

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2008년 5월 29일

담당자	연구관	과 장
정명아	김영림	최보경

종류1): 안전성유효성 단독심사

① 회 사 명	한국애보트(주)	② 문서번호	20080016326 (2008.2.14.)
③ 제 품 명	칼레트라정 (로피나비어, 리토나비어)	④ 분류번호	629, 전문, <b style="color: red;">희귀의약품해제
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 (1242.0mg) 중 로피나비어(별규) 200.0mg, 리토나비어(별규) 50.0mg		
⑥ 성 상	노란색의 타원형 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	다른 항레트로바이러스제와의 병용으로 HIV(인체 면역결핍 바이러스)의 감염 치료		
⑧ 신청용법·용량	<p>이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있다. 이 약은 씹거나 깨뜨리거나 부스지 말고 정제 전체를 삼켜야 한다. 권장 투여용량은 다음과 같다.</p> <p><u>성인</u></p> <p>치료 경험이 없는(therapy-naive) 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> · 이 약 400/100mg(2정)을 1일 2회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다. 또는 · 이 약 800/200mg(4정)을 1일 1회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다. <p>치료 경험이 있는(therapy-experienced) 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> · 이 약 400/100mg(2정)을 1일 2회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다. <p>치료 경험이 있는 환자에 대해 이 약의 1일 1회 투여요법은 권장되지 않는다.</p> <p>이 약은 efavirenz, nevirapine, amprenavir 또는 nelfinavir와 병용투</p>		

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

	여할 경우 1일 1회요법으로 투여해서는 안 된다. (병용요법시 사용상의 주의사항 5. 약물상호작용항 참고)
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	항레트로바이러스제
⑪ 약리작용기전	HIV-1 protease inhibitor, Gag-Pol polyprotein의 cleavage 저해하여 viral particle의 감염, 성장 방지
⑫ 국내외 사용현황	국내 : 2001.6.12. 칼레트라 캡슐 (전문, 희귀) 2002.9.10. 칼레트라 액 (전문, 희귀) 2006.5.1. 칼레트라 정 (전문, 희귀) 미국 : 2005.10.28. 칼레트라 정 유럽 : 2006.3
⑬ 관련조항	제2조제1항제1호 신약 제7조제2항 독성, 약리작용 자료 면제 제6조제1항제6호[별표8] 가교면제
⑭ 검토결과	시정적합
<p>붙임 1. 시정사항</p>	

[붙임] 시정사항

효능·효과

다른 항레트로바이러스제와의 병용으로 HIV-1(인체 면역결핍 바이러스)의 감염 치료

용법·용량

이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있다. 이 약은 씹거나 깨뜨리거나 부스지 말고 정제 전체를 삼켜야 한다. 권장 투여용량은 다음과 같다.

성인

치료 경험이 없는 환자

- 이 약 400/100mg(2정)을 1일 2회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다. 또는
- 이 약 800/200mg(4정)을 1일 1회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다.

치료 경험이 있는 환자

- 이 약 400/100mg(2정)을 1일 2회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다.

(치료 경험이 있는 환자에 대해 이 약의 1일 1회 투여요법은 권장되지 않는다.)

이 약은 efavirenz, nevirapine, amprenavir 또는 nelfinavir와 병용 투여할 경우 1일 1회 요법으로 투여해서는 안 된다. (병용 요법시 사용상의 주의사항 5.약물상호작용 항 참고)

사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 약물 상호작용 : 사용상의 주의사항 중 “5. 약물상호작용항”에 보고되어 있는 이 약과 병용투여 금기인 약물을 확인하여야 한다. 병용 투여 시 생명을 위협하는 이상반응이 나타나거나 항바이러스 활성이 감소될 수 있다.
- 2) 체장염: 이 약을 투여한 환자들에서 명백한 트리글리세리드 상승이 나타난 경우를 포함하여 체장염이 관찰되었다. 일부의 경우, 치명적인 경우도 관찰되었다. 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았지만, 명백한 트리글리세리드 상승은 체장염 발현에 대한 위험 인자가 된다. 진행된 HIV 질병이 있는 환자는 트리글리세리드 상승 및 체장염의 위험이 높을 수 있으며, 체장염의 병력이 있는 환자들은 이 약을 투여하는 동안 재발의 위험성이 증가할 수 있다.
- 3) 간독성 : 이 약은 주로 간에서 대사되므로 간기능 손상 환자에게 이 약 투여 시 주의해야 한다. 이 약은 중증의 간장애 환자에 대해서는 연구되지 않았다. 약동학적 자료에서 경등도 내지 중등도의 간장애가 있는 HIV 및 HCV 동시 감염 환자의 경우 혈장 단백질 결합의 감소뿐만 아니라 약 30%의 로피나비어 혈장 농도 증가를 나타낸다. 치료 전에 기존의 B형 또는 C형 간염 또는 명백한 트랜스아미나제 상승을 나타낸 환자들은 트랜스아미나제의 추가적 상승 위험이 증가할 수 있다. 일부 치명적인 사례를 포함하여 간기능장애의 시판 후 보고가 있었다. 이는 기존의 만성 간염 또는 간경화증의 조건에서 여러 약물을 동시에 복용하는 진행된 HIV 질환이 있는 환자에서 일반적으로 발생했다. 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았다. 이러한 환자들에 대하여, 특히 이 약을 투여한 처음 수개월간 AST/ALT 증가를 모니터링해야 한다.

