안전성·유효성 심사결과 공개

(☑최초, ☐변경)

2011 년 08월 일

담당자	연구관	과 장

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국애보트	② 문서번호	20100121691 (2010.11.22)
③ 제 품 명	노비르정	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 희귀 629
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 중 리토나비어(EP) 100mg		
⑥ 성 상	흰색의 장방형 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	임상학적 또는 면역학적으로 질환의 진행이 확인되어 치료가 필요한 HIV감염환자 치료를 위한 단독요법 또는 뉴클레오시드 유도체와의 병용요법		
⑧ 신청용법·용량	1회, 600mg(6캅셀)을 1일 2회 경구투여한다. 가능한한 음식과 함께 복용한다. 600mg씩 1일 2회 투여 개시시 오심을 나타내는 환자에는 다음과 같이 낮은 용량으로 투여를 시작하여 점차적 으로 증량하면 해소될 수 있다; 1일 300mg씩 1일 2회, 2일간 400mg씩 1일 2회, 1일간 500mg씩 1일 2회 투여한 후에 600mg씩 1일 2회 투여한다. 뉴클레오시드 약물과 병용요법을 할 경우에는 우선 이 약을 2주일간 이애 단독투여한후, 이어서 뉴클레오시드 약물과 병용투여하면 위장과내성을 개선시킬 수 있다. 장기간에 걸친 용량의 점차적 증량이 미치는 영향은 확립되어 있지 않다. 이 약에 들어있는 용량컵은 사용후 즉시 더운물과 주방용세제로 세척할 것, 즉시 세척하면 약물 찌꺼기가 제거된다. 용량컵은 사용하기 전에 반드시 건조시켜야 한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관 / 제조일로부터 2년		
⑩ 기원 및	제형변경(연질캅셀→정제)		

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

개발경위	
⑪ 약리작용기전	Protease inhibitor
⑫ 국내외 사용현황	○ 유사의약품 노비르캅셀100밀리그람(1997.10.31) 노비르액(1997.10.31) 노비르연질캅셀(2000.1.21) ○ 외국허가현황 미국(2010.02월), 유럽, 영국 (2010.04.16)
⑬ 관련조항	자료제출의약품, 새로운 제형(연질캅셀→정제) (의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제2조8항 및 [별표1] 자료제출의약품 중 새로운 제형)
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항> 1) 노비르액 및 연질캡슐 주의사항 변경 완료 : 종양약품과-515호(2011.05.19) 붙임 1. 시정사항 **2. 안전성·유효성 검토요약 보고서**	

<붙임 1> 시정사항 - 노비르정, 한국애보트

용법・용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정하였음.

○ 용법・용량

1회, 600mg(6정)을 1일 2회 경구투여한다. 가능한 한 음식과 함께 복용한다.
600mg씩 1일 2회 투여 개시시 오심을 나타내는 환자에는 다음과 같이 낮은 용량으로 투여를 시작하여 점차적으로 증량하면 해소될 수 있다; 1일 300mg씩 1일 2회, 2일간 400mg씩 1일 2회, 1일간 500mg씩 1일 2회 투여한 후에 600mg씩 1일 2회 투여한다.
뉴클레오시드 약물과 병용요법을 할 경우에는 우선 이 약을 2주일 간 이내 단독투여한 후, 이어서 뉴클레오시드 약물과 병용투여하면 위장관내성을 개선시킬 수 있다. 장기간에 걸친 용량의 점차적 증량이 효력에 미치는 영향은 확립 되어 있지 않다.

이 약을 다른 프로테아제 억제제(예. 다루나비어 등)와 병용투여할 경우 이 약의 용량을 감소시킬 필요가 있다.
처방의가 다른 프로테아제 억제제와 이 약 리토나비어를 병용투여할 경우, 해당 프로테아제 억제제의 허가사항 및 임상시험정보를 참고하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경 고
1) 이 약은 항히스타민제, 진정 수면제 또는 항부정맥제의 간대사에 영향을 주므로 병용투여시 심각하거나 생명을 위협하는 이상반응이 발생할 수 있다.
2) 알레르기 반응 : 담마진, 연피부 발진, 기관지연축, 혈관부종을 포함한 알레르기 반응이 보고되었다. 아나필락시스 및 스티븐스존슨증후군이 드물게 보고되었다.
3) 간 : 정상 상한치의 5배를 초과하는 간의 트랜스아미나제 상승, 임상적 간염, 황달이 리토나비어 단독 또는 다른 항바이러스제와 병용투여된 환자에서 발생하였다. 원래 B형 또는 C형 간염이 있는 환자에서 트랜스아미나제 상승의 위험이 높을 수 있다. 따라서 기존에 간 질환, 간 효소 이상, 또는 간염이 있는 환자에서 리토나비어의 투여는 주의하여야 한다.
몇몇 치명적인 증례를 포함하여 간기능장애가 시판후 보고되었으며 일반적으로 여러 가지 약물을 동시에 복용하거나/및 진행성 AIDS가 있는 환자에서 발생하였다. 명확한 인과 관계는 확립되지 않았다.
4) 췌장염 : 췌장염은 고중성지방혈증이 발달한 환자를 포함하여 리토나비어 요법을 받고 있는 환자에서 관찰되었다. 몇몇 경우에서는 치명적이었다. 진행성 HIV 질환 환

자들은 트리글리세리드 상승 및 췌장염에 대한 위험이 증가할 수 있다.

췌장염을 암시하는 임상적 증상(오심, 구토, 복통) 또는 실험실 검사치(혈청 리파아제 또는 아밀라아제 수치)의 이상이 발생한다면 췌장염을 고려해 보아야 한다. 이러한 징후 또는 증상을 나타내는 환자들은 평가되어야 하며 췌장염의 진단이 내려진다면 리토나비어 요법을 중단하여야 한다.

5) 당뇨병/고혈당증 : 새로운 당뇨병 발현, 기존 당뇨병의 악화, 고혈당은 프로테아제 억제제 요법을 받고 있는 HIV-감염 환자에서 시판후 감시동안 보고되었다. 몇몇 환자들은 이러한 증례의 치료를 위해 인슐린 또는 경구혈당강하제의 투여 시작 또는 용량 조절을 필요로 하였다. 몇몇 경우에서 당뇨병성 케톤산증이 발생하였다. 프로테아제 억제제 요법을 중단한 이런 환자들중 몇몇의 경우에서 고혈당증이 지속하였다. 이러한 증례는 임상시험동안 자발적으로 보고되었으므로 추정 빈도는 가능하지 않으며 프로테아제 억제제 요법과 이러한 증례 사이의 인과 관계가 확립되지 않았다.

6) 약물 상호작용

코르티코스테로이드 : 리토나비어 및 프로피온산 플루티카손과의 병용투여는 프로피온산 플루티카손의 혈장 농도를 유의하게 상승시키고 혈청 코티솔 농도를 감소시킨다. 흡입 또는 비강내 투여한 프로피온산 플루티카손과 리토나비어를 병용투여시 쿠싱 증후근 및 부신 억제를 포함한 전신 코르티코스테로이드 효과가 보고되었다. 리토나비어 및 budesonide처럼 플루티카손과 유사하게 대사되는 기타 흡입 코르티코스테로이드와 병용투여시 유사한 소견은 배제될 수 없다. 리토나비어 및 이러한 흡입 또는 비강내 투여되는 글루코코르티코이드를 병용투여시 특별한 주의를 필요로 한다.

발기기능장애 약물 : 리토나비어를 투여중인 환자에게, 발기부전의 치료를 위하여 sildenafil, tadalafil, vardenafil를 처방할 때 특별히 주의한다. 리토나비어와의 병용투여는 실질적으로 이러한 약물들의 농도를 상승시켜 저혈압, 발기 지속과 같은 이상반응이 증가할 수 있다. 폐동맥 고혈압 환자들에게 이 약과 sildenafil의 병용 투여는 금기이다.

