프레지스타®정 600밀리그램

전문의약품
희귀의약품

PREZISTA® tablet

다루나비르에탄올레이트

【원료약품 및 그 분량】
이 약 1정(1300.42 mg) 중
· 유효성분 : 다루나비르에탄올레이트(별규) ·················· 650.46 mg
(다루나비르로서 600 mg)
· 첨가제(타르색소) : 황색5호
· 기타첨가제 : PROSOLVSMCC HD90, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II주황 85F13962

【성상】
한 면에 600MG 및 다른 면에 TMC가 새겨진 주황색의 타원형 필름코팅정제

【효능·효과】
항레트로바이러스제 치료경험이 있고, 다른 프로테아제 저해제의 사용에 실패한 HIV 감염 성인환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와 병용요법

【용법·용량】
이 약은 저용량의 리토나비르(pharmacokinetic enhancer)와 병용투여하여야 한다. 따라서 이 약과 리토나비르의 병용투여를 시작하기 전에 리토나비르의 처방을 참고하여야 한다.
이 약으로 치료를 시작한 환자는 의사의 지시없이 용량을 변경하거나 치료를 중단하지 않도록 한다.
• **성인:** 이 약의 권장용량은 1회 600mg 1일 2회로 리토나비르 100mg 1일 2회 및 음식과 함께 복용한다. 음식의 종류는 다루나비르의 노출에 영향을 미치지 않는다.
• **소아 환자:** 소아 환자에 있어 다루나비르/리토나비르의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
• **간장애:** 경증 및 중등증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에게 다루나비르/리토나비르의 사용과 관련한 데이터는 없다. 그러므로 중증 간장애 환자에서 다루나비르/리토나비르는 권장되지 않는다.
• **신장애:** 중등도의 신장애 환자에 있어서 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 혹은 말기 신질환을 가진 HIV-1 감염환자에 대한 약동학 데이터는 없다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
(1) 다루나비르/리토나비르와 함께 투여해서는 안 되는 약물들과 병용투여를 하지 말 것. (사용상의 주의사항 "2. 다음환자에는 투여하지 말 것" 및 "6. 약물상호작용" 항 참조)
(2) 간독성 : 다루나비르/리토나비르에 대해 약물유발성 간염(예, 급성간염, 세포용해간염)이 보고되었다. 임상개발프로그램(N=3,063) 실시 중 다루나비르/리토나비르로 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 병용약제를 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. 다루나비르/리토나비르와의 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 리토나비르와 리팜피신 또는 St. John's wort (Hypericum perforatum)을 포함하는 생약제제는 CYP3A 유도로 인해 다루나비르의 혈장농도를 감소시켜 치료효과 감소 및 내성발현을 초래할 수 있으므로 이 약을 복용하는 동안에는 사용하지 않는다.
(4) 로피나비르/리토나비르 복합 제제는 이 약과 병용하지 않는다(병용할 경우 다루나비르의 혈중 농도를 크게 감소시킨다. 이는 이 약의 치료 효과를 감소시킬 수 있다.).
엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 복합제제와 병용투여는 금기이다.
(5) 다루나비르, 리토나비르는 사이토크롬 P450 3A(CYP3A)의 저해제이다. 약물의 클리어런스가 CYP3A에 크게 영향을 받고, 혈장농도의 변화가 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응을 나타내는(좁은 치료역을 가진) 약제와 다루나비르/리토나비르를 병용투여해서는 안 된다. 이러한 약제의 예로는 알푸조신, 항히스타민제 (아스테미졸, 테르페나딘), 콜키신(신장에 그리고/또는 간장애 환자), 다폭세틴, 드로네다론, 엘바스비르/그라조프레비르, 맥각 알칼로이드 유도체(디하이드로 에르고타민, 에르고노빈, 에르고타민, 메틸에르고노빈), 이바브라딘, 위장관운동 조절제(시사프라이드), 신경이완제(피모자이드, 서틴돌), 진정/수면제(경구 미다졸람, 트리아졸람), HMG-CoA 환원효소 저해제 (심바스타틴, 로바스타틴), PDE-5 억제제 (아바나필, 폐동맥 고혈압 치료를 위한 실데나필), 쿠에티아핀, 항응고제(다비가트란에텍실레이트, 리바록사반), 항종양제(닐로티닙)가 있다(사용상의 주의사항 "6. 약물상호작용" 항 참조).
(6) 이 약은 리토나비르 100mg과 병용투여를 하므로, 리토나비르의 금기환자에 해당하는 환자도 본 약물을 투여하지 않는다(리토나비르에 대한 제품설명서도 함께 참고할 것).
(7) 3세 미만의 소아

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)
(3) 이 약은 황색5호를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응
안전성 평가는 다루나비르/리토나비르를 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 리토나비르와 병용하는 약으로 리토나비르 관련 이상반응에 대해서는 리토나비르의 제품설명서를 참고한다.

(1) 임상시험 : 항레트로바이러스제 치료 경험이 없는 성인
〈임상시험 TMC114-C211〉
안전성 평가는 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 피험자 689명에서의 다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회 투여와 로피나비르/리토나비르 1일 800/200 mg 투여를 비교하는 192주 TMC114-C211 제3상 임상시험의 모든 안전성 자료에 근거하였다. 다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회군 및 로피나비르/리토나비르 1일 800/200 mg군의 피험자의 총 환자 평균 노출년수는 각각 1072.0년 및 1021.4년 이었다.
다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회 치료 동안 보고된 이상약물반응(ADR)의 대부분은 경증이었다. 다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회에서의 가장 빈번하게 보고된 (≥ 5%) 중등도 에서 중증 (등급 2-4)의 이상약물반응은 설사와 두통, 복통이었다. 가장 빈번하게 보고된(≥1%) 3또는 4등급의 이상 약물반응은 실험실적 이상과 관련되었다. 이외의 3, 4등급의 이상반응은 1% 미만의 피험자에서 보고되었다. 다루나비르/리토나비르 군의 2.3% 피험자가 이상약물반응으로 인하여 치료를 중단하였다.
항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인에서의 다루나비르/리토나비르 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 다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회 에서의 중등도(등급 2) 이상의 이상약물반응* (192주)

기관분류, %	무작위배정시험 TMC114-C211 다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회+TDF/FTC (343명)	로피나비르/리토나비르 1일 800/200 mg +TDF/FTC (346명)
신경계 장애		
두통	6.7%	5.5%
위장관 장애		
복통	5.8%	6.1%
급성 췌장염	0.6%	0.6%
설사	8.7%	15.9%
소화불량	0.3%	0.3%
헛배부름	0.9%	0.9%
구역	4.1%	3.8%
구토	2.0%	3.5%
피부 및 피하 조직 장애		
+혈관부종	0.6%	0%
가려움증	1.2%	0.9%
발진	2.9%	4.6%
스티븐스-존슨 증후군	0.3%	0%
+두드러기	1.2%	0.6%
근골격계 및 결합조직 장애		
근육통	0.6%	1.4%
+뼈괴사	0.3%	0%
대사 및 영양계 장애		
식욕 감퇴	1.5%	0.9%
당뇨병	0.6%	0.9%
일반 장애 및 주사부위 반응		
무력증	0.9%	0%
피로	0.9%	2.9%
면역계 장애		
+(약제)과민반응	0.6%	1.4%
면역 재구성 증후군	0.3%	0.3%
간담도계 장애		
급성 간염	0.3%	0.9%
정신계 장애		
비정상적인 꿈	0.3%	0.3%

TDF = 테노포비르 (tenofovir disoproxil fumarate)
FTC = 엠트리시타빈(emtricitabine)
* ADR로 보고된 실험실적 이상반응을 제외함
+시판 후 조사로 확인된 이상반응

