

노비르®정 (리토나비르)

전문의약품 • 희귀의약품

Norvir® (Ritonavir)

분류번호: [06290] 기타의 화학요법제

[성상]

흰색의 장방형 필름코팅정

[원료약품 및 분량]

이 약 1정(787.4mg)중

유효성분(주성분) : 리토나비르(EP).....100.0mg

기타 첨가제 : 코포비돈, 소르비탄라우레이트, 콜로이드성무수실리카, 스테아릴푸마르산나트륨, 인산수소칼슘무수물, 오파드라이 16B18449

[효능효과]

임상학적 또는 면역학적으로 질환의 진행이 확인되어 치료가 필요한 HIV감염환자 치료를 위한 다른 항레트로바이러스 제제(뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 프로테아제 억제제)와의 병용요법

[용법용량]

1회, 600mg(6정)을 1일 2회 경구투여한다. 가능한한 음식과 함께 복용한다.

600mg씩 1일 2회 투여 개시시 오심을 나타내는 환자에는 다음과 같이 낮은 용량으로 투여를 시작하여 점차적으로 증량하면 해소될 수 있다; 1일 300mg씩 1일 2회, 2일간 400mg씩 1일 2회, 1일간 500mg씩 1일 2회 투여한 후에 600mg씩 1일 2회 투여한다.

뉴클레오시드 약물과 병용요법을 할 경우에는 우선 이 약을 2주일 간 이내 단독투여한 후, 이어서 뉴클레오시드 약물과 병용투여하면 위장관내성을 개선시킬 수 있다. 장기간에 걸친 용량의 점차적 증량이 효력에 미치는 영향은 확립 되어 있지 않다.

이 약을 다른 프로테아제 억제제(예. 다루나비르 등)와 병용투여할 경우 이 약의 용량을 감소시킬 필요가 있다.

처방의가 다른 프로테아제 억제제와 이 약 리토나비르를 병용투여할 경우, 해당 프로테아제 억제제의 허가사항 및 임상시험정보를 참고하여야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경 고

1) 이 약은 항히스타민제, 진정 수면제 또는 항부정맥제의 간대사에 영향을 주므로 병용투여시 심각하거나 생명을 위협하는 이상반응이 발생할 수 있다.

2) 알레르기 반응 : 담마진, 피부 발진, 기관지연축, 혈관부종을 포함한 알레르기 반응이 보고되었다. 아나필락시스 및 스티븐스존슨증후군이 드물게 보고되었다.

3) 간 : 정상 상한치의 5배를 초과하는 간의 아미노전이효소 상승, 임상적 간염, 황달이 리토나비르 단독 또는 다른 항바이러스제와 병용투여된 환자에서 발생하였다. 원래 B형 또는 C형 간염이 있는 환자에서 아미노전이효소 상승의 위험이 높을 수 있다. 따라서 기존에 간 질환, 간 효소 이상, 또는 간염이 있는 환자에서 리토나비르의 투여는 주의하여야 한다.

몇몇 치명적인 증례를 포함하여 간기능장애가 시판후 보고되었으며 일반적으로 여러 가지 약물을 동시에 복용하거나/및 진행성 AIDS가 있는 환자에서 발생하였다. 명확한 인과 관계는 확립되지 않았다.

4) 췌장염 : 췌장염은 고중성지방혈증이 발달한 환자를 포함하여 리토나비르 요법을 받고 있는 환자에서 관찰되었다. 몇몇 경우에는 치명적이었다. 진행성 HIV 질환 환자들은 중성지방 상승 및 췌장염에 대한 위험이 증가할 수 있다.

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

5) 당뇨병/고혈당증 : 새로운 당뇨병 발현, 기존 당뇨병의 악화, 고혈당은 프로테아제 억제제(protease inhibitor) 요법을 받고 있는 HIV-감염 환자에서 시판후 감시동안 보고되었다. 몇몇 환자들은 이러한 증례의 치료를 위해 인슐린 또는 경구혈당강하제의 투여 시작 또는 용량 조절을 필요로 하였다. 몇몇 경우에서 당뇨병성 케톤산증이

발생하였다. 프로테아제 억제제 요법을 중단한 이런 환자들 중 몇몇의 경우에서 고혈당증이 지속하였다. 이러한 증례는 임상시험동안 자발적으로 보고되었으므로 추정 빈도는 가능하지 않으며 프로테아제 억제제 요법과 이러한 증례 사이의 인과 관계가 확립되지 않았다. 혈당 모니터링이 고려되어야 한다.

6) 약물 상호작용

항통풍제 : 콜키신을 리토나비르와 같은 강력한 CYP3A 억제제와 병용 투여 시 생명을 위협하고 치명적인 약물 상호작용이 보고되었다(2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 및 6.상호작용 항 참고).

항정신병제제 : 리토나비르와 쿠에티아핀은 병용투여하지 않는다. 리토나비르는 CYP3A를 억제하므로, 쿠에티아핀의 혈중농도가 상승하여 쿠에티아핀 관련 독성을 초래할 수 있다.

코르티코스테로이드 : 리토나비르와 플루티카손 또는 다른 CYP3A에 의해 대사되는 글루코코르티코이드의 병용투여는 그 잠재적 유익성이 쿠싱 증후군 및 부신 억제를 포함한 전신 코르티코스테로이드 영향의 위험성을 상회하지 않는 한 권장되지 않는다.

PDE5 저해제 : 리토나비르와 아바나필의 병용투여는 권장되지 않는다. 리토나비르를 투여중인 환자에게, 발기부전의 치료를 위하여 실데나필, 타다라필, 바데나필을 처방할 때 특별히 주의한다. 리토나비르와의 병용투여는 실질적으로 이러한 약물들의 농도를 상승시켜 저혈압, 발기 지속과 같은 이상반응이 증가할 수 있다. 폐동맥 고혈압 환자들에게 이 약과 실데나필의 병용 투여는 금기이다.

생약제제 : 세인트 존스 워트(Hypericum perforatum)를 함유하는 제제와의 병용투여시 리토나비르의 혈장 농도가 감소할 수 있으므로 리토나비르를 투여중인 환자는 이 약과 병용투여해서는 안된다. 이는 치료 효과 소실 및 내성 발생을 초래할 수 있다.