생약제제 : St. John's Wort(Hypericum perforatum)를 함유하는 제제와의 병용투여시 리토나비어의 혈장 농도가 감소할 수 있으므로 리토나비어를 투여중인 환자는 이 약과 병용투여해서는 안된다. 이는 치료 효과 소실 및 내성 발생을 초래할 수 있다.

HMG-CoA 환원효소 저해제 : HMG-CoA 환원효소 저해제인 simvastatin 및 lovastatin은 대사시 CYP3A에 매우 의존적이므로 이 약물들과 리토나비어와의 병용투여는 횡문근융해를 포함한 근육병증의 위험을 높일 수 있으므로 금기이다. CYP3A4에 의한 대사 영향이 조금 덜 한 atorvastatin과 리토나비어를 병용투여시 주의하여야 하며 용량 감소를 고려하여야 한다. Rosuvastatin의 배설은 CYP3A에 의존적이지 않지만, 리토나비어와 병용투여시 rosuvastatin의 상승이 보고되었다. HMG-CoA 환원효소 저해제 투여가 필요하다면 pravastatin 또는 fluvastatin이 권장된다.

Alpha1-Adrenoreceptor 길항제 : ketoconazole, 기타 CYP3A4 억제제, alfuzosin과의

약물 상호작용 결과에 근거하여, 리토나비어(600mg 1일 2회)와 병용투여시 alfuzosin 농도가 유의하게 증가할 수 있다. 따라서 alfuzosin과 리토나비어는 병용투여되어서는 안된다.

항미코박테리아약 : saquinavir/리토나비어와 rifampin를 병용투여시 간의 트랜스아미나제 증가에서 나타나듯이 중증의 간독성 위험으로 인하여 세 약물을 동시에 투여해서는 안된다.

프로테아제 억제제 : 이 약을 다른 프로테아제 억제제와 병용투여시 해당 프로테아제 억제제의 허가사항 및 임상시험정보를 참고하여야 한다. 리토나비어 200mg과 tipranavir의 병용투여는 몇몇 치명적인 증례를 포함한 간염 및 대상부전 간 질환의 보고와 연관되어 있다. 만성 B형간염과 C형간염에 동시감염된 환자들에게서 간독성 위험이 증가되어 추가적인 이상반응이 보고되고 있다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약에 함유되어 있는 성분에 과민증 환자

2) in vitro 시험에서 이 약은 cytochrome P450에 의한 대사를 억제하는 것으로 나타났다.

주로 문헌조사에 의하면 이 약은 cytochrome P450에 의해 대사되는 약물의 혈중농도를 현저히 상승시키는 것으로 나타났다. 이 약과 병용투여가 금기인 약물을 표 1에 나열하였다.

표 1. 이 약과 병용투여 금기인 약물들

약물분류	이 약과 금기인 약물	임상적 comments
α1-adrenoreceptor antagonist	alfuzocin HCL	고혈압의 가능성
항부정맥약	amiodarone, bepridil, flecainide, propafenone, quinidine, encainide	심부정맥의 가능성
항생제	Fusidic acid	간염 또는 골수억제와 같은 fusidic acid와 관련된 유해사례 증가의 가능성
항진균제	voriconazole	voriconazole의 혈장농도를 감소시켜 항진균 효과를 상실시킬 수 있다.
항히스타민제	astemizole, terfenadine	astemizole과 terfenadine의 혈장 농도를 상승시켜, 이 약으로 인한 심각한 부정맥의 위험성을 증가시킨

		다.
항정신병약	blonanserin	blonanserin과 관련된 것으로 알려진 신경학적 또는 기타 독성의 빈도 및 강도가 증가할 수 있다.
맥각알칼로이드	dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	혈관 경련 및 조직 허혈로 나타나는 급성 맥각 독성의 시판 후 보고가 이 약과 dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine의 병용 투여와 연관되어 보고되었다.
생약제제	St. Jones wort (hypericum perforatum)	이 약과의 병용투여는 리토나비어 수치의 감소 및 바이러스 반응의 상실 및 리토나비어 또는 단백분해효소억제제 약물계열에 대한 저항성을 야기할 수 있다.
HMG-CoA 환원효소 저해제	lovastatin, simvastatin	횡문근 융해를 포함한 근육병증의 가능성
지속성 ß-adreno receptor agonist	salmeterol	salmeterol과 연관된 심혈관계 이상반응의 위험성이 증가할 수 있다.
신경이완제	pimozide	심장 부정맥의 가능성
PDE5 저해제	폐동맥 고혈압의 치료에 사용되는 경우 sildenafil	sildenafil과 관련된 이상반응(고혈압 및 실신 등)의 가능성 증가
진정/수면제	midazolam, triazolam, alprazolam, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	진정작용의 연장 또는 증가, 호흡저하

3) 간염, 알코올중독, 간질 또는 두뇌손상 환자

4) 임부, 수유부 및 소아

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약은 주로 간에서 대사되므로 간장해가 있는 환자에 투여시에는 주의를 기울여야 한다.

2) 혈우병환자 : 프로테아제 억제제를 투여한 A형 및 B형 혈우병환자에서 일시적인 피부혈종 및 혈관절증을 포함한 출혈증가가 보고되었다. 몇몇의 환자에게는 제8혈액응고인자(factor VIII)를 추가로 투여하였다. 보고된 증례 중 절반 이상이 프로테아제 억

제제 투여를 계속하거나 재개되었다. 이 약과의 상호관계는 가정되어 있으나, 작용기전은 확립되지 않았다.

3) 이 약은 카라멜을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에 신중히 투여한다.

4) 지방 재분포 : 중심부 비만, 후경부(dorsocervical) 지방 비대(buffalo hump), 말초성 소모, 안면 소모, 흉부 비대, 쿠싱형 외모를 포함한 체지방의 재분포/축적이 항레트로바이러스 요법을 받는 환자에서 관찰되었다. 현재 이러한 증상의 작용기전 및 장기간 동안의 결과는 알려져 있지 않으며 인과 관계도 확립되어 있지 않다.

5) 지질 장애 : 리토나비어 단독 요법 또는 saquinavir와의 병용요법은 전체 트리글리세리드 및 콜레스테롤 농도를 실질적으로 증가시킬 수 있었다. 리토나비어 요법을 시작하기 전 및 치료동안 주기적으로 트리글리세리드 및 콜레스테롤 시험을 실시하여야 한다. 지질 장애는 임상적으로 적절하게 관리한다.

6) 면역 재구성 증후군 : Norvir를 포함하여 복합 항레트로바이러스 요법을 투여받고 있는 HIV-감염 환자에서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 면역계가 반응하는 복합 항레트로바이러스제의 투여 초기동안 환자들은 조류형결핵균(*Mycobacterium avium*) 감염, 거대세포바이러스, 주폐포자충 폐렴(*Pneumocystis carinii* pneumonia), 또는 결핵과 같은 무증상적 또는 잔류 기회 감염에 대한 염증성 반응을 나타낼 수 있다.

7) PR 간격 연장 : 리토나비어는 몇몇 환자에게서 무증상의 약간의 PR 간격 연장을 일으키는 것으로 나타났다. 리토나비어를 투여받고 있는 환자 중, 구조적 심장 질환 및 이미 존재하는 전도 시스템의 장애를 겪고 있는 환자나 PR 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물(verapamil 또는 atazanavir)을 투여 받고 있는 환자에게서, 드물게 이도 또는 삼도 방실차단이 보고되었다. 이러한 환자들에게 리토나비어를 투여 시 주의를 기울여야 한다.

4. 이상반응

성인

이 약을 투여한 환자 중 무력감 외에 임상에서 자주 보고된 이상반응은 오심, 설사, 구토, 식욕부진, 복통, 미각도착, 입주위와 말초의 감각이상을 포함한 위장관 및 신경계 장애였다.