- 4) 당뇨병/과혈당증 : 단백분해효소억제제 투여를 받은 HIV 감염환자의 시판 후 조사에서 당뇨병 발병, 기존의 당뇨병 악화, 과혈당증이 보고되었다. 일부 환자에서는 이러한 질병의 치료를 위해 인슐린이나 경구용 혈당강하제의 사용 또는 용량조절이 필요하였다. 일부 예에서는 당뇨병 케톤산증이 발생하였다. 단백분해효소억제제 치료를 중단한 환자 중 일부에서는 과혈당증이 지속되었다. 이러한 예는 임상적 사용중 자발적으로 보고된 것이기 때문에 빈도수의 평가는 이루어질 수 없었고 단백분해효소억제제 치료와 이러한 발생에 간의 인과관계는 밝혀지지 않았다.
- 5) 면역 재구성 증후군(immune reconstitution syndrome): 이 약을 포함한 복합 항레트로바이러스 요법을 투여한 HIV 감염 환자들에게서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 면역계가 반응하는 복합 항레트로바이러스제 투여의 초기에 환자들은 무증상의 또는 잔류 기회 감염에 대한 염증 반응을 나타낼 수 있고(Mycobacterium avium 감염, 사이토메갈로 바이러스, 폐포자충 폐렴 또는 결핵 등) 이로 인해 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있다.
- 6) 지방 재분포 : 중앙비만, 경추후부 지방비대(물소혹), 말초소모, 안면위축, 흉부비대등 체지방의 재분포/축적 및 “Cushingoid 현상”이 항레트로 바이러스 약물 치료를 받는 환자에서 관찰되었다. 이러한 현상의 기전과 장기간 투여시의 결과는 알려져 있지 않다. 인과관계는 밝혀지지 않았다.
- 7) 지질 상승 : 이 약 투여시 총 콜레스테롤과 트리글리세라이드 농도가 증가하였다. 이 약 투여전과 투여중 주기적으로 트리글리세라이드와 콜레스테롤 검사를 시행해야 한다. 지질 이상은 임상적으로 적절히 관리되어야 한다. (이 약과 HMG CoA환원제 억제제의 상호작용에 대한 부가적인 정보를 위해 표7. 기타 주요한 약물 상호작용 참조)
- 8) 혈우병 : 단백분해효소 억제제를 투여하고 있는 A 및 B 형태의 혈우병 환자에서 피부혈종과 관절혈종을 포함해 출혈이 증대한다는 자발적인 보고가 있다. 일부 환자에게는 부가적인 factor VIII가 공급되었다. 보고된 예의 반 이상은 단백분해효소 억제제의 치료를 계속하거나 재도입하였다. 단백분해효소 억제제 치료와 이러한 부작용간의 인과관계나 반응기전은 밝혀지지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 로피나비어, 리토나비어, 또는 이약의 부형제에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자
- 2) 이 약은 P450의 동종형(isoform)인 CYP3A의 억제제이다. 이 약과 CYP3A에 의해 주로 대사되는 약물과의 병용투여는 다음 약물들의 혈중 농도를 상승시켜 증대하거나 치명적인 부작용이 나타나도록 할 수 있으므로 병용 투여하지 말 것.

표1. 이 약과 병용 투여 금지 약물

약물 계열	계열에 속하는 약물	병용투여시 임상적 소견
벤조디아제핀	midazolam, triazolam	진정 작용의 연장 또는 증가, 호흡저하
항균제	rifampin	로피나비어 농도의 큰 감소로 치료효과가 유의하게 감소될 수 있음
에르고트 유도체	ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine	말단 또는 다른 조직의 허혈, 말초 혈관 축소 등으로 나타나는 급성 에르고트 독성
신경이완제	pimozide	심장 부정맥

GI 운동성 증가제	cisapride	심장 부정맥
HMG-CoA 환원효소 저해제	lovastatin, simvastatin	횡문근 용해를 포함한 근육병증과 같은 중대한 반응의 가능성을 증가
생약제제	St. John's Wort(Hypericum perforatum)	치료 효과의 감소, 로피나비어 또는 단백분해효소억제제 약물 계열에 대한 저항성 증가

3. 일반적 주의

- 1) 내성/교차내성 : HIV-1 단백질분해효소 억제제간의 다양한 정도의 교차내성이 관찰되고 있다. 이 약 치료시 로피나비어의 감수성이 감소되는 바이러스에서 교차내성에 대한 정보는 제한적이다. 이 약이 그 후에 투여되는 프로테아제 저해제의 활동에 미치는 영향은 밝혀지지 않았다.
- 2) 이 약은 프로피온산 플루티카손과 병용시 프로피온산 플루티카손 혈장 농도를 유의하게 증가시키고, 혈청 코르티솔 농도를 감소시킬 수 있다. 리토나비어를 흡입형 또는 비강내 투여하는 프로피온산 플루티카손과 병용 투여하였을 때, 쿠싱 증후군 및 부신 억제를 포함한 전신 코르티코스테로이드 작용이 보고되었다. 로피나비어/리토나비어를 부데소니드와 같은 플루티카손과 유사하게 대사되는 다른 흡입형 코르티코스테로이드와 병용 투여시 이와 유사한 결과를 배제할 수 없다. 로피나비어/리토나비어와 이러한 흡입형 또는 비강 내 투여하는 글루코르티코이드를 병용 투여시 특히 주의해야 한다.(약물상호작용항 참조)
- 3) 이 약을 투여하는 환자에게 sildenafil, tadalafil 또는 vardenafil을 처방시 특히 주의해야 한다. 이 약과 sildenafil, tadalafil, vardenafil을 병용시 점진적으로 sildenafil, tadalafil, vardenafil의 농도가 증가되어 저혈압, 혼수, 시각변화, 발기지속 등 sildenafil, tadalafil, vardenafil과 관련된 부작용이 증가할 수 있다.(약물상호작용항 참조)
- 4) didanosine을 복용하는 환자는 음식물없이 이 약과 동시에 투여할 수 있다.