실험실적 이상
항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인에서 다루나비르/리토나비르 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* (192주)

실험실적 평가 변수 %	기준	무작위배정 시험 TMC114-C211 다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회+TDF/FTC (343명)	로피나비르/리토나비르 1일 800/200 mg +TDF/FTC (346명)
ALT			
등급 2	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	8.8%	9.4%
등급 3	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	2.9%	3.5%
등급 4	> 10.0 X ULN	0.9%	2.9%
AST			
등급 2	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	7.3%	9.9%
등급 3	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	4.4%	2.3%
등급 4	> 10.0 X ULN	1.2%	2.6%
ALP			
등급 2	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	1.5%	1.5%
등급 3	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	0%	0.6%
등급 4	> 10.0 X ULN	0%	0%
고빌리루빈혈증			
등급 2	>1.5 ~ ≤2.5 X ULN	<1%	5%
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%	9.9%
등급 3	751-1200 mg/dL	1.8%	5.0%
등급 4	> 1200 mg/dL	1.5%	1.2%
*총콜레스테롤			
등급 2	240-300 mg/dL	22.9%	27.1%
등급 3	> 300 mg/dL	1.5%	5.5%
*저밀도 지단백 콜레스테롤			
등급 2	160-190 mg/dL	14.1%	12.3%
등급 3	≥ 191 mg/dL	8.8%	6.1%
증가된 당 수치			
등급 2	126-250 mg/dL	10.8%	9.6%
등급 3	251-500 mg/dL	1.2%	0.3%
등급 4	> 500 mg/dL	0%	0%
췌장 리파아제			
등급 2	> 1.5 ~ ≤ 3.0 X ULN	2.6%	1.7%
등급 3	> 3.0 ~ ≤ 5.0 X ULN	0.6%	1.2%
등급 4	> 5.0 X ULN	0%	0.9%
췌장 아밀라제			
등급 2	> 1.5 ~ ≤ 2.0 X ULN	4.7%	2.3%
등급 3	> 2.0 ~ ≤ 5.0 X ULN	4.7%	4.1%
등급 4	> 5.0 X ULN	0%	0.9%

TDF = 테노포비르(tenofovir disoproxil fumarate)
FTC = 엠트리시타빈(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 다루나비르/리토나비르 600/100 mg 1일 2회 투여와 로피나비르/리토나비르 400/100 mg 1일 2회 투여를 비교하는 TMC114-C214 제3상 임상시험의 모든 안전성 자료에 근거하였다. 다루나비르/리토나비르 600/100 mg 1일 2회군 및 로피나비르/리토나비르 400/100 mg 1일 2회군의 피험자의 총 환자 평균 노출년수는 각각 462.5년 및 436.1년 이었다.
다루나비르/리토나비르를 투여한 치료 기간 동안에 보고된 이상약물반응(ADR)의 대부분은 경증이었다. 가장 빈번한(≥ 5%) 중등도에서 중증(등급 2-4)의 이상약물반응은 설사, 고중성지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 구역, 발진, 복통, 구토, 간효소증가 이었다. 가장 빈번한(≥ 1%) 중증의 3, 4등급 이상약물반응은 실험실적 이상이었다. 이외의 3, 4등급 이상약물반응은 1% 미만의 피험자에서 보고되었다. 다루나비르/리토나비르 군의 4.7% 의 피험자가 이상약물반응으로 인하여 치료를 중단하였다.
항레트로바이러스 치료 경험이 있는 HIV-1 감염 성인에서의 다루나비르/리토나비르 600/100 mg 1일 2 회에서의 최소 중등도(등급 2) 이상의 이상약물반응은 다음 표와 같다.

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

기관분류	무작위배정시험 TMC114-C214 (96주) 다루나비르/리토나비르 600/100 mg 1일 2회+OBR (298명)	로피나비르/리토나비르 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		
소양증	1.0%	1.0%
발진	5.0%	2.0%
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 장애 및 투여부위 반응		
무력증	3.4%	1.0%
피로	2.0%	1.3%
면역계 장애		
면역 재구성 증후군	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 다루나비르/리토나비르 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

실험실적 평가 변수	기준	무작위배정시험 TMC114-C214 (96주) 다루나비르/리토나비르 600/100 mg 1일 2회+OBR (298명)	로피나비르/리토나비르 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: 다루나비르/리토나비르를 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 다루나비르/리토나비르를 복용한 성인피험자에게서 나타난 추가로 확인된 이상반응은 골괴사증이었다.
(5) 다루나비르/리토나비르를 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 약물노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.
- 지방재분포
- 드물게, 횡문근융해 (HMG-CoA 환원효소 저해제의 병용투여와 관련)
- 매우 드물게, 독성표피괴사용해, 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 반응(DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) 및 급성 전신 발진성 농포증(5. 일반적 주의 항 참조)

5. 일반적 주의
(1) 이 약은 치료 효과를 높이기 위해 리토나비르 및 음식과 함께 투여해야 한다. 리토나비르 및 음식과 동시투여하지 않으면 다루나비르의 혈장농도가 감소되어 목적하는 항바이러스 효과를 달성하기에 부족할 수 있다. 리토나비르 주의사항에 대한 추가 정보는 리토나비르 제품설명서를 참조한다. 특히 다루나비르 600mg만을 단회 투여하였을 때 절대 경구 생체이용률은 약 37%에 그쳤고, 리토나비르 100mg을 하루 2회 함께 투여하였을 때는 약 82% 증가하였다.
이 약 600mg과 리토나비르 100mg을 하루 두 번 경구투여하였을 때, 리토나비르의 약동학적 증강 효과로 인해 다루나비르의 전체 노출도가 약 14배 증가하였다. 따라서 이 약은 리토나비르 100mg(pharmacokinetic enhancer)과 항상 병용투여하여야 한다. 리토나비르의 용량을 증가시켰을 때 이는 다루나비르의 혈중농도에 유의적으로 영향을 끼치지 않았다. 리토나비르의 용량을 변경하는 것은 권장되지 않는다.
(2) 간독성: 다루나비르/리토나비르에 대해 약물유발성 간염(예, 급성간염, 세포용해간염)이 보고되었다. 임상개발프로그램(N=3,063) 실시 중 다루나비르/리토나비르와 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 병용약제를 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. 다루나비르/리토나비르와의 인과관계는 확립되지 않았다. 다루나비르/리토나비르 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 다루나비르/리토나비르 치료의 첫 몇 달간 하는 것을 고려하여야 한다.
다루나비르/리토나비르를 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, 다루나비르의 약동학적 양상이 중등도의 신장애를 가진 HIV감염환자에게서 현저하게 달라지지 않는 것으로 나타났다. 중증의 신장애 혹은 신 질환의 마지막 단계인 HIV-1 감염환자에 대한 약동학 데이터는 없으나, 다루나비르가 신장으로 배설되는 양은 제한되어 있으므로, 신장애 환자에서 본 약물의 전체 클리어런스는 감소되지 않을 것으로 예측된다. 다루나비르 및 리토나비르는 혈장 단백질과 강하게 결합하기 때문에, 그들이 혈액투석 혹은 복강 투석에 의해 뚜렷하게 제거되지 않을 것이다.
(4) 피부발진: 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 독성표피괴사용해, 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 반응(DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), 급성 전신 발진성 농포증이 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. 다루나비르/리토나비르 병용 투여 시 발진으로 인한 투여중단율은 0.5% 였다. 발진은 랄테그라비르 없이 다루나비르/리토나비르 투여 또는 다루나비르/리토나비르 없이 랄테그라비르를 투여받은 환자에 비하여, 다루나비르/리토나비르와 랄테그라비르를 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.
(5) 설파 알레르기: 다루나비르는 설폰아미드 체를 포함한다. 이 약은 설폰아미드 알레르기가 알려진 환자에는 주의해서 사용해야 한다. 다루나비르/리토나비르 병용요법의 임상 연구에서, 발진의 빈도와 중증도는 설폰아미드 알레르기 병력이 있는 환자와 알레르기 병력이 없는 환자 간에서 유사하였다.
(6) 대사 장애 - 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. 공복시 혈청 지방 및 혈당의 측정을 고려하여야 한다. 지방 장애는 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.
(7) 체중 및 대사 매개 변수 : 항레트로바이러스 치료 중 체중, 혈중 지질 및 혈당 수치가 증가할 수 있다. 이러한 변화는 부분적으로 질병 관리 및 생활 습관과 연관되었을 수 있다. 지질의 경우 일부 사례에서 치료 효과에 대한 것이라는 근거가 있는 반면, 체중 증가의 경우 체중 증가와 특정 치료를 연결 지을 수 있는 확실한 근거가 없다. 혈중 지질 및 혈당 모니터링에 대해서는 확립된 HIV 치료 지침을 참조한다. 지질 장애는 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.
(8) 골괴사증: 비록 병인은 다인성 (코르티코스테로이드 사용, 알코올 섭취, 중증 면역억제, 높은 신체질량 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) 면역재구성 증후군: 이 약을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에게서 면역재구성 증후군이 보고되었다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기 단계에서 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 잔류성 기회감염(조류형 결핵균 감염, 거대세포바이러스, 주폐포자충 폐렴, 또는 결핵 등)에 대한 염증으로 발전할 수 있으며, 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있다. 또한 면역 재구성이 진행되는 동안 자가면역질환(그레이브스병, 자가면역 간염, 다발성근염, 길랑바레증후군 등)이 보고되었다. 그러나, 발병 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있다.
(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 재시작되었다. 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 다루나비르/리토나비르 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 다루나비르/리토나비르를 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.
(14) HIV PI를 특히 NRTI와 병용투여했을 경우 증가된 CPK, 근육통, 근육염 그리고 드물게 횡문근융해가 보고되었다.

