안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2009 년 3 월 2 일

담당자	연구관	과 장
승호선	김영림	서경원

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)한국얀센	② 문서번호	20080449116(08.12.22.)
③ 제 품 명	프레지스타나이브정(다루나비어 에탄올레이트)	④ 구분	수입, 전문(629)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(총 중량: 866.94mg) 중 주성분 다루나비어에탄올레이트(별규) 433.64mg (다루나비어로써 400mg)		
⑥ 성 상	한 면에 400MG 및 다른 면에 TMC가 새겨진 연한 주황색의 타원형 필름코팅정제		
⑦ 신청효능·효과	치료 경험이 없는 인간면역결핍바이러스(HIV) 감염환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용 요법. 단, 이 약은 항상 리토나비어 100mg과 함께 투여한다.		
⑧ 신청용법·용량	치료 경험이 없는 성인: 이 약 800mg(400mg 2정)과 리토나비어 100mg(pharmacokinetic enhancer)을 함께 1일 1회 투여한다. 이 때, 음식과 함께 약을 복용하며, 음식의 종류는 다루나비어의 흡수에 영향을 미치지 않는다. - 소아 환자: 소아 환자에 있어 프레지스타/리토나비어의 안전성과유효성은 확립되지 않았다. - 간장애: 경증 및 중등도 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에게 프레지스타/리토나비어의 사용과 관련한 데이터는 없다. 그러므로 중증 간장애 환자에서 프레지스타/리토나비어는 권장되지 않는다. - 신장애: 중등도의 신장애 환자에 있어서 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 혹은 말기 신질환을 가진 HIV-1 감염환자에 대한 약동학 데이터는 없다. 이 약으로 치료를 시작한 환자는 전문의와의 상담 없이 용량을 변경하거나 투약을 중단하지 않아야 한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월		

⑩ 기원 및 개발경위	
⑪ 약리작용기전	프로테아제 저해제
⑫ 국내외 사용현황	신약 FDA 승인 2008.10.21. 치료경험없는환자 ※ 참고 프레지스타정(300mg, 치료경험이 있는 환자) FDA : 2006년 6월 23일 승인 국내 : 2007년 6월 21일 허가(희귀)
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사규정 (식품의약품안전청고시 제2008-56호, 2008.08.14) *** 제2조제7호 별표1의 I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품** *** 제7조제6호 가목 [별표6] I. 2호. 나목. 에이즈치료제 가교자료 면제** *** 제28조제2항 : 개발국외의 사용국이 있는 품목으로 의약품집 수재 4호및5호 자료 면제**
⑭ 보완사항 및 검토의견	
⑮검토결과	시정적합 [붙임] 시정사항
<참고사항> 붙임 1. 시정사항 1부.	

[붙임] 시정사항

Ⅰ. 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정할 것.

□ 사용상 주의사항

1. 경고

1) 다루나비어/리토나비어와 함께 투여해서는 안 되는 약물들과 병용투여를 하지 말 것. (사용상의 주의사항 “2. 다음환자에는 투여하지 말 것” 및 “6. 약물상호작용” 항 참조)

2) 간독성 : 프레지스타/리토나비어에 대해 약물유발성 간염(예, 급성간염, 세포용해간염)이 보고되었다. 임상개발프로그램(N=3,063) 실시 중 프레지스타/리토나비어와 병용투여를 받은 환자의 0.5%에서 간염이 보고되었다. 만성 활성 B형 혹은 C형 간염과 같은 간기능 손상을 기저질환으로 가지고 있는 환자의 경우 중증 간 이상 반응을 포함한 간 기능 이상을 일으킬 위험성이 증가한다.

시판 후 사례에서 간손상(몇 건의 사망 포함)이 보고되었으나 프레지스타/리토나비어와의 인과계는 확립되지 않았다. 일반적으로 이러한 간손상은 다제 병용 약제를 투여 받는 진행된 HIV-1 환자가 B형 또는 C형 간염에 감염 및/또는 면역 재구성 증후군(immune reconstitution syndrome)이 발병하는 등의 중복이환을 가지는 경우에 발생하였다.

프레지스타/리토나비어 치료를 시작하기 전에 적절한 실험실적 검사를 수행하여야 하고 치료 중에는 환자를 모니터링하여야 한다. 기저의 만성 간염, 간경화 또는 치료 전 트랜스아미나아제의 증가가 있는 환자의 경우에는 AST/ALT에 대한 모니터링을 더 자주, 특히 프레지스타/리토나비어 치료의 첫 몇 달간 하는 것을 고려하여야 한다.