4. 이상반응

성인

- 1) 이 약은 1상/2상과 3상 임상시험에서 복합치료제로서 891명의 환자를 대상으로 연구되었다. 이 약 투여와 관련된 가장 일반적인 이상반응은 설사로, 일반적으로 경증 내지 중등도였다. 연구번호 863 시험에서 무작위로 투여시 사망을 포함한 이상반응으로 인해 중단한 비율은 이 약물군에서 5.8%, nelfinavir군에서 4.9% 였다. 연구번호 418 시험에서 이 약을 1일 1회 투여하였을 때의 설사 발생률이 1일 2회 투여에 비해 높았다.
- 2) 이 약을 포함한 병용치료에서 48주간 (연구번호 M98-863)과 204주간(1상/2상) 투여시 2% 이상의 환자에서 발현된 중등 내지 중증도의 약물과 관련된 임상적 이상반응을 표2와 3에 수록하였다. 기타 관찰되거나 잠재적인 중대한 이상 반응에 관한 정보는 경고 및 일반적주의항을 참고한다.

표2. 항레트로바이러스 요법의 치료경험이 없는(antiretroviral-naive) 성인 환자의 2% 이상에서 보고된 중등도 내지 중증도의 처치-발현 이상반응¹을 나타낸 환자의 비율

	연구번호 863 (48주)	연구번호 418 (48주)	연구번호 720 (204주)
--	----------------	----------------	-----------------

	이 약 (400/100mg) BID+d4T+3TC (326명)	Nelfinavir 750mg TID+d4T+3TC (327명)	이 약 (800/200mg)QD +TDF+FTC (115명)	이 약 400/100mg BID+TDF+FTC (75명)	이 약 BID ² +d4T+3TC (100명)
위장관 이상					
복부 비대	0.3%	0.6%	0.9%	0.0%	4.0 %
복통	4.0%	3.1%	2.6%	2.7%	10.0%
비정상적 배변	0.0%	0.3%	0.0%	0.0%	8.0%
설사	15.6%	17.1%	15.7%	5.3%	27.0%
소화불량	2.1%	0.3%	0.0%	1.3%	5.0%
고창	1.5%	1.2%	1.7%	1.3%	4.0%
구역	6.7%	4.6%	8.7%	8.0%	16.0%
구토	2.5%	2.4%	3.5%	4.0%	6.0%
전신 이상 및 투여 부위 증상					
무력증	4.0%	3.4%	0.0%	0.0%	9.0%
동통	0.6%	0.0%	0.0%	0.0%	3.0%
신경계 이상					
두통	2.5%	1.8%	2.6%	2.7%	7.0%
불면	1.5%	1.2%	0.0%	0.0%	3.0%
감각 이상	0.9%	0.9%	0.0%	0.0%	2.0%
정신계 이상					
리비도 감소	0.3%	0.3%	0.0%	1.3%	2.0%
우울	0.6%	1.5%	1.0%	0.0%	0.0%
혈관계 이상					
혈관 이상	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.0%
피부 및 피하 이상					
지방이상증	0.6%	0.6%	0.0%	0.0%	5.0%
발진	0.6%	1.5%	0.9%	0.0%	4.0%
근골격계 및 결합조직 이상					
근육통	0.6%	0.9%	0.0%	0.0%	2.0%
감염					
기관지염	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.0%
내분비 이상					
남성성선저하증	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.1%
대사 및 영양계 이상					
식욕 부진	0.9%	0.3%	0.9%	1.3%	2.0%
체중 감소	0.6%	0.3%	0.0%	0.0%	2.0%
생식계 및 유방 이상					
무월경	0.0%	0.0%	4.5%	0.0%	0.0%
1. 시험약물과의 관련성이 있거나(possible), 관련가능성이 있거나(probable) 또는 관련성이 알려지지 않은(unknown) 이상반응 포함					
2. 용량군I (200/100mg BID[16명]과 400/100mg BID[16명])과 용량군II (400/100mg BID[35명]과 400/200mg BID[33명])에서 나타난 이상반응을 포함한다. 용량군내에서 이 약과 관련성이 있거나/관련가능성이 있는 중등도 내지 중증도의 구역이 용량군II의 400/100mg 용량에 비해 400/200mg 용량에서 더 높은 비율로 발생하였다.					

표3. 단백분해효소 억제제의 치료 경험이 있는(protease inhibitor-experienced) 성인 환자의 2%

이상에서 보고된 중등도 내지 중증도의 이상반응¹을 나타낸 환자의 비율

	연구번호 888 (48주)		연구번호 957 ² 및 연구번호 765 ³ (84-144주)
	이 약(400/100mg) BID+NVP+NRTIs (148명)	연구자가 선택한 단백분해효소 억제제+ NVP+NRTIs (140명)	이 약 BID+NNRTI+NRTIs (127명)
위장관계 이상			
복통	2.0%	2.1%	3.9%
비정상적 배변	0.0%	0.0%	2.4%
설사	7.4%	9.3%	22.8%
소화불량	1.4%	1.4%	1.6%
연하곤란	2.0%	0.7%	0.0%
고창	0.7%	2.1%	1.6%
구역	6.8%	16.4%	4.7%
구토	4.1%	12.1%	1.6%
전신 이상 및 투여 부위 증상			
무력증	2.7%	6.4%	9.4%
오한	2.0%	0.0%	0.0%
발열	2.0%	1.4%	1.6%
동통	0.0%	0.0%	3.9%
신경계 이상			
두통	2.0%	2.9%	2.4%
불면증	0.0%	2.1%	2.4%
감각 이상	0.0%	1.4%	2.4%
혈관계 이상			
고혈압	0.0%	0.0%	2.4%
대사 및 영양계 이상			
식욕부진	0.7%	2.9%	0.0%
체중 감소	0.0%	1.4%	3.1%
피부 및 피하 이상			
지방이상증	0.7%	1.4%	6.3%
발진	2.0%	1.4%	2.4%
정신계 이상			
우울	0.7%	2.1%	3.1%
1. 시험약물과의 관련성이 있거나 관련가능성이 있는 또는 관련성이 알려지지 않은 이상반응을 포함			
2. 84주간 400/100mg BID(29명) 또는 533/133mg BID (28명)을 투여한 환자로부터의 이상반응 데이터 포함. 이 약과 NRTI 및 efavirenz를 병용 투여한 환자			
3. 144주간 400/100mg BID(36명) 또는 400/200mg BID (34명)을 투여한 환자로부터의 이상반응 데이터 포함. 이 약과 NRTIs 및 nevirapine을 병용 투여한 환자			

