

전문의약품

HIV Protease Inhibitor

칼레트라 정



칼레트라(Kaletra)정은 로피나비어(lopinavir)와 리토나비어(ritonavir)의 4：1 복합제로서 HIV-1과 HIV-2 단백분해효소억제제(protease inhibitor)입니다. HIV protease를 억제하면 gag-pol polyprotein의 분할이 차단되고 비감염성의 미성숙바이러스가 생성되어 바이러스 복제가 차단됩니다. **칼레트라정**은 역전사효소억제제(RTI)에 내성인 HIV도 복제를 억제하며 RTI제와 상가 또는 상승작용을 나타냅니다. **칼레트라정**은 HIV 감염환자의 면역세포수(CD4 cell count)를 증가시키고, 혈중 HIV RNA 농도를 검출한계 이하로 감소시키며, 각종 항원에 대한 면역반응을 증강시킵니다.

【성 성】

노란색의 타원형 필름코팅정

【원료약품 및 그 분량】

이 약 1정 (1,242.0mg) 중
로피나비어(별규)..... 200mg
리토나비어(EP) 50mg

【효능 · 효과】

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

【용법 · 용량】

- 이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있습니다. 이 약은 씹거나 깨뜨리거나 부수지 말고 정제 전체를 삼켜야 합니다. 이 약 로피나비어/리토나비어의 권장 투여용량은 다음과 같습니다. <성인>
- 표준 권장 용법은 이 약 400mg/100mg을 1일 2회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용합니다.
- 1일 1회 용법이 필요하다고 판단되는 성인 환자에 대해서는 800mg/200mg을 1일 1회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용할 수 있습니다. 1일 1회 용법은 단백질 분해효소 억제제(Protease Inhibitor, PI)와 연관된 돌연변이가 매우 적은(예, 임상시험결과와 일치하게 3개 미만 PI 돌연변이) 성인 환자에게만 제한됩니다. (사용상의 주의사항 13. 기타항 참고) 그리고 1일 1회 용법은 1일 2회 표준 권장 용법과 비교하여 바이러스 억제에 대한 지속가능성이 더 낮고 설사에 대한 위험성이 더 높다는 사실을 고려해야 합니다.
- 이 약은 에파비렌즈, 네비라핀, 알프레나비어 또는 델피나비어와 병용투여할 경우 1일 1회 요법으로 투여해서는 안됩니다. (병용 요법시 사용상의 주의사항 5. 약물상호작용항 참고)

【사용상 주의사항】

- 경고**
 - 약물 상호작용 : 사용상의 주의사항 중 “5. 약물상호작용항” 에 보고되어 있는 이 약과 병용투여 금기인 약물을 확인하여야 합니다. 병용 투여시 생명을 위협하는 이상반응이 나타나거나 항바이러스 활성이 감소될 수 있습니다.
 - 체중장애 : 이 약을 투여한 환자들에서 명백한 트리글리세리드 상승이 나타난 경우를 포함하여 체중장애이 관찰되었습니다. 일부의 경우, 치명적인 경우도 관찰되었습니다. 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았지만, 명백한 트리글리세리드 상승은 체중장애 발현에 대한 위험 인자가 됩니다. 진행된 HIV 질병이 있는 환자는 트리글리세리드 상승 및 체중장애의 위험이 높을 수 있으며, 체중장애의 병력이 있는 환자들은 이 약을 투여하는 동안 재발의 위험성이 증가할 수 있습니다.
 - 간독성 : 이 약은 주로 간에서 대사되므로 간기능 손상 환자에게 이 약 투여시 주의해야 합니다. 이 약은 중증의 간장애 환자에 대해서는 연구되지 않았습니다. 약동학적 자료에서 경증도 내지 중증도의 간장애가 있는 HIV 및 HCV 동시 감염 환자의 경우 혈장 단백질 결합의 감소뿐만 아니라 약 30%의 로피나비어 혈장 농도 증가를 나타냅니다. 치료 전에 기존의 B형 또는 C형 간염 또는 명백한 트랜스아미나제 상승을 나타낸 환자들은 트랜스아미나제의 추가적 상승 위험이 증가할 수 있습니다. 일부 치명적인 사례를 포함하여 간기능장애의 시판 후 보고가 있었습니다. 이는 기존의 만성 간염 또는 간경화증의 조건에서 여러 약물을 동시에 복용하는 진행된 HIV 질환이 있는 환자에서 일반적으로 발생했습니다. 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았습니다. 이러한 환자들에 대하여, 특히 이 약을 투여한 처음 수개월간 AST/ALT 증가를 모니터링해야 합니다.
 - 당뇨병/과혈당증 : 단백분해효소억제제 투여를 받은 HIV 감염환자의 시판 후 조사에서 당뇨병 발병, 기존의 당뇨병 악화, 과혈당증이 보고되었습니다. 일부 환자에서는 이러한 질병의 치료를 위해 인슐린이나 경구용 혈당강하제의 사용 또는 용량조절이 필요하였습니다. 일부 예에서는 당뇨병 케톤산증이 발생하였습니다. 단백분해효소억제제 치료를 중단한 환자 중 일부에서는 과혈당증이 지속되었습니다. 이러한 예는 임상적 사용중 자발적으로 보고된 것이기 때문에 빈도수의 평가는 이루어질 수 없었고 단백분해효소억제제 치료와 이러한 발생에 간의 인과관계는 밝혀지지 않았습니다.
 - 면역 재구성 증후군(immune reconstitution syndrome): 이 약을 포함한 복합 항레트로바이러스 요법을 투여한 HIV 감염 환자들에게서 면역 재구성 증후군이 보고되었습니다. 면역력이 반응하는 복합 항레트로바이러스제 투여의 초기에 환자들은 무중증의 또는 잔류 기하 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 있습니다.
 - 지방 재분포 : 중앙비만, 경추후부 지방비대(목소목), 말초소모, 안면위축, 흉부비대 등 체지방의 재분포/축적 및 “Cushingoid 현상” 이 항레트로 바이러스약물 치료를 받는 환자에서 관찰되었습니다. 이러한 현상의 기전과 장기간 투여시의 결과는 알려져 있지 않습니다. 인과관계도 밝혀지지 않았습니
 - 지질 상승 : 이 약 투여시 총 콜레스테롤과 트리글리세라이드 농도가 증가하였습니다. 이 약 투여전과 투여중 주기적으로 트리글리세라이드와 콜레스테롤 검사를 시행해야 합니다. 지질 이상은 임상적으로 적절히 관리되어야 합니다. (이 약과 HMG CoA환원제 억제제의 상호작용에 대한 부가적인 정보를 위해 표7, 기타 주요한 약물 상호작용 참고)
 - 혈우병 : 단백분해효소 억제제를 투여하고 있는 A 및 B 형태의 혈우병 환자에서 피부혈종과 관절혈종을 포함해 출혈이 증대한다는 자발적인 보고가 있습니다. 일부 환자에게는 부가적인 factor VIII가 공급되었습니다. 보고된 예의 반 이상은 단백분해효소 억제제의 치료를 계속하거나 제도시켰었습니다. 단백분해효소 억제제 치료와 이러한 부작용간의 인과관계나 반응기전은 밝혀지지 않았습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마시오.

- 로피나비어, 리토나비어, 또는 이 약의 부형제에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자
- 이 약은 P450의 동중형(isoform)인 CYP3A의 억제제입니다. 이 약과 CYP3A에 의해 주로 대사되는 약물과의 병용투여는 다음 약물들의 혈중 농도를 상승시켜 중대하거나 치명적인 부작용이 나타나도록 할 수 있으므로 병용 투여하지 마시오.