프레지스타/리토나비어를 투여 받은 환자에서 간 장애가 새로이 발견되거나 악화되는 경우(예, 간효소의 유의한 증가, 피로, 식욕부진, 구역, 황달, 짙은 색의 뇨, 간 압통, 간비대 등의 증상), 치료를 중지하는 것을 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 어떤 성분에라도 과민증이 있는 환자

2) 약물의 클리어런스가 CYP3A에 크게 영향을 받고, 혈장농도의 변화가 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응을 나타내는(좁은 치료역을 가진) 약제와 다루나비어/리토나비어를 병용투여해서는 안 된다. 이러한 약제로 항히스타민제(아스테미졸,테르페나딘), 맥각 알칼로이드 (디하이드로 에르고타민, 에르고노빈, 에르고타민, 메칠에르고노빈), 시사프라이드, 피모자이드, 진정수면제(미다졸람,트리아졸람), St.John′s wort, HMG-CoA 환원효소 저해제(로바스타틴, 심바스타틴), 리팜핀이 있다. (사용상의 주의사항 “6. 약물상호작용” 항 참조)

3) 이 약은 리토나비어 100mg과 병용투여를 하므로, 리토나비어의 금기환자에 해당하는 환자도 본 약물을 투여하지 않는다. (리토나비어 대한 처방정보도 함께 참고할 것.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 : 중증의 간장애 환자에게 병용투여시 프레지스타/리토나비어의 사용과 관련한 데이터는 없다. 만성활동성 B형 또는 C형 간염을 비롯한 기존 간장애 환자는 항레트로바이러스 병용요법동안 중증의 간 이상반응을 비롯한 간기능 이상에 대한 위험이 증가한다. 이러한 환자에 대한 표준 절차에 따른 모니터를 하여야 하고 간질환 악화의 근거가 있을 경우, 치료의 중단을 고려하여야 한다.

경증 및 중등도 간장애를 가지는 피험자에서 다루나비어의 항정상태 약물동태학 파라미터가 건강한 피험자의 파라미터와 유사하게 나타난 것에 근거하여, 경증 및 중등도 간장애 환자에서의 용량 조정은 필요하지 않다.

2) 이 약과 병용 투여시 신중히 투여해야 하는 약물을 복용하는 경우 (사용상의 주의사항 "6. 약물상호작용" 항 참조)

4. 이상반응

1) <임상시험 TMC114-C211>

안전성 평가는 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 피험자에서의 프레지스타/리토나비어 800/100 mg 1일 1회 투여와 로피나비어/리토나비어 1일 800/200 mg 투여를 비교하는 TMC114-C211 3상 임상시험(ARTEMIS)의 모든 안전성 자료에 근거하였다. 프레지스타/리토나비어 800/100 mg 1일 1회군 및 로피나비어/리토나비어 1일 800/200 mg군의 피험자의 총 평균 노출은 각각 361.5일및 354.7일이었다.

프레지스타/리토나비어 800/100 mg 1일 1회 치료 동안의 이상약물반응(ADR)의 대부분은 경증이었다. 프레지스타/리토나비어 800/100 mg 1일 1회에서의 가장 빈번한(≥ 5%) 최소 중등도 이상의(≥ 등급 2) ADR은 설사와 두통이었다.

중증의 이상 반응(등급 3 또는 4) 중 가장 빈번하게 보고된 것은 간 및 췌장 효소 증가였다 그 밖의 등급 3 또는 4의 이상반응은 1% 미만으로 보고되었다.

2%의 피험자가 ADR로 인하여 치료를 중단하였다.

항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 성인에서의 프레지스타/리토나비어 800/100 mg 1일 1회에서의 최소 중등도 이상의(≥ 등급 2) ADR은 다음 표와 같다.

항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인 피험자에서 프레지스타/리토나비어 800/100 mg 1일 1회* 에서의 최소 중등도 이상의(≥ 등급 2) 이상반응

	무작위배정시험 TMC114-C211	
기관분류, %	프레지스타/리토나비어 800/100 1일 1회+TDF/FTC (343명)	로피나비어/리토나비어 1일 800/200mg +TDF/FTC (346명)
신경계 장애		
두통	5.2%	3.8%
위장관 장애		
복통	3.5%	4.6%
급성 췌장염	0.3%	0.3%
설사	6.4%	12.7%
소화불량	0.3%	0%
헛배부름	0.6%	0.3%
구역	2.6%	3.2%
구토	1.5%	2.9%
피부 및 피하 조직 장애		
소양증	0.9%	0.6%
발진	1.7%	4.0%
스티븐스-존슨 증후군	0.3%	0%
근골격계 및 결합조직 장애		
근육통	0.6%	0.9%
대사 및 영양계 장애		
식욕 감퇴	1.2%	0.3%

당뇨병	0.6%	0.3%
일반 장애와 주사부위 반응		
무력증	0.9%	0%
피로	0.3%	1.7%
면역계 장애		
면역 재활성 증후군	0.3%	0.3%
간담도계 장애		
급성 간염	0.3%	0.6%
정신계 장애		
비정상적인 꿈	0.3%	0.3%
TDF = 테노포비어 (tenofovir disoproxil fumarate) FTC = 엠트리씨타빈(emtricitabine) * ADR로 보고된 실험실적 이상반응을 제외함		

실험실적 이상:

항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인에서 프레지스타/리토나비어 800/100 mg 1일 1회 치료시 나타난 등급 2-4의 실험실적 이상반응 중 ADR 로 평가된 비율은 다음 표와 같다.

