안전성·유효성 심사결과 공개

(□최초, ■변경)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

<table>
<tr><td>① 회 사 명</td><td>한국얀센</td><td>② 문서번호</td><td>20110007231
2011.1.27</td></tr>
<tr><td>③ 제 품 명</td><td>프레지스타정400밀리그램</td><td>④ 구분</td><td>의약품, 수입, 629
전문, 신약</td></tr>
<tr><td>⑤ 원료약품분량
(주성분)</td><td colspan="3">1정(866.94mg)중 다루나비어 에탄올레이트(별규) 433.64mg
다루나비어로써 400mg</td></tr>
<tr><td>⑥ 성 상</td><td colspan="3">연한 주황색의 타원형 필름코팅정제</td></tr>
<tr><td>⑦ 신청효능·효과</td><td colspan="3">~~치료 경험이 없는~~ 인간면역결핍바이러스(HIV) 감염환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용 요법. 단, 이 약은 항상 리토나비어 100mg 과 함께 투여한다.</td></tr>
<tr><td>⑧ 신청용법·용량</td><td colspan="3">이 약은 pharmacokinetic enhancer 인 저용량의 리토나비어 및 다른 antiretroviral 치료제와 병용투여한다. 따라서 이 약과 리토나비어의 치료를 시작하기 전에 리토나비어의 처방에 대해 상의해야한다.

이 약으로 치료를 시작한 환자는 의사의 지시없이 용량을 변경하거나 치료를 중단하지 않도록 한다.

성인환자
<table>
<tr><td rowspan="2">Antiretroviral 치료 경험이 없는 환자</td><td colspan="2">Antiretroviral 치료 경험이 있는 환자</td></tr>
<tr><td>다루나비어에 내성* 이 없는 경우</td><td>다루나비어에 내성* 이 적어도 1개가 있는 경우</td></tr>
<tr><td>이 약 800mg 과 리토나비어100mg을 음식과 함께 1일 1회 투여한다.</td><td>이 약 800mg과 리토나비어 100mg을 음식과 함께 1일 1회 투여한다.</td><td>이 약 600mg과 리토나비어 100mg을 음식과 함께 1일 2회 투여한다.</td></tr>
</table>
*DRV-RAMs(Darunavir-Resistance associated mutations) : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V</td></tr>
</table>

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	antiretroviral 치료 경험이 있는 환자는 유전자형 검사가 권장된다. 그러나, 유전자형 검사가 불가능한 경우에는, 프로테아제 저해제(PI) 치료경험이 없는 환자의 경우는 이 약/리토나비어의 1일 1회(1일 800mg) 투여가 권장되고, 프로테아제 저해제(PI) 치료경험이 있는 환자의 경우는 1일 2회(1일 1200mg) 투여가 권장된다. 음식의 종류는 이 약의 노출에 영향을 미치지 않는다. 리토나비어(100mg)은 pharmacokinetic enhancer로써 쓰인다. - 소아 환자: 소아 환자에 있어 다루나비어/리토나비어의 안전성과유효성은 확립되지 않았다. - 간장애: 경증 및 중등도 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에게 다루나비어/리토나비어의 사용과 관련한 데이터는 없다. 그러므로 중증 간장애 환자에서 다루나비어/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 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	- 제품명 변경 : 프레지스타나이브정400밀리그램 → 프레지스타정400밀리그램 - 다루나비어에 내성이 없는 이전 치료 경험이 있는 환자 용법용량 변경 (다루나비어/리토나비어 800mg/100mg q.d.) - 사용상의 주의사항 일반적주의 상호작용
⑪ 약리작용기전	항바이러스제 (protease inhibitor)
⑫ 국내외 사용현황	프레지스타나이브정400밀리그램 (2010.10.29) - 효능효과 : 치료 경험이 없는 인간면역결핍바이러스(HIV) 감염환자

	의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용 요법. 단, 이 약은 항상 리토나비어 100mg과 함께 투여한다 - 용법용량 : 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. 프레지스타정 (2007.6.21), 프레지스타정600밀리그램(2010.10.20) - 효능효과 : 항레트로바이러스제 치료경험이 있고, 다른 프로테아제 저해제의 사용에 실패한 HIV 감염 성인환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와 병용요법 - 용법용량 : 성인: 이 약의 권장용량은 600mg (300mg 2정) 1일 2회로 리토나비어 100mg 1일 2회 및 음식과 함께 복용한다. 음식의 종류는 다루나비어의 노출에 영향을 미치지 않는다.
⑬ 관련조항	제25조제2항제7호 허가사항(효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항) 변경
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

○ 다루나비어에탄올레이트 제제

- 600mg(600mg정, 300mg정 2정) : treatment-Experienced adults patients (희귀의약품)
- 800mg(400mg정 2정) : treatment-Naive adult patients

붙임 1. 시정사항

2. 안전성·유효성 검토 요약

1. <붙임> 시정사항 - 프레지스타정400밀리그램, 한국얀센
2.
3. 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정하였음.
4.
5. ○ 효능·효과

인간면역결핍바이러스(HIV) 감염환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용 요법. 단, 이 약은 항상 리토나비어 100mg 과 함께 투여한다.

6.
7. ○ 용법·용량

이 약은 저용량의 리토나비어(pharmacokinetic enhancer)와 병용투여하여야 한다. 따라서 이 약과 리토나비어의 병용투여를 시작하기 전에 리토나비어의 처방을 참고하여야 한다.

이 약으로 치료를 시작한 환자는 의사의 지시없이 용량을 변경하거나 치료를 중단하지 않도록 한다.

성인환자

항레트로바이러스 치료제를 투여한 경험이 없는 환자, 또는 항레트로바이러스 치료제를 투여한 경험이 있고, 다루나비어에 대한 내성* 이 없는 환자에게 이 약 다루나비어 800mg과 리토나비어 100mg을 음식과 함께 1일 1회 투여한다.

*다루나비어에 대한 내성(DRV-RAMs, Darunavir-Resistance associated mutations)
: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V

항레트로바이러스 치료제를 투여한 적이 있는 환자는 유전자형 검사가 권장된다. 그러나, 유전자형 검사가 불가능한 경우에는, 프로테아제 저해제(PI) 치료경험이 없는 환자는 이 약 다루나비어 800mg/리토나비어 100mg의 1일 1회 투여가 권장되고, 프로테아제 저해제(PI) 치료경험이 있는 환자는 이 약 다루나비어 600mg/리토나비어 100mg 1일 2회(1일 1200mg) 투여가 권장된다.

음식의 종류는 이 약의 노출에 영향을 미치지 않는다.

- 소아 환자 : 소아 환자에 있어 다루나비어/리토나비어의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

- 간장애 : 경증 및 중등도 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에게 다루나비어/리토나비어의 사용과 관련한 데이터는 없다. 그러므로 중증 간장

애 환자에서 다루나비어/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.

8.
9.
10. ○ 사용상의 주의사항
11.

