비키라®정

전문 의약품

Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)

분류번호: [06290] 기타의 화학요법제

[성상]

한면에 AV1 이 새겨진 분홍색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅정

[원료약품 및 분량]

이 약 1 정(1,116mg) 당

유효성분(주성분) :

옴비타스비르(별규).....12.5mg

파리타프레비르(별규) 75.0mg

리토나비르(EP) 50.0mg

기타 첨가제: 코포비돈, 비타민 E 숙신산폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜모노라우레이트, 소르비탄모노라우레이트, 콜로이드성 이산화규소, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이II분홍 85F140088

[효능효과]

다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1 형 및 유전자형 4 형 만성 C 형 간염 치료

[용법용량]

이 약은 C 형 간염의 치료를 위하여 다른 약물과 병용하여야 한다. 이 약과 병용되는 약물들의 처방정보를 참고한다.

권장 투여용량은 표 1 과 같다. 이 약과 다사부비르는 지방 함량이나 열량에 관계없이 음식과 함께 복용한다.

환자 집단별 치료요법 및 치료기간은 표 2 와 같다.

표 1. 권장 투여용량

유전자형 1 형	권장 경구 용량은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 12.5/75/50 mg 2 정을 1 일 1 회(아침) 복용하고, 다사부비르 250 mg 1 정을 1 일 2 회(아침과 저녁) 복용하는 것이다.

	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르는 특정 환자 집단에서 리바비린과 병용한다(표 2 참고).
유전자형 4 형	권장 경구 용량은 리바비린과 병용하여 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 12.5/75/50 mg 2 정을 1 일 1 회(아침) 복용하는 것이다(표 2 참고).

표 2. 환자 집단 별 치료 용법 및 기간

환자 집단 [a, b]	치료	기간
대상성 간경변이 있는 유전자형 1a	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르/리바비린 [c]	24 주
간경변이 없는 유전자형 1a	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르/리바비린 [c]	12 주
대상성 간경변이 있는 또는 간경변이 없는 유전자형 1b 인 경우	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르	12 주
대상성 간경변이 있는 또는 간경변이 없는 유전자형 4 형인 경우	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 + 리바비린 [c]	12 주

a. 사람면역결핍바이러스(HIV)에 동시감염 환자 포함
b. 이전 치료경험이 없거나 다른 HCV 프로테아제 저해제 치료경험이 없고 이전 페그인터페론 치료에 실패한 환자
c. 리바비린과 병용시 리바비린은 1 일 2 회 체중에 따라 용량조절하여 투여한다. 1 일 투여 용량은 <75kg 인 경우 1000mg, ≥75kg 인 경우 1200mg 이며 식사와 함께 투여한다. 용량조절을 포함한 리바비린에 대한 정보는 리바비린 허가사항을 참고한다.

주 1: 유전자형 1 형의 아형이 알려져 있지 않거나 혼합 유전자형 1 형에 감염된 환자의 경우, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 리바비린과 병용하는 것이 권장된다.
주 2: 임상시험에서는 혈장 HCV-RNA 를 검출한계는 15 IU/mL 이고, 정량한계는 25 IU/mL 인 COBAS® TaqMan®real-time RT-PCT 분석 v2.0 으로 측정하였다.

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르는 처방된 기간 동안 복용을 중지하거나 용량을 조절하지 않고 지시된 대로 복용하여야 한다. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 리바비린과 병용하는 경우, 리바비린을 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 같은 기간 동안 투여하여야 한다.

<u>간 이식 환자에 대한 투여</u>

C 형 간염 유전자 1 형에 감염된 정상 간 기능 또는 경증의 섬유화(메타비르 섬유화 점수 2 이하)가 있는 간 이식을 받은 환자들의 경우 24 주 동안 옴비타스비르/파리타프레비르

/리토나비르 및 다사부비르를 리바비린과 병용하는 것이 권장된다. 치료 시작 시에 리바비린의 용량을 낮추는 것이 적절할 수 있다. 간 이식 후 임상시험에서, 리바비린의 용량을 개별화하였으며, 대부분의 대상자들이 600 ~ 800 mg/일을 투여 받았다. 칼시뉴린(calcineurin) 저해제에 대한 투여 권고사항은 '사용상의 주의사항 5. 상호작용' 항을 참고한다.

HCV/HIV-1 동시 감염된 환자에 대한 투여

HCV/HIV-1 에 동시 감염된 환자들의 경우, 표 2 의 투여 권고사항을 따른다. HIV-1 항바이러스제 병용에 대한 투여 권고사항은 '사용상의 주의사항 5. 상호작용'을 참고한다.