항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인 피험자에서 등급2-4의 실험실적 이상 이상반응*			
		무작위배정 시험 TMC114-C211	
실험실적 평가 변수 %	기준	프레지스타/리토나비어 800/100 mg 1일1회 +TDF/FTC (343명)	로피나비어/리토나비어 1일 800/200 mg +TDF/FTC (346명)
생화학			
ALT			
등급 2	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	5.0%	5.3%
등급 3	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	2.9%	2.3%
등급 4	> 10.0 X ULN	0.6%	2.6%
AST			
등급 2	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	5.6%	6.1%
등급 3	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	2.9%	1.5%
등급 4	> 10.0 X ULN	0.9%	1.5%
ALP			
등급 2	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	1.2%	0.9%
등급 3	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	0%	0.3%
등급 4	> 10.0 X ULN	0%	0%
중성지방			
등급 2	500-750 mg/dL	1.5%	6.1%
등급 3	751-1200 mg/dL	1.2%	4.1%
등급 4	> 1200 mg/dL	0.3%	0.9%
총콜레스테롤			
등급 2	240-300 mg/dL	11.7%	18.7%
등급 3	> 300 mg/dL	1.2%	4.1%
저밀도 지단백 콜레			

스테롤			
등급 2	160-190 mg/dL	11.4%	6.1%
등급 3	≥ 191 mg/dL	1.5%	4.4%
증가된 당 수치			
등급 2	126-250 mg/dL	5.6%	6.7%
등급 3	251-500 mg/dL	0.9%	0%
등급 4	> 500 mg/dL	0%	0%
췌장 리파아제			
등급 2	> 1.5 to ≤ 3.0 X ULN	1.5%	0.6%
등급 3	> 3.0 to ≤ 5.0 X ULN	0.3%	0.6%
등급 4	> 5.0 X ULN	0%	0.6%
췌장 아밀라제			
등급 2	> 1.5 to ≤ 2.0 X ULN	4.1%	1.7%
등급 3	> 2.0 to ≤ 5.0 X ULN	2.6%	2.6%
등급 4	> 5.0 X ULN	0%	0.6%
TDF = 테노포비어(tenofovir disoproxil fumarate) FTC = 엠트리씨타빈(emtricitabine) * 등급 4 자료는 AIDS 등급 scale에서 적용가능하지 않음			

2) 프레지스타/리토나비어의 임상 2b 연구 (TMC114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215, TMC114-C208)와 임상 3상 연구(TMC114-C211,TMC114-C214, TMC114-C209, DUET-1 (TMC125-C206), DUET-2(TMC125-C216))에서 중등도 이상의(≥ 등급 2) 중대한 약물이상약물반응은 다음과 같다: 복통, 급성 간염, 급성 췌장염, 식욕감퇴, 무력, 당뇨병, 설사, 피로, 두통, 간 효소 증가, 고콜레스테롤혈증, 고혈당증, 고중성지방혈증, 면역 재활성 증후군, 저밀도 지단백 증가, 구역, 췌장 효소 증가, 발진, 스티븐스-존슨 증후군, 구토.

3) 기타 임상시험에서의 프레지스타/리토나비어의 추가로 확인된 ADRs
다른 임상시험 TMC114-C213, TMC114-C202, TMC114-C215, TMC114-C208, TMC114-C209, DUET-1, DUET-2에서 프레지스타/리토나비어 투여시 유일하게 추가로 확인된 흥미로운 이상반응은 지방이영양증이다.

4) 다루나비어/리토나비어를 복용하는 B형 간염 혹은 C형 간염 바이러스와 동시감염된 환자는 감염되지 않은 환자들보다 간 효소 증가 이외에는 더 높은 이상반응 발생 및 임상 화학적 이상반응을 경험하지 않았고 약동학적 노출도 유사하였다.

5) 시판 후 경험 : 다음의 이상반응은 프레지스타의 시판 후 사용 동안 확인된 것이다. 이러한 이상반응은 알려지지 않은 크기의 집단에서 자발적으로 보고되었으므로 신뢰할만한 빈도를 측정하거나 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 드물게, 과민반응(안면 부종을 포함하여)과 횡문근육용해증(HMG-CoA 환원효소 저해제와 프레지스타의 병용과 관련된)이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 효능효과는 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자에서의 48주의 1건의 대조 3상 임상시험연구에서의 혈장 HIV RNA 레벨 및 CD4+ 세포수 분석에 근거한다.

2) 이 약은 치료 효과를 높이기 위해 리토나비어 및 음식과 함께 투여해야 한다. 리토나비어 및 음식과 동시투여하지 않으면 다루나비의 혈장농도가 감소되어 목적하는 항바이러스 효과를 달성하기에 부족할 수 있다.

특히 프레지스타 600mg만을 단회 투여하였을 때 절대 경구 생체이용률은 약 37%에 그쳤고, 리토나비어 100mg을 하루 2회 함께 투여하였을 때는 약 82% 증가하였다. 이 약 600mg과 리토나비어 100mg을 하루 두 번 경구투여하였을 때, 리토나비어의 약동학적 증강 효과로 인해 다루나비어의 전체 노출도가 약 14배 증가하였다. 따라서 이 약은 리토나비어 100mg(pharmacokinetic enhancer)과 항상 병용투여하여야 한다. 리토나비어의 용량을 증가시켰을 때 이는 다루나비어의 혈중 농도에 유의적으로 영향을 끼치지 않았으므로 리토나비어의 용량을 증가시키는 것은 권장되지 않는다.

