

## 용법용량 및 사용상의 주의사항 변경대비표 : 칼레트라정

변경 전	변경 후
<b>용법용량</b>	
<p>이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있다. 이 약은 씹거나 깨뜨리거나 부스지 말고 정제 전체를 삼켜야 한다. 이 약 로피나비르/리토나비르의 권장 투여용량은 다음과 같다.</p> <p>성인</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>표준 권장 용법은 이 약 400mg/100mg을 1일 2회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다.</li> <li>1일 1회 용법이 필요하다고 판단되는 성인 환자에 대해서는 800mg/200mg을 1일 1회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용할 수 있다. 1일 1회 용법은 단백질 분해효소 억제제(Protease Inhibitor, PI) 와 연관된 돌연변이가 매우 적은(예, 임상시험결과와 일치하게 3개 미만 PI 돌연변이) 성인 환자에게만 제한된다 (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 한다.</li> <li>이 약은 에파비렌즈, 네비라핀, 암프레나비르 또는 넬피나비르와 병용투여할 경우 1일 1회 요법으로 투여해서는 안된다.(병용 요법시 사용상의 주의사항 5. 약물상호작용항 참고)</li> </ul>	<p>이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있다. 이 약은 씹거나 깨뜨리거나 부스지 말고 정제 전체를 삼켜야 한다. 이 약 로피나비르/리토나비르의 권장 투여용량은 다음과 같다.</p> <p><u>1. 성인</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>표준 권장 용법은 이 약 400mg/100mg을 1일 2회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다.</li> <li>1일 1회 용법이 필요하다고 판단되는 성인 환자에 대해서는 800mg/200mg을 1일 1회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용할 수 있다. 1일 1회 용법은 단백질 분해효소 억제제(Protease Inhibitor, PI) 와 연관된 돌연변이가 매우 적은(예, 임상시험결과와 일치하게 3개 미만 PI 돌연변이) 성인 환자에게만 제한된다 (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 한다.</li> <li>이 약은 에파비렌즈, 네비라핀, 암프레나비르 또는 넬피나비르와 병용투여할 경우 1일 1회 요법으로 투여해서는 안된다.(병용 요법시 사용상의 주의사항 5. 약물상호작용항 참고)</li> <li><u>임신 중 또는 출산 후 로피나비르/리토나비르 용량 조절은 필요하지 않으며, 임신부에게 1일 1회 요법은 권장되지 않는다.</u></li> </ul> <p><u>2. 만 2세 이상 소아</u></p> <p><u>체중이 40kg 이상이거나 체표면적(BSA)이 1.4m<sup>2</sup> 를 넘는 소아 환자는 성인과 마찬가지로 400mg/100mg을 1일 2회를 복용한다. 체중이 40kg 미만이거나 BSA가 0.5에서 1.4m<sup>2</sup> 사이로서 알약을 삼킬 수 있는 소아 환자는 아래 제시된 투약 가이드라인을 참고한다. 정제를 처방하기 전에 소아환자가 알약을 통째로 삼킬 수 있는지 반드시 확인해야 한다.</u></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center; margin-top: 10px;"> <p>소아 투약 가이드라인</p> </div>

Body Surface Area (m <sup>2</sup> )	1일 2회 복용시 1회 로피나비르/리토나비르 용량
0.5 이상 0.9 미만	200mg/50mg
0.9 이상 1.4 미만	300mg/75mg
1.4 이상	400mg/100mg

환자의 편의를 위해 권장량에 맞게 “로피나비르200mg/리토나비르50mg 복합 정제”를 단독 투약하거나 “로피나비르100mg/리토나비르25mg 복합 정제”와 함께 투약한다. 이 약은 소아환자에게 1일 1회 요법으로 투여해서는 안된다.

\* BSA는 다음 공식에 따라 계산한다.

$$BSA(m^2) = \sqrt{(\text{신장}(cm) \times \text{체중}(kg)) / 3600}$$

만 2세 미만

안전성 및 유효성 데이터가 부족한 관계로 2세 미만 영유아에게는 로피나비르/리토나비르 복합제를 투여하지 않는다.

병용 약물: 에파비렌즈 혹은 네비라핀

다음은 소아 환자에게 에파비렌즈나 네비라핀과 함께 로피나비르/리토나비르 복합 정제를 사용할 경우 BSA를 바탕으로 한 투약 가이드라인이다.

소아 투약 가이드라인	
Body Surface Area (m <sup>2</sup> )	1일 2회 복용시 1회 로피나비르/리토나비르 용량
0.5 이상 0.8 미만	200/50 mg
0.8 이상 1.2 미만	300/75 mg
1.2 이상 1.4 미만	400/100 mg
1.4 이상	500/125 mg

환자의 편의를 위해 권장량에 맞게 “로피나비르200mg/리토나비르50mg 복합 정제”를 단독 투약하거나 “로피나비르100mg/리토나비르25mg 복합 정제”와 함께 투약한다.