표 1. 이 약과 병용 투여 금지 약물		
약물 계열	계열에 속하는 약물	병용투여시 임상적 소견
벤조디아제핀A	midazolam, triazolam	진정 작용의 연장 또는 증가, 호흡저하
항균제	ripampin	로피나비어 농도의 큰 감소로 치료효과가 유의하게 감소될 수 있음
에르고트 유도체	ergotamine, dilydroergotamine, 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	혈관중 용해를 포함한 근육병증과 같은 중대한 반응의 가능성성 증가
생약제제	St.John’s Wort (Hypericum perforatum)	치료 효과의 감소, 로피나비어 또는 단백분해효소억제제 약물계열에 대한 저항성 증가
항히스타민제	astemizole, terfenadine	로피나비어의 혈중농도를 증가시킬 수 있습니다.
항정신병제	blonanserin	blonanserin 농도의 증가로 신경학적 또는 기타의 독성 가능성성 증가
지속성 β-adrenoreceptor agonist	salmeterol	salmeterol 농도의 증가로 심혈관계 이상반응의 가능성성 증가
PDE5 저해제	페도텍 고혈압의 치료에 사용되는 경우 sildenafil	sildenafil과 관련된 이상반응 (고혈압 및 실신 등)의 증가

3. 일반적 주의

- 내성/교차내성 : HIV-1 단백분해효소 억제제간의 다양한 정도의 교차내성이 관찰되고 있습니다. 이 약 치료시 로피나비어의 감수성이 감소되는 바이러스에서 교차내성에 대한 정보는 제한적입니다. 이 약이 그 후에 투여되는 프로테아제 저해제의 활동에 미치는 영향은 밝혀지지 않았습니다.
- 이 약은 프로피온산 플루티카손과 병용시 프로피온산 플루티카손 혈장 농도를 유의하게 증가시키고, 혈정 코르티솔 농도를 감소시킬 수 있습니다. 리토나비어를 흡입형 또는 비강내 투여하는 프로피온산 플루티카손과 병용 투여하였을 때, 쿠싱 증후군 및 부신 억제제를 포함한 전신 코르티코스테로이드 작용이 보고되었습니다. 로피나비어/리토나비어를 부테소니드와 같은 플루티카손과 유사하게 대사되는 다른 흡입형 코르티코스테로이드와 병용 투여시 이와 유사한 결과를 배제할 수 있습니다. 로피나비어/리토나비어와 이러한 흡입형 또는 비강 내 투여하는 글루코르티코이드를 병용 투여시 특히 주의해야 합니다. (5. 약물상호작용항 참고)
- 이 약을 투여하는 환자에게, 발기부전의 치료를 위하여 sildenafil, tadalafil 또는 vardenafil을 처방시 특히 주의해야 합니다. 이 약과 sildenafil, tadalafil, vardenafil을 병용시 점진적으로 sildenafil, tadalafil, vardenafil의 농도가 증가되어 저혈압, 혼수, 시각변화, 발기지속 등 sildenafil, tadalafil, vardenafil과 관련된 부작용이 증가할 수 있습니다. 페도텍 고혈압 환자들에게 이 약과 sildenafil의 병용투여는 금지됩니다. (2. 투여 금지항 5. 약물상호작용항 참고)
- 이 약과 lovastatin 또는 simvastatin은 병용투여하지 않습니다. 이 약을 포함한 HIV 단백분해효소억제제와 CYP3A4 경로에 의해 대사되는 HMG-CoA환원효소억제제(atorvastatin 또는 rosuvastatin)와 의 병용투여하는 경우, 횡문근 용해를 포함한 근육병증과 같은 중대한 반응의 가능성을 증가시킬 수 있기 때문에 이들의 병용투여는 금지됩니다. (2. 투여 금지항 참고)
- 다양한 치료를 경험한 HIV-양성 성인에서 단백분해효소 억제제의 병용요법에 관한 임상시험에서, ritonavir(200mg 1일 2회) 및 tipranavir(500mg 1일 2회)와 lopinavir/ritonavir(400/100mg 1일 2회)와의 병용투여시 lopinavir AUC 및 Cmin이 각각 47% 및 70% 감소하였습니다. 따라서 lopinavir/ritonavir와 지용량의ritonavir 및 tipranavir와의 병용투여는 권장되지 않습니다.
- didanosine을 복용하는 환자는 음식을 많이 이 약과 동시에 투여할 수 있습니다.
- PR 간격의 연장 : 이 약은 몇몇의 건강장 성인 피험자에서 PR 간격의 완만하고 비대칭적인 연장을 유발하는 것으로 나타났습니다. 구조적 심장 질환과 저 존재하는 흥분전도계 이상을 지닌 환자나 PR 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물(verapamil 또는 atazanavir)을 투여받은 환자들에게 이 약을 투여했을 때 드물게 2 또는 3등급 방실전달이 보고되었습니다. 이러한 환자들에게 이 약의 사용시 주의해야 합니다.
- 비록 이 약과의 인과관계가 성립되지 않았지만, 시판 후 조사에서 QT간격 연장과 다원성 심실빈맥(torsade de pointes)이 보고되었습니다. 선천성 QT연장증후군환자, 저칼륨혈증환자 그리고 QT 간격을 연장은 다른 약물을 복용하는 환자들에게 이 약의 투여를 피합니다.

4. 이상반응

- 성인
 - 이 약은 1상/2상과 3상 임상시험에서 복합치료제로서 2,154명의 HIV-1 감염 환자를 대상으로 연구되었습니다. 이 약 투여와 관련된 가장 일반적인 이상반응은 설사로, 일반적으로 경증 내지 중증도였습니다. 연구번호 863 시험에서 무작위로 투여시 사망을 포함한 이상반응으로 인해 중단한 비율은 이 약물군에서 5.8%, nelfinavir군에서 4.9%였습니다. 연구번호 418 시험에서 이 약을 1일 1회 투여하였을 때의 설사 발생율이 1일 2회 투여에 비해 낮았습니다.
 - 이 약을 포함한 병용치료에서 48주간(연구번호 863, 418, 730)과 360주간(연구번호 720) 항레트로바이러스 요법의 치료경험이 있는 환자에게 투여 시 이 환자의 2% 이상에서 발현된 중증 내지 중증도의 처치-발현 이상반응을 표2에 수록하였고, 48주간(연구번호 888, 802), 84주간(연구번호 957), 144주간(연구번호 765) 항레트로바이러스 요법 치료경험이 있는 환자에게 투여 시 이 환자의 2% 이상에서 발현된 중증 내지 중증도 약물과 관련된 이상반응을 표 3에 수록하였습니다. 기타 관찰되거나 잠재적인 중대한 이상 반응에 관한 정보는 경고 및 일반주의사항을 참고합니다.