HMG-CoA 환원효소 저해제 : HMG-CoA 환원효소 저해제인 심바스타틴 및 로바스타틴은 대사시 CYP3A에 매우 의존적이므로 이 약물들과 리토나비르와의 병용투여는 횡문근용해를 포함한 근육병증의 위험을 높일 수 있으므로 금기이다. CYP3A4에 의한 대사 영향이 조금 덜 한 아토르바스타틴과 리토나비르를 병용투여시 주의하여야 하며 용량 감소를 고려하여야 한다. 로수바스타틴의 배설은 CYP3A에 의존적이지 않지만, 리토나비르와 병용투여시 로수바스타틴의 상승이 보고되었다. HMG-CoA 환원효소 저해제 투여가 필요하다면 프라바스타틴 또는 플루바스타틴이 권장된다.

알파1-아드레날린수용체 길항제 : 케토코나졸, 기타 CYP3A4 억제제, 알푸조신과의

약물 상호작용 결과에 근거하여, 리토나비르(600mg 1일 2회)와 병용투여시 알푸조신 농도가 유의하게 증가할 수 있다. 따라서 알푸조신과 리토나비르는 병용투여되어서는 안된다.

항미코박테리아약 : 사퀴나비르/리토나비르와 리팜피신을 병용투여시 간의 아미노전이효소 증가에서 나타나듯이 중증의 간독성 위험으로 인하여 세 약물을 동시에 투여해서는 안된다.

베다퀼린과 강한 CYP3A4 억제제의 병용투여 시 베다퀼린의 전신 노출이 증가될 수 있으며, 이것은 잠재적으로 베다퀼린 관련 이상약물반응의 위험을 증가시킬 수 있다(6. 상호작용 항 참고). 베다퀼린은 병용투여의 유익성이 위험성을 상회할 때에만 신중하게 리토나비르와 사용되어야 한다. 아울러 자주 심전도(ECG) 모니터링 및 트랜스아미나제 모니터링이 권장된다.

델라마니드와 강한 CYP3A4 억제제(리토나비르)의 병용투여 시 델라마니드 대사체의 노출이 증가할 수 있으며, 이는 QTc 연장과 관련된다. 그러므로 델라마니드는 병용투여의 유익성이 위험성을 상회할 때에만 신중하게 리토나비르와 사용되어야 하며, 델라마니드와 리토나비르의 병용투여가 필요하다고 고려될 시에는 델라마니드 치료 전 기간에 걸쳐 자주 심전도(ECG) 모니터링할 것이 권장된다(6. 상호작용 항 참고).

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

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약에 함유되어 있는 성분에 과민증 환자
- 2) in vitro 시험에서 이 약은 시토크롬 P450에 의한 대사를 억제하는 것으로 나타났다. 주로 문헌조사에 의하면 이 약은 시토크롬 P450에 의해 대사되는 약물의 혈중농도를 현저히 상승시키는 것으로 나타났다. 이 약과 병용투여가 금기인 약물을 표 1에 나열하였다.

표 1. 이 약과 병용투여 금기인 약물들

약물분류	이 약과 금기인 약물	임상적 의견
------	-------------	--------

알파1-아드레날린수용체 길항제	알푸조신염산염	저혈압의 가능성
항협심증제	라놀라진	중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응의 가능성
항부정맥약	아미오다론, 베프리달, 드로네다론, 플레카이니드, 프로파페논, 퀴니딘, 엔카이니드	심부정맥의 가능성
항생제	푸시드산	간염 또는 골수억제와 같은 푸시드산과 관련된 유해사례 증가의 가능성
항암제	베네토클락스	베네토클락스의 혈장 농도를 증가시켜 치료 시작 시와 용량 증량 기간 동안 종양 용해 증후군의 위험성이 증가할 수 있다.
항진균제	보리코나졸	보리코나졸의 혈장농도를 감소시켜 항진균 효과를 상실시킬 수 있다.
항통풍제	콜키신	신장애 및/또는 간장애 환자들에서 중대한 및/또는 생명을 위협하는 이상반응의 가능성
항히스타민제	아스테미졸, 테르페나딘	아스테미졸과 테르페나딘의 혈장 농도를 상승시켜, 이 약으로 인한 심각한 부정맥의 위험성을 증가시킨다.
항정신병약	블로난세린	블로난세린과 관련된 것으로 알려진 신경학적 또는 기타 독성의 빈도 및 강도가 증가할 수 있다.
맥각알칼로이드	피모짓 디히드로에르고타민,	심장 부정맥의 가능성 혈관 경련 및 조직 허혈 로 나타나는

	에르고노빈, 에르고타민, 메틸에르고노빈	급성 맥각 독성의 시판 후 보고가 이 약과 디히드로에르고타민, 에르고노빈, 에르고타민, 메틸에르고노빈의 병용 투여와 연관되어 보고되었다.
생약제제	세인트 존스 워트(Hypericum perforatum)	이 약과의 병용투여는 리토나비르 수치의 감소 및 바이러스 반응의 상실 및 리토나비르 또는 단백분해효소억제제 약물계열에 대한 저항성을 야기할 수 있다.
HMG-CoA 환원효소 저해제	로바스타틴, 심바스타틴	횡문근 용해를 포함한 근육 병증의 가능성
지속성 베타- 아드레날린수용체 길항제	살메테롤	살메테롤과 연관된 심혈관계 이상반응의 위험성이 증가할 수 있다.
PDE5 저해제	폐동맥 고혈압의 치료에 사용되는 경우 실데나필	실데나필과 관련된 이상반응(저혈압 및 실신 등)의 가능성 증가
진정/수면제	미다졸람, 트리아졸람, 알프라졸람, 클로라제핀산, 디아제팜, 에스타졸람, 플루라제팜, 졸피뎀	진정작용의 연장 또는 증가, 호흡저하

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약은 주로 간에서 대사되므로 간장해가 있는 환자에 투여시에는 주의를 기울여야 한다.
- 2) 혈우병환자 : 프로테아제 억제제를 투여한 A형 및 B형 혈우병환자에서 일시적인 피부혈종 및 혈관절증을 포함한 출혈증가가 보고되었다. 몇몇의 환자에게는 제8혈액응고인자(factor VIII)를 추가로 투여하였다. 보고된 증례 중 절반 이상이 프로테아제 억제제 투여를 계속하거나 재개되었다. 이 약과의 상호관계는 가정되어 있으나, 작용기전은 확립되지 않았다.
- 3) 지방 재분포 : 중심부 비만, 후경부(dorsocervical) 지방 비대(buffalo hump), 말초성 소모, 안면 소모, 흉부 비대, 쿠싱양 외모를 포함한 체지방의 재분포/축적이

항레트로바이러스 요법을 받는 환자에서 관찰되었다. 현재 이러한 증상의 작용기전 및 장기간 동안의 결과는 알려져 있지 않으며 인과 관계도 확립되어 있지 않다.