6. 약물상호작용
다음의 약물상호작용 예시 목록은 포괄적이지 않으므로 이 약과 병용투여되는 각 약물의 허가사항을 참조해야 한다.
(1) 다루나비르/리토나비르의 사용에 의해 영향 받는 약물: 리토나비르와 병용하는 이 약은 CYP3A, CYP2D6 및 P-당단백질의 저해제이다. 이 약과 리토나비르를 CYP3A와 CYP2D6에 의해 주로 대사되는 다른 약물 또는 P-당단백질에 의해 운송되는 약물과의 병용투여시 이러한 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있고, 이로 인해 치료작용 및 이상반응이 증가 혹은 연장될 수 있다. 이 약과 리토나비르를 CYP3A에 의해 활성대사체가 되는 약물과 병용투여 시 활성대사체의 혈장농도를 감소시켜 치료효과가 손실될 수 있다.
(2) 다루나비르/리토나비르 노출에 영향을 미치는 약물: 다루나비르와 리토나비르는 CYP3A에 의해 대사된다. CYP3A 활성을 유도하는 약물은 다루나비르와 리토나비르의 클리어런스를 증가시킬 것으로 예상된다. 다루나비르/리토나비르와 CYP3A 억제시키는 약물과 병용하는 경우 다루나비르와 리토나비르의 클리어런스를 감소시켜 다루나비르와 리토나비르의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
(3) 이 약을 약동학적 증강이 필요한 다른 항레트로바이러스제와 병용투여하면 안 된다. 이 약은 다루나비르, 리토나비르, 코비시스타트를 포함하는 다른 약물 또는 요법과 추가적으로 병용투여 하지 않는다.
이 약과 병용투여 시 주의해야하는 HIV-항바이러스제는 다음과 같다.
1) HIV-항바이러스제제 : Integrase strand transfer inhibitors(INSTIs)
① 돌루테그라비르 : 다루나비르/리토나비르(600/100 mg b.i.d)는 돌루테그라비르 노출에 임상적으로 연관된 영향을 미치지 않았다. 약동학 자료를 교차 연구 비교한 결과, 돌루테그라비르는 다루나비르 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 용량 조절 없이 돌루테그라비르와 다루나비르/리토나비르를 병용투여 할 수 있다.
② 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 : 다루나비르/리토나비르와 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르의 병용투여는 금기이다.
③ 랄테그라비르 : 몇몇 임상시험은 랄테그라비르가 다루나비르의 혈중농도를 약간 감소시킬 수 있음을 보여주었다. 현재로서는 랄테그라비르가 다루나비르의 혈중농도에 미치는 영향이 임상적으로 유의하지 않은 것으로 보인다. 이 약은 용량 조절 없이 리토나비르 및 랄테그라비르와 병용할 수 있다.
2) HIV-항바이러스제제 : 뉴클레오시드/뉴클레오티드 역전사효소 저해제(N(t)RTIs)
① 디다노신 : 다루나비르/리토나비르(600/100 mg b.i.d.)는 디다노신 노출에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이약과 저용량의 리토나비르와 디다노신의 병용요법은 용량 조정 없이 사용될 수 있다. 디다노신은 공복에 복용하는 것이 권장되므로, 디다노신은 다루나비르/리토나비르(음식과 함께 복용) 복용 1시간 전 혹은 2시간 뒤에 복용하도록 한다.
② 테노포비르 : 테노포비르(300mg 1일 1회)와의 상호작용 시험 결과, 다루나비르/리토나비르와의 병용투여시 테노포비르의 전신 노출은 22% 증가했다. 신세뇨관의 MDR-1 transport에 대한 리토나비르의 영향으로 테노포비르의 노출이 증가될 수 있으므로, 다루나비르/리토나비르와 테노포비르의 병용시 특히 신장질환을 가진 환자, 신독성 약물을 복용중인 환자에서는 신장기능에 대한 모니터링이 권고될 수 있다.
③ 기타 NRTIs : 주로 신장에서 배설되는 기타 NRTIs(지도부딘, 잘시타빈, 엠트리시타빈, 스타부딘, 라미부딘 및 아바카비르)의 각각 다른 제거경로에 근거하여, 이러한 약물들과 다루나비르/리토나비르의 약물상호작용은 없을 것으로 예측된다.
3) HIV-항바이러스제제 : 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제(NNRTIs)
① 델라비르딘 : 다루나비르/리토나비르와 델라비르딘의 병용투여는 다루나비르와 델라비르딘 농도를 증가시킬 수 있다(CYP3A 저해). 다루나비르/리토나비르 및 델라비르딘의 적정 용량은 확립되지 않았기 때문에, 병용투여는 권장되지 않는다.
② 에파비렌즈 : 다루나비르/리토나비르(300mg/100mg b.i.d.)와 에파비렌즈(600mg q.d.)의 상호작용 시험에서 다루나비르는 13%의 감소를 보였고 에파비렌즈는 21% 증가하였다. 리토나비르/다루나비르와 에파비렌즈를 병용투여시, 에파비렌즈의 노출 증가로 인한 중추 신경계 독성에 대한 임상모니터링이 권고될 수 있다.
③ 에트라비린 : 다루나비르/리토나비르(600mg/100mg b.i.d.)와 에트라비린의 상호작용 시험에서 에트라비린은 37% 감소되었고, 다루나비르는 변화가 없었다. 따라서 다루나비르/리토나비르는 용량조절없이 에트라비린 200mg b.i.d. 와 병용투여할 수 있다.
④ 네비라핀 : 다루나비르/리토나비르(400/100mg b.i.d.)와 네비라핀(200mg b.i.d.)의 상호작용 시험결과, 다루나비르는 네비라핀에 대해 영향을 받지 않았고, 네비라핀의 노출은 과거대조군과 비교하여 27% 증가되었다. 이러한 차이는 임상적으로 의미있는 변화를 일으키지 않는 것으로 여겨지므로 다루나비르/리토나비르 및 네비라핀은 용량조절없이 병용투여가 가능하다.
⑤ 릴피비린 : 다루나비르/리토나비르(800/100mg q.d.)와 릴피비린(150mg q.d.)의 상호작용 시험에서 다루나비르의 노출에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 다루나비르/리토나비르와 병용투여시 릴피비린의 노출은 130%(2.3배) 증가하였다. 이 차이는 임상적으로 의미있다고 생각되지 않으므로 다루나비르/리토나비르 및 릴피비린은 용량조절없이 병용투여가 가능하다.
4) HIV-항바이러스제제 : HIV-프로테아제 저해제(PIs)
① 아타자나비르 : 다루나비르/리토나비르(400/100mg b.i.d)와 아타자나비르(300mg q.d.)의 상호작용 시험에서 다루나비르와 아타자나비르의 전신 노출은 병용투여에 영향을 받지 않았다. 다루나비르/리토나비르 및 아타자나비르(300mg 1일1회)는 용량조절없이 병용투여 할 수 있다.
② 인디나비르 : 다루나비르/리토나비르(400/100mg b.i.d.)와 인디나비르(800mg b.i.d)의 상호작용 시험에서 인디나비르/리토나비르의 존재하에 다루나비르의 노출은 24% 증가하였고, 다루나비르/리토나비르의 존재하에서 인디나비르의 노출은 23% 증가하였다. 불내성의 경우 인디나비르의 용량을 800mg(1일 2회)에서 600mg(1일 2회)로 조정할 수도 있다.
③ 사퀴나비르 : 다루나비르(400mg b.i.d.), 사퀴나비르(1,000mg b.i.d.) 및 리토나비르(100mg b.i.d.)의 상호작용 시험에서 사퀴나비르/리토나비르의 존재하에 다루나비르의 노출이 26%까지 감소된다; 사퀴나비르의 노출은 다루나비르/리토나비르에 영향을 받지 않는다. 저용량의 리토나비르와 다루나비르 병용과 함께 투여는 권장되지 않는다.
④ 리토나비르 : 리토나비르(100mg)와 다루나비르(600mg)를 경구로 1일 2회 병용투여시, 리토나비르에 의한 다루나비르의 전반적인 약동학적 상승 효과로 다루나비르의 전신노출도가 약 14배 증가하였다. 따라서, 이 약은 저용량의 리토나비르와 반드시 함께 병용투여하여야 한다.
⑤ 로피나비르/리토나비르 : 이 약/리토나비르 혹은 이 약과 로피나비르/리토나비르와의 상호작용 시험(다루나비르1,200mg b.i.d + 리토나비르 100mg b.i.d. + 로피나비르/리토나비르 400/100mg 혹은 533/133.3mg b.i.d., 다루나비르1,200mg b.i.d + 로피나비르/리토나비르 400/100mg 혹은 533/133.3mg b.i.d.)에서 다루나비르의 노출(AUC)이 40%까지 감소되었다. 병용의 적정용량은 설정되지 않았으므로 병용은 권장되지 않는다.
⑥ 기타 HIV-프로테아제 저해제 : 다루나비르/리토나비르 및 로피나비르/리토나비르, 사퀴나비르, 아타자나비르 및 인디나비르 외의 프로테아제 저해제와의 병용투여는 연구되지 않았다. 그러므로 그러한 병용투여는 권장되지 않는다.
5) CCR5 길항제
① 마라비록 : 다루나비르/리토나비르와 병용투여시 마라비록은 150mg 1일 2회 투여하여야 한다. 다루나비르/리토나비르(600/100 mg b.i.d)와 마라비록(150 mg b.i.d.)의 상호작용 시험에서 마라비록은 305% 증가하였다. 다루나비르/리토나비르 노출에 대한 마라비록의 명확한 효과는 없었다.
(4) 이 약과 병용투여시 주의해야 하는 기타 약제는 다음과 같다.
1) 항부정맥제(아미오다론, 베프리딜, 디소피라미드, 드로네다론, 플레카이니드, 멕실레틴, 프로파페논, 전신 리도카인, 퀴니딘)