3) 이 약을 투여한 2상/3상 임상시험에서 성인의 2% 미만에서 발생한 처치-발현 이상반응으로서 최소한 약물과 관련 가능성이 있거나 관련성이 알려지지 않은 최소한 중등도의 이상반응은 다음과 같다.

·감염: 인플루엔자 증후군, 중기증, 위장염, 세균성 감염, 중이염, 인두염, 침샘염, 부비동염, 바이러스 감염

·양성, 악성 및 불특정 신생물: 낭종 및 피부 양성 신생물

- 면역계: 알러지 반응
- 정신계: 비정상 꿈, 초조, 불안, 무감정, 착란, 감정 불안정, 신경 과민, 비정상적 사고
- 전신 및 투여부위 상태 : 흉통, 흉골하통, 약물상호작용, 부종, 비대, 권태, 말초 부종
- 심혈관계 : 심부 혈전성 정맥염, 기립성 저혈압, 혈전성 정맥염, 정맥류, 혈관염, 심방세동, 심계항진
- 소화기계 : 변비, 입안 건조, 장염, 소장결장염, 트림, 식도염, 변실금, 위염, 출혈성 결장염, 구내 궤양, 궤장염, 치주염, 구내염, 궤양성 위염
- 내분비계 : Cushing증후군, 갑상선 기능저하증
- 혈액 및 림프계 : 빈혈, 백혈구 감소증, 림프절증
- 대사 및 영양계 : 비타민 결핍증, 탈수, 당뇨병, 식욕 증가, 체중 증가, 젖산증, 비만
- 신경계 : 기억 상실, 조화운동 불능, 뇌경색, 경련, 어지러움, 운동이상증, 뇌병증, 안면 마비, 과다 근육 긴장증, 편두통, 신경병증, 말초 신경염, 기면, 미각 상실, 미각 이상, 진전
- 눈의 이상: 비정상적 시력, 눈의 이상
- 귀와 미로 이상: 이명, 현기증
- 호흡기계 : 천식, 호흡곤란, 폐부종, 비염
- 간담도계 이상: 담관염, 담낭염, 간염, 황달
- 피부 및 부속기계 : 여드름, 탈모, 피부건조, 습진, 박탈성 피부염, 안면 부종, 반구진성 발진, 손발톱 이상, 가려움증, 지루, 피부 변색, 피부 궤양, 발한
- 근골격계 및 결합 조직 이상: 관절통, 관절증, 배부통, 골 괴사
- 신장 및 비뇨기계 : 신장결석, 신염, 뇨이상
- 생식기계: 비정상적 사정, 유방 비대, 여성형유방
- 임상적 이상: 약물농도 상승, 당 내성 감소

4) 임상검사치 이상 : 이 약을 포함하여 병용치료를 받고 3~4등급의 임상검사치 이상을 나타낸 성인 환자의 비율을 표4와 표5에 수록하였다.

표4. 항레트로바이러스 요법의 치료경험이 없는 성인 환자의 2% 이상에서 보고된 3-4등급의 임상 검사치 이상

항목	한계 ¹	연구번호 863 (48주)		연구번호 418 (48주)		연구번호 720 (204주)
		이 약 400/100mg BID+d4T+3TC (326명)	Nelfinavir 750mg TID+d4T+3TC (327명)	이 약 800/200mg QD+TDF+FTC (115명)	이 약 400/100mg BID+TDF+FTC (75명)	이 약 BID+d4T+3TC (100명)
임상 화학	높음					
포도당	>250mg/dL	2%	2%	3%	1%	4%
요산	>12mg/dL	2%	2%	0%	3%	3%
SGOT/AST	>180U/L	2%	4%	5%	3%	9%
SGPT/ALT	>215U/L	4%	4%	4%	3%	9%
GGT	>300U/L	N/A	N/A	N/A	N/A	6%
총콜레스테롤	>300mg/dL	9%	5%	3%	3%	22%

트리글리세리드	>750mg/dL	9%	1%	5%	4%	22%
아밀라제	>2×ULN	3%	2%	7%	5%	4%
혈액학	낮음					
호중구	0.75 x10 ⁹ /L	1%	3%	5%	1%	5%
1. ULN = 정상 범위의 상한; N/A = 해당사항 없음						