3) 신장애 : 인구 약동학 분석결과, 다루나비어의 약동학적 양상이 중등도의 신장애를 가진 HIV감염환자에게서 현저하게 달라지지 않는 것으로 나타났다. 증증의 신장애 혹은 신 질환의 마지막 단계인 HIV-1 감염환자에 대한 약동학 데이터는 없으나, 다루나비어가 신장으로 배설되는 양은 제한되어 있으므로, 신장애 환자에서 본 약물의 전체 클리어런스는 감소되지 않을 것으로 예측된다. 다루나비어 및 리토나비어는 혈장 단백질과 강하게 결합하기 때문에, 그들이 혈액투석 혹은 복강 투석에 의해 뚜렷하게 제거되지 않을 것이다.

4) 피부 발진 : 임상 시험 중에(n=3,063), 프레지스타로 치료한 환자 중 10.3%가 발진 (모든 등급, 인과관계에 무관하게)을 경험하였다. 발진은 대부분 경증에서 중등도이었으며 치료 첫 4주 동안 흔하게 일어났으며 계속된 투여에서 회복되었다. 발진으로 인한 투약중단율은 프레지스타/리토나비어 병용투여 시 0.5% 였다. 몇몇에서, 열 및 트랜스아미나제 상승을 동반한 중증 피부 발진이 피험자의 0.4%에서 보고되었다. 스티븐스-존슨 증후군은 드물게 보고되었다 (<0.1%). 중증의 발진이 발생한다면 투약을 중단해야 한다.

5) 설파 알레르기 : 다루나비어는 설폰아미드 체를 포함한다. 이 약은 설폰아미드 알레르기가 알려진 환자에는 주의해서 사용해야 한다. 프레지스타/리토나비어 병용요법의 임상 연구에서, 발진의 빈도와 중증도는 설폰아미드 알레르기 병력이 있는 환자와 알레르기 병력이 없는 환자 간에서 유사하였다.

6) 당뇨병/고혈당 : 프로테아제 저해제를 투여받는 HIV-1 감염환자의 시판후 조사 기간동안, 당뇨병의 발병, 기존 당뇨병의 악화 그리고 고혈당이 보고되었다. 몇몇의 환자는 이러한 이상반응의 치료를 위해 인슐린 혹은 경구 당뇨약 투여의 시작 혹은 용량 조절 중 하나가 요구되었다. 몇몇의 경우에, 당뇨성 케톤산증이 발생하였다. 프로테아제 저해제의 투여를 중단한 환자 중 몇몇에서 고혈당이 지속되었다. 이러한 이상반응이 임상시험기간 중 자발적으로 보고되었기 때문에, 빈도의 추정은 할 수 없고 프로테아제 저해제 및 이러한 이상반응 사이의 인과관계는 확립되지 않았다.

7) 지방 재분포 및 대사 장애 : 중심비만, 후경부 지방축적 (buffalo hump), 말초 및 안면 피하 지방의 감소, 유방 비대, 그리고 “쿠싱양 외관(cushingoid appearance)”을 포함하여 체지방의 재분포(지방이상증)/축적이 항 레트로바이러스 제제를 투여받는 환자에서 보고되었다. 이러한 이상반응에 대한 기전 및 장기간의 영향, 인과관계는 밝혀지지 않았다. 지방이상증의 더 높은 위험성은 고령과 같은 개인적 인자, 그리고 항레트로바이러스 치료의 연장된 지속 및 관련 대사 장애와 같은 약물 관련 인자와 관련되었다. 임상 검사는 지방 재분포의 신체적 징후에 대한 평가를 포함하여야 한다. 공복시 혈청 지방 및 혈당의 측정을 고려하여야 한다. 지방 장애는 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.

8) 면역 재활성 증후군 : 투여의 초기단계에, 항 레트로바이러스 병용요법의 시작시, HIV감염된 중증의

면역결핍 환자들은 무증상 혹은 residual 기회감염 병원체(Mycobacterium avium complex, cytomegalovirus, Pneumocystis jeroveci pneumonia, and tuberculosis)에 대한 염증반응이 일어날 수 있고 이는 중대한 임상 상태 또는 증상의 악화를 유발할 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 항레트로바이러스 병용요법을 시작한 첫주 또는 첫달 이내에 관찰되었다. 관련 예로는 거대세포바이러스망막염, 전신 및/또는 국소 미코박테륨 감염 및 폐포자충 폐렴이 있다. 임의의 염증성 증상을 평가하고, 필요시 치료를 시작하여야 한다.

9) 혈우병 환자 : 프로테아제 저해제로 치료받은 혈우병 A 및 B 타입 환자에서 즉각적인 피부혈종 및 출혈성 관절증을 포함한 출혈 증가가 보고되었다. 몇몇의 환자에게 추가적으로 factor VIII가 주어졌다. 보고된 사례 중 반 이상에서, 프로테아제 저해제로 치료를 계속하거나 치료가 중단 후 재시작되었다. 프로테아제 저해제 투여와 이러한 이상반응 사이의 인과관계는 밝혀지지 않았다. 따라서 혈우병 환자에게 출혈 증가의 가능성에 대해 알려야 한다.

10) 내성/교차내성 : 프로테아제 저해제간의 HIV 교차내성의 가능성이 다루나비어/리토나비어 환자들에서 완전히 조사되지 않았기 때문에, 이 약이 그 후에 투여되는 프로테아제 저해제의 활동에 미치는 영향은 밝혀지지 않았다.