① 다루나비르/ 리토나비르와 병용투여시 항부정맥제의 노출이 증가될 수 있다. 사용시 주의해야 하고 가능한 경우 항부정맥제의 치료 농도 모니터링이 권장된다. 다루나비르/리토나비르와 드로네다론의 병용투여는 금기이다.
② 디곡신 : 다루나비르/리토나비르와 디곡신 단회투여의 상호작용 실험에서 디곡신 AUC_{last}가 77%까지 증가하였다. 다루나비르/리토나비르와의 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
① 클래리스로마이신 : 다루나비르/리토나비르와 클래리스로마이신의 상호작용 시험에서 클래리스로마이신의 노출은 57% 증가하였고, 다루나비르의 노출은 병용투여에 영향을 받지 않았다. 다루나비르/리토나비르와 클래리스로마이신 병용시 신중해야 한다. 신장애를 가진 환자는 용량조절이 고려되어야 한다.
3) 항응고제
① 직접작용 경구 항응고제(Direct Oral Anticoagulants, DOACs)(아픽사반, 다비가트란, 에독사반, 리바록사반) : DOACs는 CYP3A4 및/또는 P-gp 운반에 의해 주로 대사된다. 다루나비르/리토나비르와 병용투여 시 DOACs의 혈장 농도가 증가할 수 있으며, 출혈 위험이 증가될 수 있다. 아픽사반, 리바록사반과 같이 CYP3A4와 P-gp 모두의 영향을 받는 DOAC와 다루나비르/리토나비르의 병용투여는 권장되지 않는다. 다비가트란, 에독사반과 같이 CYP3A4의 영향을 받지 않으나 P-gp에 의해 운반되는 DOAC와 다루나비르/리토나비르의 병용투여 시 임상 모니터링 및/또는 용량조절이 권장된다.
② 와파린 : 연구되지 않았다. 다루나비르/ 리토나비르와 병용투여시 와파린의 농도가 영향을 받을 수 있으므로, 병용시 INR(international normalized ratio)의 모니터링이 권장된다.
4) 항경련제
① 페노바르비탈, 페니토인 : 연구된바 없다. 병용투여시 다루나비르의 혈장농도가 현저히 감소될 수 있으므로 병용해서는 안된다 (페노바르비탈과 페니토인은 CYP450 효소의 유도제).
② 카바마제핀 : 다루나비르/리토나비르(600/100 mg b.i.d.)와 카바마제핀(200 mg b.i.d.)의 상호작용시험에서 다루나비르의 노출은 카바마제핀에 영향을 받지 않았다. 리토나비르의 노출 (AUC_{12h})은 49% 감소하였다. 카바마제핀의 경우는 45% 증가하였다. 다루나비르/리토나비르의 용량조절은 권장되지 않는다. 다루나비르/리토나비르와 카바마제핀의 병용투여시에는 카바마제핀과 관련된 잠재적인 이상반응을 모니터링해야 한다. 카바마제핀 농도를 모니터링하여, 적절한 반응을 위한 용량으로 조정하여야 한다. 관찰결과에 근거하여, 다루나비르/리토나비르와 병용투여시 카바마제핀의 용량은 25%~50% 가량 감소시킬 수 있다.
③ 클로나제팜 : 상호작용은 연구되지 않았으나 이 약/리토나비르는 클로나제팜의 농도를 증가시킬 것으로 예상되므로(CYP3A 억제), 병용투여 시 임상 모니터링이 권장된다.
5) 항진균제 : 다루나비르/리토나비르와 항진균제의 전신 병용은 다루나비르의 혈중농도를 증가시킬 수 있다. 이와 동시에 이 약은 항진균제 일부의 혈중 농도가 다루나비르/리토나비르에 의해 증가될 수 있다.
① 보리코나졸 : 연구된바 없다. 보리코나졸의 혈장농도는 다루나비르/리토나비르 병용시 감소할 수 있다 (리토나비르에 의해 CYP450 효소가 유도됨). 보리코나졸은 유익/위험 비율 평가가 보리코나졸의 사용을 정당화하지 않는다면 저용량의 리토나비르와 다루나비르 병용과 함께 병용투여해서는 안된다.
② 케토코나졸 : 케토코나졸(200mg b.i.d.)과 다루나비르/리토나비르(400/100mg b.i.d.)의 상호작용 시험에서 케토코나졸과 다루나비르의 노출은 각각 212%, 42%가 증가함이 확인되었다. 주의 및 임상 모니터링이 권장된다. 병용투여가 필요한 경우 케토코나졸의 일일용량은 200mg을 초과해서는 안 된다.
③ 이트라코나졸 : 연구된바 없다. 전신적인 이트라코나졸과 다루나비르/리토나비르를 함께 사용하는 경우 다루나비르의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 유사하게 이트라코나졸의 혈장농도는 다루나비르/리토나비르 병용에 의해 증가될 수도 있다(CYP3A 억제제). 주의 및 임상 모니터링이 권장된다. 병용투여가 필요한 경우 이트라코나졸의 일일용량은 200mg을 초과해서는 안 된다.
④ 클로트리마졸, 플루코나졸, 포사코나졸 : 상호작용은 연구되지 않았으나 이 약/리토나비르와 이러한 항진균제의 병용투여는 다루나비르 및/또는 항진균제의 혈중 농도를 증가시킬 것으로 예상되므로(CYP3A 억제), 병용투여 시 주의해야 하며 임상 모니터링이 권장된다.
6) 항마이코박테리아제
① 리팜피신, 리파펜틴 : 리팜피신, 리파펜틴은 다루나비르의 혈장농도를 감소시킴으로써 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다(CYP3A 유도). 리팜피신과 다루나비르/리토나비르의 병용투여는 금기이다. 리파펜틴과 다루나비르/리토나비르와 병용투여는 권장되지 않는다.
② 리파부틴 : 리파부틴은 CYP450효소의 기질이다. 상호작용 시험(이 약/리토나비르(600/100mg b.i.d.)+ 리파부틴(150mg q.o.d.))에서 병용투여시 다루나비르의 전신적인 노출을 57% 증가시켰다. 다루나비르/리토나비르의 안전성 프로파일에 근거하였을 때, 리파부틴에 의한 다루나비르의 노출도 증가는 다루나비르/리토나비르의 용량 조정을 확실히 요구하지는 않는다. 상호작용 시험에서 리파부틴 단독투여(300mg q.d.)와 다루나비르/리토나비르(600/100mg b.i.d.)와의 병용투여시 전신노출을 비교했을 때 활성대사체인 25-*O*-desacetylrifabutin 의 노출이 증가하였다. 병용투여시 리파부틴의 통상적인 용량인 300mg/day의 75% 까지 감소시킨 용량(리파부틴 150mg q.o.d)으로 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) 진정제/수면제(부스피론, 클로라제펜, 디아제팜, 에스타졸람, 플루라제팜, 미다졸람, 트리아졸람, 졸피뎀) : 다루나비르/리토나비르와 이러한 진정/수면제의 병용은 진정/수면제의 혈중농도를 증가시킬 수 있다(CYP3A 저해). 다루나비르/리토나비르와 병용투여 하는 경우 임상 모니터링이 권장되며, 저용량의 진정/수면제 사용이 고려되어야 한다. 미다졸람 비경구 투여는 면밀한 임상 모니터링 및 호흡저하 그리고/또는 지속적 진정작용이 있는 경우 적절한 의학적 조절이 보장되는 환경에서 행해야 한다. 특히 미다졸람을 단회용량이상으로 투여하는 경우 미다졸람 비경구 투여의 감량을 고려해야 한다. 다루나비르/리토나비르와 경구 미다졸람 또는 트리아졸람의 병용투여는 금기이다.
8) 칼슘채널차단제
① 펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 암로디핀, 딜티아젬, 베라파밀 : 연구된바 없다. 저용량 리토나비르와 다루나비르 투여는 함께 투여하는 칼슘채널차단제의 혈중 농도가 증가할 것으로 기대될 수 있다(CYP2D6 그리고/또는 CYP3A 저해). 다루나비르/리토나비르와 병용투여시 펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀의 노출이 증가할 수 있으므로 주의를 해야하고 신중한 임상적 모니터링이 권장된다.
9) 코르티코스테로이드
① CYP3A로 주로 대사되는 코르티코스테로이드(플루티카손, 부데소니드, 프레드니손, 베타메타손, 모메타손, 트리암시놀론) : 다루나비르/리토나비르와 코르티코스테로이드 병용투여시 이들 코르티코스테로이드의 혈중 농도가 증가할 수 있다. 병용투여시 쿠싱증후군 및 부신억제를 포함한 전신성 코르티코스테로이드 효과 발생위험이 증가할 수 있다. 특히 장기간 투여의 경우 다른 약물로 대체하는 것을 고려하여야 한다. 다루나비르/리토나비르와 코르티코스테로이드 병용투여시 임상 모니터링이 권장된다. 잠재적 유익성이 전신적인 코르티코스테로이드 영향의 위험을 상회하지 않는다면 저용량 리토나비르와 다루나비르 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 금단 현상이 있는 경우 장기간에 걸친 점진적인 감량이 이루어져야 한다. CYP3A 억제에 민감한 국소용(피부 외용제용) 코르티코스테로이드와 병용 투여 시, 전신 흡수를 증가시키는 상태 또는 사용에 대한 코르티코스테로이드 투여의 사용설명서를 참조하도록 한다.
② 덱사메타손(전신) : 전신성 덱사메타손은 CYP3A를 유도하므로 다루나비르 노출을 감소시킴으로써 치료효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이들 약물의 병용투여시 주의하여야 한다.
10) 에스트로겐 기반의 피임제: 에스트로겐 기반의 피임제를 이 약/리토나비르와 병용 투여할 경우, 대체 또는 추가적인 피임법의 사용이 권장된다. 호르몬 대체 요법으로 에스트로겐을 사용하는 경우 에스트로겐 결핍 징후에 대하여 임상적인 모니터링을 해야 한다.
① 에티닐에스트라디올, 노르에틴드론 : 에티닐에스트라디올과 노르에틴드론과의 상호작용 실험 결과 에티닐에스트라디올과 노르에틴드론에 대한 항정상태 전신적 노출은 각각 44%, 14% 감소되었다.