4) 지질 장애 : 리토나비르 단독 요법 또는 사퀴나비르와의 병용요법은 전체 중성지방 및 콜레스테롤 농도를 실질적으로 증가시킬 수 있었다. 리토나비르 요법을 시작하기 전 및 치료동안 주기적으로 중성지방 및 콜레스테롤 시험을 실시하여야 한다. 지질 장애는 임상적으로 적절하게 관리한다.

5) 면역 재구성 증후군 : 이 약을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에서 면역 재구성 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, 다발성근염, 길랑바레증후군 등)이 보고되었다. 그러나, 발병 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있다.

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

4. 이상반응

성인

이 약을 단독으로, 또는 다른 항바이러스제와 병용하여 투여한 환자에서 가장 자주 보고된 이상반응은 위장관(설사, 구역, 구토, 복통(상복부 및 하복부) 포함), 신경계 장애(감각이상 및 구강 감각이상 포함) 및 피로/무력증이였다.

이 약에 대해 다음과 같은 중등도 내지 중증의 이상반응(이 약 투여와 관련 가능성이 있거나 혹은 미지의 관련성을 갖는)이 보고되었다. 각 빈도 군 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 나타내었다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $<1/10$), 흔하지않게($\geq 1/1000$, $<1/100$), 드물게($\geq 1/10000$, $<1/1000$), 알려지지 않음(이용가능한 데이터로부터 추정할 수 없음).

빈도가 “알려지지 않음”으로 언급된 사례는 시판후 조사를 통해 확인되었다.

표 2. 임상시험 및 시판후 조사에서 나타난 성인 환자에서의 이상반응		
발현부위	빈도	이상반응
혈관 및 림프계	흔하게	감소된 WBC, 감소된 헤모글로빈, 감소된 호중구, 증가된 호산구, 저혈소판증
	흔하지않게	증가된 호중구
면역계	흔하게	두드러기 및 안면부종을 포함한 과민증
	드물게	아나필락시스
대사 및 영양계	흔하게	고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 통풍, 후천지방이상증, 부종 및 말초부종, 탈수(통상 위장관 증상과 관련됨)
	흔하지않게	당뇨
	드물게	고혈당증
신경계	매우 흔하게	미각이상, 구강 및 말초 감각이상, 두통, 현기증, 말초신경병증
눈	흔하게	불면증, 불안, 착란, 주의력 장애, 실신, 발작
	흔하게	흐린 시야
심장	흔하지않게	심근경색
혈관	흔하게	고혈압, 기립성 저혈압을 포함한 저혈압, 말초한랭
호흡기, 흉부 및 종격	매우 흔하게	인두염, 입인두 통증, 기침
위장관	매우 흔하게	복통(상복부 및 하복부), 구역, 설사(전해질 불균형을 동반한 중증 설사 포함), 구토, 소화불량
	흔하게	식욕부진, 고창, 구강궤양, 위장관 출혈, 위식도역류병, 체장염
간담도	흔하게	간염(AST, ALT, GGT 증가 포함), 혈중 빌리루빈 증가(황달 포함)
피부 및 피하조직	매우 흔하게	가려움증, 발진(홍반성 및 반점구진성 발진 포함)
	흔하게	여드름
	드물게	스티븐스 존슨 증후군, 독성표피괴사용해
근골격 및 결합조직	매우 흔하게	관절통 및 등통증
	흔하게	근염, 횡문근융해증, 근육통, 근육병증/크레아틴 포스포키나아제 증가
신장 및	흔하게	배뇨 증가, 신 장애(예, 소변감소증, 증가된 크레아티닌)

비뇨기계	흔하지않게	급성 신부전
생식기계 및 유방	흔하게	월경과다
전신 및 투여부위	매우 흔하게 흔하게	무력증을 포함한 피로, 홍조, 열감 발열, 체중감소
실험실 검사	흔하게 흔하지않게	아밀라아제 감소, 티록신 감소 (free and total thyroxin) 글루코오스 증가, 마그네슘 증가, 알칼리성 인산분해효소 증가

시판후 경험

- 1) 신경계 장애 : 발작에 대한 시판후 보고가 있었다. 인과관계는 확립되지 않았다.
- 2) 대사 및 영양 장애 : 일반적으로 위장관 증상과 관련 있으며 때때로 저혈압, 실신, 또는 신부전을 초래하는 탈수증이 보고되었다. 또한 실신, 기립저혈압 및 신부전은 탈수증이 발생하지 않고 보고되었다.
- 3) 심장애 : 심근경색이 보고되었다.
- 4) 생식기계 및 유방장애 : 월경과다가 보고되었다.
- 5) 피부 및 피하조직장애 : 독성표피괴사용해(TEN: Toxic Epidermal Necrolysis)
- 6) 신장 및 요로 장애 : 신결석증

5. 일반적 주의

이 약이 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 없다. 어지러움은 운전 및 기계 조작시 고려해야 할 알려진 바람직하지 않은 효과이다.

6. 상호작용

CYP3A 활성을 증가시키는 약물들(예: 페노바르비탈, 카르바마제핀, 덱사메타손, 페니토인, 리팜피신, 리파부틴)은 리토나비르의 클리어런스(clearance)를 증가시켜 혈장 중 농도를 감소시킬 수 있다.