(병용 요법시 사용상의 주의사항 5. 약물상호작용 항 참고)

### 사용상의 주의사항

5. 약물 상호작용

1)~2) 생략

3) 항 HIV 약물

A. 뉴클레오시드역전사효소억제제 (NRTIs)

①~⑤ 생략

B. 비뉴클레오시드역전사효소억제제 (NNRTIs)

① 네비라핀 : 네비라핀과 이 약의 병용투여 중 건강한 성인 피험자에서 로피나비르의 약물동력학의 변화는 없었다. HIV 양성 소아환자에서의 연구결과 네비라핀 병용투여시 로피나비르 농도의 감소가 나타났다. HIV 양성 성인에서 네비라핀의 효과는 소아에서와 유사할 것으로 예측되며 로피나비르의 농도는 감소될 것이다. 이 약은 네비라핀과 병용하여 1일 1회 투여해서는 안 된다.

② 에파비렌즈 :

이 약과 병용투여시 로피나비르의 혈중농도가 감소할 수 있다. 이 약은 에파비렌즈와 병용하여 1일 1회 투여해서는 안 된다. 이 약의 용량을 500/125mg으로 증량하여 1일 2회 투여했을 때, 에파비렌즈 없이 이 약을 400/ 100mg 1일 2회 투여했을 때와 유사한 로피나비르의 혈장 농도를 나타내었다.

이 약의 용량을 600/150mg(3정)으로 증량하여 에파비렌즈와 1일 2회 병용 투여했을 때 이 약 400/100mg(2정)을 에파비렌즈 없이 1일 2회 투여한 경우에 비해 로피나비르의 혈장 농도가 약 35%, 리토나비르의 혈장 농도가 약 56%내지 92% 증가했다.

③ 델라비르딘 : 델라비르딘은 로피나비르의 혈중농도를 증가시킬 가능성을 갖고 있다.

\* 에파비렌즈와 네비라핀은 CYP3A의 활성을 유도하므로 이 약과 병용사용시 다른 단백효소 억제제의 혈중농도를 감소시킬 가능성을 갖고 있다.

C. 단백분해효소 억제제

5. 약물 상호작용

1)~2) 좌동

3) 항 HIV 약물

A. 뉴클레오시드역전사효소억제제 (NRTIs)

①~⑤ 좌동

B. 비뉴클레오시드역전사효소억제제 (NNRTIs)

① 네비라핀 : 네비라핀과 이 약의 병용투여 중 건강한 성인 피험자에서 로피나비르의 약물동력학의 변화는 없었다. HIV 양성 소아환자에서의 연구결과 네비라핀 병용투여시 로피나비르 농도의 감소가 나타났다. HIV 양성 성인에서 네비라핀의 효과는 소아에서와 유사할 것으로 예측되며 로피나비르의 농도는 감소될 것이다. 이 약은 네비라핀과 병용하여 1일 1회 투여해서는 안 된다.

② 에파비렌즈 : 이 약과 병용투여시 로피나비르의 혈중농도가 감소할 수 있다. 이 약은 에파비렌즈와 병용하여 1일 1회 투여해서는 안 된다. 이 약의 용량을 500/125mg으로 증량하여 1일 2회 투여했을 때, 에파비렌즈 없이 이 약을 400/ 100mg 1일 2회 투여했을 때와 유사한 로피나비르의 혈장 농도를 나타내었다.

이 약의 용량을 600/150mg(3정)으로 증량하여 에파비렌즈와 1일 2회 병용 투여했을 때 이 약 400/100mg(2정)을 에파비렌즈 없이 1일 2회 투여한 경우에 비해 로피나비르의 혈장 농도가 약 35%, 리토나비르의 혈장 농도가 약 56%내지 92% 증가했다.

③ 델라비르딘 : 델라비르딘은 로피나비르의 혈중농도를 증가시킬 가능성을 갖고 있다.

④ 릴피비린 : 이 약과 릴피비린의 병용투여는 릴피비린의 혈장농도를 증가시키나 용량조절은 필요하지 않다. 릴피비린의 처방정보를 참고 하도록 한다.

⑤ 에트라비린 : 이 약과 에트라비린의 병용투여는 에트라비린의 혈장농도를 감소시키나 용량조절은 필요하지 않다. 에트라비린의 처방정보를 참고 하도록 한다.

\* 에파비렌즈와 네비라핀은 CYP3A의 활성을 유도하므로 이 약과 병용사용시 다른 단백효소 억제제의 혈중농도를 감소시킬 가능성을 갖고 있다.