11) 운전 및 기계조작에의 영향에 대한 시험은 실시하지 않았다. 그러나 프레지스타/리토나비어를 투여하는 동안 일부 환자에서 현기증이 보고되었고, 운전 또는 기계조작에 대한 환자의 능력을 고찰할 때 이를 명심해야 한다.

6. 약물상호작용

1) 약물의 클리어런스가 CYP3A에 크게 영향을 받고, 혈장농도의 변화가 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응을 나타내는(좁은 치료역을 가진) 약제와 다루나비어/리토나비어를 병용투여해서는 안된다. 이러한 약제와 다루나비어의 유효성을 감소시킬 수 있는 다른 병용투여금기 약제는 다음과 같다.

리팜핀 : CYP450 대사의 강력한 유도제이다. 다루나비어의 혈장농도를 현저히 감소시킬 수 있으므로 함께 사용해서는 안된다. 이는 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다.

맥각알칼로이드 : 디하이드로에르고타민, 에르고노빈, 에르고타민, 메칠에르고노빈은 사지 및 기타조직의 말초 혈관경련 및 허혈로 나타나는 급성 맥각 중독과 같은 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응이 나타날 수 있으므로 병용금기이다.

시사프라이드 : 심장 부정맥과 같은 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응이 나타날 수 있으므로 병용금기이다.

St. John′s wort : St. John′s wort를 포함한 약물은 다루나비어의 혈장농도를 현저히 감소시킬 수 있으므로 동시에 사용해서는 안 된다. 이는 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다.

HMG-CoA 환원효소 저해제 : 로바스타틴과 심바스타틴은 횡문근융해를 포함한 근질환의 위험과 같은 중대한 이상반응의 가능성이 있다.

피모자이드 : 심장 부정맥과 같은 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응이 나타날 수 있으므로 병용금기이다.

진정제/수면제 : 경구투여한 미다졸람, 트리아졸람은 진정작용의 연장 혹은 증가나 호흡저하와 같은 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응이 나타날 수 있으므로 병용금기이다.

2) **프레지스타/리토나비어가 다른 의약품에 영향을 미칠 가능성**

리토나비어와 병용투여하는 이 약은 CYP3A와 CYP2D6의 저해제이다. CYP3A와 CYP2D6에 의해 주로 대사되는 약물과의 프레지스타/리토나비어의 병용요법을 함께 시행하는 경우, 이러한 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으며 약물의 치료학적 효과와 이상반응을 증가 혹은 지연시킬 수 있다(아래 4) 번의 표 참고).

3) 다른 약물이 다루나비어에 영향을 미칠 가능성

다루나비어와 리토나비어는 CYP3A에 의해 대사된다. CYP3A 활성을 유도하는 약물은 다루나비어와 리토나비어의 클리어런스를 증가시켜 다루나비어와 리토나비어의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 다루나비어/리토나비어와 CYP3A를 저해하는 다른 약물과의 병용투여는 다루나비어와 리토나비어의 클리어런스를 감소시킬 수 있으며 다루나비어와 리토나비어의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다(아래 4) 번의 표 참고).

4) 확립되거나 다른 가능한 중요한 약물 상호작용

아래 표는 프레지스타/리토나비어와 약물 상호작용의 결과로써의 투여 권장사항을 나타낸 것이다. 이러한 권장사항은 예측된 상호작용의 강도로 인한 약물 상호 연구 혹은 예측한 상호작용 및 중대한 이상반응 혹은 유효성 손실의 가능성에 근거한다.

확립되거나 다른 가능한 중요한 약물 상호작용: **약물 상호작용 연구나 예측되는 상호작용에 근거하여 용법용량 혹은 투여요법의 변경이 권장될 수 있다.**		
병용투여 약물 계열: **약물이름**	**다루나비어 혹은 병용투여한 약물의 농도에 대한 영향**	**임상적 권고사항**
HIV-항바이러스제: 뉴클레오시드 역전사효소 저해제(NRTIs)		
디다노신	↔ 다루나비어 ↔ 디다노신	디다노신은 프레지스타/리토나비어 (음식과 함께 복용) 복용 1시간 전 혹은 2시간 뒤에 복용한다.
HIV-항바이러스제: HIV 프로테아제 저해제(PIs)		
인디나비어 (인디나비어의 참고요법은 인디나비어/리토나비어 800/100 mg 1일 2회 투여였다.)	↑ 다루나비어 ↑ 인디나비어	프레지스타/리토나비어와 병용시 인디나비어의 적정용량은 설정되지 않았다.
로피나비어/리토나비어	↓ 다루나비어 ↔ 로피나비어	병용시 적정용량은 설정되지 않았다. 따라서, 추가의 저용량 리토나비어의 유무에서 로피나비아/리토나비어와 프레지스타의 병용은 권장되지 않는다.
사퀴나비어	↓ 다루나비어 ↔ 사퀴나비어	병용시 적정용량은 설정되지 않았다. 따라서, 추가의 저용량 리토나비어의 유무에서 프레지스타와 사퀴나비어의 병용은 권장되지 않는다.
다른 약물		
항부정맥제:	↑ 항부정맥제	프레지스타/리토나비어와 병용투여시 이들 약물의