표5. 단백분해효소 억제제의 치료경험이 있는 성인 환자의 2% 이상에서 보고된 3-4등급의 임상 검사치 이상

항목	한계 ¹	연구번호 888(48주)		연구번호 957 ² 및 연구번호 765 ³ (84-144주)
		이 약 400/100mg BID+NVP+NRTIs (148명)	연구자가 선택한 단백분해효소 억제제+NVP+NRTIs (140명)	이 약 BID+NNRTI+NRTIs (127명)
임상 화학	높음			
포도당	>250mg/dL	1%	2%	5%
총빌리루빈	>3.48mg/dL	1%	3%	1%
SGOT/AST	>180U/L	5%	11%	8%
SGPT/ALT	>215U/L	6%	13%	10%
GGT	>300U/L	N/A	N/A	29%
총콜레스테롤	>300mg/dL	20%	21%	39%
트리글리세리드	>750mg/dL	25%	21%	36%
아밀라제	>2×ULN	4%	8%	8%
임상 화학	낮음			
무기인산	<1.5 mg/dL	1%	0%	2%
혈액학	낮음			
호중구	0.75×10 ⁹ /L	1%	2%	4%
1.ULN = 정상 범위의 상한; N/A = 해당사항 없음				
2. 84주간 400/100mg BID (29명) 또는 533/133mg BID (28명)을 투여한 환자로부터의 임상검사치 포함. 이 약과 NRTIs 및 efavirenz를 병용 투여한 환자				
3. 144주간 400/100mg BID (36명) 또는 400/200mg BID (34명)을 투여한 환자로부터의 임상검사치 포함. 이 약과 NRTIs 및 nevirapine을 병용 투여한 환자				

5) 시판후 경험

- 이 약을 투여한 환자에서 간염이 보고되었다.
- 스티븐 존슨 증후군과 다형 홍반이 보고되었다.
- 서맥부정맥이 보고되었다.

5. 약물 상호작용

1) 이 약은 in vitro와 in vivo 모두에서 CYP3A(cytochrome P450 3A)의 억제제이다. 이 약과 CYP3A로 주로 대사되는 약물 (예: dihydropyridine 칼슘채널 차단제, HMG-CoA 환원효소 저해제, 면역억제제, sildenafil)과의 병용은 그 약물의 혈중농도를 증가시켜 치료효과나 이상반응을 증가 또는 지속시킬 수 있다. CYP3A에 의해 광범위하게 대사되고 높은 초회통과 대사를 갖는 약물들은 이 약과 병용투여시 AUC의 증가(3배이상)가 가장 민감하게 나타난다. 예측되는 상호작용의 중요도와 심각한 이상반응의 가능성으로 인해 특별히 금기해야 하는 약물은 표1에 수록하였다.

2) 이 약은 CYP3A에 의해 대사된다. 이 약과 CYP3A를 유도하는 약물과의 병용투여는 로피나비어의 혈중농도를 감소시켜 치료효과가 감소될 수 있다. ketoconazole 병용에 대해서는 언급되어 있지 않지만 CYP3A를 억제하는 약물 (astemizole, terfenadine 등)과 이 약물의 병용투여는 로피나비어의 혈중농도를 증가시킬 수 있다.

3) 항 HIV 약물

A. 뉴클레오시드역전사효소억제제 (NRTIs)

- ① stavudine과 lamivudine : 이 약 단독 또는 stavudine, lamivudine과 병용하여 투여시 로피나비어 약물동력학의 변화는 관찰되지 않았다.
- ② didanosine : 음식물과 관계없이 이 약과 didanosine을 동시에 투여할 수 있다.
- ③ zidovudine과 abacavir : 이 약은 글루쿠론산 포함반응을 유도하므로 zidovudine과 abacavir의 혈중농도를 감소시킬 가능성을 갖고 있다. 이러한 상호작용 가능성에 대한 임상적 유의성은 알려지지 않았다.
- ④ tenofovir: 시험 결과 이 약은 tenofovir의 농도를 증가시키는 것으로 나타났다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 이 약과 tenofovir를 투여하는 환자들에 대해서는 tenofovir와 관련된 이상 반응을 모니터링해야 한다.
- ⑤ 전부 : CPK 증가, 근육통, 근염 그리고 드물게 횡문근융해가 특히 NRTIs와 병용투여한 단백분해 효소억제제에서 보고되었다.

B. 비뉴클레오시드역전사효소억제제 (NNRTIs)

- ① nevirapine : nevirapine과 이 약의 병용투여 중 건강한 성인 피험자에서 로피나비어의 약물동력학의 변화는 없었다. HIV 양성 소아환자에서의 연구결과 nevirapine 병용투여시 lopinavir 농도의 감소가 나타났다. HIV 양성 성인에서 nevirapine의 효과는 소아에서와 유사할 것으로 예측되며 로피나비어 농도는 감소될 것이다. 이 약은 nevirapine과 병용하여 1일 1회 투여해서는 안 된다.
- ② efavirenz : 이 약과 병용투여시 로피나비어의 혈중농도가 감소할 수 있다. 이 약은 efavirenz와 병용하여 1일 1회 투여해서는 안 된다. 이 약의 용량을 600/150mg(3정)으로 증량하여 efavirenz와 1일 2회 병용투여했을 때 이 약 400/100mg(2정)을 efavirenz없이 1일 2회 투여한 경우에 비해 로피나비어의 혈장 농도가 약 35%, 리토나비어의 혈장 농도가 약 56%내지 92% 증가했다.
- ③ delavirdine : delavirdine은 로피나비어의 혈중농도를 증가시킬 가능성을 갖고 있다.
 - * efavirenz와 nevirapine은 CYP3A의 활성을 유도하므로 이 약과 병용사용시 다른 단백효소 억제제의 혈중농도를 감소시킬 가능성을 갖고 있다.

C. 단백분해효소 억제제

- ① amprenavir : 이 약은 amprenavir의 농도를 증가시킬 것으로 예상된다(amprenavir 750mg 1일 2회와 이 약을 함께 투여하였을 때, amprenavir 1200 mg 1일 2회에 비해 증가된 AUC, Cmin, 유사한 Cmax, 를 나타내었다). 이 약과 amprenavir를 병용 투여한 결과 로피나비어의 농도가 감소했다. 특히 광범위한 단백분해효소 억제제 사용 경험 또는 로피나비어에 대한 감소된 바이러스

감수성을 나타내는 환자에 대하여 amprenavir를 병용투여하는 동안 이 약의 용량 증가가 필요할 수 있다. 이 약은 amprenavir와 병용하여 1일 1회 투여해서는 안된다.