리토나비르는 대사가 심한 약물의 혈장중 농도를 크게 증가시킬 수 있다. 리토나비르는 여러종류의 시토크롬 P450 아이소형(isoforms)에 대하여 고친화성을 가지며, 친화정도는 다음 순과 같다: CYP3A4 > CYP2D6 > CYP2C9 > CYP2C19 ≫ CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1.

리토나비르가 글루쿠론산전이효소의 활성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 직접적으로 글루쿠론화되는 약물의 경우는 리토나비르를 투여하는 동안 치료효과가 소실될 수 있으므로 용량을 조절할 필요가 있다. 리토나비르와 약물간의 상호작용을 확인하기 위하여 HIV

감염환자에 처방된 200종이상의 약물에 대하여 체계적인 조사를 수행하였다. 그 결과는 표3에 요약한 바와 같다. 이러한 약물들과 병용투여시에는 치료효과 및 이상반응 모니터링을 증가시켜야 한다. CYP3A에 의해 주로 대사되는 약물들은 감량이 필요할 수 있다.

리토나비르를 디소피라미드, 맥실레틴, 네파조돈, 또는 플루옥세틴과 병용투여하였을 때 심장 및 신경계 반응이 보고되었으므로 약물 상호작용 가능성을 배제하여서는 안된다. 리토나비르와의 병용투여가 일반적으로 처방되는 여러 약물의 약동력학에 미치는 영향은 다음과 같다.

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

암프레나비르 : 문헌상의 보고서에 따르면 HIV-프로테아제 억제제인 암프레나비르의 농도는 리토나비르와 병용투여시 증가함이 나타나 있다.

베다퀼린: 건강한 시험대상자를 대상으로 베다퀼린 400mg(단회)과 로피나비르/리토나비르 400/100mg(1일 2회)을 24일간 투여한 약물 상호작용 시험에서, 베다퀼린의 노출(AUC)이 22%까지 증가했다. 베다퀼린은 병용투여의 유익성이 위험성을 상회할 때에만 신중하게 리토나비르와 사용되어야 한다(1. 경고 6) 약물상호작용 항 참고).

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

리오시구앗 : 리토나비르의 CYP3A 및 P-gp 저해로 인해 리오시구앗의 혈청 농도가 증가할 수 있다. 이 약과 리오시구앗과의 병용투여는 권장되지 않는다. 처방정보는 리오시구앗의 허가사항을 참고한다.

부프로피온 : 부프로피온은 주로 CYP2B6를 통하여 대사된다. 리토나비르의 반복 투여와 함께 부프로피온을 병용하면, 부프로피온의 수치가 감소될 것으로 예상된다.

부스피론 : 부스피론은 주로 CYP3A4로 대사된다. 리토나비르와 같은 CYP3A4를 효과적으로 억제하는 약물과 부스피론을 동시 투여할 경우 실질적으로 부스피론 농도를 상승시킬 것으로 예상된다. 리토나비르와 병용 투여시 저용량의 부스피론 또는 부스피론의 용량 감소가 권장된다.

클래리트로마이신 : 리토나비르 200mg을 매 8시간마다, 클래리트로마이신 500mg을 매 12시간마다 병용투여하였을 때 클래리트로마이신의 대사가 현저히 억제되었다. 리토나비르와 동시투여시 클래리트로마이신의 C_{max}는 31%, C_{min}은 182% 증가되었으며, AUC평균증가정도는 77%이었다. 14- [R] -히드록시클래리트로마이신 생성이 완전히 억제되었다. 클래리트로마이신은 치료영역(therapeutic window)이 넓어 신기능이 정상인 환자에게는 감량할 필요가 없다. 그러나 신기능장애가 있는 환자의 경우에는 용량조절이 필요하다. CL_{cr}가 30-60mL/min인 경우 클래리트로마이신의 용량은 50%까지 감소시켜야 한다. CL_{cr}이 30 mL/min 미만인 경우에는 클래리트로마이신의 용량을 75%까지 감소시켜야 한다.

클래리트로마이신 용량 1g/일 이상으로는 리토나비르와 병용투여하지 말 것.

콜키신 : 이 약과 콜키신의 병용투여시 콜키신의 농도가 증가할 것으로 예상된다. 콜키신에 대해 다음의 용량 조절이 권장된다. 리토나비르 치료환자에서 통풍-발현(gout-flares)을 치료하기 위한 콜키신의 권장 용량은 0.6mg과 1시간 후 0.3mg이다. 치료 과정은 3일보다 더 빠르게 반복하지 않는다. 리토나비르로 치료하는 환자에서 통풍-발현(gout-flares)을 예방하기 위한 콜키신의 권장 용량은 0.3mg을 1일 1회 또는 2일에 한 번 투여이다. 신장애 및/또는 간장애 환자에게 이 약과 콜키신의 병용 투여는 금기이다(1. 경고 및 2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 참고).

델라마니드 : 리토나비르 단독투여와의 상호작용은 연구되지 않았다. 14일간 델라마니드 100mg(1일 2회)와 로피나비르/리토나비르 400/100mg(1일 2회)을 투여 받은 건강한 자원자에서, 델라마니드와 델라마니드 대사체인 DM-6705가 약간 증가하였다. DM-6705와 연관된 QTc 연장 위험 때문에, 델라마니드와 리토나비르의 병용투여가 필요하다고 고려될 시에는 델라마니드 치료 전 기간에 걸쳐 자주 심전도 모니터링할 것이 권장된다(1. 경고 6) 약물상호작용 항 참고).

델라비르딘 : 델라비르딘은 CYP3A4를 매개로 한 대사 억제제이다. 발표된 시험에서 델라비르딘 400mg 1일 3회의 임상적 용량을 1일 2회 리토나비르 600mg와 병용투여시(n=12 HIV 감염 환자) 정상 상태의 리토나비르 C_{max}와 AUC가 약 50%, C_{min}이

약 75%까지 증가한다고 보고되었다.

데시프라민 : 리토나비르 500mg (매12시간)과 데시프라민 100mg(1일 1회) 병용 투여시 데시프라민의 AUC는 145%증가하였다. 그러므로 병용투여시 용량조절을 고려하여야 한다.