표 2. 항레트로바이러스 요법의 치료경험이 없는(antiretroviral-naïve) 성인 환자의 2% 이상에서 보고된 중증도 내지 중증도의 처치-발현 이상반응 을 나타낸 환자의 비율							
	연구번호 863 (48주)	연구번호 418 (48주)	연구번호 720 (360주)	연구번호 730(48주)			
	이 약 (400/100mg) BID+4dT+3TC (326명)	Nelfinavir 750mg TID+4dT+3TC (327명)	이 약 (800/200mg) QD+TDF+FTC (115명)	이 약 (400/100mg) TDF+FTC (75명)	이 약 BID+4dT+3TC (100명)	이 약 800/200mg QD+TDF+FTC (333명)	이 약 400/100mg TDF+FTC (331명)
위장관 이상							
복부 팽만	0.3%	0.6%	0.9%	0.0%	4.0 %	0.3%	0.3%
복통	0.0%	3.1%	2.6%	0.0%	11.0%	0.6%	0.9%
비정상적 배변	4.0%	0.3%	0.6%	0.7%	8.0%	0.0%	0.0%
설사	15.6%	17.1%	15.7%	5.3%	28.0%	16.5%	15.1%
소화불량	2.1%	0.3%	0.0%	1.3%	6.0%	0.0%	0.0%
고창	1.5%	1.2%	1.7%	1.3%	4.0%	0.9%	0.6%
구토	6.7%	4.6%	8.7%	8.0%	16.0%	7.2%	5.4%
구토	2.5%	2.4%	3.5%	4.0%	6.0%	3.3%	3.9%

전신 이상 및 투여 부위 증상							
무력증	4.0%	3.4%	0.0%	0.0%	9.0%	0.3%	0.3%
동통	0.6%	0.0%	0.0%	0.0%	3.0%	0.0%	0.0%
신경계 이상							
두통	2.5%	1.8%	2.6%	2.7%	6.0%	1.5%	0.6%
감각 이상	0.9%	0.9%	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	0.0%
정신계 이상							
불면	1.5%	1.2%	0.0%	0.0%	3.0%	1.2%	0.0%
리비도 감소	0.3%	0.3%	0.0%	1.3%	2.0%	0.0%	0.3%
우울	0.6%	1.5%	1.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
혈관계 이상							
혈관 확장	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.0%	0.0%	0.0%
피부 및 피하 이상							
지방이상증 발생	0.6%	0.6%	0.0%	0.0%	12.0%	0.0%	0.0%
발진	0.6%	1.5%	0.9%	0.0%	5.0%	0.3%	0.6%
근골격계 및 결합조직 이상							
근육통	0.6%	0.9%	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	0.0%
관절							
기관지염	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	0.3%
내분비 이상							
남성성선저하증	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.1%	0.0%	0.0%
대사 및 영양계 이상							
식욕 부진	0.9%	0.3%	0.9%	1.3%	2.0%	0.3%	0.9%
조사							
체중 감소	0.6%	0.3%	0.0%	0.0%	2.0%	0.0%	0.3%
생식계 및 유방 이상							
무월경	0.0%	0.0%	4.5%	0.0%	0.0%	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 포함합니다. 용량군내에서 이 약과 관련성이 있거나/관련가능성이 있는 중증도 내지 중증도의 구역이 용량군II의 400/100mg 용량에 비해 400/200mg 용량에서 더 높은 비율로 발생하였습니다.

3. 정의 : d4T=Stavudine; 3TC=Lamivudine; TDF=Tenofovir; FTC=Emtricitabine

표 3. 단백분해효소 억제제의 치료 경험에 있는(protease inhibitor-experienced) 성인 환자의 2% 이상에서 보고된 중증도 내지 중증도의 이상반응 을 나타낸 환자의 비율						
	연구번호 888 (48주)	연구번호 957 ² 및 연구번호765 ³ (84-144주)	연구번호 802 (48 주)			
	이 약 400/100mg BID+NVP+NRTIs (148명)	연구자가 선택한 단백분해효소 억제제+ NVP+NRTIs (140명)	이 약 BID+NNRTI +NRTIs (127명)	이 약 800/200mg Once Daily +NRTIs (300명)	이 약 400/100mg Twice Daily +NRTIs (294명)	
위장관계 이상						
복통	2.0%	2.1%	3.9%	2.0%	0.3%	
상복부 동증	해당사항 없음	해당사항 없음	해당사항 없음	0.7%	2.0%	
비정상적 배변	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
설사	7.4%	9.3%	22.8%	14.0%	11.0%	
연하곤란	2.0%	0.7%	0.0%	0.0%	0.0%	
고창	0.7%	2.1%	1.6%	1.0%	1.0%	
구역	6.8%	16.4%	4.7%	2.7%	7.4%	
구토	4.1%	12.1%	1.6%	2.0%	2.7%	
전신 이상 및 투여 부위 증상						
무력증	2.7%	6.4%	9.4%	0.3%	0.3%	
오한	2.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
발열	2.0%	1.4%	1.6%	0.0%	0.3%	
동통	0.0%	0.0%	3.9%	0.0%	0.0%	
신경계 이상						
두통	2.0%	2.9%	2.4%	0.3%	0.0%	
감각 이상	0.0%	1.4%	2.4%	0.0%	0.0%	
혈관계 이상						
고혈압	0.0%	0.0%	2.4%	0.0%	0.0%	
대사 및 영양계 이상						
식욕부진	0.7%	2.9%	0.0%	0.0%	0.7%	
조사						
체중 감소	0.0%	1.4%	3.1%	0.3%	0.3%	
피부 및 피하 이상						
지방이상증 발생	0.7%	1.4%	6.3%	0.7%	1.0%	
발진	2.0%	1.4%	2.4%	0.0%	0.0%	
정신계 이상						
불면	0.0%	2.1%	2.4%	0%	0.3%	
우울	0.7%	2.1%	3.1%	0.3%	0.0%	

1. 시험약물과의 관련성이 있거나(possible), 관련가능성이 있거나(probable) 또는 관련성이 알려지지 않은(unknown) 이상반응 포함

2. 84주간 400/100mg BID(29명) 또는 533/133mg BID (28명)을 투여한 환자로부터의 이상반응 테이블 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

4. NVP=Nevirapine; NRTI=Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; NNRTI=Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

- 이 약을 투여한 2상/3상 임상시험에서 성인의 2% 미만에서 발생한 처치-발현 이상반응으로서 최소한 약물과 관련 가능성이 있거나 관련성이 알려지지 않은 최소한 중증도의 이상반응을 아래와 같이 기관별 로 분류하였습니다.
 - 감염: 인플루엔자, 종기증, 위장염, 세균성 감염, 중이염, 인두염, 침샘염, 부비동염, 기관지염, 바이러스성 감염, 간염, 폐렴, 노상결핵, 모낭염, 항문주위괴름, 비염
 - 양성, 악성 및 불특정 신생물(양종 및 폴립 포함): 피부 양성 신생물 및 신생물
 - 면역계: 약물과민반응, 과민반응, 면역재구성증후군
 - 정신계: 비정상 꿈, 초조, 불안, 무감정, 착란, 감정 불안정, 신경 과민, 비정상적 사고, 방향감각장애, 감정변화
 - 전신 및 투여부위 상태 : 홍통, 흉골부통, 약물상호작용, 부종, 비대, 권태, 말초 부종, 나중, 얼굴부종
 - 심혈관계 : 심부 혈전성 정맥염, 기립성 저혈압, 혈전성 정맥염, 정맥류, 혈관염, 심방세동, 심근경색증, 심계항진, 협심증, 방실자단, 삼첨판기능부진
 - 소화기계 : 변비, 입안 건조, 장염, 소장결장염, 트림, 식도염, 변실금, 위염, 출혈성 소장결장염, 구내 궤양, 체중감, 치주염, 구내염, 복부 불편감, 하복부 동증, 심이치장염, 위궤양, 위식도역류질환, 치질, 직장출혈
 - 내분비계 : Cushing증후군, 갑상선 기능저하증
 - 혈액 및 림프계 : 빈혈, 백혈구 감소증, 림프절증, 호중구감소증, 비장비대
 - 대사 및 영양계 : 비타민 결핍증, 탈수, 당뇨병, 식욕 증가, 체중 증가, 췌장증, 비만, 식욕감소, 고아밀라아제혈증, 고리파아제혈증, 지방종증
 - 신경계 : 기억 상실, 조와운동 불능, 뇌경색, 경련, 어지러움, 운동이상증, 뇌병증, 추체외로증후군, 안면 마비, 과다근육 긴장증, 편두통, 신경병증, 말초 신경염, 기면, 미각 상실, 미각 이상, 진전, 평형감각 이상
 - 눈의 이상: 비정상적 시력, 눈의 이상
 - 귀와 미로 이상: 이명, 현기증, 청각과민
 - 호흡기계 : 천식, 기침, 호흡곤란, 폐부종
 - 간담도계 이상: 담관염, 담낭염, 간염, 간비대, 황달, 지방간, 간암등
 - 피부 및 부속기계 : 여드름, 탈모, 피부건조, 습진, 박탈성 피부염, 안면 부종, 반구진성 발진, 손발톱 이상, 가려움증, 지루, 피부 번식, 피부 궤양, 피부선(skin striae), 다한, 특발성 모세혈관염, 알레르기성 피부염
 - 근골격계 및 결합 조직 이상: 관절통, 관절증, 골 골사, 관절장애, 근육무력증, 등통증, 골관절염, 극심한 통증
 - 신장 및 비뇨기계 : 신장결석, 신염, 노이상, 혈뇨, 신석증, 노폐물 이상
 - 생식기계: 비정상적 사정, 유방 비대, 여성형유방, 발기부전, 무월경
 - 임상적 이상: 약물농도 상승, 당 내성 감소, 체중증가
- 임상검사치 이상 : 이 약을 포함하여 병용치료법을 받고 3~4등급의 임상검사치 이상을 나타낸 성인 환자의 비율을 표4와 표5에 수록하였습니다.