② 에티닐에스트라디올/드로스피레논 : 이 약/리토나비르와 드로스피레논/에티닐에스트라디올과의 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 드로스피레논 함유 의약품과 병용 투여 할 경우, 고칼륨혈증의 가능성 때문에 임상적인 모니터링이 권장된다.
11) HMG-CoA 환원효소 저해제 : 로바스타틴 및 심바스타틴과 같이 CYP3A 대사에 많이 의존하는 HMG-CoA 환원효소 저해제는 다루나비르/리토나비르와 병용투여시 혈중 농도가 크게 증가할 것으로 예상된다. 로바스타틴과 심바스타틴은 횡문근융해를 포함한 근질환의 위험과 같은 중대한 이상반응을 유발할 수 있으므로 병용금기이다.
① 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴(10mg q.d.)과의 상호작용 시험에서 다루나비르/리토나비르(300/100mg b.i.d.)와 병용투여시 아토르바스타틴 단독투여(40mg q.d.)했을 때보다 아토르바스타틴의 노출이 15% 감소했다. 아토르바스타틴과 다루나비르/리토나비르의 병용투여를 할 때에는 10mg q.d. 아토르바스타틴으로 시작할 것이 권장된다. 임상적 반응에 근거하여 아토르바스타틴의 점진적인 용량증가가 고려되어야 한다.
② 프라바스타틴 : 다루나비르/리토나비르(600/100mg b.i.d.)와 프라바스타틴(40mg) 병용투여시 프라바스타틴은 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.
③ 로수바스타틴 : 로수바스타틴(10mg q.d.)과 병용투여시 다루나비르/리토나비르(600/100mg b.i.d.)의 상호작용 연구에서, 로수바스타틴의 노출 증가가 나타났다. 다루나비르/리토나비르와 로수바스타틴의 병용투여가 필요할 경우, 로수바스타틴을 가능한 가장 낮은 용량으로 시작하고, 안전성을 모니터링하면서 기대하는 임상적인 반응이 나올 때까지 용량적정을 하는 것이 권장된다.
④ 피타바스타틴 : 피타바스타틴(4mg q.d.)과 병용투여시 다루나비르/리토나비르(800/100 mg q.d.)의 상호작용 연구에서 피타바스타틴의 임상적으로 연관성 있다고 판단되지 않는 피타바스타틴의 노출감소가 나타났다. 다루나비르/리토나비르와 피타바스타틴은 용량 조절 없이 병용투여될 수 있다.
12) H_2-수용체 길항제 (시메티딘, 파모티딘, 니자티딘, 라니티딘 등)
① 라니티딘 : 다루나비르/리토나비르(400/100 mg b.i.d)와 라니티딘(150mg b.i.d)과의 병용투여는 다루나비르의 노출에 영향을 미치지 않는다. 이것을 근거로 다루나비르/리토나비르는 H_2-수용체 길항제와 용량조절 없이 병용투여 할 수 있다.
13) 면역억제제 (사이클로스포린, 시로리무스, 타크로리무스): 다루나비르/리토나비르와 병용투여시 면역억제제의 노출은 증가할 수도 있다. 다루나비르/리토나비르와 병용투여시 면역억제제의 치료 약물 모니터링이 권장된다. 에베로리무스와 다루나비르/리토나비르의 병용투여를 피해야한다.
14) 마약성 진통제 / 아편류 의존성 치료제
① 메타돈 : 메타돈 유지요법에 대한 다루나비르/리토나비르(600/100mg b.i.d.)의 영향을 조사하는 상호작용 시험에서 R-메타돈의 AUC가 16% 감소하였다. 약물동태학 및 임상적 발견에 근거하여 다루나비르/리토나비르와의 병용투여를 시작할 때 메타돈 용량의 조정은 요구되지 않는다. 그러나, 일부환자에서 유지요법이 조정될 필요가 있을 수 있으므로 임상적 모니터링이 권장된다.
② 부프레노르핀/날록손 : 다루나비르/리토나비르와 부프레노르핀/날록손의 상호작용 시험에서 부프레노르핀의 노출은 다루나비르/리토나비르에 영향을 받지 않았다. 활성대사체인 노르부프레노르핀은 46% 증가하였다. 노르부프레노르핀 약물동화학적 파라미터의 증가의 임상적 관련성은 아직 확립되어 있지 않다. 부프레노르핀의 용량조절은 필요없다. 부프레노르핀과 다루나비르/리토나비르의 병용투여시에는 아편제제 독성 증후에 대한 신중한 임상 모니터링이 권장된다.
③ 펜타닐, 옥시코돈, 트라마돌 : 상호작용은 연구되지 않았으나 이 약/리토나비르는 이러한 진통제의 혈중농도를 증가시킬 것으로 예상되므로(CYP2D6 및/또는 CYP3A 억제), 병용투여 시 임상 모니터링이 권장된다.
15) Phosphodiesterase type 5 (PDE-5) 저해제 :
① 발기 기능장애의 치료 : 상호작용 연구에서, 실데나필 100mg 단독, 단회 투여한 경우와 다루나비르/리토나비르(400/100mg 1일 2회)와 병용하여 실데나필 25mg을 단회 투여한 경우, 실데나필의 전신 노출은 유사한 것으로 나타났다. 다루나비르/리토나비르와 발기 기능장애를 치료하기 위한 PDE-5 저해제의 동시 사용은 주의를 기울여야 한다. 다루나비르/리토나비르와 실데나필, 발데나필 혹은 타다라필과의 동시 사용이 지시된다면, 48시간 내에 25mg을 초과하지 않는 단회용량의 실데나필, 72시간 내에 2.5mg을 초과하지 않는 단회용량의 발데나필, 혹은 72시간내에 10mg을 초과하지 않는 단회용량의 타다라필이 권장된다. 다루나비르/리토나비르와 아바나필의 병용투여는 금기이다.
② 폐동맥 고혈압의 치료 : 폐동맥 고혈압을 치료하기 위한 실데나필과 다루나비르/리토나비르 병용투여의 안전하고 효과적인 용량은 확립되지 않았다. 실데나필-관련 이상반응(시력장애, 저혈압, 지속발기 및 실신 포함)이 증가될 가능성이 있다. 그러므로 폐동맥 고혈압 치료를 위한 실데나필과 다루나비르/리토나비르의 동시 투여는 금기이다(사용상의 주의사항 "2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 항 참조). 폐동맥 고혈압 치료를 위한 타다라필이 다루나비르/리토나비르와 동시 투여되는 경우, 타다라필의 용량 조절이 이루어져야 한다. 다루나비르/리토나비르를 1주일 이상 투여 받고 있는 환자에서는, 타다라필을 20mg 1일 1회로 시작하고, 개개인의 내약성에 따라 40mg 1일 1회까지 증량한다. 타다라필로 치료 중이며 다루나비르/리토나비르를 시작하는 환자는 다루나비르/리토나비르의 투여를 시작하기 최소 24시간 전에 타다라필 사용을 중단하고, 다루나비르/리토나비르를 시작하는 중에는 타다라필의 사용을 피한다. 다루나비르/리토나비르를 시작한지 최소한 1주일 후에는 타다라필을 20mg 1일 1회로 다시 시작하고, 개개인의 내약성에 따라 40mg 1일 1회까지 증량한다.
16) 프로톤 펌프 저해제(에스오메프라졸, 란소프라졸, 오메프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸 등)
① 오메프라졸 : 다루나비르/리토나비르(400/100 mg b.i.d)와 오메프라졸(20 mg q.d)의 병용투여는 다루나비르의 노출에 영향을 미치지 않는다. 이것을 근거로 다루나비르/리토나비르는 프로톤 펌프 저해제와 용량조절 없이 병용투여 할 수 있다.
17) 항우울제
① 선택적인 세로토닌 재흡수 저해제(SSRIs) (파록세틴, 설트랄린) : 파록세틴(20 mg q.d) 또는 설트랄린(50mg q.d.)과 다루나비르/리토나비르(400/100 mg b.i.d)의 상호작용 시험에서 다루나비르의 노출은 설트랄린 또는 파록세틴에 영향을 받지 않았다. 다루나비르/리토나비르 병용시, 설트랄린과 파록세틴은 각각 49%, 39% 감소했다. 다루나비르/리토나비르와 SSRI 병용시 항우울제 반응의 임상적 평가에 근거한 SSRI의 신중한 용량조절이 권장된다. 또한, 안정된 용량의 설트랄린과 파록세틴을 복용하는 환자가 다루나비르/리토나비르로 치료를 시작하려면 항우울제에 대한 반응이 모니터링 되어야 한다.
② 아미트립틸린, 데시프라민, 이미프라민, 노르트립틸린, 트라조돈 : 이러한 항우울제와 다루나비르/리토나비르의 병용은 항우울제의 혈장농도를 증가시킬 수 있으므로(CYP2D6 그리고/또는 CYP3A 저해제), 병용투여시 임상적 모니터링이 권장되며 항우울제의 용량조절이 필요 할 수 있다.
18) 콜키신 : 콜키신과 다루나비르/리토나비르의 병용은 콜키신의 노출을 증가시킬 수 있다. 콜키신에 대해 다음의 용량 조절이 권장된다. 다루나비르/리토나비르 치료환자에서 통풍-발현(gout-flares)을 치료하기 위한 콜키신의 권장 용량은 0.6 mg과 한 시간 후 0.3 mg이다. 치료 과정은 3일보다 더 빠르게 반복하지 않는다. 다루나비르/리토나비르로 치료하는 환자에서 통풍-발현(gout-flares)을 예방하기 위한 콜키신의 권장 용량은 0.3 mg을 1일 1회 또는 2일에 한번 투여이다. 다루나비르/리토나비르 투여환자에서 가족성 지중해열을 치료하기 위한 콜키신의 최대용량은 0.6mg 1일 1회(0.3mg 1일 2회로 투여될 수 있음)이다. 신장애 또는 간장애 환자에 대한 콜키신과 다루나비르/리토나비르의 병용 투여는 금기이다.