베프리딜, 리도카인 (전신), 퀴니딘, 아미오다론, 플레카이니드, 프로파페논, 디곡신	↑ 디곡신	농도가 증가될 수 있다. 사용시 주의해야 하고 가능한 경우 항부정맥제의 치료 농도 모니터링이 권장된다. 최초에 최저 농도의 디곡신을 처방한다. 혈청 디곡신 농도를 모니터링하고 목적하는 임상적 효과를 얻기 위해 디곡신 용량을 적정한다.
항응고제: 와파린	↓ 와파린 ↔ 다루나비어	프레지스타/리토나비어와 병용투여시 와파린 농도가 감소한다. 와파린을 프레지스타/리토나비어와 병용시 INR(International normalized ratio)를 모니터하는 것을 권장한다.
항전간제: 카바마제핀	↔ 다루나비어 ↑ 카바마제핀	다루나비어/리토나비어 혹은 카바마제핀의 용량을 병용투여 개시에서 적정화할 필요는 없다. 카바마제핀 농도의 임상적 모니터링과 용량 적정이 원하는 임상적 반응을 얻기 위해 권장된다.
항전간제: 페노바르비탈, 페니토인	↔ 다루나비어 ↓ 페니토인 ↓ 페노바르비탈	프레지스타/리토나비어의 병용이 페니토인과 페노바르비탈의 정상 상태 농도를 감소시킬 수 있다. 페니토인과 페노바르비탈 농도가 프레지스타/리토나비어 병용시 모니터링되어야 한다.
항우울제: 트라조돈, 데시프라민	↑ 트라조돈 ↑ 데시프라민	프레지스타/리토나비어와 병용투여시 트라조돈 혹은 데시프라민의 혈장농도를 증가시킬 수 있으며 구역, 어지러움, 저혈압 및 실신의 이상반응을 일으킬 수 있다. 트라조돈 혹은 데시프라민을 프레지스타/리토나비어와 병용투여시 주의를 해야 하고 저용량의 트라조돈 혹은 데시프라민이 고려되어야 한다.
항-감염제: 클래리스로마이신	↔ 다루나비어 ↑ 클래리스로마이신	정상 신기능을 가진 환자에게 병용투여시 용량조절은 필요하지 않다. 신장애를 가진 환자에는 다음과 같은 용량조절이 고려되어야 한다. • CLcr이 30-60 mL/min 인 환자에는 클래리스로마이신 용량을 50%까지 줄여야 한다. • CLcr이 30mL/min 미만인 환자에는 클래리스로마이신 용량을 75%까지 줄여야 한다.
항진균제: 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸	↑ 케토코나졸 ↑ 다루나비어 ↑ 이트라코나졸 (연구되지 않음) ↓ 보리코나졸 (연구되지 않음)	케토코나졸, 이트라코나졸은 CYP3A4의 기질일 뿐만 아니라 강력한 저해제이다. 전신적인 케토코나졸, 이트라모타졸과 다루나비어/리토나비어의 동시 사용은 다루나비어의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 케토코나졸, 이트라코나졸의 혈장농도는 다루나비어/리토나비어에 의해 증가될 수도 있다.

		병용투여가 필요한 경우 케토코나졸, 이트라코나졸의 일일용량은 200mg을 초과해서는 안 된다. 보리코나졸의 혈장 농도가 다루나비어/리토나비어 병용시 감소할 수 있다. 유익/위험 비율 평가가 보리코나졸의 사용을 정당화하지 않는다면 병용투여해서는 안 된다.
항마이코박테리아제: 리파부틴 리파부틴의 참고요법은 300mg 1일1회였다.	↑ 다루나비어 ↑리파부틴 ↑ 5-*O*-desacetylrifabutin	리파부틴의 보통의 용량(1일 300mg)의 최소 75% 용량 감량이 권장된다 (예. 격일마다 최대 150mg 투여). 병용투여시 환자에서 이상반응 모니터링 횟수를 증가시키고 리파부틴의 추가의 용량 감량이 요구될 수 있다.
B-차단제: 메토프로롤, 티모롤	↑ 베타-차단제	주의를 기울이고 환자의 임상 모니터링이 권장된다. 프레지스타/리토나비어와 병용투여시 이들 약물의 용량감량이 요구될 수 있다.
벤조디아제핀: 미다졸람 주사	↑ 미다졸람	프레지스타/리토나비어와 주사 미다졸람의 병용은 미다졸람의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 병용투여는 긴밀한 임상 모니터링과 호흡부전 및/혹은 진정 지연의 상황에서 적절한 임상 관리가 가능한 셋팅에서 투여되어야 한다. 미다졸람의 용량 감량이 고려되어야 하며 특히, 미다졸람이 1회 이상 투여될 경우 더 고려하여야 한다. 프레지스타/리토나비어와 경구 미다졸람의 병용투여는 금기이다.
칼슘 채널 차단제: 펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀	↑ 칼슘 채널 차단제	프레지스타/리토나비어와 병용시 칼슘 채널 차단제(예. 펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀)의 혈장 농도가 증가할 수 있다. 주의를 기울이고 환자의 임상적 모니터링이 권장된다.
코르티코스테로이드: 전신: 덱사메타손	↓ 다루나비어	전신적인 덱사메타손은 CYP3A를 유도하고 이로 인해 다루나비어의 혈장농도를 감소시킬 수 있다. 이것이 프레지스타의 치료효과 감소를 가져올 수 있다.
코르티코스테로이드: 흡입/비강: 플루티카손 프로피오네이트	↑ 플루티카손 프로피오네이트	프로피온산 플루티카손 흡입제와 프레지스타/리토나비어의 동시 사용은 프로피온산 플루티카손의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 특히 장기간의 사용에 있어서 대체약물이 고려되어야 한다.
HMG-CoA 환원효소	↑ 프라바스타틴 ↑ 아토바스타틴	아토바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴을 프레지스타/리토나비아와 병용시 신중한