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 : 다루나비어/리토나비어에 대해 약물유발성 간염(예, 급성간염, 세포용해간염)이 보고되었다. 임상개발프로그램(N=3,063) 실시 중 다루나비어/리토나비어와 병용투여를 받은 환자의 0.5%에서 간염이 보고되었다. 만성 활성 B형 또는 C형 간염을 포함한 간기능 장애를 이미 가진 환자에서는 간기능이상(중증 간장계 이상반응 포함)의 위험성을 증가시킨다.
   시판 후 사례에서 간손상(몇 건의 사망 포함)이 보고되었다. 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. 다루나비어/리토나비어와의 인과관계는 확립되지 않았다 (5. 일반적 주의 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
2) 중증(Child-Pugh Class C)의 간장애 환자
3) 이 약과 저용량의 리토나비어와 리팜피신 병용은 금기이다.
4) 로피나비어/리토나비어 복합 제제는 이 약과 병용하지 않는다(병용할 경우 다루나비어의 혈중 농도를 크게 감소시키다. 이는 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다.).
5) St. John's wort(*Hypericum perforatum*)를 포함한 생약제제는 이약을 복용하는 동안에는 사용하지 않는다(다루나비어의 혈장농도를 현저히 감소시켜 치료효과를

감소시킬 위험이 있다.).

6) 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 알푸조신, 항히스타민제(아스테미졸, 테르페나딘), 맥각 알칼로이드 유도체(디하이드로 에르고타민, 에르고노빈, 에르고타민, 메칠에르고노빈), 위장관운동 조절제, 신경이완제(피모자이드, 서틴돌), 진정/수면제(미다졸람, 트리아졸람), HMG-CoA 환원효소 저해제 (심바스타틴, 로바스타틴), PDE-5 억제제 (폐동맥 고혈압 치료를 위한 실데나필)가 있다(사용상의 주의사항 “6. 약물상호작용” 항 참조).

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

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자 (만성활동성 B형 또는 C형 간염을 비롯한 기존 간장애 환자는 중증의 간 이상반응을 비롯한 간기능 이상에 대한 위험이 증가한다. 경증 및 중등도 간장애를 가지는 피험자에서 이 약의 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

안전성 평가는 다루나비어/리토나비어를 투여한 제2b상 임상연구(POWER 1,2,3(TMC114-C213, TMC114-202, TMC114-C215), TMC114-C208)과 제3상 임상연구(ARTEMIS(TMC114-C211), TITAN(TMC114-C214), TMC114-C209, DUET-1 (TMC125-C206), DUET-2 (TMC125-C216))의 총 3063명에서 보고된 안전성 자료에 근거하였다.

임상시험은 매우 다양한 조건 하에서 수행되므로 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생율과 직접적으로 비교할 수 없으며 그 비율은 실제 의료환경에서 관찰되는 비율과 상이할 수 있다.

이 약은 리토나비어와 병용하는 약으로 리토나비어 관련 이상반응에 대해서는 리토나비어의 제품설명서를 참고하시기 바랍니다.

1) 임상시험 : 항레트로바이러스제 치료 경험이 없는 성인

<임상시험 TMC114-C211>

안전성 평가는 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 피험자 689명에서의 다루나비어/리토나비어 800/100 mg 1일 1회 투여와 로피나비어/리토나비어 1일 800/200 mg 투여를 비교하는 TMC114-C211 제3상 임상시험의 모든 안전성 자료에 근거하였다. 다루나비어/리토나비어 800/100 mg 1일 1회군 및 로피나비어/리토나비어 1일 800/200 mg군의 피험자의 총 평균 노출은 각각 95.0주 및 91.4주이었다.

다루나비어/리토나비어 800/100 mg 1일 1회 치료 동안 보고된 이상약물반응(ADR)의 대부분은 경증이었다. 다루나비어/리토나비어 800/100 mg 1일 1회에서의 가장 빈번하게 보고된 (≥ 5%) 중등도 이상(등급 2 이상)의 이상약물반응은 설사와 두통, 복통, 발진이었다. 다루나비어/리토나비어 군의 2.3% 피험자가 이상약물반응으로 인하여 치료를 중단하였다.

항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인에서의 다루나비어/리토나비어 800/100 mg 1일 1회 투여시 나타난 중등도(등급 2) 이상의 이상약물반응은 다음 표와 같다.

표 1. 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인 피험자에서 다루나비어/리토나비어 800/100 mg 1일 1회 에서의 중등도(등급 2) 이상의 이상약물반응*

	무작위배정시험 TMC114-C211	
기관분류, %	**프레지스타/리토나비어 800/100 1일 1회+ TDF/ FTC** (343명)	**로피나비어/리토나비어 1일 800/200mg + TDF/FTC** (346명)
신경계 장애		
두통	5.8%	4.6%
위장관 장애		
복통	5.2%	5.8%
급성 췌장염	0.3%	0.6%
설사	7.6%	14.7%
소화불량	0.3%	0%
헛배부름	0.9%	0.9%
구역	2.6%	3.5%
구토	1.5%	3.2%
피부 및 피하 조직 장애		
+혈관부종	0.3%	0%
지방이상증	0.3%	0.6%
가려움증	0.9%	0.6%
발진	5.0%	5.8%
스티븐스-존슨 증후군	0.3%	0%
+두드러기	0.9%	0.3%
근골격계 및 결합조직 장애		
근육통	0.6%	1.2%
대사 및 영양계 장애		

식욕 감퇴	1.5%	0.9%
당뇨병	0.6%	0.6%
일반 장애와 주사부위 반응		
무력증	0.9%	0%
피로	0.3%	2.6%
면역계 장애		
+(약제)과민반응	0.6%	1.4%
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 +시판 후 조사로 확인된 이상반응.		

실험실적 이상

항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인에서 다루나비어/리토나비어 800/100 mg 1일 1회 치료시 나타난 등급 2-4의 실험실적 이상은 다음 표와 같다.

표 2. 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인에서 등급 2-4의 실험실적 이상*

		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)
ALT			
등급 2	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	7.3%	6.1%
등급 3	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	2.9%	2.6%
등급 4	> 10.0 X ULN	0.9%	2.9%
AST			
등급 2	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	6.1%	6.1%
등급 3	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	4.1%	1.8%
등급 4	> 10.0 X ULN	1.2%	2.3%
ALP			
등급 2	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	1.5%	1.2%
등급 3	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	0%	0.3%
등급 4	> 10.0 X ULN	0%	0%
고빌리루빈혈증			
등급 2	>1.5 ~ ≤2.5 X ULN	<1%	4%
등급 3	>2.5 ~ ≤5.0 X ULN	<1%	<1%
등급 4	> 5.0 X ULN	0%	0%
중성지방			
등급 2	500-750 mg/dL	2.6%	7.9%

등급 3	751-1200 mg/dL	1.2%	4.7%
등급 4	> 1200 mg/dL	0.6%	0.9%
***총콜레스테롤**			
등급 2	240-300 mg/dL	16.4%	23.0%
등급 3	> 300 mg/dL	1.2%	4.7%
***저밀도 지단백 콜레스테롤**			
등급 2	160-190 mg/dL	13.5%	9.6%
등급 3	≥ 191 mg/dL	4.7%	5.0%
증가된 당 수치			
등급 2	126-250 mg/dL	7.3%	7.6%
등급 3	251-500 mg/dL	0.9%	0%
등급 4	> 500 mg/dL	0%	0%
췌장 리파아제			
등급 2	> 1.5 ~ ≤ 3.0 X ULN	1.8%	1.2%
등급 3	> 3.0 ~ ≤ 5.0 X ULN	0.6%	0.6%
등급 4	> 5.0 X ULN	0%	0.6%
췌장 아밀라제			
등급 2	> 1.5 ~ ≤ 2.0 X ULN	4.7%	1.7%
등급 3	> 2.0 ~ ≤ 5.0 X ULN	2.6%	2.9%
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) 임상시험 : 항레트로바이러스제 치료경험이 있는 성인

<임상시험 TMC114-C214>

안전성 평가는 항레트로바이러스 치료 경험이 있는 성인 피험자 595명에서의 다루나비어/리토나비어 600/100 mg 1일 2회 투여와 로피나비어/리토나비어 400/100 mg 1일 2회 투여를 비교하는 TMC114-C214 제3상 임상시험의 모든 안전성 자료에 근거하였다. 다루나비어/리토나비어 600/100 mg 1일 2회군 및 로피나비어/리토나비어 400/100 mg 1일 2회군의 피험자의 총 평균 노출은 각각 80.7주 및 76.4주이었다.