19) 보센탄 : 보센탄과 다루나비르/리토나비르의 병용은 보센탄의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 다루나비르/리토나비르를 10일 이상 투여 받고 있는 환자에서는, 보센탄의 용량을 개개인의 내약성에 따라 62.5 mg 1일 1회 또는 2일 1회로 시작한다. 보센탄으로 치료 중이며, 다루나비르/리토나비르의 투여를 시작하는 환자의 경우, 다루나비르/리토나비르의 투여를 시작하기 적어도 36시간 전에 보센탄의 사용을 중단한다. 다루나비르/리토나비르의 투여를 시작한지 최소한 10일 후에, 개개인의 내약성에 따라 보센탄을 62.5mg 1일 1회 또는 2일에 한번으로 다시 시작한다.
20) 흡입용 베타작용제(살메테롤) : 살메테롤과 다루나비르/리토나비르의 병용은 권장되지 않는다. 병용투여는 QT 연장, 심계항진 및 동성빈맥을 포함한, 살메테롤의 심혈관계 이상반응의 위험성을 증가시킬 수 있다.
21) 항말라리아제 : 아르테메터/루메판트린(80/480mg 0,8,24,36,48,60 시간에 6회 투여)와 다루나비르/리토나비르(600/100mg 1일 2회)의 상호작용 시험 결과 다루나비르의 노출은 영향받지 않았으나, 루메판트린의 노출은 2.75배 증가되었다. 아르테메터와 그 활성대사체인 디하이드로아르테미시닌의 노출은 각각 16%, 18% 감소되었다. 이 약(다루나비르)과 아르테메터/루메판트린은 용량조절 없이 병용사용할 수 있으나 루메판트린의 노출이 증가되기 때문에 주의를 기울여야 한다.
22) C형 간염 바이러스에 직접 작용하는 항바이러스제 NS3-4A 프로테아제 저해제
① 보세프레비르 : 다루나비르/리토나비르(600/100mg 1일 2회)와 보세프레비르 (800mg 1일 3회)의 상호작용 시험에서 다루나비르의 노출은 44% 감소했으며 보세프레비르의 노출은 32% 감소했다. 다루나비르/리토나비르와 보세프레비르의 병용투여는 권장되지 않는다.
② 엘바스비르/그라조프레비르 : 이 약/리토나비르와 엘바스비르/그라조프레비르의 병용투여시 이 약/리토나비르의 OATP1B, CYP3A 저해작용으로 인해 엘바스비르와 그라조프레비르 농도가 증가할 수 있으므로, 이 약/리토나비르와 엘바스비르/그라조프레비르 의 병용투여는 금기이다.
③ 글레카프레비르/피브렌타스비르 : 글레카프레비르/피브렌타스비르와 다루나비르/리토나비르의 병용투여 시 글레카프레비르와 피브렌타스비르의 노출이 증가할 수 있다 (P-gp, BCRP 및/또는 OATP1B1/3 저해). 글레카프레비르/피브렌타스비르와 다루나비르/리토나비르의 병용투여는 권장되지 않는다.
23) 제산제 (예, 알루미늄/마그네슘 수산화물, 탄산칼슘 등) : 다루나비르/리토나비르와 제산 제의 상호작용은 예상되지 않으므로, 용량 조절 없이 병용투여 할 수 있다.
24) α-1 아드레날린수용체 길항제(알푸조신) : 다루나비르/리토나비르와 병용투여시 알푸조신 노출이 증가할 수 있다. 다루나비르/리토나비르와 알푸조신의 병용투여는 금기이다.
25) 항종양제 (다사티닙, 에베로리무스, 이리노테칸, 닐로티닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴) : 다루나비르/리토나비르와 병용투여시 이들 항종양제의 혈중 농도가 증가할 것으로 예상되며(CYP3A4 저해), 그 결과 이러한 약제와 관련된 이상반응을 일으킬 가능성이 있다. 다사티닙과 다루나비르/리토나비르의 병용투여를 피해야 하며, 만약 사용을 피할 수 없다면 독성에 대한 면밀한 모니터링과 용량감소를 고려하여야 한다. 에베로리무스 또는 이리노테칸과 다루나비르/리토나비르의 병용투여는 피해야 한다. 닐로티닙과 다루나비르/리토나비르의 병용투여는 금기이다. CYP450과 CYP3A4가 빈블라스틴 및 빈크리스틴의 대사에 관여 하므로, 다루나비르/리토나비르의 병용투여시 주의해야 한다.
26) 베타차단제 (카베디롤, 메토프로롤, 티모롤) : 다루나비르/리토나비르와 베타차단제 병용투여시 베타차단제의 혈중 농도가 증가할 수 있다(CYP2D6 저해). 다루나비르/리토나비르와 베타차단제 병용투여시 임상적 모니터링이 권장되며, 저용량의 베타차단제 사용이 고려되어야 한다.
27) 항히스타민제 : 다루나비르/리토나비르와 병용투여시 항히스타민제의 노출이 증가할 수 있다. 아스테미졸, 테르페나딘은 심장 부정맥과 같은 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응이 나타날 수 있으므로 병용금기이다.
28) 맥각알칼로이드 : 다루나비르/리토나비르와 병용투여시 맥각알칼로이드의 노출이 증가할 수 있다. 디하이드로에르고타민, 에르고노빈, 에르고타민, 메틸에르고노빈은 사지 및 기타조직의 말초 혈관수축 및 허혈로 나타나는 급성 맥각 중독과 같은 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응이 나타날 수 있으므로 병용금기이다.
29) 항정신병제/신경이완제
① 피모자이드 : 상호작용은 연구되지 않았으나 이 약/리토나비르와 피모자이드의 병용투여 시 피모자이드의 노출이 증가할 수 있다(CYP3A4 및 CYP2D6 저해). 피모자이드, 서틴돌은 심장 부정맥과 같은 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응이 나타날 수 있으므로 병용금기이다.
② 페르페나진, 리스페리돈 : 상호작용은 연구되지 않았으나 이 약/리토나비르는 이러한 항정신병약의 혈중 농도를 증가시킬 것으로 예상되므로 (CYP3A, CYP2D6 억제 및/또는 P-gp 억제) 병용투여 시 항정신병약의 용량감량이 필요할 수 있다.
③ 쿠에티아핀 : 상호작용은 연구되지 않았으나 이 약/리토나비르는 쿠에티아핀의 농도를 증가시킬 것으로 예상된다(CYP3A 억제). 이 약/리토나비르와 쿠에티아핀과의 병용투여는 쿠에티아핀 관련 독성을 증가시킬 수 있으므로 병용 투여하지 않는다. 자세한 내용은 쿠에티아핀의 허가사항을 참고한다.
30) 위장관운동 조절제 : 시사프라이드는 다루나비르/리토나비르 병용시 노출이 증가할 수 있으므로 병용금기이다.
31) 생약제제 : St. John's wort(*Hypericum perforatum*)를 포함한 약물은 다루나비르의 혈장농도를 현저히 감소시킬 수 있으므로 동시에 사용해서는 안 된다(CYP3A 유도). 이는 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다.
32) 혈소판 응집 억제제 : 상호작용은 연구되지 않았으나 이 약/리토나비르는 티카그렐러의 노출을 상당히 증가시킬 것으로 예상되므로(CYP3A 및/또는 P-gp 억제), 티카그렐러와 병용 투여하지 않는다. CYP450 효소의 억제 또는 유도 작용에 의해 영향을 받지 않는 다른 혈소판 응집 억제제의 사용이 권장된다.
33) 항협심증 약제
이바브라딘: 이 약/리토나비르와 이바브라딘의 병용 투여는 금기이다.
34) 항구토제
돔페리돈: 사용시 주의를 기울이며, 돔페리돈의 이상반응을 모니터링한다. 특히 심혈관계 이상반응 징후, 증상에 대해 주의깊게 관찰되어야 한다.
35) 조루치료제
다폭세틴: 이 약/리토나비르와 다폭세틴의 병용 투여는 금기이다.
36) 비뇨기 진경제
페소테로딘, 솔리페나신: 사용시 주의를 기울인다. 페소테로딘, 솔리페나신의 이상반응을 모니터링한다.
37) 항혈소판제
① 클로피도그렐: 이 약/리토나비르와 클로피도그렐의 병용투여는 클로피도그렐의 활성대사체 혈장농도를 감소시킬 것으로 예상되며, 이로 인해 클로피도그렐의 항혈소판 활성이 감소될 수 있으므로 병용투여는 권고되지 않는다.
② 프라수그렐 : 이 약/리토나비르는 프라수그렐의 활성대사체 혈장농도에 임상적으로 관련 있는 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
(1) 임부 : 다루나비르로 수행된 생식 시험에서 마우스, 랫트 및 토끼에서 배아독성 혹은 기형발생을 나타내지 않았다. 동물에서 다루나비르의 제한적인 생체이용율 및/혹은 용량제한 때문에, 혈장노출(AUC 수치)은 권장용량으로 리토나비르와 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 다루나비르 단독 및 리토나비르와 병용에서 관찰되었다. 이것은 유즙을 통해서 약물 성분이 새끼에게 노출되기 때문이다. 새끼의 성적 발달, 수정능 및 교미행동은 어미의 다루나비르 단독 혹은 리토나비르와 병용투여에 영향을 받지 않았다. 랫트에서 최고 혈장 노출은 권장용량으로 리토나비르와 병용투여한 사람에서 얻어진 것의 약 50%였다. 임상시험에서 배경요법과 병용한 다루나비르/리토나비르(600/100mg 1일 2회 또는 800/100mg 1일 1회)는 임부 36명의 임신중기, 말기, 출산 후 동안 평가되었다. 약동학 데이터에서 항레트로바이러스요법의 일부로써 다루나비르 및 리토나비르에 대한 노출은 임신기간 동안에서 출산 후(6-12주)에 비해 낮게 나타났다. 바이러스학적 반응은 양쪽 군에서 시험 기간 동안 유지되었다. 임신 및 출산 후 동안 다루나비르/리토나비르의 내약성은 좋았다. HIV-1 감염 성인에서 다루나비르/리토나비르의 알려진 안전성 프로파일과 비교했을 때, 임상적으로 관련된 새로운 안전성 결과는 없었다. 임신부에 있어 다루나비르에 대한 적절하고 잘 조절된 연구가 없으므로, 임신기간 중 다루나비르/리토나비르는 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 다루나비르가 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 한다.