표4. 항레트로바이러스 요법의 치료경험이 없는 성인 환자의 2% 이상에서 보고된 3-4등급의 임상 검사치 이상							
	연구번호 863 (48주)	연구번호 418 (48주)	연구번호 720 (360주)	연구번호 730 (48주)			
항 목	한 계 ¹	이 약 400/100mg BID+4dT+3TC (326명)	Nelfinavir 750mg TID+4dT+3TC (327명)	이 약 400/100mg QD+TDF +FTC (115명)	이 약 BID+4dT+3TC (100명)	이 약 QD+TDF +FTC (N=333)	이 약 BID+TDF+FTC(N=331)
임상 화학	높음						
포도당	>250mg/dL	2%	2%	3%	1%	4%	0%
요산	>12mg/dL	2%	2%	0%	3%	5%	1%
SGOT/AST ²	>180U/L	2%	4%	5%	3%	10%	1%
SGPT/ALT ²	>215U/L	4%	4%	4%	3%	11%	1%
GGT	>300U/L	N/A	N/A	N/A	N/A	10%	N/A
총콜레스테롤	>300mg/dL	9%	5%	3%	3%	27%	4%
트리글리세리드	>750mg/dL	9%	1%	5%	4%	23%	3%
아밀라제	>2×ULN	3%	2%	7%	5%	4%	N/A
리파아제	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3%	5%
혈액화학	낮음						
크레아티닌 소실율	<50mL/min	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2%
호중구	0.75×10 ⁹ /L	1%	3%	5%	1%	5%	2%

1. ULN = 정상 범위의 상한; N/A = 해당사항 없음

2. 연구번호 730의 기준 >5×UL

6개월에서 12세까지의 소아환자 100명에게 칼레트라액을 최대 용량 300/75mg/m²까지 투여하여 시험하였습니 다. 연구번호 940에서 나타난 이상반응들은 성인에게 나타난 이상반응들과 유사하였습니다. 48주까지 투여한 연구번호 940의 소아환자에서 나타난 가장 빈번한 이상반응들은 미각이상(22%), 구토 (21%), 설사(12%)였습니다. 전체 8명의 피험자에서 중등도내지 중증의 이상반응들이 나타났습니 다. 이 8명의 피험자에서 보고된 이상반응들은 다음과 같습니다 : 파민반응(발열, 발진, 황달로 특징지어짐), 발열, 바이러스감염, 변비, 간비대, 책창열, 구토, 알라닌아미노전달효소 상승, 피부건조, 발진, 미각이상. 발진은 앞의 열거된 이상반응들 중에서 2명 이상의 피험자(N=3)에서 보고된 유일한 이상반응이었습니다. 14일에서 6개월까지의 소아환자 31명에게 칼레트라액을 최대 용량 300/75mg/m²까지 투여하여 시험하였 습니다. 연구번호 1030에서 나타난 이상반응들은 더 나이 많은 소아 및 성인에게 나타난 이상반응들과 유 사하였습니다. 피험자의 10% 이상에서 보고된 이상반응은 없었습니다. 2명 이상의 피험자에서 나타난 중 등도 내지 중증의 이상반응은 호중구 수 감소(N=3), 빈혈(N=2), K 증가(N=2), Na 감소(N=2)였습니다. 연구번호 1038에서는 7세에서 18세 사이의 소아환자 26명에게 칼레트라 액 및 칼레트라 연질캡슐을 400/100mg/m²(NNRTI와 병용하지 않을 때)와 480/120mg/m²(NNRTI와 병용시)의 권장용량보다 초과 투여하여 시험하였습니다. 4주 제에 피험자들의 regimen에 saquinavir mesylate가 추가하였습니 다. 피험자의 10% 이상에서 보고된 이상반응은 단지 발진(12%), 혈중 콜레스테롤 이상(12%), 혈중 트리글리세라 이드 이상(12%)이었습니다. 2명 이상의 피험자에서 나타난 중등도 내지 중증의 이상반응은 발진(N=3), 혈 중 트리글리세라이드 이상(N=3), 심전도에서 QT 연장(N=2)이었습니다. QT연장이 나타난 2명의 피험자 들은 전체질 이상, 약물병용투여 또는 심장질환이 이미 존재하는 등의 추가적인 선행 조건이 있었습니다. **임상검사지 이상**

이 약을 포함하여 병용치료를 받고 3~4등급의 임상검사지 이상을 나타낸 소아 환자의 비율을 표6에 나타 냈습니다.

표 6. 연구번호 940의 소아 환자들의 2% 이상에서 보고된 3~4등급의 임상검사지 이상			
항목	기준	칼레트라 1일2회 + RTIs (N=100)	
임상 화학	높음		
나트륨	> 149mEq/L		3%
총 빌리루빈	≥ 3.0×ULN		3%
SGOT/AST	> 180U/L		8%
SGPT/ALT	> 215U/L		7%
총 콜레스테롤	> 300mg/dL		3%
아밀라제	> 2.5×ULN		7%
임상화학	낮음		
나트륨	< 130mEq/L		3%
혈소판수	< 50×10 ⁹ /L		4%
호중구	< 0.40×10 ⁹ /L		2%

1, ULN= 정상 범위의 상한

2, 3~4등급의 아밀라아제 이상이 있는 환자들은 해당 아밀라아제의 상승으로 확인하였습니다.

(3) 시판후 경험

다음의 이상반응들은 이 약의 시판후 보고되었습니다. 이 이상반응들은 볼록경수의 환자들에서 자발적으 로 보고되었기 때문에, 실제로 빈도를 측정하거나 이 약 투여와의 일반적인 관계를 성립하는 것이 불가능 합니다.