다루나비어/리토나비어를 투여한 치료 기간 동안에 보고된 이상약물반응(ADR)의 대부분은 경증이었다. 가장 빈번한(≥ 5%) 중등도(등급 2) 이상 이상약물반응은 설사, 구역, 발진, 복통, 구토이었다. 다루나비어/리토나비어 군의 4.7% 의 피험자가 이상약물반응으로 인하여 치료를 중단하였다.

항레트로바이러스 치료 경험이 있는 HIV-1 감염 성인에서의 다루나비어/리토나비어 600/100 mg 1일 2회에서의 최소 중등도(등급 2) 이상의 이상약물반응은 다음 표와 같다.

표 3. HIV-1 감염 성인에서의 다루나비어/리토나비어 600/100 mg 1일 2회에서의 중등도(등급 2) 이상의 이상약물반응*

	무작위배정시험 TMC114-C214	
기관분류	다루나비어/리토나비어 600/100mg 1일 2회+OBR (298명)	로피나비어/리토나비어 400/100 mg 1일 2회 +OBR (297명)
신경계 장애		
두통	2.7%	3.0%
위장관 장애		
복부 팽창	2.0%	0.3%
복통	5.7%	2.7%
급성 췌장염	0.3%	0.3%
설사	14.4%	19.9%
소화불량	2.0%	1.0%
헛배부름	0.3%	1.0%
구역	7.0%	6.4%
구토	5.4%	2.7%
피부 및 피하 조직 장애		
지방이상증(지방비후증, 지방이상증, 지방위축증)	5.4%	4.4%
소양증	1.0%	1.0%
발진	6.7%	3.4%
두드러기[+]	0.3%	0%
근골격계 및 결합조직 장애		
근육통	1.0%	0.7%
대사 및 영양계 장애		
식욕 감퇴	1.7%	2.0%
당뇨병	1.7%	0.3%
일반 장애와 투여부위 반응		
무력증	3.4%	1.0%
피로	2.0%	1.3%
면역계 장애		
면역재활성증후군	0.3%	0%
생식계 및 유방 장애		
여성형유방증	0.3%	0.3%
정신계 장애		
비정상적인 꿈	0.7%	0%
OBR = 최적지지요법(Optimized background regimen) * 이상반응으로 보고된 실험실적 이상치를 제외함 [+] 시판 후 사례에서 확인된 이상반응		

실험실적 이상

항레트로바이러스 치료 경험이 있는 HIV-1 감염 성인에서 다루나비어/리토나비어 600/100 mg 1일 2회 치료시 나타난 등급 2-4의 실험실적 이상은 다음 표와 같다.

표 4. 항레트로바이러스 치료 경험이 있는 HIV-1 감염 성인에서 등급 2-4의 실험실적 이상

		무작위배정시험 TMC114-C214	
실험실 변수	기준	다루나비어/리	로피나비어/리토

		토 나 비 어 600/100 mg 1일 2회+ OBR (298명)	나비어 400/100 mg 1일 2회 + OBR (297명)
ALT			
등급 2	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	6.9%	4.8%
등급 3	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	2.4%	2.4%
등급 4	> 10.0 X ULN	1.0%	1.7%
AST			
등급 2	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	5.5%	6.2%
등급 3	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	2.4%	1.7%
등급 4	> 10.0 X ULN	0.7%	1.7%
ALP			
등급 2	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	0.3%	0%
등급 3	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	0.3%	0.3%
등급 4	> 10.0 X ULN	0%	0%
고빌리루빈혈증			
등급 2	>1.5 ~ ≤2.5 X ULN	<1%	2%
등급 3	>2.5 ~ ≤5.0 X ULN	<1%	<1%
등급 4	> 5.0 X ULN	<1%	0%
중성지방			
등급 2	500-750 mg/dL	10.4%	11.4%
등급 3	751-1200 mg/dL	6.9%	9.7%
등급 4	> 1200 mg/dL	3.1%	6.2%
총콜레스테롤*			
등급 2	240-300 mg/dL	24.9%	23.2%
등급 3	> 300 mg/dL	9.7%	13.5%
저밀도 지단백 콜레스테롤*			
등급 2	160-190 mg/dL	14.4%	13.5%
등급 3	≥ 191 mg/dL	7.7%	9.3%
증가된 당 수치			
등급 2	126-250 mg/dL	10.0%	11.4%
등급 3	251-500 mg/dL	1.4%	0.3%
등급 4	> 500 mg/dL	0.3%	0%
췌장 리파아제			
등급 2	> 1.5 ~ ≤ 3.0 X ULN	2.8%	3.5%
등급 3	> 3.0 ~ ≤ 5.0 X ULN	2.1%	0.3%
등급 4	> 5.0 X ULN	0.3%	0%
췌장 아밀라제			
등급 2	> 1.5 ~ ≤ 2.0 X ULN	6.2%	7.3%
등급 3	> 2.0 ~ ≤ 5.0 X ULN	6.6%	2.8%
등급 4	> 5.0 X ULN	0%	0%
OBR = 최적지지 요법(Optimized background regimen) * 등급 4 자료는 AIDS 등급 scale에서 적용가능하지 않음			

3) 중대한 이상약물반응

다루나비어/리토나비어를 투여한 제2b상 임상연구(TMC114-C213, TMC114-202, TMC114-C215, TMC114-C208)과 제3상 임상 연구(TMC114-C211, TMC114-C214,

TMC114-C209, DUET-1 (TMC125-C206), DUET-2 (TMC125-C216))에서 발생한 중등도(등급 2)이상의 중대한 이상약물반응은 다음과 같았다.
복통, 급성 간염, 급성 췌장염, 식욕부진, 무력증, 당뇨병, 설사, 피로, 두통, 간효소 증가, 고콜레스테롤혈증, 고혈당증, 고중성지방혈증, 면역 재구성 증후군(immune reconstitution syndrome), 저밀도지질단백질 증가, 구역, 췌장 효소 증가, 발진, 스티븐스-존슨증후군, 구토
4) 다른 임상시험에서 다루나비어/리토나비어를 복용한 성인피험자에게서 나타난 추가로 확인된 이상반응은 골괴사증이었다.
5) 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.
6) 시판 후 보고된 이상반응
다음은 이 약의 시판 후 추가로 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.
- 지방재분포
- 드물게, 횡문근융해 (HMG-CoA 환원효소 저해제의 병용투여와 관련), 독성표피괴사용해(일반적 주의 참조)
5. 일반적 주의
1) 이 약은 치료 효과를 높이기 위해 리토나비어 및 음식과 함께 투여해야 한다. 리토나비어 및 음식과 동시투여하지 않으면 다루나비어의 혈장농도가 감소되어 목적하는 항바이러스 효과를 달성하기에 부족할 수 있다.
리토나비어 주의사항에 대한 추가 정보는 리토나비어 제품정보를 참조하시기 바랍니다.
특히 다루나비어 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.