10. 과량투여
사람에 있어 다루나비르/리토나비르의 급성 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 다루나비르 경구 액제 단독으로 3,200mg 까지 및 리토나비르를 병용하여 다루나비르 정제로 1,600mg 까지 증상적인 이상반응 없이 투여되었다.
이 약의 과량투여에 대한 특정 해독제는 없다. 이 약의 과량투여에 대한 치료는 생체신호의 모니터링 및 환자의 임상적 상태 관찰을 포함한 일반적인 보조요법으로 이루어진다. 다루나비르는 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, 수태능에 대한 영향
(1) 발암 및 돌연변이: 마우스와 랫트에게 104주까지 경구 섭식 투여하여 다루나비르의 발암 가능성을 평가하였다. 마우스에게 150, 450, 1000 mg/kg, 랫트에게 50, 150, 500 mg/kg이 일일 용량으로 투여되었다. 두 종 모두의 수컷 및 암컷에서 간세포 선종 및 암종 발생율의 용량-관련된 증가, 그리고 수컷 랫트에서 갑상샘소포세포 선종의 증가가 관찰되었다. 설치류에서 관찰된 간세포 결과는 사람에게 제한된 연관성을 갖는 것으로 간주된다. 랫트에 대한 다루나비르의 반복 투여는 간 미세소체효소 유도 및 증가된 갑상샘호르몬 제거를 야기하였고, 이는 랫트가 갑상선신생물에 취약하게 하지만 사람은 취약하지 않다. 시험된 가장 높은 용량에서, 다루나비르의 전신성 노출(AUC에 기반)은 권장 치료용량(600/100mg 1일 2회 또는 800/100mg 1일 1회)에서 사람에게서 관찰된 것과 비교했을 때 0.4-0.7배(마우스), 0.7-1배(랫트)이었다.
다루나비르는 박테리아 돌연변이 시험(Ames), 사람 림프구 체외염색체이상시험 및 마우스 체내 소핵시험을 포함하는 in vitro 및 in vivo 필수시험에서 음성을 나타내었다.
(2) 수태능 : 랫트에서 다루나비르는 수태능 및 초기 배아 발생에 영향을 미치지 않았고 마우스 또는 랫트(리토나비르의 유무와 상관없이), 토끼에서 기형 가능성을 보이지 않았다.