간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애(Child-Pugh A) 환자의 경우, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르의 용량 조절은 필요하지 않다. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 단독 또는 다사부비르 병용은 중등증(Child-Pugh B) 또는 중증(Child-Pugh C) 간장애 환자에게 투여하지 않는다.

신장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증, 또는 투석중인 환자를 포함하여 중증 신장애 환자에서 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르의 용량 조절은 필요하지 않다. 리바비린이 필요한 환자들의 경우, 신장애 환자들에서의 사용에 대한 정보는 리바비린의 허가사항을 참고한다.

약물 복용을 빠뜨린 경우

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 복용을 놓친 경우 예정된 해당 복용 시간으로부터 12 시간 이내에는 처방된 용량을 복용할 수 있다.
다사부비르 복용을 놓친 경우 예정된 해당 복용 시간으로부터 6 시간 이내에는 처방된 용량을 복용할 수 있다.
일반적인 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 복용 시간으로부터 12 시간이 지났거나, 일반적인 다사부비르 복용 시간으로부터 6 시간이 지난 경우에는, 빠뜨린 용량을 복용해서는 안 되며, 환자는 원래의 투여 일정에 따라 다음 용량을 복용하여야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. **경 고**

1) B 형 간염 바이러스 재활성화 위험

HCV/HBV 동시감염 환자에서 간부전, 사망례를 포함한 HBV 재활성화가 C 형 간염 치료를 위해 직접 작용 항바이러스제로 치료 중 또는 치료 후 보고되었다. 직접 작용 항바이러스제 치료를

시작하기 전 모든 환자의 현재 또는 기존 HBV 감염 증거를 스크리닝해야 한다. 현재 또는 이전 HBV 감염 환자는 이 약의 치료 중 및 치료 후 간염의 급성 악화(hepatitis flare) 또는 재활성화 확인을 위해 임상적 및 실험실학적 검사(예, HBsAg, HBV DNA, ALT, 빌리루빈 등)로 주기적으로 모니터링해야 한다. HBV 의 재활성화가 나타난 경우, 전문가와 상의한다.

2) 옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르 단독 또는 다사부비르 병용 투여를 받은 환자에서 간이식 또는 사망을 포함한 간부전 및 비대상성 간경변 (hepatic decompensation)이 시판 후 이상반응으로 보고되었다. 이러한 중대한 결과를 보인 환자들 대부분이 치료시작 전에 진행된 또는 비대상성 간경변이 있었다. 보고된 사례들은 통상 치료 시작 후 1~4 주 이내에 발생하였으며, ALT 의 상승 없이 비대상성 간경변의 임상적 징후 및 증상과 함께 혈청 빌리루빈이 갑자기 증가하는 현상이 전형적으로 나타났다. 이러한 사례는 특정할 수 없는 집단에서 자발적으로 보고된 것이었기 때문에, 신뢰할 수 있는 해당 사례의 발생빈도나 약물의 노출과의 상관관계를 확인하는 것이 모두 가능하지는 않았다.
중등도(Child-pugh B) 또는 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에게 옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르 단독 또는 다사부비르 병용투여는 금기이다.
간경변이 있는 환자는
- 비대상성 간경변의 임상적 증상과 징후를 모니터링한다(복수, 간성뇌병증, 정맥류 출혈).
- 베이스라인, 치료시작 후 첫 4 주 및 임상적으로 징후가 있을 때 직접 빌리루빈 수치를 포함한 간 수치 검사를 시행하여야 한다.
- 비대상성 간경변으로 진행된 증거가 있는 환자는 치료를 중단한다.

3) ALT 상승
옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린과 병용하거나 병용하지 않은 임상시험 기간 동안, 전체 환자의 약 1%에서 알라닌 아미노기전이효소(alanine transaminase; ALT)가 일과성, 무증상성으로 정상 상한치(upper limit of normal; ULN)의 5 배를 초과하여 상승하였다('3. 이상반응' 참고). 이러한 ALT 상승은 경구용 복합 피임약, 피임용 패치, 또는 피임용 질 고리와 같은 에티닐 에스트라디올 함유 약물을 복용하고 있는 여성 환자에서 유의하게 더 자주 발생하였다 (2.금기 항 참고). ALT 상승은 일반적으로 치료 시작 후 첫 4 주 동안 발생하였으며, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 리바비린과 병용하거나 병용하지 않은 치료를 계속함에 따라 발생 후 약 2~8 주 이내에 수치가 감소하였다.
옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르로 치료를 시작하기 약 2 주 전에 에티닐 에스트라디올 함유 약물을 반드시 중단하여야 한다(2. 금기 항 참고).
옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르로 치료하는 동안 다른 피임약 또는