- 전신작용

지방의 재분포/축적이 보고되었습니다.[1,경고항 6] 참조]

- 심혈관계

사맥성부정맥, 1도 방실차단, 2도 방실차단, 3도 방실차단, QT 간격 연장, torsades(torsade) de points [3, 일반적 주의 8] 참조]

- 피부 및 부속기계

독성표피괴사, 스티븐슨증후군, 다형홍반

5. 약물 상호작용

1) 이 약은 in vitro와 in vivo 모두에서 CYP3A(cytochrome P450 3A)의 억제제입니다. 이 약과 CYP3A 로 주로 대사되는 약물 (예: dihydropyridine 칼슘채널 차단제, HMG-CoA 환원효소 억제제, 면역억제 제, PDE5 저해제)과의 병용은 그 약물의 혈중농도를 증가시켜 치료효과나 이상반응을 증가 또는 지속 시킬 수 있습니다. CYP3A에 의해 광범위하게 대사되고 높은 초회통과 대사를 갖는 약물들은 이 약과 병용투여시 AUC의 증가(3배이상)가 가장 민감하게 나타납니다. 예측되는 상호작용의 중요도와 심각한 이상반응의 가능성으로 인해 특별히 금기해야 하는 약물은 표1에 수록하였습니다.

2) 이 약은 CYP3A에 의해 대사됩니다. 이 약과 CYP3A를 유도하는 약물과의 병용투여는 로피나비어의 혈 중농도를 감소시켜 치료효과가 감소될 수 있습니다. ketoconazole 병용에 대해서는 언급되어 있지 않지 만 CYP3A를 억제하는 약물과 이 약물의 병용투여는 로피나비어의 혈중농도를 증가시킬 수 있습니다.

3) 항 HIV 약물

A. 뉴클레오시드역전사효소억제제 (NRTIs)

- ① stavudine과 lamivudine : 이 약 단독 또는 stavudine, lamivudine과 병용하여 투여시 로피나 비어 약물동력학의 변화는 관찰되지 않았습니다.
- ② didanosine : 음식물없이 이 약과 didanosine을 동시에 투여할 수 있습니다.
- ③ zidovudine과 abacavir : 이 약은 글루쿠로산 포함반응을 유도하므로 zidovudine과 abacavir의 혈중농도를 감소시킬 가능성을 갖고 있습니다. 이러한 상호작용 가능성에 대한 임상적 유의성은 알려지지 않았습니다.
- ④ tenofovir: 시험 결과 이 약은 tenofovir의 농도를 증가시키는 것으로 나타났습니다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았습니다. 이 약과 tenofovir를 투여하는 환자들에 대해서는 tenofovir와 관련된 이상 반응을 모니터링해야 합니다.
- ⑤ 전부 : CPK 증가, 근육통, 근염 그리고 드물게 횡문근융해가 특히 NRTIs와 병용투여한 단백백 해효소억제제에서 보고되었습니다.

B. 비뉴클레오시드역전사효소억제제 (NNRTIs)

- ① nevirapine : nevirapine과 이 약의 병용투여 중 건강한 성인 피험자에서 lopinavir의 약물동력 학의 변화는 없었습니다. HIV 양성 소아환자에서의 연구결과 nevirapine 병용투여시 lopinavir 농도의 감소가 나타났습니다. HIV 양성 성인에서 nevirapine의 효과는 소아에서의 유사할 것으 로 예측되며 lopinavir의 농도는 감소될 것입니다. 이 약은 nevirapine과 병용하여 1일 1회 투여 해서는 안 됩니다.
- ② efavirenz : 이 약과 병용투여시 lopinavir의 혈중농도가 감소할 수 있습니다. 이 약은 efavirenz와 병용하여 1일 1회 투여해서는 안 됩니다. 이 약의 용량을 500/125mg으로 증량하여 1일 2회 투여 했을 때, efavirenz없이 이 약을 400/ 100mg 1일 2회 투여했을 때와 유사한 로피나비어의 혈장 농도를 나타내었습니다. 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%나지 92% 증가했습니다.
- ③ delavirdine : delavirdine은 로피나비어의 혈중농도를 증가시킬 가능성을 갖고 있습니다. * efavirenz와 nevirapine은 CYP3A의 활성을 유도하므로 이 약과 병용사용시 다른 단백질소 역 제제의 혈중농도를 감소시킬 가능성을 갖고 있습니다.

C. 단백질분해효소 억제제

- ① amprenavir : 이 약은 amprenavir의 농도를 증가시킬 것으로 예상됩니다(amprenavir 750mg 1일 2회와 이 약을 함께 투여하였을 때, amprenavir 1200 mg 1일 2회에 비해 증가된 AUC, C_{min}, 유사한 C_{max}를 나타내었습니다). 이 약과 amprenavir를 병용 투여한 로피나비어의 농 도가 감소했습니다. 특히 광범위한 단백질분해효소 억제제 사용 경험 또는 로피나비어에 대한 감소 된 바이러스 감수성을 나타내는 환자에 대하여 amprenavir를 병용투여하는 동안 이 약의 용량 증가가 필요할 수 있습니다. 이 약은 amprenavir와 병용하여 1일 1회 투여해서는 안됩니다.
- ② fosamprenavir: fosamprenavir와 이 약을 병용 투여한 결과 amprenavir와 로피나비어 농도가 감소한 것으로 나타났습니다. 안전성 및 유효성과 관련하여 fosamprenavir와 이 약의 병용시 적 절한 용량을 확립되지 않았습니다.
- ③ indinavir : 이 약은 indinavir의 농도를 증가시킬 것으로 예상됩니다(indinavir 600mg 1일 2회와 이 약을 함께 투여하였을 때, indinavir 800 mg 1일 3회에 비해 유사한 AUC, C_{max} 감소, C_{min} 증 가를 나타냅니다). 이 약 400/100mg 1일 2회와 병용 투여할 때 indinavir의 용량을 감소시켜 할 수도 있습니다. 이 약의 1일 1회 요법은 indinavir와의 병용요법으로 연구되지 않았습니다.
- ④ nelfinavir : 이 약은 nelfinavir의 농도를 증가시키고, nelfinavir의 M8 대사제를 증가시킬 것으 로 예상됩니다(nelfinavir 1000mg 1일 2회와 이 약을 함께 투여하였을 때, nelfinavir 1250 mg 1일 2회에 비해 유사한 AUC, 유사한 C_{max} 및 C_{min} 증가를 나타냅니다). 이 약과 nelfinavir의 병 용투여시 로피나비어의 농도가 감소합니다. 특히 광범위한 단백질분해효소 억제제 사용 경험 또는 로피나비어에 대한 감소된 바이러스 감수성을 나타내는 HIV 환자에 대하여 nelfinavir를 병용 투여할 때 이 약의 용량 증가가 필요할 수 있습니다. 이 약은 nelfinavir와 병용하여 1일 1회 투여 해서는 안됩니다.
- ⑤ 리토나비어 : 칼레트라(로피나비어/리토나비어)와 병용하여 리토나비어 100mg을 1일 2회 추 가 투여하였을 때, 이 약 400/100mg 1일 2회 투여(칼레트라캡슐로 3캡슐)에 비해, 로피나비어 AUC는 33% 증가하였고, C_{min}은 64% 증가했습니다.
- ⑥ saquinavir : 이 약은 saquinavir의 농도를 증가시킬 것으로 예상된다(saquinavir 800mg 1일 2 회와 이 약을 함께 투여하였을 때, saquinavir 1200mg 1일 3회에 비해 AUC 증가, C_{max} 증가, C_{min} 증가를 나타냅니다). 이 약 400/100mg 1일 2회와 병용투여시 saquinavir의 용량 감소가 필 요할 수 있습니다. 이 약의 1일 1회 요법은 saquinavir와의 병용요법으로 연구되지 않았습니다.

D. 기타 약물

약물 상호작용시험에서 desipramine(CYP2D6 probe), omeprazole 또는 ranitidine 사이에 임상적 으로 유의한 상호작용은 나타나지 않았습니다.

알려진 대사과정들 중근거로 할 때 정상적인 신장기능 및 간기능을 가진 환자에 대하여 이 약과 fluvastatin, dapsone, trimethoprim/sulfamethoxazole, azithromycin, 또는 fluconazole 사이 에 임상적으로 유의한 약물상호작용은 예측되지 않습니다.