표 2. 제II/III상 임상시험에서 이 약을 복용한 성인 환자중 2%이상 나타난 이 약 투여와 관련 가능성이 있거나 혹은 미지의 관련성을 갖는 이상반응

이 상 반 응	증 례 수	%
전신		
복통	120	11.6

무력증	230	22.3
발열	50	4.8
두통	160	15.5
통증	49	4.7
심혈관계		
혈관이완	91	8.8
소화기계		
식욕부진	92	8.9
설사	464	44.9
구내건조	30	2.9
소화불량	97	9.4
트림	23	2.2
고장(鼓腸)	44	4.3
간기능시험이상	29	2.8
국소후두자극	69	6.7
구강궤양	21	2.0
오심	491	47.5
구토	244	23.6
대사 및 영양계		
고지혈증	47	4.5
체중감소	24	2.3
골격근계		
근육통	29	2.8
신경계		
피로	28	2.7
입 주위의 감각이상	275	26.6
현기증	96	9.3
지각과민	53	5.1
불면증	44	4.3
감각이상	63	6.1
말초감각이상	159	15.4
졸음	53	5.1
호흡기계		
기침 증가	21	2.0
인두염	32	3.1
피부 및 부속기		
반점구진성발진	29	2.8
가려움증	39	3.8
발진	78	7.6
발한	35	3.4
감각기계		
미각도착	118	11.4

제2상 및 3상 임상시험에 참가한 모든 성인 환자들 중 2%이하에서 나타나고 적어도 이 약 투여와 관련 가능성이 있거나 미지의 관련이 있을 가능성이 있는 이상반응은 다

음과 같다.

1) 전신 : 복부팽만, 불의의 상처, 알러지 반응, 요통, 악액질, 흉퉁, 오한, 안면부종, 안면동통, 감기증상, 호르몬의 변화, 저온증, 신장통, 권태감, 목의 통증, 목부위 경직, 흉골하흉통, 광과민 반응

2) 심혈관계 : 출혈, 저혈압, 편두통, 심계항진, 심근경색, 말초혈관장애, 기립성저혈압, 실신, 빈맥

3) 소화기계 : 비정상적인 배변, 출혈성설사, 구순염, 담관염, 대장염,변비, 소화불량, 식도염, 위염, 위장염, 위장관장애, 위장관출혈, 치은염, 회장염, 구강모닐리아증, 췌장염, 치근막농양, 직장장애, 이급후증, 갈증

4) 간장 : 간염, 간비대, 간장애, 간의 트랜스아미나제치의 상승

5) 내분비계 : 당뇨병

6) 혈액 및 임파계 : 빈혈, 반상출혈, 백혈구감소증, 임파선증, 임파구증가증, 혈소판감소증

7) 대사 및 영양장애 : 비타민결핍증, 탈수증, 부종, 당뇨, 통풍, 과콜레스테롤혈증, 말초부종

8) 골격근계 : 관절통, 관절증, 관절이상, 근경련, 근박약, 근염, 연축

9) 신경계 : 비정상적인 꿈, 비정상적인 보행, 정신장애, 건망증, 연하불능, 초조, 실어증, 운동실조증, 착란, 경련, 우울증, 복시, 감정불안, 다행증, 대발작, 환각, 지각과민, 협조불능, 성욕감퇴, 신경과민증, 신경통, 신경병증, 마비, 말초신경병증, 말초감각신경병증, 성격장애, 사고이상, 진전, 뇨저류, 현훈

10) 호흡기계 : 천식, 호흡곤란, 비출혈, 울체, 딸국질, 호흡저하, 간질성폐렴, 폐장애, 비염

11) 피부 및 부속기 : 좌창, 접촉성 피부염, 피부건조, 습진, 모낭염, 전염성연속증, 건선, 지루, 담마진, 대소수포성피진

12) 감각기계 : 이상전자안구도, 이상전자망막도, 이상시계, 약시/흐려보임, 안검염, 이통, 안통, 청각장애, 귀지증가, 홍채염, 착후각, 눈부심, 미각소실, 이명, 포도막염, 시계장애

13) 비뇨생식기계 : 배뇨곤란, 혈뇨, 발기부전, 신장결석, 신부전, 야뇨증, 음경장애, 다뇨, 신우신염, 요도염, 배뇨빈번

시판후 경험

1) 신경계 장애 : 발작에 대한 시판후 보고가 있었다. 인과관계는 확립되지 않았다.

2) 대사 및 영양 장애 : 일반적으로 위장관 증상과 관련 있으며 때때로 저혈압, 실신, 또는 신부전을 초래하는 탈수증이 보고되었다. 또한 실신, 기립저혈압 및 신부전은 탈수증이 발생하지 않고 보고되었다.

3) 심장애 : 심근경색이 보고되었다.

4) 생식기계 및 유방장애 : 월경과다가 보고되었다.
5) 피부 및 피하조직장애 : 독성표피괴사용해(TEN: Toxic Epidermal Necrolysis)

5. 일반적 주의
1) 다른 약물의 효과를 감소시키거나 증가시킬 수 있으며, 반응속도가 감소될 수 있다.
2) 운전자와 기계조작자는 특히 주의할 것

6. 상호작용

CYP3A 활성을 증가시키는 약물들(예: Phenobarbital, carbamazepine, dexamethasone, phenytoin, rifampin, rifabutin)은 리토나비어의 클리어런스(clearance)를 증가시켜 혈장 중 농도를 감소시킬 수 있다.

리토나비어는 대사가 심한 약물의 혈장중 농도를 크게 증가시킬 수 있다. 리토나비어는 여러종류의 cytochrome P450 isoforms에 대하여 고친화성을 가지며, 친화정도는 다음의 순입니다: CYP3A4 >CYP2D6 >CYP2C9 >CYP2C19 ≫ CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1. 리토나비어가 glucuronosyl transferases의 활성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 적접적으로 글루쿠론화되는 약물의 경우는 리토나비어를 투여하는 동안 치료효과가 소실될 수 있으므로 용량을 조절할 필요가 있다. 리토나비어와 약물간의 상호작용을 확인하기 위하여 HIV 감염환자에 처방된 200종이상의 약물에 대하여 체계적인 조사를 수행하였다. 그 결과는 표3에 요약한 바와 같다. 이러한 약물들과 병용투여시에는 치료효과 및 이상반응 모니터링을 증가시켜야 한다. CYP3A에 의해 주로 대사되는 약물들은 감량이 필요할 수 있다.

리토나비어를 disopyramide, mexiletine, nefazodone, 또는 fluoxetine과 병용투여하였을 때 심장 및 신경계 반응이 보고되었으므로 약물 상호작용 가능성을 배제하여서는 안된다.

리토나비어와의 병용투여가 일반적으로 처방되는 여러 약물의 약동력학에 미치는 영향은 다음과 같다.

Alprazolam : 리토나비어와 alprazolam의 병용투여시 alprazolam의 평균 Cmax는 통계학적으로 유의하게 감소하였으나(16%) 평균 AUC는 그렇지 않았다(12%). 유사하게, 진정효과 곡선 상에서는 통계학적으로 유의한 효과가 관찰되었으나 진정의 정도에서는 그렇지 않았다. 경등도의 정신운동 손상은 학습 효과와 혼동되었다. 이러한 약동학 및 약력학적 결과들은 alprazolam의 약리학적 효과를 고려할 때 일치하지 않으며 임상적으로 유의하지 않았다.

Amprenavir : 문헌상의 보고서에 따르면 HIV-프로테아제 억제제인 amprenavir의 농도는 리토나비어와 병용투여시 증가함이 나타나 있다.

Bosentan : 이 약과 bosentan의 병용투여시 bosentan의 정상상태 Cmax와 곡선하면적(AUC: Area Under the Curve)이 증가할 수 있다. 처방정보는 bosentan의 허가사항을 참고한다.

Bupropion : Bupropion은 주로 CYP2B6를 통하여 대사된다. 리토나비어의 반복 투여와 함께 Bupropion을 병용하면, Bupropion의 수치가 감소될 것으로 예상된다.