2) 간독성 : 다루나비어/리토나비어에 대해 약물유발성 간염(예, 급성간염, 세포용해간염)이 보고되었다. 임상개발프로그램(N=3,063) 실시 중 다루나비어/리토나비어와 병용투여를 받은 환자의 0.5%에서 간염이 보고되었다. 만성 활성 B형 또는 C형 간염을 포

함한 간기능 장애를 이미 가진 환자에서는 간기능이상(중증 간장계 이상반응 포함)의 위험성을 증가시킨다.

시판 후 사례에서 간손상(몇 건의 사망 포함)이 보고되었다. 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 중복 이환을 가지는 경우에 발생하였다. 다루나비어/리토나비어와의 인과관계는 확립되지 않았다

다루나비어/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 다루나비어/리토나비어 치료의 첫 몇 달간 하는 것을 고려하여야 한다.

다루나비어/리토나비어를 투여 받은 환자에서 간 장애가 새로이 발생되거나 악화되는 경우(예, 간 효소의 유의한 증가와/또는 피로, 식욕부진, 구역, 황달, 짙은 색의 뇨, 간 압통, 간비대 등의 증상), 치료를 중단 또는 중지하는 것을 고려하여야 한다.

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 : 임상개발프로그램(N=3,063) 중, 열 및 트랜스아미나제 상승을 동반한 심각한 피부반응이 피험자의 0.4%에서 보고되었다. 스티븐스-존슨 증후군은 드물게 보고되었고 (<0.1%) 시판 후 사례에서 독성표피괴사용해가 매우 드물게 보고되었다(<0.01%). 심각한 피부반응 징후나 증상이 나타나는 경우 이약 투여를 즉시 중단한다. 심각한 피부반응 징후나 증상은 다음 증상들이 포함되나, 이 증상들에 제한되는 것은 아니다 ; 심각한 발진이나 발열, 일반적인 권태감, 피로, 근육통이나 관절통, 물집, 구강내 병변, 결막염, 간염, 호산구증가증을 동반한 발진. 이 약으로 치료한 환자 중 10.3%가 발진 (모든 등급, 인과관계에 무관하게)을 경험하였다. 발진은 대부분 경증에서 중등도이었으며 치료 첫 4주 동안 종종 발생하였으나 투여를 유지하는 동안 회복되었다. 다루나비어/리토나비어 병용 투여 시 발진으로 인한 투약중단율은 0.5% 였다.

발진은 랄테그라비어 없이 다루나비어/리토나비어 투여 또는 다루나비어/리토나비어 없이 랄테그라비어를 투여받은 환자에 비하여, 다루나비어/리토나비어와 랄테그라비어를 함께 투여받은 치료경험이 있는 환자에서 더 빈번하게 발생하였다. 그러나 약물과 관련된 것으로 여겨지는 발진은 세 군 모두에서 유사한 비율로 나타났

다. 이들 발진의 중증도는 경증 내지 중등도이었고, 치료를 제한하지 않았다. 즉, 발진으로 인한 치료 중단은 없었다.

5) 설파 알레르기 : 다루나비어는 설폰아미드 체를 포함한다. 이 약은 설폰아미드 알레르기가 알려진 환자에는 주의해서 사용해야 한다. 다루나비어/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 레트로바이러스제제를 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) 골괴사증 : 비록 병인은 다인성 (코르티코스테로이드 사용, 알코올 섭취, 중증 면역억제, 높은 신체 질량 지수를 포함하여)으로 여겨지고 있으나, 골괴사증 사례는 진행성 HIV 질환 환자 및/또는 CART(combination antiretroviral therapy, 항레트로바이러스제 병용요법)에 장기간 노출된 환자에서 주로 보고되었다. 관절통, 관절 경직, 또는 움직이기 어려움을 경험했다면 의사의 진찰을 받아야 한다.

9) 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.

10) 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 재시작 되었다. 프로테아제 저해제 투여와 이러한 이상반응 사이의 인과관계는 밝혀지지 않았다. 따라서 혈우병 환자에게 출혈 증가의 가능성에 대해 알려야 한다.

11) 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.

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

13) 환자에게 현 항레트로바이러스 치료법은 HIV를 치료하지 않으며, HIV의 전이를 방지하는 것으로 입증되지 않았음을 주지시켜야 한다. 적절한 주의 사항을 계속하여 주지시켜야 한다.

6. 약물상호작용

1) 병용투여해서는 안되는 약물은 다음과 같다.

① 다루나비어/리토나비어와 다른 약물과의 상호작용

리토나비어와 병용하는 이 약은 CYP3A와 CYP2D6의 저해제이다. 이 약과 리토나비어를 CYP3A와 CYP2D6에 의해 주로 대사되는 다른 약물과의 병용투여시 이러한 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있고, 이로 인해 치료작용 및 이상반응이 증가 혹은 연장될 수 있다.

- 항히스타민제 : 아스테미졸, 테르페나딘은 심장 부정맥과 같은 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응이 나타날 수 있으므로 병용금기이다.
- 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.
- 신경이완제 : 피모자이드, 서틴돌은 심장 부정맥과 같은 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응이 나타날 수 있으므로 병용금기이다.
- 진정제/수면제 : 미다졸람(경구투여), 트리아졸람은 진정작용의 연장 혹은 증가나 호흡저하와 같은 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응이 나타날 수 있으므로 병용금기이다.
- HMG-CoA 환원효소 저해제 : 로바스타틴과 심바스타틴은 횡문근융해를 포함한 근질환의 위험과 같은 중대한 이상반응을 유발할 수 있으므로 병용금기이다.

· Phosphodiesterase type 5 (PDE-5) 억제제 : 실데나필은 다루나비어/리토나비어 병용시 폐동맥 고혈압 치료를 위한 안전성과 유효한 용량이 아직 확립되어 있지 않다. 실데나필 연관된 이상반응(시각장애, 저혈압, 지속발기, 실신 포함) 가능성이 증가한다.

② 다른 약물과 다루나비어와의 상호작용

다루나비어와 리토나비어는 CYP3A에 의해 대사된다. CYP3A 활성을 유도하는 약물은 다루나비어와 리토나비어의 클리어런스를 증가시킬 것으로 예상된다. 다루나비어/리토나비어와 CYP3A 억제시키는 약물과 병용하는 경우 다루나비어와 리토나비어의 클리어런스를 감소시켜 다루나비어와 리토나비어의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

· 리팜피신 : CYP450 대사의 강력한 유도제이다. 다루나비어의 혈장농도를 현저히 감소시킬 수 있으므로 다루나비어/리토나비어와 함께 사용해서는 안된다. 이는 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다.

· St. John's wort(*Hypericum perforatum*)를 포함한 약물은 다루나비어의 혈장농도를 현저히 감소시킬 수 있으므로 동시에 사용해서는 안 된다. 이는 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다.

2) 이 약과 병용투여 시 주의해야 하는 HIV-항바이러스제는 다음과 같다.

① HIV-항바이러스제제 : 뉴클레오시드/뉴클레오티드 역전사효소 저해제(N(t)RTIs)

· 디다노신 : 다루나비어/리토나비어(600/100 mg b.i.d.)는 디다노신 노출에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이약과 저용량의 리토나비어와 디다노신의 병용요법은 용량 조정 없이 사용될 수 있다. 디다노신은 공복에 복용하는 것이 권장되므로, 디다노신은 다루나비어/리토나비어(음식과 함께 복용) 복용 1시간 전 혹은 2시간 뒤에 복용하도록 한다.