피임법(예, 프로게스틴 단일제 또는 비-호르몬 피임법)을 사용하는 것이 권장된다.
옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르 치료 완료 후 약 2 주째에 에티닐-에스트라디올 함유 약물을 다시 복용할 수 있다.
호르몬 대체 요법에 사용되는 에스트라디올 및 결합 에스트로겐과 같이, 에티닐 에스트라디올 이외의 에스트로겐을 사용하는 환자들은 ALT 상승 발생률이 에스트로겐을 투여 받는 환자들과 비슷하였다(1%).
치료 후 첫 4 주 동안 그리고 임상적 징후가 있을 때 간기능 수치 모니터링을 실시하여야 한다.
ALT 가 베이스라인 수치를 초과하여 상승한 것으로 관찰된 경우에는 ALT 를 면밀히 모니터링하여야 한다;
- 환자에게 피로, 쇠약, 식욕 감퇴, 구역, 및 구토, 황달 또는 대변 이상이 발생할 경우, 지체 없이 주치의와 상담하도록 지시한다.
- ALT 수치가 ULN 의 10 배 초과 시 이 약의 투여 중단을 고려한다.
- ALT 상승이 간염의 징후 또는 증상, 또는 직접 빌리루빈, 알칼리성 인산분해효소, 또는 INR 상승을 동반하는 경우, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 중단한다.

4) 임신 및 리바비린과의 병용: 리바비린은 선천성 기형 및/또는 노출된 태아의 사망을 유발할 수도 있다(2. 금기 항 참고). 리바비린에 노출된 모든 동물 종에서 유의한 최기형성 및/또는 배자사망 효과가 입증되어 있으므로 여성 환자와 남성 환자의 여성 파트너가 임신을 하지 않도록 매우 주의하여야 한다. 치료 시작 직전에 임신 검사 결과가 음성인 것으로 보고된 경우가 아닌 한, 리바비린 투여를 시작해서는 안 된다. 가임 여성 환자 및 이들의 남성 파트너뿐 아니라, 남성 환자와 남성 환자의 여성 파트너는 치료 기간 동안 및, 그리고 치료 종료 후 적어도 6 개월 동안 반드시 두 가지 이상의 효과적인 피임법을 사용해야 한다('5. 상호작용' 참고). 이 기간 동안, 반드시 매달 임신 검사를 수행하여야 한다('6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참고). 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 리바비린과 병용하는 경우, 리바비린에 대한 경고 및 주의사항이 이러한 병용요법에도 적용된다. 리바비린에 대한 경고 및 주의사항의 전체 목록은 리바비린의 허가사항을 참고한다.

5) 우울증 또는 정신질환
이 약에서 다사부비르 치료 여부와 상관없이 우울증과 더 드물게 자살생각 및 자살시도 사례가 보고되었으며, 대다수의 사례는 리바비린과 병용하는 경우에 보고되었다. 몇 가지 사례는 우울증, 정신질환 및/또는 약물 남용 병력이 있었으나, 이 약에 대한 인과관계는 다사부비르 치료 여부와 상관없이 배제할 수 없을 것이다. 기존에 우울증 또는 정신질환 병력이 있는 환자는 주의해야 한다. 환자와 간병인은 행동/기분 변화와 자살생각에 대해 의료전문가에게

알리도록 교육받아야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 리바비린과 병용하는 경우, 리바비린에 대한 금기사항이 이러한 병용요법에도 적용된다. 리바비린에 대한 금기사항 목록은 리바비린의 허가사항을 참고한다.

2) 임신한 여성 및 여성 파트너가 임신 중인 남성('4. 일반적 주의' 및 '6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참고)

3) 중등증(Child-Pugh B) 또는 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자

4) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

5) 혈장 약물 농도 상승 시 중대한 이상반응과 관련이 있고, 민감한 CYP3A 기질인 약물을 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 병용 투여해서는 안 된다('5. 상호작용' 참고).

6) 강력한 CYP2C8 저해제인 약물은 다사부비르의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 병용투여해서는 안 된다.