Buspirone: buspirone은 주로 CYP3A4로 대사된다. 리토나비어와 같은 CYP3A4를 효과적으로 억제하는 약물과 buspirone를 동시 투여할 경우 실질적으로 buspirone 농도를 상승시킬 것으로 예상된다. 리토나비어와 병용 투여시 저용량의 buspirone 또는 buspirone의 용량 감소가 권장된다.

Clarithromycin : 리토나비어 200mg을 매 8시간마다, clarithromycin 500mg을 매12시간마다 병용투여하였을 때 clarithromycin의 대사가 현저히 억제되었다. 리토나비어와 동시투여시 clarithromycin의 Cmax는 31%, Cmin은 182% 증가되었으며, AUC평균증가정도는 77%이었다. 14- [R] - hydroxy-clarithromycin 생성이 완전히 억제되었다. Clarithromycin은 치료영역(therapeutic window)이 넓어 신기능이 정상인 환자에게는 감량할 필요가 없다. 그러나 신기능장애가 있는 환자의 경우에는 용량조절이 필요하다. CLcr가 30-60mL/min인 경우 clarithromycin의 용량은 50%까지 감소시켜야 한다. CLcr이 30 mL/min 미만인 경우에는 clarithromycin의 용량을 75%까지 감소시켜야 한다.

clarithromycin 용량 1g/일 이상으로는 리토나비아와 병용투여하지 말 것.

Colchicine : 이 약과 colchicine의 병용투여시 colchicine의 농도가 증가할 것으로 예상된다. 처방정보는 colchicine의 허가사항을 참고한다.

Delavirdine : delavirdine은 CYP3A4를 매개로 한 대사 억제제이다. 발표된 시험에서 delavirdine 400mg 1일 3회의 임상적 용량을 1일 2회 리토나비어 600mg와 병용투여시 (n=12 HIV 감염 환자) 정상 상태의 리토나비어 Cmax와 AUC가 약 50%, Cmin이 약 75%까지 증가한다고 보고되었다.

Desipramine : 리토나비어 500mg (매12시간)과 desipramine 100mg(1일 1회) 병용 투여시 desipramine의 AUC는 145%증가하였다. 그러므로 병용투여시 용량조절을 고려하

여야 한다.

Didanosine : 리토나비어 600mg(매 12시간)과 didanosine(ddl) 200mg을 병용투여시 이의 steady-state Cmax와 AUC가 각각 16%, 13% 증가되었습니다. 반면, 리토나비어의 약물동태에는 영향이 거의 없었다. 리토나비어와 병용요법시 ddl의 용량을 반드시 조절할 필요는 없다. 그러나 두 약물의 용량은 처방 부적합을 피하기 위해 2.5시간까지 분리되어야 한다.

Digoxin : 문헌 보고서에 따르면 리토나비어(300mg 매일 12시간)와 디곡신의 병용투여시 디곡신 농도가 유의하게 증가하였다. 이 두 약물을 동시투여시 주의하여야 하며 혈청 디곡신 농도를 적절하게 모니터링한다.

Efavirenz : 500mg 리토나비어 1일 2회 및 efavirenz 600mg 1일 1회를 투여 받은 건강한 자원자에서 efavirenz의 정상상태의 AUC는 21%까지 상승하였고 리토나비어 AUC가 17% 연관되어 상승함을 관찰하였다.

Fentanyl : 이 약은 CYP3A4를 억제하므로 fentanyl의 혈장농도가 증가할 것으로 예상된다. 이 약과 fentanyl을 동시에 투여시 치료효과와 유해작용을 주의깊게 모니터링 할 것이 권장된다.

Fluticasone propionate : 리토나비어 및 Fluticasone propionate과의 병용투여는 Fluticasone propionate의 농도를 상승시킬 수 있으므로 주의하여 사용한다. 특히 장기간 사용시에는 Fluticasone propionate의 대체제를 고려하여야 한다.

Fusidic Acid : fusidic acid와 리토나비어를 포함한 프로테아제 억제제의 병용투여시 혈장에서의 fusidic acid 및 프로테아제 억제제 농도가 증가할 것으로 예상된다(참고 : 2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것).

Hypericum perforatum(St. John's Wort) : 리토나비어를 투여받고 있는 환자는 St. John's Wort(Hypericum perforatum)을 함유하고 있는 제제와 병용투여시 리토나비어의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으므로 병용투여해서는 안된다. 이 효과는 CYP3A4의 유도에 인한 것이며 치료 효과가 소실될 수 있고 내성이 생길 수 있다.

Indinavir : 리토나비어는 indinavir의 CYP3A-매개 대사를 억제한다. 건강한 피험자에서 indinavir 400mg-600mg 1일 1회 투여와 함께 리토나비어 200mg-400mg 1일 2회 투

여는 indinavir 400mg-600mg 단회 투여에 비하여 indinavir AUC 185%-475%, Cmax를 21%-110%, Cmin을 11배- 33배까지 상승시켰다. 식사와 함께 400mg 리토나비어 및 400mg indinavir 1일 2회를 병용투여시 공복시의 indinavir 800mg 1일 3회 투여 결과와 비교시 유사한 indinavir AUC, 4배 증가한 Cmin, 50-60% 감소한 Cmax가 나타났다. 리토나비어와 indinavir의 병용투여시 indinavir 혈청 농도가 상승한다. 환자에서의 병용투여 사용에 대한 안전성 또는 유효성 자료는 제한적이다. indinavir 800mg 이상 1일 2회 및 리토나비어와의 병용투여시 신석증의 위험이 증가할 수 있다. 적절한 수분 공급과 환자의 모니터링이 필요하다.

Ketoconazole : 리토나비어(500mg q. 12h) 및 케토코나졸(200mg q.d.)의 병용투여시 평균 케토코나졸 AUC24 및 Cmax는 각각 244% 및 55%까지 상승하였다. 케토코나졸의 평균 반감기는 2.7에서 13.2h으로 증가하였다. 리토나비어의 평균 AUC24 및 Cmax는 각각 18 및 10%까지 증가하였다. 리토나비어의 용량 조절은 필요하지 않다; 그러나 케토코나졸 200mg/day 이상의 용량은 리토나비어와 병용투여시 주의하여 사용되어야 하며 케토코나졸의 용량 감소를 고려한다.

Methadone : methadone과 리토나비어의 병용투여시 methadone 농도 감소가 예상되므로 methadone의 용량 증가를 고려한다.

Nelfinavir : 리토나비어와 nelfinavir의 상호작용은 시토크롬 P450 억제 및 유도 모두 관련이 있어 보인다. 리토나비어 400mg 1일 2회와 병용투여시 M8(nelfinavir의 주요 활성대사체) 농도는 유의하게 상승하고 nelfinavir 농도는 M8 상승치보다 작게 상승하였다. 10명의 환자에서의 시험에서 nelfinavir 750mg 및 리토나비어 400mg 1일 2회 투여시 nelfinavir 750mg 1일 3회 단독요법보다 nelfinavir AUC(160%), C_{max}(121%), C_{trough}(123%)으로서 약간 높게 나타났다. M8의 AUC는 347%까지 상승하였다.

경구용 피임제 또는 피임 패치제 : 경구용 피임제의 한 성분인 ethinyl estradiol은 리토나비어 500mg(매12시간)과 병용투여시 평균 Cmax와 평균 AUC가 각각 32%, 40% 감소되었다. 그러므로 ethinyl estradiol을 함유하는 경구용 피임제 또는 피임 패치제의 경우는 용량을 증가시키거나 혹은 다른 피임방법이 고려되어야 한다.

Rifabutin : 리토나비어 500mg(매12시간)을 rifabutin과 병용투여시 rifabutin의 AUC가 약 4배 증가되었으며 rifabutin의 활성 대사체인 25-0-deacetyl rifabutin이 약 35배 증가되었다. 이 상호작용은 임상시험에서 확인되었으므로 rifabutin 일반 용량 300mg/day의 3/4 용량까지의 감소가 권장되며(예, 150mg 2일 1회 또는 1주일 3회) 더 많은 감량이 필요할 수 있다.