· 테노포비어 : 테노포비어(300mg 1일 1회)와의 상호작용 시험 결과, 다루나비어/리토나비어와의 병용투여시 테노포비어의 전신 노출은 22% 증가했다. 신세뇨관의 MDR-1 transport에 대한 리토나비어의 영향으로 테노포비어의 노출이 증가될 수 있으므로, 다루나비어/리토나비어와 테노포비어의 병용시 특히 신장질환을 가진 환자, 신독성 약물을 복용중인 환자에서는 신장기능에 대한 모니터링이 권고될 수 있다.

· 기타 NRTIs : 주로 신장에서 배설되는 기타 NRTIs(지도부딘, 잘시타빈, 엠트리시타빈, 스타부딘, 라미부딘 및 아바카비어)의 각각 다른 제거경로에 근거하여, 이러한 약물들과 다루나비어/리토나비어의 약물상호작용은 없을 것으로 예측된다.

② HIV-항바이러스제제 : 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제(NNRTIs)

· 에파비렌즈 : 다루나비어/리토나비어(300mg/100mg b.i.d.)와 에파비렌즈(600mg q.d.)의 상호작용 시험에서 다루나비어는 13%의 감소를 보였고 에파비렌즈는 21% 증가하였다. 리토나비어/다루나비어와 에파비렌즈를 병용투여시, 에파비렌즈

의 노출 증가로 인한 중추 신경계 독성에 대한 임상모니터링이 권고될 수 있다.

· 에트라비린 : 다루나비어/리토나비어(600mg/100mg b.i.d.)와 에트라비린의 상호작용 시험에서 에트라비린은 37% 감소되었고, 다루나비어는 변화가 없었다. 따라서 다루나비어/리토나비어는 용량조절없이 에트라비린 200mg b.i.d. 와 병용투여할 수 있다.

· 네비라핀 : 다루나비어/리토나비어(400/100mg b.i.d.)와 네비라핀의 상호작용 시험 결과, 다루나비어는 네비라핀에 대해 영향을 받지 않았고, 네비라핀의 노출은 과거대조군과 비교하여 27% 증가되었다. 이러한 차이는 임상적으로 의미있는 변화를 일으키지 않는 것으로 여겨지므로 다루나비어/리토나비어 및 네비라핀은 용량조절없이 병용투여가 가능하다.

③ HIV-항바이러스제제 : 프로테아제 저해제(PIs)

· 아타자나비어 : 다루나비어/리토나비어(400/100mg b.i.d)와 아타자나비어(300mg q.d.)의 상호작용 시험에서 다루나비어와 아타자나비어의 전신 노출은 병용투여에 영향을 받지 않았다. 다루나비어/리토나비어 및 아타자나비어(300mg 1일1회)는 용량조절없이 병용투여 할 수 있다.

· 인디나비어 : 다루나비어/리토나비어(400/100mg b.i.d.)와 인디나비어(800mg b.i.d)의 상호작용 시험에서 인디나비어/리토나비어의 존재하에 다루나비어의 노출은 24% 증가하였고, 다루나비어/리토나비어의 존재하에서 인디나비어의 노출은 23% 증가하였다. 불내성의 경우 인디나비어의 용량을 800mg(1일 2회)에서 600mg(1일 2회)로 조정할 수도 있다.

· 사퀴나비어 : 다루나비어(400mg b.i.d.), 사퀴나비어(1,000mg b.i.d.) 및 리토나비어(100mg b.i.d.)의 상호작용 시험에서 사퀴나비어/리토나비어의 존재하에 다루나비어의 노출이 26%까지 감소된다 ; 사퀴나비어의 노출은 다루나비어/리토나비어에 영향을 받지 않는다. 저용량의 리토나비어와 다루나비어 병용과 함께 투여는 권장되지 않는다.

· 리토나비어 : 리토나비어(100mg)와 다루나비어(600mg)를 경구로 1일 2회 병용투여시, 리토나비어에 의한 다루나비어의 전반적인 약동학적 상승 효과로 다루나비어의 전신노출도가 약 14배 증가하였다. 따라서, 이 약은 저용량의 리토나비어와 반드시 함께 병용투여하여야 한다.

· 로피나비어/리토나비어 : 이 약/리토나비어 혹은 이 약과 로피나비어/리토나비어와의 상호작용 시험(다루나비어1,200mg b.i.d + 리토나비어 100mg b.i.d. + 로피나비어/리토나비어 400/100mg 혹은 533/133.3mg b.i.d., 다루나비어1,200mg b.i.d + 로피나비어/리토나비어 400/100mg 혹은 533/133.3mg b.i.d.)에서 다루나비어의 노출(AUC)이 40%까지 감소되었다. 병용의 적정용량은 설정되지 않았으므로 병용은 권장되지 않는다.

· 기타 프로테아제 저해제 : 다루나비어/리토나비어 및 로피나비어/리토나비어, 사퀴나비어, 아타자나비어 및 인디나비어 외의 프로테아제 저해제와의 병용투여는 연구되지 않았다. 그러므로 그러한 병용투여는 권장되지 않는다.

④ CCR5 길항제

· 마라비록 : 다루나비어/리토나비어와 병용투여시 마라비록은 150mg 1일 2회 투여하여야 한다. 다루나비어/리토나비어(600/100 mg b.i.d)와 마라비록(150 mg b.i.d.)의 상호작용 시험에서 마라비록은 305% 증가하였다. 다루나비어/리토나비어 노출에 대한 마라비록의 명확한 효과는 없었다.

3) 이 약과 병용투여시 주의해야 하는 기타 약제는 다음과 같다.

① 항부정맥제 :

· 다루나비어/ 리토나비어와 병용투여시 베프리딜, 전신 리도카인, 퀴니딘, 아미오다론의 노출이 증가될 수 있다. 사용시 주의해야 하고 가능한 경우 항부정맥제의 치료 농도 모니터링이 권장된다.

· 디곡신 : 다루나비어/리토나비어와 디곡신 단회투여의 상호작용 실험에서 디곡신 AUC_{last}가 77%까지 증가하였다. 다루나비어/리토나비어와의 병용투여 시 최초에 최저 농도의 디곡신을 처방하고 목적하는 임상적 효과를 얻기 위해 디곡신 용량을 적정하여야 한다. 적정을 위해 혈중 디곡신 농도를 모니터하여야 한다.

② 항균제

· 클래리스로마이신 : 다루나비어/리토나비어와 클래리스로마이신의 상호작용 시험에서 클래리스로마이신의 노출은 57% 증가하였고, 다루나비어의 노출은 병용투여에 영향을 받지 않았다. 다루나비어/리토나비어와 클래리스로마이신 병용시 신중해야 한다. 신장애를 가진 환자는 용량조절이 고려되어야 한다.

③ 항응고제

· 와파린 : 연구되지 않았다. 다루나비어/ 리토나비어와 병용투여시 와파린의 농도가 영향을 받을 수 있으므로, 병용시 INR(international normalized ratio)의 모니터링이 권장된다.

④ 항경련제 (페노바르비탈, 페니토인, 카바마제핀)

· 페노바르비탈, 페니토인 : 연구된바 없다. 병용투여시 다루나비어의 혈장농도가 현저히 감소될 수 있으므로 병용해서는 안된다 (페노바르비탈과 페니토인은 CYP450 효소의 유도제).

· 카바마제핀 : 다루나비어/리토나비어(600/100 mg b.i.d.)와 카바마제핀(200 mg b.i.d.)의 상호작용 시험에서 다루나비어의 노출은 카바마제핀에 영향을 받지 않았다. 리토나비어의 노출 (AUC_{12h})는 49% 감소하였다. 카바마제핀의 경우는 45% 증가하였다. 다루나비어/리토나비어의 용량조절은 권장되지 않는다. 다루나비어/리토나비어와 카바마제핀의 병용투여시에는 카바마제핀과 관련된 잠재적인 이상반응을 모니터링해야 한다. 카바마제핀 농도를 모니터링하여, 적절한 반응을 위한

용량으로 조정하여야 한다. 관찰결과에 근거하여, 다루나비어/리토나비어와 병용투여시 카바마제핀의 용량은 25%~50% 가량 감소시킬 수 있다.

