적어 해당 환자에 있어서 만성 B형 간염 치료에 대한 결론을 내릴 수는 없었다.

6. 상호작용(테노포비르와 임상적으로 관련된 약물 상호작용)

1) 디디노신
테노포비르와 디디노신의 병용투여시 주의해야 하며, 이러한 병용요법으로 치료받는 환자는 디디노신 관련 이상반응을 면밀하게 모니터해야 한다. 디디노신 관련 이상반응이 발생한 환자는 디디노신 투약을 중단해야 한다.
테노포비르와 병용투여시 디디노신의 Cmax 및 AUC가 크게 증가했다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 디디노신 농도가 증가되면 췌장염 및 신경병증을 포함한 디디노신 관련 이상반응의 발생 확률이 높아진다. 매일 디디노신 400mg과 함께 테노포비르디소프록실푸마르산염(테노포비르 DF)을 복용한 환자에게서 CD4+ 세포 수가 억제되는 것이 관찰되었다.
체중이 60kg를 초과하는 환자에 테노포비르와 병용투여시 디디노신 용량은 1일 1회 250mg으로 줄여야 한다. 체중이 60kg 미만인 환자에 이 약과 병용 시에는 디디노신 용량을 1일 1회 200mg으로 줄여야 한다. 병용투여시 테노포비르 및 디디노신 장용코팅정은 공복 또는 가벼운 식사(400kcal, 지방 20% 미만)와 함께 복용할 수 있다.
2) 아타자나비어
아타자나비어는 테노포비르 농도를 높이는 것으로 나타났다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 아타자나비어와 이 약의 병용투여시, 테노포비르 관련된 이상반응을 모니터해야 한다. 테노포비르 관련 이상반응이 발생한 환자는 테노포비르 투약을 중단해야 한다.
이 약은 아타자나비어의 AUC 및 Cmin을 감소시킨다. 테노포비르와 병용투여시 아타자나비어 300mg은 리토나비어 100mg과 함께 투여할 것을 권장한다. 리토나비어 없이 아타자나비어를 테노포비르와 함께 투약하지 않는다.
3) 로피나비어/리토나비어
로피나비어/리토나비어는 테노포비르 농도를 높이는 것으로 나타났다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 로피나비어/리토나비어와 이 약의 병용투여시, 테노포비르 관련된 이상반응을 모니터해야 한다. 테노포비르 관련 이상반응이 발생한 환자는 테노포비르 투약을 중단해야 한다.
4) 신장 기능에 영향을 주는 약물
테노포비르는 원칙적으로 신장에서 배설되기 때문에 신장기능을 감소시키거나 능동적 세뇨관 분비에 대해 경쟁하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 테노포비르의 혈청 농도를 증가시키거나 신장에서 제거또는 다른 약물의 농도를 높일 수 있다. 반드시 이에 한정되지는 않지만 몇 가지 예로는 시도포비어, 아시클로비어, 간시크로비어, 발라시클로비어 및 발간시클로비어 등이 있다. 신기능을 악화시키는 약물도 테노포비르의 혈청 농도를 높일 수 있다.

흔하지 않게 (0.1 ~ 1% 미만)	신경계 장애	감각저하(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), 알코올성간염(0.13%(1/746명), 1건), 간실조(0.13%(1/746명), 1건), 간섬유화(0.13%(1/746명), 1건)	-
	손상, 중독 및 시술상 합병증	손골절(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	각막변성(0.13%(1/746명), 1건)	-
	면역계 장애	아나필대숙주질환(0.13%(1/746명), 1건)	-
	감염 및 침습	소화불량(0.13%(1/746명), 1건), 위식도역류병(0.13%(1/746명),1건), 복부불편감(0.13%(1/746명), 1건), 만성위염(0.13%(1/746명), 1건), 명치불편(0.13%(1/746명), 1건), 구강건조(0.13%(1/746명), 1건)	폐렴(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), 더운느낌(0.13%(1/746명), 1건), 육아종병소(0.13%(1/746명), 1건)	이상하게느낌(0.13%(1/746명), 1건), 더운느낌(0.13%(1/746명), 1건)
	조사	체중감소(0.27%(2/746명), 2건), 알파1태아단백증가(0.13%(1/746명), 1건), 혈액알칼리포스파타아제증가(0.13%(1/746명), 1건), 혈색글루코스뇨증가(0.13%(1/746명), 1건), 호중구수증가(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)	전이성뇌종양(0.13%(1/746명), 1건), 간신생물(0.13%(1/746명), 1건), 피부유두종(0.13%(1/746명), 1건)	-
	피부 및 피하 조직 장애	탈모(0.13%(1/746명), 1건), 다형홍반(0.13%(1/746명), 1건), 땀샘염(0.13%(1/746명), 1건), 손발톱감입(0.13%(1/746명), 1건), 두드러기(0.13%(1/746명), 1건)	탈모(0.13%(1/746명), 1건), 두드러기(0.13%(1/746명), 1건)
	근골격계 및 결합 조직 장애	골다공증(0.27%(2/746명), 2건), 관절통(0.13%(1/746명), 1건), 근섬유통(0.13%(1/746명), 1건), 염구리통증(0.13%(1/746명), 1건), 추간판탈출증(0.13%(1/746명), 1건), 근육통(0.13%(1/746명), 1건), 골관절염(0.13%(1/746명), 1건), 말다리통증(0.13%(1/746명), 1건), 방아쇠수지(0.13%(1/746명), 1건)	골다공증(0.13%(1/746명), 1건)
	신경계 장애	감각저하(0.27%(2/746명), 2건), 뇌경색(0.13%(1/746명), 1건), 치매(0.13%(1/746명), 1건), 당뇨신경병증(0.13%(1/746명), 1건), 대사성뇌병(0.13%(1/746명), 1건), 척관(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), 알코올성경화(0.13%(1/746명), 1건), 간낭종(0.13%(1/746명), 1건), 간실조(0.13%(1/746명), 1건), 간섬유화(0.13%(1/746명), 1건)	담석증(0.13%(1/746명), 1건), 담낭질환(0.13%(1/746명), 1건)
	손상, 중독 및 시