표 7. 기타 주요한 약물 상호작용	이 약은 메타돈의 혈중 농도를 감소시키는 것으로 나타났습니다. 메타돈의 혈 중 농도 모니터링이 권장됩니다. 이 약과 메타돈 병용시 메타돈 용량 증가가 필요할 수 있습니다. 이 약은 CYP3A4를 억제하고 그 결과 펜타닐의 혈중농도의 증가가 예상됩니다. 이 약과 펜타닐의 병용 투여 시 치료효과와 이상반응(호흡 저하)에 대해 주의해서 모니터링 할 것이 권장됩니다.
마약성 진통제 : Methadone, Fentanyl	이 약과 병용투여시 농도가 증가될 수 있습니다. 가능하면 주의해서 치료농도를 모니터링 할 것이 권장됩니다.
항부정맥약: amiodarone, bepridil, lidocaine(전신) 및 quinidine	문헌 보고에 의하면, 리토나비어(300mg 12시간마다 투여)와 디곡신의 병용 투여는 디곡신의 농도를 유의하게 증가시켰습니다. 로피나비어/리토나비어를 투여하고 병용 투여시 혈청 디곡신 농도의 적절한 모니터링과 함께 주의하여 투여해야 합니다.
디곡신(digoxin)	이 약과 병용투여시 혈청농도가 증가될 수 있어 이 항암제들과 관련된 이상반응의 위험성이 증가될 수 있습니다. Nilotinib과 dasatinib의 경우 투여 용량에 대해 제를 설명서를 참조합니다.
항암제(vincristine, vinblastine, dasatinib, nilotinib)	이 약과 병용투여시 농도가 영향을 받을 수 있습니다. INR(international normalized ratio) 모니터링이 권장됩니다.
항응고제 : warfarin	부프로피온 : 이 약과 부프로피온의 병용투여는 부프로피온과 그것의 대사체(히드록시부프로피온)의 혈청 수치를 감소시킬 수 있습니다. 이 약과 부프로피온 병용투여시 부프로피온의 적절한 임상반응이 나타나지는지 모니터링 해야합니다.
항우울제 : Bupropion, Trazodone	트라조돈 : 리토나비어와 트라조돈의 병용투여로 트라조돈의 농도가 상승할 수 있습니다. 구역, 현기증, 저혈압과 심신의 이상반응이 관찰되었습니다. 트라조돈을 로피나비어/리토나비어와 같은 CYP3A4 억제제와 함께 사용하는 경우 주의하여 병용하며, 더 낮은 용량의 트라조돈 투여를 고려해야 합니다.
항경련제 : phenobarbital, phenytoin, carbamazepine	CYP3A4를 유도하여 로피나비어 농도를 감소시킬 수 있습니다. 이 약은 페노바비발, 페니토인, 카바마제핀과 병용하여 1일 1회 투여해서는 안됩니다. 또한 이 약과 페니토인을 병용투여시 정상상태(steady-state) 페니토인 농도의 완전한 감소를 가져옵니다. 이 약과 페니토인을 병용투여시 페니토인 수치를 모니터링 하여야 합니다.
dihydropyridine 칼슘채널 차단제 (예: felodipine, nifedipine, nicardipine)	이 약에 의해 농도가 증가될 수 있습니다.
항진균제 : ketoconazole, itraconazole, voriconazole	이 약에 의해 케토코나졸과 이트라코나졸의 혈청 농도가 증가할 수 있습니다. 고용량의 케토코나졸과 이트라코나졸(200mg/일 초과)은 권장되지 않습니다. 보리코나졸: 리토나비어 100mg을 12시간마다 병용투여했을 때, voriconazole의 정상상태 AUC가 평균 39%까지 감소했습니다; 따라서, 치료의 이익이 위험성을 상회하지 않는 한 이 약과 voriconazole을 병용투여해서는 안됩니다.
항감염제 : clarithromycin	이 약과 병용투여시 클레리스로마이신 AUC가 중등도 증가할 것으로 예상됩니다. 신부전 또는 간부전 환자의 경우 클레리스로마이신의 용량 감소를 고려해야 합니다.
리파루분과 이 약을 10일간 병용투여했을 때, 리파루분(모약물) 및 활성 25-O-desacetyl 대사체) Cmax와 AUC가 각각 3.5배 및 5.7배 증가하였습니 다. 이러한 데이터를 바탕으로 이 약과 병용 투여시 리파루분의 용량을 75% 감소하는 것이(즉, 격일 또는 주 3회 150mg 투여) 권장됩니다. 리파루분의 추가적인 용량 감소가 필요할 수 있습니다.	로피나비어 농도가 크게 감소하므로 리팜핀과 이 약의 표준용량을 병용해서는 안됩니다.(투여기간항 참조) 이 약의 표준용량과 리팜핀을 병용할 경우 바이러스학적 반응 소실 및 이 약 또는 단백질분해효소 억제제나 기타 병용 투여된 항레트로바이러스제에 대한 저항성을 나타낼 수 있습니다. 이 약 800/200mg 1일 2회 또는 이 약 400/100mg+리토나비어 300mg 1일 2회와 리팜핀 600mg 1일 1회를 병용하여 평가하였습니 다. 이 시험의 약 동학 및 안전성 결과는 투여를 권장하지 않습니다. 9명(28%) 2등급 이상의 ALT/AST 상승을 나타내었고, 이중 7명은(21%) 계획치에 따라 초기에 시험을 중단하였습니 다. 이 시험의 디자인을 바탕으로, 관찰된 ALT/AST 상승의 빈도 및 크기가 리팜핀 단독 투여에서 관찰되는 것보다 높은지 여부를 확인하는 것은 불가능합니다. 이 약과 리팜핀신의 병용투여는 권장되지 않습니다.
항마이코박테리아제 (anti-mycobacterial) : rifabutin, rifampin, rifampicin	