디다노신 : 리토나비르 600mg(매 12시간)과 디다노신 200mg을 병용투여시 디다노신의 정상상태(steady-state) Cmax와 AUC가 각각 16%, 13% 증가되었다. 반면, 리토나비르의 약물동태에는 영향이 거의 없었다. 리토나비르와 병용요법시 디다노신의 용량을 반드시 조절할 필요는 없다. 그러나 두 약물의 용량은 처방 부적합을 피하기 위해 2.5시간까지 분리되어야 한다.

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

에파비렌즈 : 500mg 리토나비르 1일 2회 및 에파비렌즈 600mg 1일 1회를 투여 받은 건강한 자원자에서 에파비렌즈의 정상상태의 AUC는 21%까지 상승하였고 리토나비르 AUC가 17% 연관되어 상승함을 관찰하였다.

펜타닐 : 이 약은 CYP3A4를 억제하므로 펜타닐의 혈장농도가 증가할 것으로 예상된다. 이 약과 펜타닐을 동시에 투여시 치료효과와 유해작용을 주의깊게 모니터링할 것이 권장된다.

글레카프레비르/피브렌타스비르: 이 약과 병용투여 시 글레카프레비르의 노출 증가와 관련된 ALT 상승 위험이 높아지므로 권장되지 않는다.

코르티코스테로이드 : 이 약과 플루티카손프로피오네이트 흡입제 또는 점비제를 투여받은 환자에서 쿠싱 증후군 및 부신 억제를 포함한 전신 코르티코스테로이드 효과가 보고되었다. 부데소니드, 트리암시놀론 등 CYP3A에 의해 대사되는 다른 코르티코스테로이드에서도 유사한 영향이 나타날 수 있다.

따라서, 항레트로바이러스 치료제 또는 약동학적 증강제로서의 이 약과 CYP3A에 의해 대사되는 코르티코스테로이드와의 병용 투여는 그 잠재적 유익성이 전신 코르티코스테로이드 효과의 위험성을 상회하지 않는 한 권장되지 않는다 (1. 경고 6) 약물상호작용 항 참조).

국소 및 전신 코르티코스테로이드 효과를 면밀히 모니터링하면서 코르티코스테로이드의

용량을 감량하거나, CYP3A 대사에 덜 의존적인 코르티코스테로이드(예, 베클로메타손)로의 전환을 고려하여야 한다. 코르티코스테로이드를 중단하는 경우에는 장기간에 걸쳐 점진적인 감량이 이루어져야 한다.

푸시드산 : 푸시드산과 리토나비르를 포함한 프로테아제 억제제의 병용투여시 혈장에서의 푸시드산수화물 및 프로테아제 억제제 농도가 증가할 것으로 예상된다(참고 : 2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것).

세인트 존스 워트(Hypericum perforatum) : 리토나비르를 투여받고 있는 환자는 세인트 존스 워트(Hypericum perforatum)를 함유하고 있는 제제와 병용투여시 리토나비르의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으므로 병용투여해서는 안된다. 이 효과는 CYP3A4의 유도에 인한 것이며 치료 효과가 소실될 수 있고 내성이 생길 수 있다.

인디나비르 : 리토나비르는 인디나비르의 CYP3A-매개 대사를 억제한다. 건강한 피험자에서 인디나비르 400mg-600mg 1일 1회 투여와 함께 리토나비르 200mg-400mg 1일 2회 투여는 인디나비르 400mg-600mg 단회 투여에 비하여 인디나비르 AUC 185%-475%, Cmax를 21%-110%, Cmin을 11배-33배까지 상승시켰다. 식사와 함께 400mg 리토나비르 및 400mg 인디나비르 1일 2회를 병용투여시 공복시의 인디나비르 800mg 1일 3회 투여 결과와 비교시 유사한 인디나비르 AUC, 4배 증가한 Cmin, 50-60% 감소한 Cmax가 나타났다. 리토나비르와 인디나비르의 병용투여시 인디나비르 혈청 농도가 상승한다. 환자에서의 병용투여 사용에 대한 안전성 또는 유효성 자료는 제한적이다. 인디나비르 800mg 이상 1일 2회 및 리토나비르와의 병용투여시 신석증의 위험이 증가할 수 있다. 적절한 수분 공급과 환자의 모니터링이 필요하다.

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

마라비록 : 리토나비르와 마라비록의 병용투여는 마라비록의 혈장 농도를 증가시킬 것이다. 리토나비르와 병용 시 마라비록의 용량을 감소시켜야한다. 추가적 정보는 마라비록의 허가사항을 참고한다.

메타돈 : 메타돈과 리토나비르의 병용투여시 메타돈 농도 감소가 예상되므로 메타돈의 용량 증가를 고려한다.

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

경구용 피임제 또는 피임 패치제 : 경구용 피임제의 한 성분인 에티닐에스트라디올은 리토나비르 500mg(매12시간)과 병용투여시 평균 C_{max} 와 평균 AUC가 각각 32%, 40%감소되었다. 그러므로 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구용 피임제 또는 피임 패치제의 경우는 용량을 증가시키거나 혹은 다른 피임방법이 고려되어야 한다.

쿠에티아핀 : 리토나비르는 CYP3A를 억제하므로, 리토나비르와 쿠에티아핀을 병용투여 시 쿠에티아핀의 혈중농도가 증가할 수 있다. (1. 경고 6) 약물상호작용 항 참고)

랄테그라빌 : 약동학 시험에서 리토나비르 100mg BID와 랄테그라빌 400mg 단회투여의 병용요법은 랄테그라빌 C_{12h} , $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} 를 각각 1%, 16% 및 24% 경미하게 감소시켰다.

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

리바록사반 : 리토나비르와 리바록사반의 병용투여는 리바록사반의 노출을 증가시켜 출혈 증가의 위험을 일으킬 수도 있다.