Saquinavir : 리토나비어는 saquinavir의 대사를 강하게 억제하여 saquinavir의 혈장농도를 증가시킨다. HIV-감염 환자에서 saquinavir 경질캅셀제(400 또는 600mg b.i.d.) 및 리토나비어(400 또는 600mg b.i.d.)의 약 4주 동안의 병용요법후 saquinavir AUC는 saquinavir 600mg t.i.d. 단독요법 환자의 것보다 최소한 17배 컸다. 24주까지의 병용요법에서 리토나비어 또는 saquinavir의 400mg b.i.d.이상의 용량은 이상반응의 증가와 관련 있었다. Invirase®(saquinavir mesylate 경질캅셀제)(400mg b.i.d.)와 리토나비어(400mg b.i.d.)의 병용투여시의 혈장 노출은 Fortovase®(saquinavir mesylate 연질캅셀제)(400mg b.i.d.)와 리토나비어(400mg b.i.d.)의 병용투여시에서와 유사하다. saquinavir, 리토나비어, rifampicin과의 병용투여시의 심각한 간독성 위험으로 인하여(transaminases의 상승) saquinavir와 리토나비어는 rifampicin과 병용투여해서는 안된다.

Sildenafil : 발기부전의 치료를 위하여 사용하는 경우, 이상반응에 대한 모니터링을 증가하여 48시간 마다 25mg의 감소된 용량으로 주의하여 사용한다. 리토나비어와 병용투여시 sildenafil의 혈중 농도가 상승되어(AUC 11배 상승) 저혈압, 실신, 시각변화, 발기지속과 같은 sildenafil 관련 이상반응이 발생할 수 있다.

폐동맥 고혈압 환자들에게 이 약과 sildenafil을 병용투여 하는 것은 금기이다.

Tadalafil : 발기부전의 치료를 위해 투여할시 이상반응 모니터링을 증가시키면서 72시간마다 10mg의 감소된 용량으로 주의하여 tadalafil을 사용하여야 한다. (참고 : '1. 경고' 중 '6) 약물 상호작용')

폐동맥 고혈압 환자들에게 이 약과 tadalafil을 동시투여시 처방정보는 tadalafil의 허가사항을 참고한다.

Vardenafil : 이상반응 모니터링을 증가시키면서 72시간마다 2.5mg의 감소된 용량으로 주의하여 vardenafil을 사용하여야 한다. (참고 : '1. 경고' 중 '6) 약물 상호작용')

Sulfamethoxazole/trimethoprim : 리토나비어 500mg(매12시간)을 sulfamethoxazole/trimethoprim과 병용 투여시 sulfamethoxazole의 AUC는 20% 감소하였으며, trimethoprim의 AUC는 20%증가되었다. 리토나비어와 병용투여시 sulfamethoxazole/trimethoprim의 용량을 반드시 조절할 필요는 없다.

Theophylline : 리토나비어 500mg(매 12시간)과 theophylline을 병용투여시 theophylline의 평균 AUC는 43%까지 감소되었다. 그러므로 Theophylline의 용량증가

가 필요하다.

Trazodone : 리토나비어와 trazodone의 병용투여시 trazodone 농도가 상승할 수 있다. 오심, 어지러움, 저혈압 및 실신 등의 이상반응이 관찰되었다. 리토나비어와 같은 CYP3A4 억제제와 병용투여시 주의하여야 하며 저용량의 trazodone이 고려되어야 한다.

항암제(dasatinib, nilotinib, Vincristine, Vinblastine : 리토나비어와 병용 시 혈청 농도가 상승하여 이상반응의 발생 위험성이 증가할 수 있다.

Voriconazol : 한 시험에서 리토나비어 400mg 1일 2회와 병용투여시 voriconazole 정상상태의 AUC가 평균 82%까지 감소하였다; 따라서 이 약물들의 동시 투여는 금기이다.

Warfarin : 약동학 시험에서 다용량 리토나비어(400mg BID)는 warfarin enantiomers의 단회 용량에 대한 약동학에 서로 다르게 영향을 주었다. S-warfarin AUC는 리토나비어에 의해 통계학적으로 유의하지 않았으나 일정하지 않게 영향을 받았다. S-warfarin보다 효능이 작은 R-warfarin AUC는 리토나비어와 병용투여시 평균 33%까지 감소하였다. warfarin의 항응고 효과에 대한 리토나비어의 병용투여 영향은 약동학 결과에 근거하여 예측하기 어렵다. 리토나비어와 warfarin의 동시투여동안 INR의 초기에 잦은 모니터링이 요구된다.

Zidovudine : 리토나비어 300mg (매6시간)을 zidovudine(AZT) 200mg (매8시간)과 병용투여시 zidovudine의 Cmax와 AUC가 각각 27%, 25% 감소되었다. 반면, 리토나비어의 약물동태에는 거의 영향이 없었다. 리토나비어와 병용요법시 AZT의 용량을 반드시 조절할 필요는 없다.

담배 : 흡연은 리토나비어의 AUC가 18%감소된 것과 관련이 있다.

표 3. 리토나비어와 병용투여시 여러 약물의 AUC와 Cmax에 미치는 영향

약 물 명	리토나비어 용량	n	AUC % (95 CI)	Cmax % (95 CI)
Clarithromycin, 500mg, 매12시간마다 4일간 투여	200mg 매8시간마다 4일간 투여	22	↑12% (2, 23%)	↑15% (2, 28%)
Didanosine, 200mg, 매12시간마다 4일간 투여	600mg, 매12시간마다 4일간 투여	12	↔	↔

Fluconazole, 1일째 400mg, 1일 1,200mg씩 4일간 투여	200mg, 매6시간마다 4일간 투여	8	↑12% (5, 20%)	↑15% (7, 22%)
Fluoxetine, 30mg, 매12시간 마다 8일간 투여	600mg, 단회투여	16	↑19% (7, 34%)	↔
Rifampin, 1일 600mg 혹은 300mg, 10일간 투여[1]	500mg, 매12시간마다 20일간 투여	7, 9*	↓35% (7, 55%)	↓25% (-5, 46%)
Zidovudine, 200mg, 매8시간마다 4일간 투여	300mg, 매6시간마다 4일간 투여	10	↔	↔

[1]예비결과 ↑증가 ↓감소 ↔변화없음

* Parallel group design : 각각 병용투여한 환자와 대조군 환자를 나타냄.

표 4. 리토나비어와 병용 투여시 여러 약물에 미치는 영향

약 물 분 류	약물상호작용 범주에 따른 대표적 약물				
	AUC[2]증가(고[1]) (CYP3A)	AUC[2]증가(중[1]) (CYP2D6)	AUC[2]증가 혹은 감소(중[1]) (CYP2C9/19)	AUC[2]증가 가능성 있음 (CYP 미상)	AUC[2]감소 가능성 있음. (글루쿠론화)
마약성진통제	Afentanil Fentanyl	Hydrocodone Oxycodone Propoxyphene Tramadol		Levamethadyl (LAAM)	Codeine Hydromorphone Meperidine Methadone Morphine
비스테로이드성 진통제			Diclofenac Flurbiprofen Ibuprofen Indomethacin Peroxicam	Nabumetone Sulindac	Ketoprofen Ketorolac Naproxen
부정맥치료제	Lidocaine	Disopyamide Mexiletine		Tocainide Digoxin	
항천식제					Theophylline
macrolides	Erythromycin	Clarithromycin			
스테로이드성 항생제	Fusidic Acid				
항응고제		R-warfarin	S-warfarin		
항전간제	Carbamazepie	Clonazepam Ethosuximide	Phenytoin	Phenobarbital	Divalprox Lamotrigine
삼환계 항우울제		Amitriptyline Clomipramine Desipramine Imipramine Maprotiline Nortriptyline Trimipramine		Doxepine	
기타 항우울제	Nefazodone Sertraline	Bupropion Fluoxetine Paroxetine Trazodone		Fluvoxamine	Bupropion