- ② fosamprenavir: fosamprenavir와 이 약을 병용 투여한 결과 amprenavir와 로피나비어 농도가 감소한 것으로 나타났다. 안전성 및 유효성과 관련하여 fosamprenavir와 이 약의 병용시 적절한 용량은 확립되지 않았다.
- ③ indinavir : 이 약은 indinavir의 농도를 증가시킬 것으로 예상된다(indinavir 600mg 1일 2회와 이 약을 함께 투여하였을 때, indinavir 800 mg 1일 3회에 비해 유사한 AUC, C_{max} 감소, C_{min} 증가를 나타낸다). 이 약 400/100mg 1일 2회와 병용 투여할 때 indinavir의 용량을 감소시켜야 할 수도 있다. 이 약의 1일 1회 요법은 indinavir와의 병용요법으로 연구되지 않았다.
- ④ nelfinavir : 이 약은 nelfinavir의 농도를 증가시키고, nelfinavir의 M8 대사체를 증가시킬 것으로 예상된다(nelfinavir 1000mg 1일 2회와 이 약을 함께 투여하였을 때, nelfinavir 1250 mg 1일 2회에 비해 유사한 AUC, 유사한 C_{max} 및 C_{min} 증가를 나타낸다). 이 약과 nelfinavir의 병용투여시 로피나비어의 농도가 감소한다. 특히 광범위한 단백분해효소 억제제 사용 경험 또는 로피나비어에 대한 감소된 바이러스 감수성을 나타내는 HIV 환자에 대하여 nelfinavir를 병용 투여할 때 이 약의 용량 증가가 필요할 수 있다. 이 약은 nelfinavir와 병용하여 1일 1회 투여해서는 안된다.
- ⑤ 리토나비어 : 이 약과 병용하여 리토나비어 100mg을 1일 2회 추가 투여하였을 때, 이 약 400/100mg 1일 2회 투여(3캡셀)에 비해, 로피나비어 AUC는 33% 증가하였고, C_{min}은 64% 증가했다.
- ⑥ saquinavir : 이 약은 saquinavir의 농도를 증가시킬 것으로 예상된다(saquinavir 800mg 1일 2회와 이 약을 함께 투여하였을 때, saquinavir 1200mg 1일 3회에 비해 AUC 증가, C_{max} 증가, C_{min} 증가를 나타낸다). 이 약 400/100mg 1일 2회와 병용투여시 saquinavir의 용량 감소가 필요할 수 있다. 이 약의 1일 1회 요법은 saquinavir와의 병용요법으로 연구되지 않았다.

D. 기타 약물

알려진 대사과정을 근거로 할 때 정상적인 신장기능 및 간기능을 가진 환자에 대하여 이 약과 desipramine(CYP2D6 probe), fluvastatin, dapson, trimethoprim/sulfamethoxazole, azithromycin, 또는 fluconazole 사이에 임상적으로 유의한 약물상호작용은 예측되지 않는다.

표7. 기타 주요한 약물 상호작용

항부정맥약: amiodarone, bepridil, lidocaine(전신) 및 quinidine	이 약과 병용투여시 농도가 증가될 수 있다. 가능하면 주의해서 치료농도를 모니터링 할 것이 권장된다.
디곡신(digoxin)	문헌 보고에 의하면, 리토나비어(300mg 12시간마다 투여)와 디곡신의 병용투여는 디곡신의 농도를 유의하게 증가시켰다. 로피나비어/리토나비어를 디곡신과 병용 투여시 혈청 디곡신 농도의 적절한 모니터링과 함께 주의하여 투여해야 한다.
항응고제 : wafarin	이 약과 병용투여시 농도가 영향을 받을 수 있다. INR(international normalized ratio) 모니터링이 권장된다.
항우울제 : Trazodone	리토나비어와 트라조돈의 병용투여로 트라조돈의 농도가 상