저해제: 프라바스타틴, 아토바스타틴, 로수바스타틴	↑ 로수바스타틴	모니터링과 함께 가능한 최저용량으로 시작하거나 플루바스타틴과 같은 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제가 고려되어야 한다.
면역억제제: 사이클로스포린, 타크로리무스, 시로리무스	↑ 면억억제제	프레지스타/리토나비어와 병용투여시 사이클로스포린, 타크로리무스 혹은 시로리무스의 노출은 증가할 수도 있다. 프레지스타/리토나비어와 병용투여시 면역억제제의 치료 약물 모니터링이 권장된다.
마약성진통제: 메타돈	↓ 메타돈	프레지스타/리토나비어와 병용투여시 메타돈 용량의 조절은 요구되지 않는다. 그러나, 일부 환자에서 유지요법이 조정될 가능성이 있을 수 있으므로 임상적 모니터링이 권장된다.
신경이완제: 리스페리돈, 치오리다진	↑ 신경이완제	프레지스타/리토나비어와 병용시 약물 감량이 필요할 수 있다.
경구 피임제/에스트로겐: 에치닐에스트라디올, 노르에치드론	↓ 에치닐에스트라디올 ↓ 노르에치드론	리토나비어에 의한 대사 유도로 인하여 에치닐에스트라디올의 혈장 농도가 감소할 수 있다. 대체의 비호르몬성 피임방법이 권장된다.
PDE-5 저해제: 실데나필, 발데나필, 타다라필	↑ PDE-5 저해제	PDE-5 저해제와 관련한 이상반응의 모니터링을 증가하며 48시간 내에 25mg을 초과하지 않는 단회용량의 실데나필,. 72시간 내에 2.5 mg을 초과하지 않는 단회용량의 발데라필, 혹은 72시간 내에 10mg을 초과하지 않는 단회용량의 타다라필이 사용될 수 있다.
선택적인 세로토닌 재흡수 저해제(SSRIs): 설트랄린, 파록세틴	↔ 다루나비어 ↓ 설트랄린 ↓ 파록세틴	프레지스타/리토나비어와 설트랄린 및 파록세틴이 병용투여된다면, 항우울제 반응의 임상적 평가에 근거한 SSRI 의 신중한 용량조절이 권장된다. 또한, 안정된 용량의 설트랄린과 파록세틴을 복용하는 환자가 프레지스타/리토나비어로 치료를 시작하려면 항우울제에 대한 반응이 모니터링되어야 한다.

5) 위 4번의 표에 나열한 약물 이외에도, 프레지스타/리토나비어와 다음의 약물 간의 상호작용을 임상연구에서 평가하였으며 이들 약물에서 용량 조절은 필요하지 않다.

: 아타자나비아, 에파비렌즈, 에타라비린, 네비라핀, 오메프라졸, 라니티딘, 테노포비어, 디소프로실 푸마레이트.

6) 기타 뉴클레오시드 역전사효소 저해제(NRTIs): 주로 신장에서 배설되는 기타 NRTIs (지도부딘, 잘시타빈, 엠트리씨타빈, 스타부딘, 라미부딘 및 아바카비어)는 제거경로가 다르므로, 이러한 약물들과 프레지스타/리토나비어의 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

7) 기타 PIs: 로피나비어/리토나비어, 사퀴나비어, 아타자나비어 및 인디나비어 외의 프로테아제 저해제

와 프레지스타/리토나비어의 병용투여는 연구되지 않았다. 따라서 그러한 병용투여는 권장되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 다루나비어로 수행된 생식 시험에서 마우스, 랫트 및 토끼에서 배아독성 혹은 기형발생을 나타내지 않았다. 동물에서 다루나비어의 제한적인 생체이용율 및/혹은 용량제한 때문에, 혈장노출(AUC 수치)은 권장용량으로 리토나비어와 병용투여한 사람에서 얻어진 것의 약 50%가 마우스 및 랫트에서 그리고 토끼에서 5%가 얻어졌다. 랫트의 출생전 및 후의 발생시험에서, 수유 중 새끼의 체중의 감소가 다루나비어 단독 및 리토나비어와 병용에서 관찰되었다. 이것은 유즙을 통해서 약물 성분이 새끼에게 노출되기 때문이다. 새끼의 성적 발달, 수정능 및 교미행동은 어미의 다루나비어 단독 혹은 리토나비어와 병용투여에 영향을 받지 않았다. 랫트에서 최고 혈장 노출은 권장용량으로 리토나비어와 병용투여한 사람에서 얻어진 것의 약 50%였다. 랫트에 직접적으로 다루나비어를 투여한 연소성 독성 시험에서, 인간 노출 범위의 0.1에서 1.0의 범위에 해당하는 혈장 노출 수준에서 생후 제5일부터 제11일까지 사망이 일어났다. 4주 랫트 독성 시험에서, 투여를 생후 23일(인간의 경우 2세에서 3세에 해당함)에 개시하였을 때, 인간 혈장 노출의 0.1에 해당하는 혈장 노출에서(리토나비어와 병용요법에서) 사망은 일어나지 않았다.