		Venlafaxine			
지사제					Diphenoxylate Loperamide
진토제		Dronabinol Ondansetron		Prochlorperazine Promethazine	Metoclopramide
항진균제	Itraconazole Ketoconazole Miconazole				
항통풍제	Colchicine				
항히스타민제	Loratadine				
항고혈압제	Bosentan		Losartan	Doxazocin Prazocin Terazocin	
항결핵제	Rifabutin			Ethionamide	
항기생충약	Quinine		Proguanil	Albendazole Chloroquine Metronidazole Primaquine Pyrimethamine Trimetrexate	Atovaquone

항궤양제			Lansoprazole Omeprazole		
베타차단제		Metoprolol Penbutolol Pindolol Timolol	Propranolol	Betaxolol	
Calcium channel 차단제	Amlodipine Ditiazem Felodipine Isradipine Nicardipine Nifedipine Nimodipine Nisoldipine Nitrendipine Verapamil				
항암제	Tamoxifen Dasatinib Nilotinib	Etoposide Paclitaxel Vinblastine Vincristine	Cyclophosphamide Ifosfamide	Daunorubuicin Doxorubicin	
맥각알카로이드제 및 유도체	Bromocriptin			Methysergide	
혈류개선제				Pentoxifylline	

HIV-프로테아제 억제제	Atazanavir Darunavir (fos)amprenavir Indinavir Saquinavir Tipranavir	Maraviroc		Nevirapine	
혈당저하제			Glimepiride Glipizide Glyburide Tolbutamide		
고지혈증 치료제	Fluvastatin Atorvastatin Lovastatin Simvastatin	Pravastatin Rosuvastatin		Gemfibrozil	Clofibrate
면역억제제	Cyclosporine Everolimus Tacrolimus Sirolimus (rapamycin)				
신경이완제		Chlorpromazine Haloperidol Perphenazine Risperidone Thioridazine			Clozapine
PDE5 저해제	Sildenafil (발기부전 치료시) Tadalafil Vardenafil				
신경안정제 /최면제	Buspirone	Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem			Lorazepam Oxazepam Propofol Temazepam
스테로이드	Dexamethasone Fluticasone	Prednisone			Ethinyl estradiol
흥분제		Dexfenfluramine Methamphetamine		Methylphenidate	

[1]고=＞3배, 중=1.5-3배

[2]AUC = area under the plasma concentration-time curve, 약물에 대한 노출정도의 척도

7. 임부에 대한 투여 및 생식독성

리토나비어는 랫트에서 경구투여시 수컷에 대하여는 125mg/kg/일 (평균 AUC 61ug·hr/mL)까지, 암컷에 대해서는 75mg/kg/일 (91ug·hr/mL)까지는 생식에 영향을 나타내지 않았다. 보다 고용량은 간독성 때문에 투여할 수 없었다.

랫트 및 토끼를 이용한 동물실험에서 이 약 투여와 관련된 기형은 관찰되지 않았다. 랫트에서 모체에 75mg/kg/일 (평균 AUC 45ug·hr/mL) 투여시 발생학적인 독성(조기

흡수:resorptions, 태아의 체중감소, 골화지연, 발생변이)이 관찰되었다. 또한 랫트에 35mg/kg/일 (34ug·hr/mL) 투여시 cryptorchidism의 발생율이 약간 증가되었다. 토끼에서는 110 mg/kg/일의 용량에서 발생학적인 독성(흡수: resorptions), 동복자(同腹仔) 크기 감소, 태아의 체중감소)이 관찰되었다.

그러나 임부에 대한 적절하고도 잘 조절된 연구는 없으며 동물에 대한 생식독성 연구결과가 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니므로 이 약은 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 임부에게 투여할 것

8. 수유부에 대한 투여

이 약이 유즙 중으로 분비되는 지의 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 약물이 유즙 중으로 분비되고 리토나비어가 유아의 발달에 미치는 영향은 알려져 있지 않으므로 수유부에 대해서는 이 약 투여로 기대할 수 있는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여할 것

HIV에 감염된 산모는 감염되지 않은 유아에게 HIV를 전염시킬 우려가 있으므로 수유를 하지 말 것을 권장하고 있다.

9. 소아에 대한 투여

12세 이하의 어린이에 대해서는 이 약 투여로 기대할 수 있는 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여할 것

1개월에서 21세의 HIV-감염 환자에서의 임상시험 및 시판후 경험을 통하여 항바이러스 활성 및 이상반응 프로필은 성인 환자에서와 유사하였다.

10. 임상검사치에의 영향

성인

이 약에 의해 트리글리세리드(triglyceride), sGOT, sGPT, GGT, CPK 및 뇨산(uric acid)치가 변화되므로, 이 약을 투여하기 전 및 정기적으로 혹은 투여하는 동안 증상이 나타나는 경우 적절한 임상병리적 검사를 실시 할 것.(표4 참조)

표 5. 제2상/3상 임상시험에서 임상검사치가 상한치를 초과한 성인 환자수

검 사 항 목	한 계 치	증 례 수	%
임상화학적 검사			
포도당(Glucose)	(high) > 250 mg/dL	6	1
포도당(Glucose)	(low) < 40 mg/dL	1	<1
혈중요소성질소(BUN)	(high) > 120 mg/dL	0	0
크레아티닌(Creatinine)	(high) > 3.6 mg/dL	1	<1
뇨산(Uric Acid)	(high) > 12 mg/dL	20	2

나트륨(Sodium)	(high) > 157 mEq/L	2	<1
나트륨(Sodium)	(low) < 123 mEq/L	2	<1
칼륨(Potassium)	(high) > 6 mEq/L	5	<1
칼륨(Potassium)	(low) < 3 mEq/L	15	2
염소(Chloride)	(high) < 122 mEq/L	4	<1
염소(Chloride)	(high) > 84 mEq/L	1	<1
총칼슘(Calcium, total)	(high) > 12.6 mEq/L	1	<1
총칼슘(Calcium, total)	(low) < 6.9 mg/dL	8	1
무기인(Inorg, Phosphorus)	(high) > 7.0 mg/dL	1	<1
무기인(Inorg, Phosphorus)	(low) < 1.4 mg/dL	0	0
마그네슘(Magnesium)	(high) > 2.9 mEq/L	10	1
마그네슘(Magnesium)	(low) < 1.0 mEq/L	5	<1
알부민(Albumin)	(high) > 6.7 g/dL	0	0
알부민(Albumin)	(low) < 2 g/dL	2	<1
총빌리루빈(Total Bilirubin)	(high) > 3.6 mg/dL	11	1
알칼라인포스파타제(Alkaline Phosphastase)	(high) > 550 IU/L	10	1
혈청지오티(sGOT, (AST))	(high) > 180 IU/L	37	4
혈청지피티(sGPT, (ALT))	(high) > 215 IU/L	53	6
엘디에이취(LDH)	(high) > 1170 IU/L	5	<1
지지티(GGT)	(high) > 300 IU/L	102	12
콜레스테롤(cholesterol)	(high) > 5 ×ULN[1]	0	0
트리글리세리드(Triglyceride)	(high) > 1000 IU/L	69	7
아밀라제(Amylase)	(high) > 2 ×ULN[1]	20	2
씨피케이(CPK)	(high) > 1000 ×IU/L	71	8
혈액학적검사			
혈색소(Hemoglobin)	(high) > 21 g/dL	0	0
혈색소(Hemoglobin)	(low) > 8 g/dL	23	3
헤마토크릿(Hematocrit)	(low) < 30 %	77	8
적혈구(RBC)	(low) > 3.0 ×10^12/L	89	9.5
백혈구(WBC)	(high) < 25 × 10^9/L	8	1
백혈구(WBC)	(low) < 2.5 ×10^9/L	146	16
혈소판수(Platelet Count)	(low) < 20 ×10^9/L	4	<1
호중구(Neutrophils)	(high) > 20 ×10^9/L	9	1
호중구(Neutrophils)	(low) < 0.5 ×10^9/L	25	3
호산구(Eosinophils)	(high) > 1.0 ×10^9/L	15	2
프로프롬빈 시간(Prothrombin Time)	(high) > 1.5 ×ULN[1]	6	1
활성 부분트롬보플라스틴시간 (Activated Partial Thromboplastin Time)	(high) > 2.3 ×ULN[1]	3	<1