	<p>승할 수 있다. 구역, 현기증, 저혈압과 실신의 이상반응이 관찰되었다. 트라조돈을 로피나비어/리토나비어와 같은 CYP3A4 억제제와 함께 사용하는 경우 주의하여 병용하며, 더 낮은 용량의 트라조돈 투여를 고려해야 한다.</p>
<p>항경련제 : phenobarbital, phenytoin, carbamazepine</p>	<p>CYP3A4를 유도하여 로피나비어 농도를 감소시킬 수 있다. 이 약은 페노바비탈, 페니토인, 카바마제핀과 병용하여 1일 1회 투여해서는 안된다.</p>
<p>dihydropyridine 칼슘채널 차단제 (예: felodipine, nifedipine, nicardipine)</p>	<p>이 약에 의해 농도가 증가될 수 있다.</p>
<p>항진균제 : ketoconazole, itraconazole, voriconazole</p>	<p>이 약에 의해 케토코나졸과 이트라코나졸의 혈청 농도가 증가할 수 있다. 고용량의 케토코나졸과 이트라코나졸(200mg/일 초과)은 권장되지 않는다.</p> <p>보리코나졸: 리토나비어 400mg을 12시간마다 병용투여했을 때, voriconazole의 정상상태 AUC가 평균 82%까지 감소했다; 따라서, 로피나비어/리토나비어와 보리코나졸의 병용 투여는 권장되지 않는다.</p>
<p>항감염제 : clarithromycin</p>	<p>이 약과 병용투여시 클래리스로마이신 AUC가 중등도 증가할 것으로 예상된다. 신부전 또는 간부전 환자의 경우 클래리스로마이신의 용량 감소를 고려해야 한다.</p>
<p>항마이코박테리아제(anti-mycobacterial) : rifabutin, rifampin</p>	<p>리파부틴과 이 약을 10일간 병용투여했을 때, 리파부틴(모약물 및 활성 25-O-desacetyl 대사체) C_{max}와 AUC가 각각 3.5배 및 5.7배 증가하였다. 이러한 데이터를 바탕으로 이 약과 병용 투여시 리파부틴의 용량을 75% 감소하는 것이(즉, 격일 또는 주 3회 150mg 투여) 권장된다. 리파부틴의 추가적인 용량 감소가 필요할 수 있다.</p> <p>로피나비어 농도가 크게 감소하므로 리팜핀과 이 약을 병용해서는 안된다.(경고항 참조) 이 약과 리팜핀을 병용할 경우 바이러스학적 반응 소실 및 이 약 또는 단백질분해효소 억제제나 기타 병용 투여된 항레트로바이러스제에 대한 저항성을 나타낼 수 있다.</p> <p>이 약 800/200mg 1일 2회 또는 이 약 400/100mg+리토나비어 300mg 1일 2회와 리팜핀 600mg 1일 1회를 병용 투여하여 평가하였다. 이 시험의 약동학 및 안전성 결과는 투여를 권장하지 않는다. 9명이(28%) 2등급 이상의 ALT/AST 상승을 나타내었고, 이중 7명은(21%) 계획서에 따라 조기에 시험을 중단하였다. 이 시험의 디자인을 바탕으로, 관찰된 ALT/AST 상승의 빈도 및 크기가 리팜핀 단독 투여에서 관찰되는 것보다 높은지 여부를 확인하는 것은 불가능하다.</p>
<p>항기생충제 : atovaquone</p>	<p>이 약과 병용 투여하였을 때 atovaquone의 치료적 농도가 감소할 수 있다. atovaquone 용량을 증가시킬 필요가 있을 수 있다.</p>

<p>코르티코스테로이드 : dexamethasone, fluticasone propionate</p>	<p>텍사메타손은 CYP3A4를 유도하여 로피나비어의 농도를 감소시킬 수 있다. 플루티카손 프로피온산: 플루티카손 프로피온산과 이 약(로피나비어/리토나비어)의 병용투여로 플루티카손 프로피온산의 농도를 증가시킬 수 있다. 주의하여 사용해야 한다. 특히 장기간 사용할 경우 플루티카손 프로피온산에 대한 대체요법을 고려한다.(일반적 주의항 참조)</p>
<p>Disulfiram/Metronidazole</p>	<p>이 약의 경구용 액제형 제제(상품명: 칼레트라액)은 알코올을 함유하며, 이로 인해 디설피람 또는 메트로니다졸과 같은 디설피람 유사반응을 일으키는 다른 약물과 병용투여시, 디설피람 유사반응을 일으킬 수 있다.</p>
<p>발기부전 치료제: sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>실테나필: 이상반응에 대한 모니터링을 증가하여 48시간마다 25mg의 감소된 용량으로 주의하여 사용한다(경고항 참조). 타달라필: 이상반응에 대한 모니터링을 증가하여 72시간마다 10mg 이하의 감소된 용량으로 주의하여 사용한다(경고항 참조). 바테나필: 이상반응에 대한 모니터링을 증가하여 72시간마다 2.5mg 이하의 감소된 용량으로 주의하여 사용한다(일반적 주의항 참조).</p>
<p>생약제제: St. John's Wort (hypericum perforatum)</p>	<p>St. Johns Wort 복합제는 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 것으로 예상되므로, 이 약을 사용하는 환자는 St. Johns Wort 를 함유한 제제를 동시에 사용해서는 안된다. 이러한 작용은 CYP3A4의 유도에 의한 것일 수 있으며, 치료적 효과의 소실 및 저항성 발현을 나타낼 수 있다. (일반적 주의항 참고)</p>
<p>HMG-CoA 환원효소 저해제: lovastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin.</p>	<p>로바스타틴 및 심바스타틴과 같은 CYP3A4 대사에 매우 의존적인 HMG-CoA 환원효소 저해제는 이 약과 병용 투여시 혈중 농도가 명백하게 상승할 것으로 예상된다. HMG-CoA 환원효소 저해제의 농도 증가는 횡문근융해를 포함한 근육병증을 일으킬 수 있으므로, 이 약과의 병용은 권장되지 않는다. 아토르바스타틴은 대사에 있어서 CYP3A에 덜 의존적이다. 아토르바스타틴을 이 약과 병용 투여하였을 때, 아토르바스타틴의 C_{max}와 AUC는 각각 평균 4.7배 및 5.9배 증가하였다. 이 약과 병용투여시 최저 용량의 아토르바스타틴을 투여해야 한다. 이 약과 프라바스타틴의 약물상호작용 시험결과 임상적으로 유의한 상호 작용을 나타내지 않았다. 프라바스타틴과 플루바스타틴의 대사는 CYP3A4에 의존적이지 않으며, 이 약과 상호 작용이 예상되지 않는다. HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여하는 경우, 프라바스타틴 또는 플루바스타틴이 권장된다(일반적 주의항 참조)</p>
<p>면역억제제 : cyclosporine, tacrolimus, sirolimus(rapamycin)</p>	<p>이 약과 병용투여시 농도가 증가될 수 있다. 이러한 약물들의 혈중 농도가 안정화될 때까지 좀더 빈번한 치료농도의 모니터링이 권장된다.</p>
<p>Methadone</p>	<p>이 약은 메타돈의 혈중 농도를 감소시키는 것으로 나타났다. 메탄돈의 혈중 농도 모니터링이 권장된다.</p>