C. 단백분해효소 억제제

①~⑥ 좌동

<p>①~⑥ 생략</p> <p>D. HCV-단백분해효소 억제제</p> <p>① 텔라프레비르 : 이 약과 텔라프레비르의 병용투여는 텔라프레비르의 정상상태(steady-state) 노출을 감소시켰으나, 로피나비르의 정상상태 노출에는 영향을 미치지 않았다. 이 약과 텔라프레비르를 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>② 보세프레비르 : 이 약과 보세프레비르의 병용투여는 보세프레비르와 로피나비르의 정상상태 노출을 감소시켰다. 이 약과 보세프레비르를 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>(이하 생략)</p>	<p>D. HCV-단백분해효소 억제제</p> <p>① 텔라프레비르 : 이 약과 텔라프레비르의 병용투여는 텔라프레비르의 정상상태(steady-state) 노출을 감소시켰으나, 로피나비르의 정상상태 노출에는 영향을 미치지 않았다. 이 약과 텔라프레비르를 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>② 보세프레비르 : 이 약과 보세프레비르의 병용투여는 보세프레비르와 로피나비르의 정상상태 노출을 감소시켰다. 이 약과 보세프레비르를 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>③ 시메프레비르 : 이 약과 시메프레비르의 병용투여는 시메프레비르의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약과 시메프레비르를 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>(좌동)</p>
<p>6. 임신부에 대한 투여</p>	<p>6. 임신부에 대한 투여</p> <p><u>1) 사람에 대한 자료</u></p> <p><u>위험성 요약</u></p> <p><u>1989년 1월 설립된 Antiretroviral Pregnancy Registry를 통한 시판 후 조사 연구에서, 임신 초기 3개월 동안 로피나비르/리토나비르에 노출된 1000명 이상의 임부를 포함하여 임신기간 동안 로피나비르/리토나비르에 노출된 총 3000명 이상의 임부에 대하여 위험성이 평가되었다. 로피나비르/리토나비르는 일반 인구에서 관찰된 중대한 선천적 유병률과 비교했을 때 전반적으로 중대한 선천적 기형의 위험성을 증가시키지 않았다.</u></p> <p><u>임상시험</u></p> <p><u>open-label 약동학 시험에서 20주 미만의 HIV 감염 임신부 12명에 대하여 임신 30주까지 복합 항레트로바이러스 치료 초기에 로피나비르/리토나비르 400mg/100mg (200/50mg 두 정) 를 1일 2회 투여하였다.</u></p> <p><u>임신 30주부터 생후 2주까지, 용량을 500/125mg (200/50mg 두 정과 100/25mg 한 정) 으로 증가하였다. 두 건의 TEAEs(지도부딘 및 페니실린 투여환자에 나타나는 빈혈 및 H1N1 인플루엔자)를 제외하고 사망 또는 중대한</u></p>

- 1) 로피나비르와 리토나비르를 2:1의 비율로 복합하여 암수 랫드에 투여시 치료권장 용량에서 나타나는 약물노출 정도와 비슷하거나 약간 적은 랫드에 대한 최고 투여 용량에서 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 로피나비르의 경우 약 0.7배, 리토나비르의 경우 1.8배였다.
- 2) 로피나비르/리토나비르를 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 권장 치료용량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해 수컷 및 암컷에서 로피나비르의 경우 약 0.7배, 리토나비르의 경우 1.8배였다. 랫드에 대한 주산기 및 출생후 시험에서, 발달독성(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 권장 치료용량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해, 로피나비르의 경우 약 0.6배, 리토나비르의 경우 1.0배였다.

~~4) 임신부에 대해 적절하게 대조연구된 시험은 없다. 동물의 생식독성 시험으로 인체의 반응을 항상 예측할 수는 없으므로 이약은 사용상 유의성이 잠재된~~

이상반응은 보고되지 않았다. 모든 피험자들은 조기중단 없이 용량 증가에 내약성을 나타내었다.

다른 open-label 약동학 시험에서, 임신 전부터 임신기간 동안 19명의 임신부에게 복합 항레트로바이러스 치료의 일부로서 로피나비르/리토나비르 400/100mg을 투여하였다. ALT에서 Grade 3 증가의 실험실적 이상결과 2건이 보고되었으며, 임신과 관련된 이상반응으로 자간전증 1건, 조산 6건, 저체중아(2500g 미만) 출생 7건, 사산 2건이 보고되었다. 사망, 중대한 이상반응 또는 부작용발생으로 인한 투여 중단은 보고되지 않았다. 19명 중 17명의 환자가 출산 시 50 copies/mL 미만의 HIV RNA 수치를 나타내었다.