7) 중등도 또는 강력한 CYP3A 유도제인 약물은 파리타프레비르, 옴비타스비르 및 다사부비르의 혈장 농도를 상당히 낮출 수 있으므로, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 병용 투여해서는 안 된다. 강력한 CYP2C8 유도제인 약물은 다사부비르의 혈장 농도를 상당히 낮출 수 있으므로, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 병용투여해서는 안 된다.

8) 다음 약물들을 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 병용 투여해서는 안 된다('5. 상호작용' 참고). 다음은 예시이며 민감한 CYP3A 기질, 강력한 CYP2C8 저해제, 중등도 또는 강력한 CYP3A 유도제의 전체 금기 약물의 목록은 아니다.

- 알푸조신 염산염
- 아미오다론
- 아스테미졸, 테르페나딘
- 아토르바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴
- 블로난세린
- 드로네다론
- 퀴니딘
- 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈
- 시사프라이드
- 신장애 또는 간장애환자에서 콜키신

- 에파비렌즈
- 경구용 복합 피임약과 같은 에티닐 에스트라디올 함유 약물
- 푸시딘 산
- 에르고타민, 디히드로에르고타민, 에르고노빈, 메틸에르고노빈
- 겜피브로질(옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 다사부비르와 병용하는 경우)
- 루라시돈
- 경구용 미다졸람, 트리아졸람
- 피모자이드
- 쿠에티아핀
- 라놀라진
- 리팜핀
- 살메테롤
- 실데나필(폐동맥 고혈압 치료를 위해 사용하는 경우)
- 성 요한 풀(Hypericum perforatum)

3. 이상반응

다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 리바비린과 함께 투여하는 경우, 리바비린과 관련된 이상반응 목록에 대하여 리바비린의 허가사항을 참고한다.

안전성 요약은 리바비린과 병용하거나 병용하지 않고 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 투여 받은 2,600 명 이상의 환자들에서 수행된 2 상 및 3 상 임상시험들로부터의 통합자료에 근거한 것이다.

1) 유전자형 1 형 C 형 간염에 감염된 환자들(대상성 간경변이 있는 환자 포함)에서 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 리바비린과 병용한 경우

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 리바비린과 병용투여 받은 환자들에서, 가장 흔하게 보고된 이상반응(환자의 20% 초과)은 피로와 구역이었다. 이상반응 때문에 치료를 영구적으로 중단한 환자의 비율은 1.2%(2,044 명 중 25 명)였다. 환자 중 1.3%(2,044 명 중 27 명)가 이상반응 때문에 치료를 중지하였다. 환자 중 7.7%(2,044 명 중 158 명)가 이상반응 때문에 리바비린 용량을 감량하였다.

대상성 간경변이 있는 환자들에서 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 리바비린과 병용한 경우의 안전성 양상은 대상성 간경변이 있는 경우 일과성 고빌리루빈혈증이 나타난 것을 제외하고 간경변이 없는 환자들에서의 양상과 유사하였다.

2) 유전자형 1 형 C 형 간염에 감염된 환자들에서 리바비린과 병용하지 않고 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 투여한 경우
이상반응 때문에 치료를 영구적으로 중단한 환자의 비율은 0.3%(588 명 중 2 명)였다. 환자 중 0.5%(588 명 중 3 명)가 이상반응 때문에 치료를 중지하였다.

3) 표 1 은 위약을 투여 받은 환자들에 비해 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 리바비린과 병용투여 받은 환자들에서 5% 이상 더 자주 발생한 이상약물반응을 나열하고 있다. 표 1 은 또한 리바비린을 병용하지 않고 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 투여 받은 환자들에서 발생한 이상약물반응도 나열하고 있다.
이상반응들은 신체 기관 장기 분류 및 빈도 별로 아래에 나열되어 있다. 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게 (1/100 이상 ~ 1/10 미만), 때때로 (1/1,000 이상~ 1/100 미만), 드물게 (1/10,000 이상 ~ 1/1,000 미만) 또는 매우 드물게 (< 1/10,000).

표 1. 리바비린을 병용하거나 병용하지 않고 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 투여한 경우에 확인된 이상약물반응

빈도	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르 + 리바비린* N = 2044	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르 N = 588
혈액 및 림프계 이상		
흔하게	빈혈	
정신 이상		
매우 흔하게	불면증	
위장관계 이상		
매우 흔하게	구역	
피부 및 피하 조직 이상		
매우 흔하게	가려움증	
흔하게		가려움증
대사 및 영양장애		
흔하지 않음	탈수	
전신 이상 및 투여 부위 상태		
매우 흔하게	무력증 피로	
*대상성 간경변이 있는 환자들을 포함하여 2 상 및 3 상 임상시험들에 참여한 유전자형 1 형에 감염된 모든 환자들이 포함되었다.		