사퀴나비르 : 리토나비르는 사퀴나비르의 대사를 강하게 억제하여 사퀴나비르의 혈장농도를 증가시킨다. HIV-감염 환자에서 사퀴나비르 경질캡셀제(400 또는 600mg b.i.d.) 및 리토나비르(400 또는 600mg b.i.d.)의 약 4주 동안의 병용요법후 사퀴나비르 AUC는 사퀴나비르 600mg t.i.d. 단독요법 환자의 것보다 최소한 17배 컸다. 24주까지의 병용요법에서 리토나비르 또는 사퀴나비르의 400mg b.i.d.이상의 용량은 이상반응의 증가와

관련 있었다. Invirase[®](사쿠나비르메실산염 경질캡셀제)(400mg b.i.d.)와 리토나비르(400mg b.i.d.)의 병용투여시의 혈장 노출은 Fortovase[®](사쿠나비르메실산염 연질캡셀제)(400mg b.i.d.)와 리토나비르(400mg b.i.d.)의 병용투여시에서와 유사하다. 사쿠나비르, 리토나비르, 리팜피신과의 병용투여시의 심각한 간독성 위험으로 인하여(아미노전이효소의 상승) 사쿠나비르와 리토나비르는 리팜피신과 병용투여해서는 안된다.

시메프레비르 : 약동학 시험에서 리토나비르 100mg 1일 2회 투여와 시메프레비르 200mg을 동시투여 시 시메프레비르 농도가 증가하였다. 리토나비르와 시메프레비르의 병용투여는 권장되지 않는다.

아바나필 : 약동학 시험에서 리토나비르 600mg q.12h.와 아바나필 50mg의 동시투여 시 아바나필의 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 약 13배 및 2.4배 증가되는 것으로 나타났다. 리토나비르와 아바나필의 병용투여는 권장되지 않는다.

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

폐동맥 고혈압 환자들에게 이 약과 실데나필을 병용투여 하는 것은 금기이다.

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

폐동맥 고혈압 환자들에게 이 약과 타다라필을 동시투여시 처방정보는 타다라필의 허가사항을 참고한다.

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

설파메톡사졸/트리메토프림 : 리토나비르 500mg(매12시간)을 설파메톡사졸/트리메토프림과 병용 투여시 설파메톡사졸의 AUC는 20% 감소하였으며, 트리메토프림의 AUC는 20%증가되었다. 리토나비르와 병용투여시 설파메톡사졸/트리메토프림의 용량을 반드시 조절할 필요는 없다.

테오필린 : 리토나비르 500mg(매 12시간)과 테오필린을 병용투여시 테오필린의 평균 AUC는

43%까지 감소되었다. 그러므로 테오필린의 용량증가가 필요하다.

트라조돈 : 리토나비르와 트라조돈의 병용투여시 트라조돈 농도가 상승할 수 있다. 오심, 어지러움, 저혈압 및 실신 등의 이상반응이 관찰되었다. 리토나비르와 같은 CYP3A4 억제제와 병용투여시 주의하여야 하며 저용량의 트라조돈이 고려되어야 한다.

항암제(아베마시클립, 다사티닙, 이브루티닙, nil로티닙, 베네토클락스, 빈크리스틴, 빈블라스틴) : 리토나비르와 병용 시 혈청 농도가 상승하여 이상반응의 발생 위험성이 증가할 수 있다. 이 약의 강력한 CYP3A4의 억제에 의하여 아베마시클립의 혈장 농도가 증가할 수 있으므로, 아베마시클립과 이 약과의 병용투여는 피해야 한다(아베마시클립 허가사항 참고). 강력한 CYP3A 억제제인 이 약과 이브루티닙 병용 시 이브루티닙의 노출이 증가할 수 있어 종양 용해 증후군의 위험성을 포함한 독성의 위험성이 증가할 수 있으므로 이 약과 이브루티닙과의 병용투여는 피해야 한다. 이 약의 강력한 CYP3A 억제는 베네토클락스의 혈장 농도를 증가시켜 치료 시작 시와 용량 증량 기간 동안 종양 용해 증후군의 위험성이 증가할 수 있으므로 병용투여해서는 안된다(베네토클락스 허가사항 참고).

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

와파린 : 약동학 시험에서 다용량 리토나비르(400mg BID)는 와파린 거울상이성질체의 단회 용량에 대한 약동학에 서로 다르게 영향을 주었다. S-와파린 AUC는 리토나비르에 의해 통계학적으로 유의하지 않았으나 일정하지 않게 영향을 받았다. S-와파린보다 효능이 작은 R-와파린 AUC는 리토나비르와 병용투여시 평균 33%까지 감소하였다. 와파린의 항응고 효과에 대한 리토나비르의 병용투여 영향은 약동학 결과에 근거하여 예측하기 어렵다. 리토나비르와 와파린의 동시투여동안 INR의 초기에 잦은 모니터링이 요구된다.

지도부딘 : 리토나비르 300mg (매6시간)을 지도부딘(AZT) 200mg (매8시간)과 병용투여시 지도부딘의 Cmax와 AUC가 각각 27%, 25% 감소되었다. 반면, 리토나비르의 약물동태에는 거의 영향이 없었다. 리토나비르와 병용요법시 AZT의 용량을 반드시 조절할 필요는 없다.

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

표 3. 리토나비르와 병용투여시 여러 약물의 AUC와 Cmax에 미치는 영향

약 물 명	리토나비르 용량	n	AUC %	Cmax %
-------	----------	---	-------	--------

클래리트로마이신, 500mg, 매12시간마다 4일간 투여	200mg 매8시간마다 4일간 투여	22	(95 CI) ↑ 12% (2, 23%)	(95 CI) ↑ 15% (2, 28%)
디다노신, 200mg, 매12시간마다 4일간 투여	600mg, 매12시간마다 4일간 투여	12	↔	↔
플루코나졸, 1일째 400mg, 1일 1,200mg씩 4일간 투여	200mg, 매6시간마다 4일간 투여	8	↑ 12% (5, 20%)	↑ 15% (7, 22%)
플루옥세틴, 30mg, 매12시간 마다 8일간 투여	600mg, 단회투여	16	↑ 19% (7, 34%)	↔
리팜피신, 1일 600mg 혹은 300mg, 10일간 투여 ¹	500mg, 매12시간마다 20일간 투여	7, 9*	↓ 35% (7, 55%)	↓ 25% (-5, 46%)
지도부딘, 200mg, 매8시간마다 4일간 투여	300mg, 매6시간마다 4일간 투여	10	↔	↔