⑤ 항진균제

· 보리코나졸 : 연구된바 없다. 보리코나졸의 혈장농도는 다루나비어/리토나비어 병용시 감소할 수 있다 (리토나비어에 의해 CYP450 효소가 유도됨). 보리코나졸은 유익/위험 비율 평가가 보리코나졸의 사용을 정당화하지 않는다면 저용량의 리토나비어와 다루나비어 병용과 함께 병용투여해서는 안된다.

· 케토코나졸 : 케토코나졸과 다루나비어/리토나비어의 상호작용 시험에서 케토코나졸과 다루나비어의 노출은 각각 212%, 42%가 증가함이 확인되었다. 주의 및 임상 모니터링이 권장된다. 병용투여가 필요한 경우 케토코나졸의 일일용량은 200mg을 초과해서는 안 된다.

· 이트라코나졸 : 연구된바 없다. 전신적인 이트라코나졸과 다루나비어/리토나비어를 함께 사용하는 경우 다루나비어의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 유사하게 이트라코나졸의 혈장농도는 다루나비어/리토나비어 병용에 의해 증가될 수도 있다 (CYP3A 억제제). 주의 및 임상 모니터링이 권장된다. 병용투여가 필요한 경우 이트라코나졸의 일일용량은 200mg을 초과해서는 안 된다.

· 클로트리마졸 : 연구된바 없다. 전신적인 클로트리마졸과 다루나비어/리토나비어를 함께 사용하는 경우 다루나비어의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 병용시 주의 및 임상 모니터링이 권장된다.

⑥ 항미코박테리아제

· 리파부틴 : 리파부틴은 CYP450효소의 기질이다. 상호작용 시험(이 약/리토나비어 (600/100mg b.i.d.) + 리파부틴(150mg q.o.d.))에서 병용투여시 다루나비어의 전신적인 노출을 57% 증가시켰다. 다루나비어/리토나비어의 안전성 프로파일에 근거하였을 때, 리파부틴에 의한 다루나비어의 노출도 증가는 다루나비어/리토나비어의 용량 조정을 확실히 요구하지는 않는다. 상호작용 시험에서 리파부틴 단독투여와 다루나비어/리토나비어와의 병용투여시 전신노출을 비교했을 때 활성대사체인 25-*O*-desacetylrifabutin 의 노출이 증가하였다. 병용투여시 리파부틴의 통상적인 용량인 300mg/day 의 75% 까지 감소시킨 용량으로 투여하며 리파부틴 관련 이상반응을 더 많이 모니터링해야 한다. 안전성 이슈가 발생시 리파부틴의 투여 간격을 더 증가시키거나 더 많이 모니터링하는 것을 고려해야 한다. HIV 감염 환자에서 결핵의 적절한 치료에 있어 공식적인 가이드에 주의가 필요하다.

⑦ 벤조디아제핀제

· 미다졸람 : 연구된바 없다. 미다졸람은 주로 CYP3A에 의해 대사된다. 다루나비어/리토나비어와 병용은 약물농도를 크게 증가시킬 수 있다. 다른 CYP3A 억제제 자료에 근거하여 저용량 리토나비어와 다루나비어 병용과 함께 투여하는 경우 미

다졸람의 혈중 농도는 유의하게 더 높을 것으로 예상된다. 다루나비어/리토나비어와 경구로 미다졸람을 병용투여하지 하지 않는다. 반면 비경구로 병용투여하는 경우 면밀히 임상 모니터링과, 호흡저하, 지속적 진정작용이 있는 경우 적절한 의학적 조절이 보장되는 집중 치료실(intensive care unit) 또는 이와 유사한 곳에서 행해야 한다. 만약 미다졸람의 단회 용량이상으로 투여하는 경우 미다졸람 용량조절을 고려해야 한다.

⑧ 칼슘채널차단제

· 펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀 : 연구된바 없다. 저용량 리토나비어와 다루나비어 투여는 함께 투여하는 칼슘채널차단제의 혈중 농도가 증가할 것으로 기대될 수 있다 (CYP3A 억제). 다루나비어/리토나비어와 병용투여시 펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀의 노출이 증가할 수 있으므로 주의를 해야하고 신중한 임상적 모니터링이 권장된다.

⑨ 코르티코스테로이드

· 플루티카손, 부데소니드 : 잠재적 유익성이 전신적인 코르티코스테로이드 영향의 위험을 상회하지 않는다면 저용량 리토나비어와 다루나비어 병용과 함께 병용투여는 권장되지 않는다. 국소적 전신적 작용에 대한 면밀한 모니터링과 더불어 글루코코르티코이드의 용량 감소를 고려하거나 CYP3A 기질이 아닌 다른 약물(예 : 베클로메타손)로 대체하는 것을 고려해야 한다. 그리고 글루코코르티코이드 금단현상이 있는 경우 장기간에 걸친 점진적인 용량 증량이 이루어져야 한다.

· 덱사메타손(전신) : 저용량 리토나비어와 다루나비어 병용과 함께 병용투여시 전신적 덱사메타손 사용시 주의해야 한다.

⑩ 에스트로겐 기반의 피임제

· 에치닐에스트라디올, 노르에치드론 : 에치닐에스트라디올과 노르에치드론과의 상호작용 실험 결과 에치닐에스트라디올과 노르에치드론에 대한 항정상태 전신적 노출은 각각 44%, 14% 감소되었다. 저용량 리토나비어와 다루나비어 병용과 함께 병용투여시 다른 피임제로 대체하거나 추가가 권장된다. 호르몬대체요법(hormone replacement therapy)으로서 에스트로겐를 사용하는 경우 에스트로겐 결핍 증후에 대해 임상적 모니터링을 해야 한다.

⑪ HMG-CoA 환원효소 저해제

· 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴과의 상호작용 시험에서 다루나비어/리토나비어와 병용투여시 아토르바스타틴 단독투여했을 때보다 아토르바스타틴의 노출이 15% 감소했다. 아토르바스타틴과 다루나비어/리토나비어의 병용투여를 할 때에는 10mg q.d. 아토르바스타틴으로 시작할 것이 권장된다. 임상적 반응에 근거하여 아토르바스타틴의 점진적인 용량증가가 고려되어야 한다.

· 프라바스타틴 : 다루나비어/리토나비어와 프라바스타틴 병용투여시 프라바스타틴

은 거의 80% 증가하였으나, 이는 일부의 환자에 불과했다. 프라바스타틴과 병용투여시에는 가능한 가장 낮은 용량에서 시작하여 안전성 모니터링을 하면서 기대하는 임상적인 반응이 나올 때까지 용량적정을 하는 것이 권장된다.

· 로수바스타틴 : 로수바스타틴과 병용투여시 다루나비어/리토나비어의 상호작용 연구에서, 로수바스타틴의 노출 증가가 나타났다. 로수바스타틴을 가능한 가장 낮은 용량으로 시작하고, 안전성을 모니터링하면서 기대하는 임상적인 반응이 나올 때까지 용량적정을 하는 것이 권장된다.