【저장방법】 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

【사용기한】 외부포장에 표시된 사용기한내에 사용하십시오.

【포장단위】
프레지스타 정 600 mg ·· 60정/병

■ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품이 발견될 경우에는 약국개설자, 안전상비의약품 판매자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

■ 부작용 피해구제 신청을 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)에 할 수 있습니다.

의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오
유효기한 또는 사용기한이 지난 제품은 사용하지 마십시오
첨부문서를 읽을 것, 첨부문서를 보관할 것

이 설명서 작성일자 (2022년 3월 15일) 이후 변경된 내용은 한국얀센 홈페이지 (https://www.janssen.com/korea) 또는 의약품통합정보시스템 (https://nedrug.mfds.go.kr), 또는 전화 02-2094-4500에서 확인하실 수 있습니다.

【제조원】
전공정위탁제조(제조의뢰자)
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 Beerse, 벨기에

일부공정위탁제조(제조자)
Janssen Ortho LLC., State Road 933 KM 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico 00778, 푸에르토리코 (원료칭량~코팅)

일부공정위탁제조(제조자)
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04010, Latina, 이탈리아 (포장)

【수입 및 판매원】
(주) 한국얀센
본사 : 서울 용산구 한강대로 92 LS용산타워 25층
대표전화 : 02-2094-4500

© Janssen Korea Ltd, 2016