## 2) 동물시험자료

- ① 로피나비르와 리토나비르를 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 로피나비르의 경우 약 0.7배, 리토나비르의 경우 1.8배였다.
- ② 로피나비르/리토나비르를 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 권장 치료용량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해 수컷 및 암컷에서 로피나비르의 경우 약 0.7배, 리토나비르의 경우 1.8배였다. 랫드에 대한 주산기 및 출생후 시험에서, 발달독성(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 권장 치료용량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해, 로피나비르의 경우 약 0.6배, 리토나비르의 경우 1.0배였다.

<p><del>위험성을 명확히 상회한다고 판단될 때만 임신중에 사용해야 한다.</del></p> <p>(이하 생략)</p>	<p>(좌동)</p>
<p>9. 소아에 대한 투여</p> <p>2세 미만 영유아에게는 안전성 및 유효성 데이터가 부족한 관계로 로피나비르/리토나비르 복합 정제를 투여하지 않는다. 2세 이상 소아에서는 처방하기 전에 알약을 통째로 삼킬 수 있는지 반드시 확인해야 <del>하고 로피나비르 100mg/리토나비르 25mg 복합 정제에서 제시된 투약 가이드라인을 참고한다. 소아 환자에 대한 이 약의 1일 1회 투여요법은 평가되지 않았다.</del></p> <p>(이하 생략)</p>	<p>9. 소아에 대한 투여</p> <p>2세 미만 영유아에게는 안전성 및 유효성 데이터가 부족한 관계로 로피나비르/리토나비르 복합 정제를 투여하지 않는다. 2세 이상 소아에서는 처방하기 전에 알약을 통째로 삼킬 수 있는지 반드시 확인해야 한다. <u>이 약은 소아환자에게 1일 1회 요법으로 투여해서는 안된다.</u></p> <p>(좌동)</p>
<p>13. 기타</p> <p>1) ~3) 생략</p>	<p>13. 기타</p> <p>1) ~3) 생략</p> <p><u>임산부 투여</u></p> <p><u>open-label 약동학 시험에서 20주 미만의 HIV 감염 임산부 12명에 대하여 임신 30주까지 복합 항레트로바이러스 치료 초기에 로피나비르/리토나비르 400mg/100mg (200/50mg 두 정) 를 1일 2회 투여하였다.</u></p> <p><u>임신 30주 시점에서부터 생후 2주까지, 용량을 500/125mg (200/50mg 두 정과 100/25mg 한 정) 으로 증가하였다. 임신 중기 동안 (임신 20-24주), 임신 후기 용량 증가 이전(임신 30주), 임신 후기 용량 증가 이후(임신 32주), 출산 후 8주 시점 각각에서 12시간 간격으로 4회 이상 로피나비르의 혈장농도를 측정하였을 때 용량 증가로 인하여 로피나비르의 혈중 농도가 상당히 증가하지 않음을 나타내었다(6. 임산부에 대한 투여 항 참고).</u></p> <p><u>다른 open-label 약동학 시험에서, 임신 전부터 임신기간 동안 19명의 임산부에 복합 항레트로바이러스 치료의 일부로서 로피나비르/리토나비르 400/100mg을 투여하였다. 투여 전 및 임신 중기 및 임신 후기 중간, 출산 시, 출산 후 4-6주 (출산 후 치료를 지속한 경우) 리토나비르의 총 및 unbound 혈중농도의 약동학적 분석을 위하여 혈액샘플을 채취하였다(6. 임산부에 대한 투여 항 참고).</u></p> <p><u>로피나비르/리토나비르 400/100mg(1일 2회) 복용한 HIV-1 감염 임산부의 약동학적 분석 결과는 아래의 표 7에 수록하였다.</u></p>

표 7.

HIV 감염 임산부에서 로피나비르의 Mean(%CV) 정상상태의 약동학적  
파라미터

<u>약동학적 파라미터</u>	<u>임신 중기 n=17*</u>	<u>임신 후기 n=23</u>	<u>출산 후 n=17**</u>
<u>AUC<sub>0-12</sub>µg·hr/ mL</u>	<u>68.7 (20.6)</u>	<u>61.3 (22.7)</u>	<u>94.3 (30.0)</u>
<u>C<sub>max</sub></u>	<u>7.9 (21.1)</u>	<u>7.5 (18.7)</u>	<u>9.8 (24.3)</u>
<u>C<sub>predose</sub> µg/mL</u>	<u>4.7 (25.2)</u>	<u>4.3 (39.0)</u>	<u>6.5 (40.4)</u>

\* C<sub>max</sub>의 경우 n=18

\*\*C<sub>predose</sub>의 경우 n=16