⑫ H_2-수용체 길항제

· 라니티딘 : 라니티딘과의 병용투여는 다루나비어의 노출에 영향을 미치지 않는다. 이것을 근거로 다루나비어/리토나비어는 H_2-수용체 길항제와 용량조절 없이 병용투여 할 수 있다.

⑬ 면역억제제 : 다루나비어/리토나비어와 병용투여시 사이클로스포린, 타크로리무스 혹은 시로리무스의 노출은 증가할 수도 있다. 다루나비어/리토나비어와 병용투여시 면역억제제의 치료 약물 모니터링이 권장된다

⑭ 마약성 진통제 / 아편류 의존성 치료제

· 메타돈 : 메타돈 유지요법에 대한 다루나비어/리토나비어의 영향을 조사하는 상호작용 시험에서 R-메타돈의 AUC가 16% 감소하였다. 약물동태학 및 임상적 발견에 근거하여 다루나비어/리토나비어와의 병용투여를 시작할 때 메타돈 용량의 조정은 요구되지 않는다. 그러나, 일부환자에서 유지요법이 조정될 필요가 있을 수 있으므로 임상적 모니터링이 권장된다.

· 부프레노르핀/날록손 : 다루나비어/리토나비어와 부프레노르핀/날록손의 상호작용 시험에서 부프레노르핀의 노출은 다루나비어/리토나비어에 영향을 받지 않았다. 활성대사체인 노르부프레노르핀은 46% 증가하였다. 노르부프레노르핀 약물동학적 파라미터의 증가의 임상적 관련성은 아직 확립되어 있지 않다. 부프레노르핀의 용량조절은 필요없다. 부프레노르핀과 프레지스타/리토나비어의 병용투여시에는 아편제제 독성 증후에 대한 신중한 임상 모니터링이 권장된다.

⑮ Phosphodiesterase type 5 (PDE-5) 저해제 :

· 발기 기능장애의 치료 : 상호작용 연구에서, 실데나필 100mg 단독, 단회 투여한 경우와 다루나비어/리토나비어(400/100mg 1일 2회)와 병용하여 실데나필 25mg을 단회 투여한 경우, 실데나필의 전신 노출은 유사한 것으로 나타났다. 다루나비어/리토나비어와 발기 기능장애를 치료하기 위한 PDE-5 저해제의 동시 사용은 주의를 기울여야 한다. 다루나비어/리토나비어와 실데나필, 발데나필 혹은 타다라필과의 동시 사용이 지시된다면, 48시간 내에 25mg을 초과하지 않는 단회용량의 실데나필, 72시간 내에 2.5mg을 초과하지 않는 단회용량의 발데라필, 혹은 72시간내에 10mg을 초과하지 않는 단회용량의 타다라필이 권장된다.

· 폐동맥 고혈압의 치료 : 폐동맥 고혈압을 치료하기 위한 실데나필의 안전하고 효

과적인 용량은 확립되지 않았다. 실데나필-관련 이상반응(시력장애, 저혈압, 지속발기 및 실신 포함)이 증가될 가능성이 있다. 그러므로 폐동맥 고혈압 치료를 위한 실데나필과 다루나비어/리토나비어의 동시 투여는 금기이다(사용상의 주의사항 "2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 항 참조). 폐동맥 고혈압 치료를 위한 타다라필이 다루나비어/리토나비어와 동시 투여되는 경우, 타다라필의 용량 조절이 이루어져야 한다. 다루나비어/리토나비어를 1주일 이상 투여 받고 있는 환자에서는, 타다라필을 20mg 1일 1회로 시작하고, 개개인의 내약성에 따라 40mg 1일 1회까지 증량한다. 타다라필로 치료 중이며 다루나비어/리토나비어를 시작하는 환자는 다루나비어/리토나비어의 투여를 시작하기 최소 24시간 전에 타다라필 사용을 중단하고, 다루나비어/리토나비어를 시작하는 중에는 타다라필의 사용을 피한다. 다루나비어/리토나비어를 시작한지 최소한 1주일 후에는 타다라필을 20mg 1일 1회로 다시 시작하고, 개개인의 내약성에 따라 40mg 1일 1회까지 증량한다.

⑯ 프로톤 펌프 저해제

· 오메프라졸 : 오메프라졸의 병용투여는 다루나비어의 노출에 영향을 미치지 않는다. 이것을 근거로 다루나비어/리토나비어는 프로톤 펌프 저해제와 용량조절 없이 병용투여 할 수 있다.

⑰ 선택적인 세로토닌 재흡수 저해제(SSRIs)

· 파록세틴, 설트랄린 : 파록세틴 또는 설트랄린과 다루나비어/리토나비어의 상호작용 시험에서 다루나비어의 노출은 설트랄린 또는 파록세틴에 영향을 받지 않았다. 다루나비어/리토나비어 병용시, 설트랄린과 파록세틴은 각각 49%, 39% 감소했다. 다루나비어/리토나비어와 SSRI 병용시 항우울제 반응의 임상적 평가에 근거한 SSRI의 신중한 용량조절이 권장된다. 또한, 안정된 용량의 설트랄린과 파록세틴을 복용하는 환자가 다루나비어/리토나비어로 치료를 시작하려면 항우울제에 대한 반응이 모니터링 되어야 한다.

⑱ 콜키신 : 콜키신과 다루나비어/리토나비어의 병용은 콜키신의 노출을 증가시킬 수 있다. 콜키신에 대해 다음의 용량 조절이 권장된다. 다루나비어/리토나비어 치료환자에서 통풍-발현(gout-flares)을 치료하기 위한 콜키신의 권장 용량은 0.6 mg(1정)과 한 시간 후 0.3 mg(1/2정)이다. 치료 과정은 3일보다 더 빠르게 반복하지 않는다. 다루나비어/리토나비어로 치료하는 환자에서 통풍-발현(gout-flares)을 예방하기 위한 콜키신의 권장 용량은 0.3 mg을 1일 1회 또는 2일에 한번 투여이다. 다루나비어/리토나비어 투여환자에서 가족성 지중해열을 치료하기 위한 콜키신의 최대용량은 0.6mg 1일 1회(0.3mg 1일 2회로 투여될 수 있음)이다. 신장애 또는 간장애 환자는 콜키신을 다루나비어/리토나비어과 병용투여해서는 안된다.

⑲ 보센탄 : 보센탄과 다루나비어/리토나비어의 병용은 보센탄의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 다루나비어/리토나비어를 10일 이상 투여 받고 있는 환자에서는,

보센탄의 용량을 개개인의 내약성에 따라 62.5 mg 1일 1회 또는 2일 1회로 시작한다. 보센탄으로 치료 중이며, 다루나비어/리토나비어의 투여를 시작하는 환자의 경우, 다루나비어/리토나비어의 투여를 시작하기 적어도 36시간 전에 보센탄의 사용을 중단한다. 다루나비어/리토나비어의 투여를 시작한지 최소한 10일 후에, 개개인의 내약성에 따라 보센탄을 62.5mg 1일 1회 또는 2일에 한번으로 다시 시작한다.

⑳ 흡입용 베타작용제(살메테롤) : 살메테롤과 다루나비어/리토나비어의 병용은 권장되지 않는다. 병용투여는 QT 연장, 심계항진 및 동성빈맥을 포함한, 살메테롤의 심혈관계 이상반응의 위험성을 증가시킬 수 있다.

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.

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.

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 한

다.

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 : 설치류에 대한 다루나비어의 장기간의 발암성 시험은 완료되지 않았다. 그러나 다루나비어는 사람 임파구의 복귀돌연변이 시험 및 염색체 이상시험에서 음성을 나타내었고, 마우스의 소핵 시험에서 염색체 손상을 일으키지 않았다.