	이 약(로피나비어/리토나비어) 400/100mg을 1일 2회 리팜핀 없이 투여한 경우와 비교했을때 로피나비어/리토나비어 800/200mg 1일 2회와 리팜핀을 병용투여시 로피나비어가 57%까지 감소하였으며 로피나비어/리토나비어 400/400mg 1일 2회와 병용시 7%까지 감소하였습니다. 고농도의 로피나비 어/리토나비어와 리팜핀신을 병용투여한 시험에서 ALT/AST 상승이 나타났 으며 이것은 투약의 순서와 관련될 수 있습니다. 만약 병용투여가 고려된다면 이 약은 리팜핀신을 투여하기 약 10일 전 표준용량에서 시작되어야 합니다. 그 이후에 이 약의 용량을 증량하여야 합니다. 간기능의 면밀한 모니터링이 요구됩니다.
항기생충제 : atovaquone	이 약과 병용 투여하였을 때 atovaquone의 치료적 농도가 감소할 수 있습니 다. atovaquone 용량을 증가시킬 필요가 있을 수 있습니다.
코르티코스테로이드: dexamethasone, fluticasone propionate	덱사메타손은 CYP3A4를 유도하여 로피나비어의 농도를 감소시킬 수 있습니 다. 플루티카손 프로피온산: 플루티카손 프로피온산과 이 약(로피나비어/리토 나비어)의 병용투여로 플루티카손 프로피온산의 농도를 증가시킬 수 있습니 다. 주의하여 사용해야 합니다. 특히 장기간 사용할 경우 플루티카손 프로피 온산에 대한 대체요법을 고려합니다.(일반적주의항 참조)
Disulfiram/Metronidazole	이 약의 경우용 액제형(상품명: 칼레트라액)은 알코올을 함유하며, 이로 인해 디설피람 또는 메트로니다졸과 같은 디설피람 유사반응을 일으키는 다른 약물과 병용투여시, 디설피람 유사반응을 일으킬 수 있습니다.
	실테나필: 발기부전의 치료를 위하여 사용하는 경우, 이상 반응에 대한 모니 터링을 증가하여 48시간 마다 25mg의 감소된 용량으로 주의하여 사용합니다 (일반적 주의항 참조).
발기부전 치료제: sildenafil, tadalafil, vardenafil	페도맥 고혈압 환자들에게 이 약과 sildenafil을 병용투여 하는 것은 금기입니다. 타달라필: 이상반응에 대한 모니터링을 증가하여 72시간 마다 10mg 이하의 감소된 용량으로 주의하여 사용합니다 (일반적 주의항 참조). 바데나필: 이상반응에 대한 모니터링을 증가하여 72시간 마다 2.5mg 이하의 감소된 용량으로 주의하여 사용합니다 (일반적 주의항 참조).
생약제제: St. John’ s Wort (hypericum perforatum)	St. Johns Wort 복합제는 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 것으로 예상되므로, 이 약을 사용하는 환자는 St. Johns Wort를 함유한 제제를 동시에 사용해서 는 안됩니다. 이러한 작용은 CYP3A4의 유도에 의한 것일 수 있으며, 치료적 효과의 소실 및 저항성 발현을 나타낼 수 있습니다(투여금기항 참조)
HMG-CoA 환원효소 저해제: lovastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin,	로바스타틴 및 심바스타틴과 같은 CYP3A4 대사에 매우 의존적인 HMG-CoA 환원효소 저해제는 이 약과 병용 투여시 혈중 농도가 명백하게 상승할 것으로 예상됩니다. HMG-CoA 환원효소 저해제의 농도 증가는 횡문근융해 를 포함한 근육병증을 일으킬 수 있으므로, 이 약과 병용투여하지 않습니다. 아토르바스타틴은 대사에 있어서 CYP3A4에 덜 의존적입니다. 아토르바스타틴 을 이 약과 병용 투여하였을 때, 아토르바스타틴의 Cmax와 AUC는 각각 평균 4.7배 및 5.9배 증가하였습니다. 이 약과 병용투여시 최저 용량의 아토르바스 타틴 또는 로수바스타틴을 투여해야 하며 주의깊게 관찰합니다. 이 약과 프라 바스타틴의 약물상호작용 시험결과 임상적으로 유의한 상호 작용을 나타내지 않았습니다. 프라바스타틴과 플루바스타틴의 대사는 CYP3A4에 의존하지지 않으며, 이 약과 상호 작용이 예상되지 않습니다. HMG-CoA 환원효소 저해 제를 투여하는 경우, 프라바스타틴 또는 플루바스타틴이 권장됩니다(투여금기 항 참조)
면역억제제 : cyclosporine, tacrolimus, sirolimus (rapamycin)	이 약과 병용투여시 농도가 증가될 수 있습니다. 이러한 약물들의 혈중 농도가 안정화될 때까지 좀더 빈번한 치료농도의 모니 터링이 권장됩니다.
경구 피임제 또는 패취형 피임제	에치닐 에스트라디올의 농도가 감소할 수 있으므로, 에스트로겐 함유 경구 피 임제 또는 패취형 피임제와 이 약을 병용투여할 경우 대체 피임 방법 또는 추 가적인 피임 방법을 사용해야 합니다.
오메프라졸 및 라니티딘	이 약은 용량조절없이 제산제(오메프라졸 및 라니티딘)와 병용투여할 수 있습 니다.

6. 임상부에 대한 투여

- 로피나비어와 리토나비어를 2:1의 비율로 복합하여 압수 랫드에 투여시 치료권장 용량에서 나타나는 약 물노출 정도와 비슷하거나 약간 적은 랫드에 대한 최고 투여용량에서 수태능력에 대한 영향은 없었습니 다(10/5, 30/15, 100/50mg/kg/일). AUC 평가에 근거했을 때, 고용량에서 랫드의 노출은 사람에 대한 권장치료용량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해 로피나비어의 경우 약 0.7배, 리토나비어의 경 우 1.8배였습니다.
- 로피나비어/리토나비어를 임신한 랫드 또는 토끼에 투여시 약물투여와 관련한 기형은 관찰되지 않았습 니다. 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 관찰되었습니다(100/50mg/kg /일). AUC 평가에 근거했을 때, 랫드에 대한 100/50mg/kg/일에서의 약물 노출은 사람에 대한 권장 치료용량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해 수컷 및 암컷에서 로피나비어의 경우 약 0.7배, 리토 나비어의 경우 1.8배였습니다. 랫드에 대한 주산기 및 출생후 시험에서, 발달독성은(출생 후 21일까지 자손의 생존율 감소) 40/20mg/kg/일 이상에서 발생하였습니다.
- 모체 독성 용량을 투여한(80/40mg/kg/일) 토끼에서 배아 및 태자 발생 독성은 관찰되지 않았습니다. AUC평가에 근거했을 때 80/40mg/kg/일을 투여한 토끼에서의 약물 노출은 사람에 대한 권장 치료용 량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해, 로피나비어의 경우 약 0.6배, 리토나비어의 경우 1.0배였 습니다.
- 임산부에 대해 적절하게 대조연구된 시험은 없었습니다. 동물의 생식독성 시험으로 인체의 반응을 항상 예측할 수는 없으므로 이약은 사용상 유익성이 잠재된 위험성을 명확히 상회한다고 판단될 때만 임신중 에 사용해야 합니다.

7. 수유부에 대한 투여

질병제어 및 예방센터에서는 출산후 HIV의 전염위험을 피하기 위해 HIV 감염산모가 유아에게 수유하지 않 도록 권장하고 있습니다. 모유를 먹는 유아에 대한 HIV 전염가능성과 심각한 이상반응 가능성 때문에 이약 투여중 수유하지 말 것을 산모에게 알려주어야 합니다. 랫드에 대한 연구에서 로피나비어는 모유중으로 분비 된다 이 입증되었습니다. 로피나비어가 인체에서 모유 중으로 분비되는지는 알려지지 않았습니다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 65세 이상 고령자에 대한 임상연구는 젊은 연령 대상자의 반응과 차이를 판단할 수 있을 만한 충분 한 수가 포함되지 않았습니다. 일반적으로 고령자에서 간기능, 신기능, 심기능 감소 및 합병증 또는 기타 약 물 치료의 빈도수가 큰 것을 감안하여 이 약 투여 및 모니터링시 적절한 주의가 필요합니다.

9. 소아에 대한 투여

2세 미만 영유아에게는 안전성 및 유효성 데이터가 부족한 관계로 로피나비어/리토나비어 복합 정제를 투 여하지 않습니다. 2세 이상 소아에서는 처방하기 전에 알약을 통째로 삼킬 수 있는지 반드시 확인해야 하고 로피나비어 100mg/리토나비어 25mg 복합 정제에서 제시된 투약 가이드라인을 참고합니다. 소아 환자에 대한 이 약의 1일 1회 투여요법은 평가되지 않았습니다.

10. 과량 투여시의 처치

이 약의 인체에 대한 급성 과량 투여시의 경험은 제한적입니다. 과량 투여시의 처치는 환자의 생명징후 모 니터링 및 임상상태를 관찰하여 일반적인 처치방법으로 시행되어야 합니다. 이 약 과량 투여시 특정한 해독 제는 없습니다. 필요하다면 구토나 위세척으로 흡수되지 않은 약물을 제거해야 합니다. 흡수되지 않은 약물의 제거를 돕기 위해 활성탄을 투여할 수도 있습니다. 이 약은 높은 단백질결합으로 인해 약물의 제거를 위해 투석하는 것은 유익한 방법이 아닙니다.