¹예비결과 ↑증가 ↓감소 ↔ 변화없음

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

표 4. 리토나비르와 병용 투여시 여러 약물에 미치는 영향

약 물 분 류	약물상호작용 범주에 따른 대표적 약물				
	AUC ² 증가(고 ¹) (CYP3A)	AUC ² 증가(중 ¹) (CYP2D6)	AUC ² 증가 혹은 감소(중 ¹) (CYP2C9/19)	AUC ² 증가 가능성 있음 (CYP 미상)	AUC ² 감소 가능성 있음. (글루쿠론화)
마약성진통제	알펜타닐 펜타닐	히드로코돈 옥시코돈 프로폭시펜 트라마돌		레바메타딜 (LAAM)	코데인 히드로모르폰 메피리딘 메타돈 모르핀
비스테로이드 성			디클로페낙 플루르비프로	나부메톤 설린닥	케토프로펜 케톨락

진통제			펜 이부프로펜 인도메타신 피록시캄		나프록센
부정맥치료제	리도카인	디소피라미드 멕실레틴		토카이니드 디곡신	
항천식제 마크롤라이드 항생제 항응고제 항전간제 삼환계 항우울제	에리트로마이신 카르바마제핀	클래리트로마 이신 R-와파린 클로나제팜 에토숙시미드 아미트리프틸 린 클로미프라민 데시프라민 이미프라민 마프로틸린 노르트립틸린 트림이프라민	S-와파린 페니토인	페노바르비탈 독세핀	테오필린 디발프로엑스 라모트리진
기타 항우울제 지사제 진통제 항진균제 항히스타민제	네파조돈 설트랄린 이트라코나졸 케토코나졸 미코나졸 로라타딘	플루옥세틴 파록세틴 트라조돈 벤라팍신 드로나비놀 온단세트론		플루복사민 프로클로르페 라진 프로메타진	부프로피온 디페녹실레이트 로페라미드 메토클로프라미 드

항고혈압제	보센탄수화물		로사르탄	독사조신 프라조신 테라조신	
항결핵제	리파부틴			에티온아미드	
항기생충약	퀴닌		프로구아닐	알벤다졸 클로로퀸 메트로니다졸 프리마퀸 피리메타민 트리메트렉세 이트	아토바쿠온
항궤양제			란소프라졸 오메프라졸		
베타차단제		메토프롤롤 펜부톨롤 핀돌롤 티몰롤	프로프라놀롤	베타솔롤	
칼슘 채널 차단제	암로디핀 딜티아젬 펠로디핀 이스라디핀 니카르디핀 니페디핀 니모디핀 니솔디핀 니트렌디핀 베라파밀				
항암제	아베마시클립 타목시펜 다사티닙 닐로티닙	에토포시드 파클리탁셀 빈블라스틴 빈크리스틴	시클로포스파 미드 이포스파미드	다우노루비신 독소루비신	
맥각알카로이 드제 및 유도체	브로모크립틴			메티세르기드	

<p>혈류개선제</p> <p>HIV- 프로테아제 억제제</p>	<p>아타자나비르 다루나비르 (포스)암프레나 비르 인디나비르 사퀴나비르 티프라나비르</p>	<p>마라비록</p>		<p>펜톡시필린 네비라핀</p>	
<p>혈당저하제</p>			<p>글리메피리드 글리피지드 글리벤클라미 드 톨부타미드</p>		
<p>고지혈증 치료제</p> <p>면역억제제</p> <p>신경이완제</p>	<p>플루바스타틴 아토르바스타틴 로바스타틴 심바스타틴</p> <p>시클로스포린 에베로리무스 타크로리무스 시롤리무스 (라파마이신)</p>	<p>프라바스타틴 로수바스타틴</p> <p>클로르프로마 진 할로페리돌 페르페나진 리스페리돈 티오리다진</p>		<p>젬피브로질</p>	<p>클로피브레이트</p> <p>클로자핀</p>
<p>PDE5 저해제</p> <p>신경안정제</p>	<p>아바나필 실데나필(발기 부전 치료시) 타다라필 바데나필 부스피론</p>	<p>클로라제핀산</p>			<p>로라제팜</p>

/최면제		디아제팜 에스타졸람 플루라제팜 졸피뎀			옥사제팜 프로포폴 테마제팜
스테로이드	덱사메타손 플루티카손	프레드니손			에티닐에스트라 디올
흥분제		덱스펜플루라 민 메스암페타민		메틸페니데이 트	

¹고 = > 3배, 중 = 1.5-3배

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

7. 임부에 대한 투여 및 생식독성

많은 수(6,100명의 출생아)의 임부가 임신 기간 동안 이 약에 노출되었다. 이 중, 2,800명의 출생아가 제 1 삼분기에 노출되었다. 이 자료에서 이 약은 주로 병용 요법으로 사용되어, 치료적 용량이 아닌 다른 단백질해효소 억제제 (Protease Inhibitor)에 대한 약동학적 증강제로서 저용량으로 사용되었다. 이 약은 외부 대조군에서 관찰된 비율과 비교할 때, 선천성 이상 비율이 증가하지 않았다.

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

랫트 및 토끼를 이용한 동물실험에서 이 약 투여와 관련된 기형은 관찰되지 않았다. 랫트에서 모체에 75mg/kg/일 (평균 AUC 45µg·hr/mL) 투여시 발생학적인 독성(조기 흡수[resorptions], 태아의 체중감소, 골화지연, 발생변이)이 관찰되었다. 또한 랫트에 35mg/kg/일 (34µg·hr/mL) 투여시 잠복고환증(cryptorchidism)의 발생율이 약간 증가되었다. 토끼에서는 110 mg/kg/일의 용량에서 발생학적인 독성(흡수, 동복자(同腹仔) 크기 감소, 태아의 체중감소)이 관찰되었다.

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

8. 수유부에 대한 투여

제한적인 자료에서 이 약이 모유 중에 존재함이 보고되었다.

이 약이 모유를 먹는 신생아/영아 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 모유를 먹는 신생아/영아에서의 HIV-전염(HIV 음성 상태에서), HIV-내성 발현(HIV 양성 상태에서), 중대한 이상반응의 가능성 때문에 이 약을 투여 중인 산모는 수유하지 않도록 한다.