유전자형 1b 감염된 대상성 간경변 환자에서 리바비린 제외한 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르

12 주간 치료받은 유전자형 1b 형에 감염된 대상성 간경변 환자 60 명에게서 리바비린 투여없이 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 평가하였다 (TURQUOISE-III). 가장 흔하게 보고된 이상반응은 (20% 이상) 피로 및 설사였다. 1 명 (2%)은 2 등급 기저시점 대비 헤모글로빈 감소를 경험했다. 12 명 (20%)에서 2 등급 기저시점 대비 총 빌리루빈 증가가 발생하였다. 3 등급 이상 헤모글로빈 감소나 총 빌리루빈 증가를 경험한 환자는 없었다. 3 등급 ALT 상승을 경험한 환자는 1 명 (2%)이었다.

1 명 (2%)이 중대한 이상반응을 보였고, 1 명 (2%)이 이상반응으로 치료를 일시 중단하였다. 이상반응으로 치료를 지속적으로 중단한 환자는 없었다.

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르 함유 용법에 대하여 제시된 이상반응 중 대다수는 중증도가 1 등급이었다.

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 리바비린의 안전성 양상은 리바비린에 대하여 알려진 안전성 양상과 일치하였다.

4) 실험실 검사치 이상

선정된 실험실 파라미터에서의 변화가 표 2 에 기술되어 있다. 임상시험 별로 이상반응을 표로 정리하였으며 임상시험들의 설계가 서로 다르므로 발생률을 직접적으로 비교해서는 안 된다.

표 2. 선정된 치료 중 발생한 실험실 검사치 이상

실험실 파라미터	SAPPHIRE I 및 II		PEARL II, III 및 IV		TURQUOISE II (간경변 있는 환자)
	옴비타스비르 /파리타프레비르/ 리토나비르 및 다사부비르 + RBV 12 주 N = 770 n (%)	위약 12 주 N = 255 n (%)	옴비타스비르 /파리타프레비르/ 리토나비르 및 다사부비르 + RBV 12 주 N = 401 n (%)	옴비타스비르 /파리타프레비르/ 리토나비르 및 다사부비르 12 주 N = 509 n (%)	옴비타스비르 /파리타프레비르/ 리토나비르 및 다사부비르 + RBV 12 주 또는 24 주 N = 380 n (%)
ALT					
> 5-20 × ULN*(3 등급)	6/765 (0.8%)	10/254 (3.9%)	3/401 (0.7%)	1/509 (0.2%)	4/380 (1.1%)
> 20 × ULN (4 등급)	3/765 (0.4%)	0	0	0	2/380 (0.5%)
헤모글로빈					
< 10-8 g/dL	41/765 (5.4%)	0	23/401 (5.7%)	0	30/380 (7.9%)

(2 등급)					
< 8-6.5 g/dL (3 등급)	1/765 (0.1%)	0	2/401 (0.5%)	0	3/380 (0.8%)
< 6.5 g/dL (4 등급)	0	0	0	0	1/380 (0.3%)
총 빌리루빈					
> 3-10 × ULN (3 등급)	19/765 (2.5%)	0	23/401 (5.7%)	2/509 (0.4%)	37/380 (9.7%)
> 10 × ULN (4 등급)	1/765 (0.1%)	0	0	0	0
*ULN: 실험실 검사에 따른 정상 상한치(Upper Limit of Normal)					

5) 혈청 ALT 상승

리바비린을 병용하거나 병용하지 않고 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 투여한 임상시험 기간 동안, 에티닐 에스트라디올 함유 약물을 복용하지 않았던 환자의 1% 미만이 치료 시작 후 정상 상한치(ULN)의 5 배를 초과하는 일과성 혈청 ALT 상승을 경험하였다(1. 경고 항 참고). 에티닐 에스트라디올 함유 약물을 복용한 여성의 26%에서 이러한 ALT 상승이 나타났다. 이러한 수치 상승은 무증상성이었으며, 일반적으로 치료 시작 후 첫 4 주 동안 발생하였고, 치료를 계속함에 따라 대부분 해결되었다. ALT 상승은 일반적으로 빌리루빈 상승과 관련이 없었다. 이러한 대부분의 ALT 상승은 약물 관련성이었다. 간경변은 ALT 상승의 위험 인자가 아니었다(4. 일반적 주의 항 참고).