2) 수정능 : 랫트에서 다루나비어는 수정능 및 초기 배아 발생에 영향을 미치지 않았고 마우스(리토나비어의 유무와 상관없이), 랫트, 토끼에서 기형 가능성을 보이지 않았다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-103호, 2010.12.31.) 제5조제2항 [별표1]

<제출자료의 범위; 제25조제2항제7호 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경>

의약품	자료번호	기원	물리화학적성질	안정성(완제)		독성									약리			임상		외국현황	국내현황
				장기/가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
											국소	의존성	항원성	면역							
	자료범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○
	제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×*	×	×	○	×	○	○

※ 제7조제5항제나목

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료 - 임상시험결과로 갈음

3. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 유효성과 안전성 시험 보고서

4. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
5. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

•시정적합

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 다루나비어에 내성이 없고 치료 경험이 있는 성인에 대한 다루나비어/리토나비어 800mg/100mg q.d. 용법 추가
• 사용상의 주의사항 변경 : 제출자료 (CCDS)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

•해당사항없음

3. 안정성에 관한 자료

•해당사항없음

4. 독성에 관한 자료

•해당사항없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

• 임상시험결과로 갈음

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

•해당사항없음

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

•해당사항없음

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 :
• 신청 용법·용량 :

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

•제출자료의 요약 또는 개요와 검토 의견만 간략히 기재한다.

6.1.1. 개요

○ (TMC114-TiDP31-C229)

- 48주의 치료기간동안 다루나비어/리토나비어 600mg/100mg b.i.d.와 비교하여 다루나비어/리토나비어 800mg/100mg q.d.의 효능과 안전성 및 내약성을 평가

- 효과

혈장 바이러스양 <50 copies/mL(일차 효능지표)로 정의된 바이러스학적 반응 비열등성

제48주 지표	DRV/rtv 800/100mg q.d.		DRV/rtv 600/100mg b.i.d.		차이 (95% CI)
일차지표	N		N		
ITT(TLOVR)-바이러스양<50copies/mL, n(%)	294	212 (72.1)	296	210 (70.9)	1.2 (-6.1; 8.5)
OP(TLOVR)-바이러스양<50copies/mL, n(%)	259	190 (73.4)	276	200 (72.5)	0.9 (-6.7; 8.4)
이차지표					
ITT(TLOVR)-바이러스양<400copies/mL, n(%)	294	226 (76.9)	296	227 (76.7)	0.2(-6.6; 7.0)
ITT(NC=F)-기저선으로부터의 log_{10} 바이러스양	294	-1.84 (0.071)	296	-1.80 (0.074)	-0.04(-0.24; 0.16)

변화, 평균(SE) ITT(LOCF)-기저선으로부터의 CD4+ 세포수 변화, 평균(SE)	294	108 (7.20)	296	112 (7.60)	-5 (-25; 16)

- 내성 확인

· 바이러스 실패율 : DRV/rtv q.d. 피험자 294명 중 65명(22.1%) 및 DRV/rtv b.i.d. 피험자 296명 중 54명(18.2%)이 바이러스 실패를 경험

DRV/rtv q.d.군에서, 피험자 11명(3.7%)이 재발자였으며 피험자 54명(18.4%)이 전혀 억제되지 않았다.

DRV/rtv b.i.d.군에서, 피험자 11명(3.7%)이 재발자였으며 피험자 43명(14.5%)이 전혀 억제되지 않았다.

· 변이 발생 평가 : 두 치료군에서 내성발생은 바이러스 실패 중 드물었다. 모든 바이러스 실패 중 DRV/rtv q.d.군 피험자 1명에서만 DRV RAMs를 포함한 일차 PI 변이가 발생

안전성 : DRV/rtv 600/100mg b.i.d.에 비해 DRV/rtv 800/100mg q.d.에서 SAEs 및 3 또는 4등급 AEs의 발생률이 더 낮았으나, 개별 SAEs 또는 3/4등급 AEs 발생률 면에서 특이적인 양상을 뚜렷하지 않았다. 또한, 주로 1등급 반응에 의해 유발되는 것으로 보이는 위장관-관련 AEs의 발생률이 더 낮았다. 가장 임상적으로 관련된(적어도 관련있을 가능성이 있는 2~4등급) 위장관-관련 AEs를 고려한 경우, 가장 빈번한 반응의 발생률 면에서 치료군 간에 차이는 없었다.

약동학 : DRV/rtv 800/100mg q.d. 투여는 DRV/rtv 600/100mg b.i.d. 투여에 비해 AUC_{24h} 및 C_{0h} 수치가 낮았다. 그러나, DRV/rtv q.d. 후의 DRV 최저 및 전체 노출이 낮음에도 불구하고, DRV/rtv b.i.d.군에 대해 유사한 효능이 확인되었으며, 이를 통해 이러한 치료-경험 집단에서 DRV/rtv q.d. 투여 이후 적합한 DRV 노출이 달성되었음이 확인되었다.

지표	**DRV/rtv 800/100mg q.d. N = 280**	**DRV/rtv 600/100mg b.i.d. N = 278**
DRV AUC_{24h} ng.h/mL	87788 (45456; 236920)	109401 (48934; 323820)
C_{0h}, ng/mL	1896 (184; 7881)	3197 (250; 11865)
rtv AUC_{24h} ng.h/mL	5776 (1801; 39027)	12588 (3404; 44762)
C_{0h}, ng/mL	59 (6; 1049)	307 (41; 1657)

○ 사용상의 주의사항

- 일반적 주의

신청사항	외국허가	
5. 일반적 주의 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.	EUSPC p.4 Renal impairment **4.4 Special warnings and precautions for use** *Renal impairment* No special precautions or dose adjustments are required in patients with renal impairment. As darunavir and ritonavir are highly bound to plasma proteins, it is unlikely that they will be significantly removed by haemodialysis or peritoneal dialysis. Therefore, no special precautions or dose adjustments are required in these patients (see sections 4.2 and 5.2).	시정사항
5. 일반적 주의	**6 ADVERSE REACTIONS**	미국 본제품

4) 피부발진 (생략) 발진은 랄테그라비어 없이 다루나비어/리토나비어 투여 또는 다루나비어/리토나비어 없이 랄테그라비어를 투여받은 환자에 비하여, 다루나비어/리토나비어와 랄테그라비어를 함께 투여받은 치료경험이 있는 환자에서 더 빈번하게 발생하였다. 그러나 약물과 관련된 것으로 여겨지는 발진은 세 군 모두에서 유사한 비율로 나타났다. 이들 발진의 중증도는 경증 내지 중등도이었고, 치료를 제한하지 않았다. 즉, 발진으로 인한 치료 중단은 없었다.	**6.1 Clinical Trials Experience** Rash occurred more commonly in treatment-experienced subjects receiving regimens containing ISENTRESS + darunavir/ritonavir compared to subjects receiving ISENTRESS without darunavir/ritonavir or darunavir/ritonavir without ISENTRESS. However, rash that was considered drug related occurred at similar rates for all three groups. These rashes were mild to moderate in severity and did not limit therapy; there were no discontinuations due to rash.	의 허가사항에는 반영되어 있지 않지만 랄테그라비어에 동일한 문구가 반영되어 있음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 미국

- 2010년 12월 13일자로 치료경험이 있고, 다루나비어에 대한 내성이 없는 환자에게 프레지스타정 800mg을 1일 1회 투여하는 용법용량에 대한 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 기타

•자료제출증명서(미국)