임신부에 있어 다루나비어에 대한 적절하고 잘 조절된 연구가 없으므로, 임신기간 중 다루나비어/리토나비어는 잠재적인 유익성이 잠재적인 위험을 상회할 경우에만 사용되어야 한다.

2) 수유부 : 질병 관리 및 예방센터는 HIV 감염된 여성은 아이에게 출생후 HIV 전이의 위험을 피하기 위해 수유하지 말 것을 권고한다. 비록 다루나비어가 모유로 배설되는지는 밝혀지지 않았지만, 랫트에서 유즙으로 배설되었다. HIV 전이에 대한 가능성 및 수유하는 유아에 있어서의 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 이 약을 복용하고 있는 수유부는 수유하지 않아야 한다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 프레지스타/리토나비어를 생후 23일에서 26일까지 연소성 랫트에 다루나비어(20mg/kg~1000mg/kg)를 투여시 독성과 사망이 관찰되었으므로, 3세 이하의 소아 환자에서 사용해서는 안 된다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에 65세 혹은 그 이상의 환자에 있어 젊은 환자들과 반응의 차이를 측정하는데 충분한 환자수가 포함되지 않았다. 간 기능 저하 및 동시에 발생하는 질병 혹은 다른 치료를 고려하여 노인 환자에 이 약을 투여할 때 주의를 기울여야 한다.

10. 과량투여

사람에 있어 다루나비어/리토나비어의 급성 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 다루나비어 경구 액제 단독으로 3,200mg 까지 및 리토나비어를 병용하여 다루나비어 정제로 1,600mg 까지 증상적인 이상반응 없이 투여되었다.

이 약의 과량투여에 대한 특정 해독제는 없다. 이 약의 과량투여에 대한 치료는 바이탈 사인의 모니터링 및 환자의 임상적 상태 관찰을 포함한 일반적인 보조요법으로 이루어진다. 흡수되지 않은 활성성분의 제거는 구토 혹은 위 세척으로 가능하다. 활성탄의 투여는 흡수되지 않는 활성성분의 제거에

있어 보조적인 수단으로 사용이 가능하다. 다루나비어는 단백질에 강하게 결합하므로, 활성성분의 상당한 제거에 있어 투석이 유용하지는 않을 것이다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 발암, 돌연변이, 수정능에 대한 영향

1) 발암 및 돌연변이 : 마우스와 랫트에 104주간 경구투여하여 다루나비어의 발암성을 평가하였다(마우스: 150, 450, 1000mg/kg/day, 랫트: 50, 150, 500mg/kg/day). 용량과 비례하여 수컷 랫트에서 갑상샘소포세포 샘종이 증가하였을 뿐만 아니라, 두 종의 암컷, 수컷 모두에서 간세포 샘종과 암종의 발생률이 증가하였다. 설치류에서 관찰된 간세포 결과는 사람과는 연관지을 수 없을 것으로 생각된다. 랫트에서 다루나비어의 반복 투여는 간 미소체 효소 유도를 유발시켰고, 갑성선 호르몬 감소를 증가시켜 랫트에서(사람에서는 아님) 갑상선 종양이 걸리기 쉽게 만들었다. 실험된 가장 높은 용량에서, 다루나비어의 전체 노출도는(AUC에 근거) 사람에서의 권장투여용량(600/100mg bid 또는 800/100mg qd)시와 비교하여, 마우스에서 0.4, 0.7배이고 랫트에서 0.7, 1배이었다.
   다루나비어는 마우스의 생체 소핵 시험, 사람 임파구의 복귀돌연변이 시험(Ames), 염색체 이상 시험을 포함한 생체내, 생체외 시험에서 돌연변이를 유발하거나 유전독성을 보이지 않았다.
2) 수정능 : 랫트에서 다루나비어는 수정능 및 초기 배아 발생에 영향을 미치지 않았고 마우스(리토나비어의 유무와 상관없이), 랫트, 토끼에서 기형 가능성을 보이지 않았다.
3) 다루나비어(20-1000mg/kg)를 23-26일령의 연소성 랫트에게 투여한 결과 사망 또는 경련이 관찰되었다. 시험된 연소성 랫트에서 혈장, 간, 뇌에서의 노출도는 용량과 연령에 비례하였으나, 성체 랫트와 비교하였을 때 매우 높은 수치를 보였다. 이는 다루나비어의 대사에 관여하는 CYP450 간 효소의 개체발생과 혈뇌장벽의 미성숙 때문인 것으로 추정된다. 연소성 랫트(26일령의 랫트에 1000mg/kg의 다루나비어 단회 투여, 23-50일령의 랫트에 500mg/kg의 다루나비어 반복 투여)에서 사망과 관련하여 보고된 처치는 없으며, 노출도와 독성 프로파일은 성체 랫트와 유사하였다. 사람의 혈뇌장벽과 간 효소계의 발달 속도가 명확하지 않으므로, 프레지스타/리토나비어는 3세 이하의 소아에게 투여하지 않아야 한다. 끝.