11. 발암성 및 변이원성

마우스에 대한 로피나비어/리토나비어의 장기간의 발암성 시험 결과, 큰 종양의 비-유전독성 분열 촉진 유도를 나타내었고, 이는 일반적으로 사람에 대한 위험성과 관련성의 거의 없는 것으로 판단되었습니다. 랫드에 대한 발암성 시험 결과 종양발생 발현을 나타내지 않았습니다. 로피나비어는 Ames 세포 돌연변이 분석, 마우스 림프종 분석과 인체 림프구에서 염색체 응집분석을 포함한 in vitro 분석에서 변이원성 또는 염색체 이상성은 확인되지 않았습니다. 로피나비어/리토나비어는 마우스 소핵 시험을 이용한 in vivo 시 험에서 변이원성 또는 염색체 이상성을 나타내지 않았습니다.

12. 보관상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의합니다.
- 이 약은 원래의 용기에 담아 실온(15~30℃이하) 보관합니다.
- 원래 포장된 용기 밖에서 2주 이상 높은 습도에 노출시키지 않도록 합니다.

13. 기타

내성

- 항레트로바이러스 치료제(ARV, Antiretroviral drug)를 투여한 적이 있는 환자에 대한 내성 분석 : 제한된 수의 분석된 분리주를 이용한 임상 시험에서, ARV를 투여한 적이 있는 환자의 베이스라인에서 단백질 분해효소 저해제에 대한 유일한 내성은, 로피나비어에 대한 내성도 관찰되지 않았습니다.
- 단백질 분해효소 억제제 (PI, Protease Inhibitor)를 투여한 적이 있는 환자에서의 내성 분석 : 2개의 제 1상 시험 및 제 3상 시험에서 칼레트라에 대한 초회 반응 후 불완전한 바이러스 억제 또는 바이러스 반응을 나타내었고 베이스라인과 반응(새로운 돌연 변이의 발현 또는 로피나비어에 대한 표현형 감수성)이 2배 변화한 것으로 정의될) 사이에 증가된 in vitro 내성증에 19명의 단백질분 해효소 저해제를 사용한 경험이 있는 피험자로부터의 수직 분리주를 분석하여, 이전에 단백질분해효소 저해제 요법에 실패한 환자에서 로피나비어에 대한 내성의 특성을 확인하였습니다. 증가적 내성은 베이스라인 분리주가 여러 단백질분해 효소 저해제와 관련된 돌연변이를 나타내었으나, 베이스라인에서 로피나비어에 대한 40배 미만의 감수성 감소를 보인 피험자에서 가장 흔하였습니다. 돌연변이 V82A, I54V, M46I가 가장 흔하게 나타났습니다. 돌연변이 L33F, I50V, V32I은 또한 I47V/A과 함께 관찰되기도 하였습니 다. 19개의 분리주는 베이스라인 분리주에 비해 IC₅₀의 4.3배 증가를 나타내었 습니다(야생형 바이러스에 비해 6.2에서 43배까지).

유전형은 다른 단백질분해 효소 저해제에 의해 선택된 바이러스에서 로피나비어에 대한 표현형 감수성 감소와 상관성이 있습니다. 한 가지 이상의 단백질분해 효소 저해제 치료에 실패한 환자로부터 얻은 112 개의 임상 분리주에 대하여 로피나비어의 in vitro 항 바이러스 활성을 평가하였습니다. 이 패별 내 에서, HIV 단백질분해효소에 대한 다음의 돌연변이는 로피나비어에 대한 in vitro 감수성 감소와 관련이 있었습니다: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F /T, I84V 및 L90M. 위의 아미노산 위치에서 0-3, 4-5, 6-7, 8-10 돌연변이를 가진 분리주에 대한 표현형 감수성의 EC₅₀중앙값은 야생형 HIV에 대한 EC₅₀보다 각각 0.8, 2.7, 13.5, 44.0배 더 높았습니다. 감수성이 >20배 변화한 16개의 바이러스는 모두 10, 54, 63 및 82 및/또는 84 위치에서 돌연변이를 포함하였습니다. 또한, 이들은 아미노산 위치 20, 24, 46, 53, 71, 90에서 3 개의 돌연변이(중앙값)를 포함하였습니다. 위에 기술한 돌연변이 외에, 칼레트라 치료를 받고 있는 단백질분해 효소 저해제를 사용한 경험이 있는 환자로부터 로피나비어 감수성 감소를 나타내는 반응 분리주에서 돌연변이 V32I 및 I47A가 관찰되었고, 칼레트라 치료를 받고 있는 로피나비어 감수성 감소를 나타내는 반응 분리주에서 돌연변이 I47A와 L76V가 관찰되었습니다.

특정의 돌연변이 또는 돌연변이 패턴의 관련성에 대한 결론은 추가적인 자료에 따라 변할 수 있으므로, 내성 시험 결과의 분석에 대하여 항상 최신 해석 시스템을 참고할 것을 권장합니다.

- 단백질 분해 효소 저해제 요법에 실패한 환자에서 이 약의 항 바이러스 활성 : 로피나비어에 대한 in vitro 감수성 감소의 임상적 상관성을 이전에 다수의 단백질분해 효소 저해제 치료에 실패한 56명의 환자에서 베이스라인 바이러스 유전형과 표현형을 고려하여 칼레트라 투여에 대한 바이러스학적 반응 을 평가하여 조사하였습니다. 56 베이스라인 바이러스 분리주에 대한 로피나비어의 EC₅₀는 야생형 HIV에 대한 EC₅₀에 비해 0.6에서 96배 더 높았습니다. 칼레트라, 에파비렌즈, 뉴클레오시드 역전 사효소 저해제 투여 후 48주 후, 혈장 HIV RNA ≤ 400 copies/mL는 각각 93%(25/27), 73% (11/15), 25%(2/8)의 환자에서 관찰되었고, 이는 각각 베이스라인 로피나비어에 대해 10배 미만, 10에서 40배, 40배 초과와 감소된 감수성을 보였습니다. 또한, 로피나비어에 대한 감소된 in vitro 감수성과 관련된 HIV 단백질분해 효소에서의 상기 돌연변이의 0-5, 6-7, 8-10 돌연변이와 함께, 바이러스학적 반응은 91%(21/23), 71%(15/21), 33%(2/6)의 환자에서 관찰되었습니다. 이들 환자는 칼레트라 또는 에파비렌즈 모두에 노출된 적이 없기 때문에, 반응의 일부는 에파비렌즈의 항바 이러스 활성에 의한 것일 수 있고, 특히, 로피나비어 저항성이 높은 바이러스를 가진 환자에서 그러한 수 있습니다. 본 연구는 칼레트라를 투여하지 않은 대조군은 포함하지 않았습니다.

【포장단위】 제조원 포장단위

【저장방법】 기밀용기, 실온(15~30℃)보관

【사용기간】 외부포장을 참조하십시오

【제조원】 제조회파 : Abbott Laboratories Limited, Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4XE, U.K
제 조 자 : Abbott GmbH & Co.KG, Knollstrasse, D-67061 Ludwigshafen, Germany

【수입판매원】 한국에보트주식회사, 서울시 강남구 대치동 947-3
전화 : (02) 3429-9200, 전송 : (02) 565-3197

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변태 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.

이 첨부문서 개정일자 이후 변경된 내용은 본사 전화 또는 홈페이지(www.abbott.co.kr) 에서 확인할 수 있습니다.

6799/R9
개정년월일 : 2011.08.29

 **Abbott**