[1]ULN = 정상범위의 상한치(Upper limit of the normal range)

11. 과량 투여

1) 급성 과량투여: 사람이 이 약을 과량복용한 경우는 드물며, 한 명의 환자가 임상시험중에 본제를 2일 동안 1,500mg/일 복용한 경우가 있었다. 이 환자의 경우 과량복용시 지각이상이 보고되었으며, 용량을 감소시킨 후에는 제거되었다. 리토나비어는 경구복용시에는 급성독성의 정도가 낮다. ALD와 LD_{50}치는 마우스와 랫트 모두에서 2,500 mg/kg이상이었으며, 무영향량은 마우스의 경우에는 200 mg/kg, 랫트의 경우에

는 250 mg/kg이었다. 신부전 및 호산구증가증이 시판후 조사에서 리토나비어의 과량 투여에서 보고되었다.

2) 과량투여시의 처치: 특별한 해독제는 없으며, 환자의 임상상태 관찰과 바이탈사인의 모니터링 등 일반적인 보조요법을 실시한다. 만약, 필요하다면 위세척을 하거나 활성탄을 투여하여 흡수되지 않은 약물을 제거한다. 리토나비어는 간에서 주로 대사되고 단백결합율이 높아 약물을 제거하기 위해서 투석을 실시하는 것은 유의할 만한 이득은 없다.

12. 적용상의 주의사항

가능하다면 이 약은 음식과 함께 복용할 것. 환자는 처방된 대로 이 약을 매일 복용하여야 하며, 의사와 상의 없이 용량을 변경하거나 복용을 중단하지 말 것. 만약 복용을 빠뜨린 경우에는 가능한 한 빨리 다음 용량을 복용할 것. 그러나 복용을 빠뜨렸다고 해서 다음에 복용할 용량을 2배로 하지 말 것. 이 약은 병용투여하는 약물과 상호작용을 할 수 있으므로 복용중인 약물을 의사에게 빠짐없이 알려야 한다.

13. 내성/교차내성

프로테아제 억제제들(protease inhibitors)사이에서 HIV가 교차내성이 있을 가능성에 대해서는 완전히 조사되지 않았다. 그러므로 이 약 투여로 인하여 동시 투여하였거나 혹은 연이어 투여한 프로테아제 억제제의 활성에 영향을 미칠지에 대해서는 알려져 있지 않다.

14. 발암성 및 변이원성

S. typhimurium 및 *E. coil*를 사용한 Ames의 세균역돌연변이시험(bacterial reverse mutation assay), 마우스 임파종시험(mouse lymphoma assay), 마우스미소핵시험(mouse micronucleus test), 및 사람의 임파구에서의 염색체이상시험(chromosomal aberration assays) 등의 in vitro 및 in vivo시험에서 변이원성을 나타내지 않았다. 또한 랫트 및 마우스에서의 발암성시험에서 리토나비어는 시험용량에서 직접 작용하는 발암성 물질이 아닌 것으로 나타났다. 고용량 200mg/kg/day를 투여 받은 수컷 마우스에서 간세포 샘종이 증가하여 발생하였다. 비-유전독성 물질과 관련 있는 마우스 간에서의 이러한 종양은 사람 간의 반응과 관련성이 거의 없을 것으로 고려된다.

15. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 원래의 용기에 담아 실온에서 보관할 것.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

16. 기 타

1) 이 약은 HIV감염증을 완치하는 약은 아니며, 기회감염을 포함한 HIV감염과 관련된 질환이 계속 나타날 수 있음을 환자에게 알려주어야 한다. 그리고 현재까지는 이 약의 장기간의 효과는 알려져 있지 않음을 알려주어야 한다. 또한 이 약을 복용한다고 하여 성적인 접촉이나 혈액 등을 통하여 타인에게 HIV를 감염시킬 위험을 경감시키는 것은 아님을 주지시켜야 한다.

2) 동물실험에서 발암성이 있는 것으로 나타난 삭카린을 함유하고 있어 건강에 해로울 수 있다(감미제로서 삭카린이 함유된 제제에 한함).끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-103호, 2010.12.31.) 제5조제2항 [별표1] 2. 자료제출의약품(새로운 제형)

자료번호	기원	물리화학적 성질	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	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) : 해당사항없음
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
4. 독성에 관한 자료 : 해당사항없음
5. 약리작용에 관한 자료 : 임상시험성적에 관한 자료로 갈음함
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
      1) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
      2) 약동학(PK) 시험보고서
      3) 유효성과 안전성 시험 보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료 : 해당사항없음

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 시정적합 : 기허가된 '연질캡슐'의 저장방법을 개선

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 새로운 제형인 "노비르정"은 immediate release tablet 형태로 개발되었습니다. '캐리어폴리머'와 '계면활성제/가소제'로는 각각 '코포비돈'과 '소르비탄라우레이트'가 선택되어 리토나비어가 'melt-extrusion'에 의해 용해되는 matrix을 형성하는 역할을 함
- '노비르정'은 기허가받은 노비르연질캅셀과 비교해볼 때 동등한 AUC를 가지며, Cmax는 아주 조금 더 높은 경향을 보입니다. 함유하는 주성분의 양은 기허가받은 제품들과 마찬가지로 리토나비어 100mg이며, 복용법도 동일합니다. 이 새로운 제형의 주성분인 리토나비어는 기허가받은 노비르제제와 차이가 없음

1.2. 약리작용기전

- Protease inhibitor

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당사항없음

3. 안정성에 관한 자료

- 장기보존 시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 임상시험에 관한 자료로 갈음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- Report of Biopharmaceutic studies

- Comparative BA and BE study Report

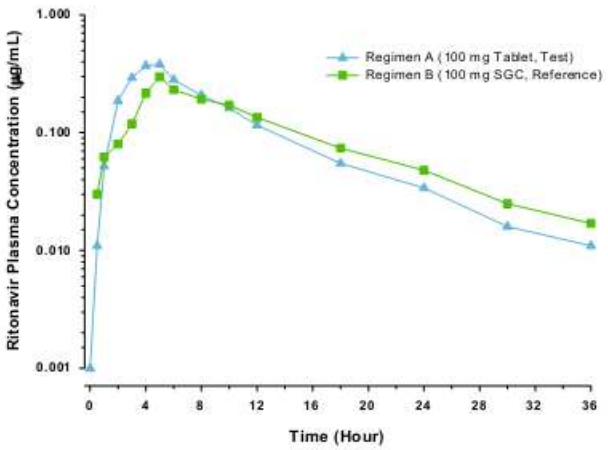
  건강한 성인 피험자를 대상으로 리토나비어 100mg 연질 캡슐과 비교한 리토나비어 100 mg 필름코팅정의 단회 투여 생체 이용율 비교 (M10-307)

Pharmacokinetic Parameters (units)		Regimen A: Test Tablet[£] (N = 84)	Regimen B: Reference SGC[£] (N = 84)
T_{max}	(h)	4.4 ± 1.2[$]	6.0 ± 4.0
C_{max}	(µg/mL)	0.44 ± 0.29[$]	0.35 ± 0.26
AUC_t	(µg•h/mL)	3.6 ± 2.0[$]	3.3 ± 2.6
AUC_∞	(µg•h/mL)	3.7 ± 2.0[$]	3.5 ± 2.9[*]
λ_z	(1/h)	0.114 ± 0.022[$]	0.108 ± 0.025[*]
$t_{½}$[¢]	(h)	6.10 ± 1.18[$]	6.45 ± 1.52[*]