경구 피임제 또는 패취형 피임제	에치닐 에스트라디올의 농도가 감소할 수 있으므로, 에스트로겐 함유 경구 피임제 또는 패취형 피임제와 이 약을 병용투여할 경우 대체 피임 방법 또는 추가적인 피임 방법을 사용해야 한다.
-------------------	--

6. 임신부에 대한 투여

- 1) 로피나비어와 리토나비어를 2:1의 비율로 복합하여 암수 랫드에 투여시 치료권장 용량에서 나타나는 약물노출 정도와 비슷하거나 약간 적은 랫드에 대한 최고 투여용량에서 수태능력에 대한 영향은 없었다 (10/5, 30/15, 100/50mg/kg/일). AUC 평가에 근거했을 때, 고용량에서 랫드의 노출은 사람에게 대한 권장치료용량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해 로피나비어의 경우 약 0.7배, 리토나비어의 경우 1.8배였다.
- 2) 로피나비어/리토나비어를 임신한 랫드 또는 토끼에 투여시 약물투여와 관련한 기형은 관찰되지 않았다. 랫드에서 관찰된 배아 및 태자 발생 독성은(초기 재흡수, 태자 생존율 감소, 태자 체중 감소, 골격 변이 및 골격 골화 지연의 발생을 증가) 모체 독성 용량에서의 랫드에서 관찰되었다 (100/50mg/kg/일). AUC 평가에 근거했을 때, 랫드에 대한 100/50 mg/kg/일에서의 약물 노출은 사람에게 대한 권장치료용량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해 수컷 및 암컷에서 로피나비어의 경우 약 0.7배, 리토나비어의 경우 1.8배였다. 랫드에 대한 주산기 및 출생후 시험에서, 발달독성은(출생 후 21일까지 자손의 생존율 감소) 40/20mg/kg/일 이상에서 발생하였다.
- 3) 모체 독성 용량을 투여한(80/40mg/kg/일) 토끼에서 배아 및 태자 발생 독성은 관찰되지 않았다. AUC평가에 근거했을 때 80/40mg/kg/일을 투여한 토끼에서의 약물 노출은 사람에게 대한 권장치료 용량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해, 로피나비어의 경우 약 0.6배, 리토나비어의 경우 1.0배였다.
- 4) 임신부에 대해 적절하게 대조연구된 시험은 없다. 동물의 생식독성 시험으로 인체의 반응을 항상 예측할 수는 없으므로 이약은 사용상 유익성이 잠재된 위험성을 명확히 상회한다고 판단될 때만 임신중에 사용해야 한다.

7. 수유부에 대한 투여

질병제어 및 예방센터에서는 출산후 HIV의 전염위험을 피하기 위해 HIV 감염산모가 유아에게 수유하지 않도록 권장하고 있다. 모유를 먹는 유아에 대한 HIV 전염가능성과 심각한 이상반응 가능성 때문에 이약 투여중 수유하지 말 것을 산모에게 알려주어야 한다. 랫드에 대한 연구에서 로피나비어는 모유중으로 분비됨이 입증되었다. 로피나비어가 인체에서 모유 중으로 분비되는 지는 알려지지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 65세 이상 고령자에 대한 임상연구는 젊은 연령 대상자의 반응과 차이를 판단 할 수 있을 만한 충분한 수가 포함되지 않았다. 일반적으로 고령자에서 간기능, 신기능, 심기능 감소 및 합병증 또는 기타 약물 치료의 빈도수가 큰 것을 감안하여 이 약 투여 및 모니터링시 적절한 주의가 필요하다.

9. 소아에 대한 투여

6개월 이하 소아에 대한 이 약의 안전성 및 약물동력학 자료는 확립되지 않았다. 6개월에서 12세의 HIV 감염 소아에서의 이상반응 양상은 성인 환자와 유사했다. 소아환자에 대한 이 약의 항바이러스 활성에 대한 평가는 임상시험이 진행중이다. 소아 환자에 대한 이 약의 1일 1회 투여요법은 평가되지 않았다.

10. 과량 투여시의 처치

이 약의 인체에 대한 급성 과량 투여시의 경험은 제한적이다. 과량 투여시의 처치는 환자의 생명징후 모니터링 및 임상상태를 관찰하여 일반적인 처치방법으로 시행되어야 한다. 이 약 과량 투여시 특정한 해독제는 없다. 필요하다면 구토나 위세척으로 흡수되지 않은 약물을 제거해야 한다. 흡수되지 않은 약물의 제거를 돕기 위해 활성탄을 투여할 수도 있다. 이 약은 높은 단백결합으로 인해 약물의 제거를 위해 투석하는 것은 유익한 방법이 아니다.

11. 발암성 및 변이원성

마우스에 대한 로피나비어/리토나비어의 장기간의 발암성 시험 결과, 간 종양의 비-유전독성 분열 촉진 유도를 나타내었고, 이는 일반적으로 사람에게 대한 위험성과 관련성의 거의 없는 것으로 판단되었다. 랫드에 대한 발암성 시험 결과 종양발생 발견을 나타내지 않았다. 로피나비어는 Ames 세균 돌연변이 분석, 마우스 림프종 분석과 인체 림프구에서 염색체 응집분석을 포함한 *in vitro* 분석에서 변이원성 또는 염색체 이상성은 확인되지 않았다. 로피나비어/리토나비어는 마우스 소핵 시험을 이용한 *in vivo* 시험에서 변이원성 또는 염색체 이상성을 나타내지 않았다.

12. 보관상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
- 2) 이 약은 원래의 용기에 담아 실온(15~30℃) 보관한다.
- 3) 원래 포장된 용기 밖에서 2주 이상 높은 습도에 노출시키지 않도록 한다. 끝.