9. 소아에 대한 투여

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

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

10. 임상검사치에의 영향

성인

이 약에 의해 중성지방, sGOT, sGPT, GGT, CPK 및 요산(uric acid)치가 변화되므로, 이 약을 투여하기 전 및 정기적으로 혹은 투여하는 동안 증상이 나타나는 경우 적절한 임상병리학적 검사를 실시 할 것.(표5 참조)

표 5. 제2상/3상 임상시험에서 임상검사치가 상한치를 초과한 성인 환자수			
검 사 항 목	한 계 치	증 례 수	%
임상화학적 검사			
포도당(Glucose)	(high) > 250 mg/dL	6	1
포도당(Glucose)	(low) < 40 mg/dL	1	<1
혈중요소성질소(BUN)	(high) > 120 mg/dL	0	0
크레아티닌(Creatinine)	(high) > 3.6 mg/dL	1	<1
요산(Uric Acid)	(high) > 12 mg/dL	20	2
나트륨(Sodium)	(high) > 157 mEq/L	2	<1
나트륨(Sodium)	(low) < 123 mEq/L	2	<1
칼륨(Potassium)	(high) > 6 mEq/L	5	<1
칼륨(Potassium)	(low) < 3 mEq/L	15	2

염소(Chloride)	(high) < 122 mEq/L	4	<1
염소(Chloride)	(high) > 84 mEq/L	1	<1
총칼슘(Calcium, total)	(high) > 12.6 mEq/L	1	<1
총칼슘(Calcium, total)	(low) < 6.9 mg/dL	8	1
무기인(Inorg, Phosphorus)	(high) > 7.0 mg/dL	1	<1
무기인(Inorg, Phosphorus)	(low) < 1.4 mg/dL	0	0
마그네슘(Magnesium)	(high) > 2.9 mEq/L	10	1
마그네슘(Magnesium)	(low) < 1.0 mEq/L	5	<1
알부민(Albumin)	(high) > 6.7 g/dL	0	0
알부민(Albumin)	(low) < 2 g/dL	2	<1
총빌리루빈(Total Bilirubin)	(high) > 3.6 mg/dL	11	1
알칼리성 인산분해효소(Alkaline Phosphatase)	(high) > 550 IU/L	10	1
sGOT, (AST)	(high) > 180 IU/L	37	4
sGPT, (ALT)	(high) > 215 IU/L	53	6
LDH	(high) > 1170 IU/L	5	<1
GGT	(high) > 300 IU/L	102	12
콜레스테롤(cholesterol)	(high) > 5 ×ULN ¹	0	0
중성지방(Triglyceride)	(high) > 1000 IU/L	69	7
아밀라아제(Amylase)	(high) > 2 ×ULN ¹	20	2
CPK	(high) > 1000 ×IU/L	71	8
혈액학적검사			
혈색소(Hemoglobin)	(high) > 21 g/dL	0	0
혈색소(Hemoglobin)	(low) > 8 g/dL	23	3
헤마토크릿(Hematocrit)	(low) < 30 %	77	8
적혈구(RBC)	(low) > 3.0 ×10 ¹² /L	89	9.5
백혈구(WBC)	(high) < 25 × 10 ⁹ /L	8	1
백혈구(WBC)	(low) < 2.5 ×10 ⁹ /L	146	16

혈소판수(Platelet Count)	(low) < 20 ×10 ⁹ /L	4	<1
호중구(Neutrophils)	(high) > 20 ×10 ⁹ /L	9	1
호중구(Neutrophils)	(low) < 0.5 ×10 ⁹ /L	25	3
호산구(Eosinophils)	(high) > 1.0 ×10 ⁹ /L	15	2
프로트롬빈 시간(Prothrombin Time)	(high) > 1.5 ×ULN ¹	6	1
활성 부분트롬보플라스틴시간 (Activated Partial Thromboplastin Time)	(high) > 2.3 ×ULN ¹	3	<1

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

11. 과량 투여

1) 급성 과량투여: 사람이 이 약을 과량복용한 경우는 드물며, 한 명의 환자가 임상시험중에 본제를 2일 동안 1,500mg/일 복용한 경우가 있었다. 이 환자의 경우 과량복용시 지각이상 이 보고되었으며, 용량을 감소시킨 후에는 제거되었다. 리토나비르는 경구복용시에는 급성독성의 정도가 낮다. ALD와 LD₅₀치는 마우스와 랫트 모두에서 2,500 mg/kg이상이었으며, 무영향량은 마우스의 경우에는 200 mg/kg, 랫트의 경우에는 250 mg/kg이었다. 신부전 및 호산구증가가 시판후 조사에서 리토나비르의 과량투여에서 보고되었다.

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

12. 적응상의 주의사항

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

13. 내성/교차내성

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

14. 발암성 및 변이원성

S. typhimurium 및 E. coil를 사용한 에임스(Ames)의 박테리아 복귀돌연변이시험(bacterial reverse mutation assay), 마우스 림포마 시험(mouse lymphoma assay), 마우스소핵시험(mouse micronucleus test), 및 사람의 림프구에서의 염색체이상시험(chromosomal aberration assays) 등의 in vitro 및 in vivo시험에서 변이원성을 나타내지 않았다. 또한 랫트 및 마우스에서의 발암성시험에서 리토나비르는 시험용량에서 직접 작용하는 발암성 물질이 아닌 것으로 나타났다. 고용량 200mg/kg/day를 투여 받은 수컷 마우스에서 간세포 샘종이 증가하여 발생하였다. 비-유전독성 물질과 관련 있는 마우스 간에서의 이러한 종양은 사람 간의 반응과 관련성이 거의 없을 것으로 고려된다.

15. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 원래의 용기에 담아 실온에서 보관할 것.
- 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

16. 기 타

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

[포장단위] 30정/병

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30°C)보관

[사용기한] 제조일로부터 24개월

[수입 . 판매원] 한국애브비(주), 서울특별시 강남구 영동대로 421 삼탄빌딩 6층

전화: (02)3429-9300, www.abbvie.co.kr

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

이 설명서 작성일자 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<http://nedrug.mfds.go.kr>)에서 검색하실 수 있습니다.

부작용 피해구제 신청: 한국약품안전관리원(1644-6223 또는 14-3330)

작성일자: 2023년 05월 30일