Regimens Test *vs.* Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value*		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate[+]	92.8% Confidence Interval
A *vs.* B	C_{max}	0.367	0.290	1.264	1.150 – 1.389
	AUC_t	3.154	2.780	1.134	1.068 – 1.205
	AUC_∞	3.253	2.949	1.103	1.040 – 1.170

시험 정제(A 요법)의 대조약 SGC 제형(B 요법)과 비교한 C_{max}에 대한 점 추정치는 1.25를 초과 시험한 요법들은 피험자에 의해 대체로 내약성이 양호하였다. 시험약과 관련이 없는 것으로 판단

Figure 6. Mean Ritonavir Plasma Concentration-Time Profiles, Log-Linear Scale



6.1.2. 검토의견 : 적합

melt-extrusion을 이용하여 '연질캡슐→정제'로 제형변경을 한 품목으로 C_{max}는 동등범위(log 치환) '0.0~1.25'를 벗어났으나, AUC는 동등범위에 포함됨(연질캡슐 '2~8℃, 냉장보관'을, melt-extrusion을 이용한 정제 '실온보관'으로 개선). 안전성 측면에서는 '두통, 어지러움, 구역'등이 보고되었는데 이 반응은 리토나비어 연질캡슐을 투여한 환자에서도 흔히 일어나는 이상반응이였음.

AUC는 동등이나 C_{max}는 비동등에 해당하지만, 신청 품목이 희귀의약품이고, C_{max} 차이에 따른 중대한 이상반응이 보고되지 않음

※ 참고

1. FDA review(2010.02.04) 중

4. clinical pharmacology/Biopharmaceutics

~~~ Under moderate fat conditions, the tablet formulation is not bioequivalent to the approved capsule formulation. Bioequivalence was met for AUC ; however, the mean Cmax wa increased by 26%. Because bioequivalence was not met for Cmax, reveiwers assessed the impact of increased maximum exposures on the overall safety profile of ritonavir at the approved dose(600 mg twice daily) and the impact of ritonavir tablet(at reduced doses) on the pharmacokinetics other approved protease inhibitors.
~~~ For reasons outlined in Dr. Struble''s and Dr. Au''s reviews, the data Abbott submitted allows one to conclude that there is no safety or efficacy concern following co-administration of the new ritonavir tablets (at doses less than 600 mg twice daily) with other approved protease inhibitors. The potential change in the pharmacokinetics of approved protease inhibitors is not considered clinically significant and does not alter their established safety and efficacy profile

2. 기허가 사례 - 칼레트라정(리토나비어 + 로피나비어)
2001.06.12 칼레트라캡슐(희귀) 허가
2002.09.10 칼레트라액(희귀) 허가
2006.05.01 칼레트라정(희귀) 허가
2009.04.04.28 희귀의약품 3품목 자진취하, 칼레트라정(신약) 허가

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	노비르연질캅셀100mg (리토나비어)	노비르캅셀100mg (리토나비어)	노비르액(리토나비어)
허가일	2000년 1월 21일	1997년 10월 31일	1997년 10월 31일
주성분	이 약 1정 중 리토나비어 100.0mg	이 약 1정 중 리토나비어 100.0mg	이 약 100ml 중 리토나비어 8.0g
효능 효과	임상학적 또는 면역학적으로 질환의 진행이 확인되어 치료가 필요한 HIV 감염환자 치료를 위한 단독요법 또는 뉴클레오시드 유도체와의 병용요법	임상학적 또는 면역학적으로 질환의 진행이 확인되어 치료가 필요한 HIV 감염환자 치료를 위한 단독요법 또는 뉴클레오시드 유도체와의 병용요법	임상학적 또는 면역학적으로 질환의 진행이 확인되어 치료가 필요한 HIV 감염환자 치료를 위한 단독요법 또는 뉴클레오시드 유도체와의 병용요법
용법 용량	1회, 600mg(6캅셀)을 1일 2회 경구투여한다. 가능한한 음식과 함께 복용한다. 600mg씩 1일 2회 투여 개시시 오심을 나타내는 환자에는 다음과 같이 낮은 용량으로 투여를 시작하여 점차적으로 증량하면 해소될 수 있다; 1일 300mg씩 1일 2회, 2일간 400mg씩 1일 2회, 1일간 500mg씩 1일 2회 투여한 후에 600mg씩 1일 2회 투여한	1회, 600mg(6캅셀)을 1일 2회 경구투여한다. 가능한한 음식과 함께 복용한다. 600mg씩 1일 2회 투여 개시시 오심을 나타내는 환자에는 다음과 같이 낮은 용량으로 투여를 시작하여 점차적으로 증량하면 해소될 수 있다; 1일 300mg씩 1일 2회, 2일간 400mg씩 1일 2회, 1일간 500mg씩 1일 2회 투여한 후에 600mg씩 1일 2회 투여한	1회, 600mg(7.5ml)을 1일 2회 경구투여한다. 가능한한 음식과 함께 복용한다. 600mg씩 1일 2회 투여 개시시 오심을 나타내는 환자에는 다음과 같이 낮은 용량으로 투여를 시작하여 점차적으로 증량하면 해소할 수 있다; 1일 300mg씩 1일 2회, 2일간 400mg씩 1일 2회, 1일간 500mg씩 1일 2회 투여한 후에 600mg씩 1일 2회 투여한

	다. 뉴클레오시드 약물과 병용요법을 할 경우에는 우선 이 약을 2주일 간 이내 단독투여한후, 이어서 뉴클레오시드 약물과 병용투여하면 위장관내성을 개선시킬 수 있다. 장기간에 걸친 용량의 점차적 증량이 미치는 영향은 확립되어 있지 않다. 이 약을 다른 프로테아제 억제제(예, 다루나비어 등)와 병용투여할 경우 이 약의 용량을 감소시킬 필요가 있다. 처방의가 다른 프로테아제 억제제와 이 약 리토나비어를 병용투여할 경우, 해당 프로테아제 억제제의 허가사항 및 임상시험정보를 참고하여야 한다.	다. 뉴클레오시드 약물과 병용요법을 할 경우에는 우선 이 약을 2주일 간 이내 단독투여한후, 이어서 뉴클레오시드 약물과 병용투여하면 위장관내성을 개선시킬 수 있다. 장기간에 걸친 용량의 점차적 증량이 미치는 영향은 확립되어 있지 않다. 이 약을 다른 프로테아제 억제제(예, 다루나비어 등)와 병용투여할 경우 이 약의 용량을 감소시킬 필요가 있다. 처방의가 다른 프로테아제 억제제와 이 약 리토나비어를 병용투여할 경우, 해당 프로테아제 억제제의 허가사항 및 임상시험정보를 참고하여야 한다.	다. 뉴클레오시드 약물과 병용요법을 할 경우에는 우선 이 약을 2주일 간 이내 단독투여한후, 이어서 뉴클레오시드 약물과 병용투여하면 위장관내성을 개선시킬 수 있다. 장기간에 걸친 용량의 점차적 증량이 미치는 영향은 확립되어 있지 않다. 이 약 복용시의 쓴맛은 쵸콜렛 우유와 혼합하여 1시간 이내에 복용하면 경감될 수 있다. 이 약에 들어있는 용량컵은 사용후 즉시 더운물과 주방용세제로 세척할 것. 즉시 세척하면 약물 찌꺼기가 제거된다. 용량컵은 사용하기 전에 반드시 건조시켜야 한다. 이 약을 다른 프로테아제 억제제(예, 다루나비어 등)와 병용투여할 경우 이 약의 용량을 감소시킬 필요가 있다. 처방의가 다른 프로테아제 억제제와 이 약 리토나비어를 병용투여할 경우, 해당 프로테아제 억제제의 허가사항 및 임상시험정보를 참고하여야 한다.

9. 기타

- 제출자료증명서