6) 혈청 빌리루빈 상승

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 리바비린과 함께 투여받은 환자들에서 일과성 빌리루빈 상승(주로 간접 빌리루빈)이 관찰되었으며, 이는 파리타프레비르와 리바비린에 의해 유도된 용혈로 인한 빌리루빈 운송체인 OATP1B1/1B3 의 저해와 관련이 있었다. 치료 시작 후에 빌리루빈 상승이 발생하였으며, 시험 1 주차에 최고치에 도달했고, 일반적으로 치료를 계속함에 따라 해결되었다. 빌리루빈 상승은 아미노기 전이효소 상승과 관련이 없었다. 간접 빌리루빈 상승 빈도는 리바비린을 투여 받지 않은 환자들에서 더 낮았다.

7) 간 이식 환자

다사부비르 및 리바비린과 병용한 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르(본인의 면역억제제에 추가하여)로 치료 받은 유전자형 1 형 HCV 에 감염된 간 이식 환자에서 나타난 이상반응의 유형은 3 상 임상시험들에서 리바비린과 병용한

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르로 치료 받은 환자에서 나타난 것과 전반적으로 유사하였다. 그러나 일부 이상반응의 빈도가 증가되었다. 간 이식 후 환자의 >20%에서 발생한 이상반응은 피로 50.0%, 두통 44.1%, 기침 32.4%, 설사 26.5%, 불면증 26.5%, 무력증 23.5%, 구역 23.5%, 빈혈 20.6%, 근육 경련 20.6% 및 발진 20.6%등이었다. 10 명(29.4%)의 환자가 베이스라인 이후에 10 g/dL 미만인 헤모글로빈 수치를 적어도 한 번 나타냈다. 34 명의 환자 중 10 명(29.4%)은 헤모글로빈 감소 때문에 용량을 조절했으며, 2.9%(34 명 중 1 명)는 리바비린을 중지했다. 리바비린 용량 조절은 SVR 발생률에 영향을 미치지 않았다. 5 명의 환자가 에리트로포이에틴 투여를 필요로 하였으며, 이들 환자 모두는 1000 ~ 1200 mg/일의 시작 용량으로 리바비린 치료를 시작했었다. 수혈을 받은 환자는 없었다.

8) HCV/HIV-1 동시 감염 환자
HCV 유전자형 1 형/HIV-1 에 동시 감염된 환자에서의 전체적인 안전성 양상은 HCV 유전자형 1 형에 단독 감염된 환자에서 관찰된 것과 유사하였다. 17 명(27.0%)의 환자에서 >3 x ULN 의 일과성 총 빌리루빈 상승(대부분 간접 빌리루빈)이 발생하였다. 이 중 15 명은 아타자나비르를 투여 받고 있었다. 고빌리루빈혈증을 경험한 환자 중 아미노기 전이효소가 함께 상승된 환자는 없었다.

9) 시판 후 이상 반응
옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 단독 또는 다사부비르 병용의 시판 후에서 아래의 이상반응이 확인되었다. 이러한 사례는 특정할 수 없는 집단에서 자발적으로 보고된 것이었기 때문에, 신뢰할 수 있는 해당 사례의 발생빈도나 약물의 노출과의 상관관계를 확인하는 것이 모두 가능하지는 않았다.
- 면역계: 아나필락시스 반응 및 과민 반응(혈관부종 포함)
- 간담도계: 비대상성 간경변, 간부전

4. 일반적 주의
1) 이 약을 C 형 간염 치료를 위해 단독 투여해서는 안 되며, 다른 약물과 병용하여 처방하여야 한다. 이 약과 병용되는 약물들의 허가사항을 참고한다.

2) HCV 에 직접 작용하는 다른 항바이러스제와의 병용:
옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르의 안전성과 유효성은 다사부비르 및/또는 리바비린과 병용한 경우에 확립되어 있다. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 다른 항바이러스제와의 병용투여는 평가되지 않았으므로 투여하지 않는다.

3) HCV 유전자형 2 형, 3 형, 5 형 또는 6 형에 감염된 환자의 치료: 유전자형 1 형과 4 형 이외의 HCV 유전자형에 감염된 환자들에서 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다(용법용량항 참조).

4) HCV/HBV 동시감염 환자
HCV/HBV 동시 감염 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다

5. 상호작용

1) 타크로리무스, 시롤리무스, 에베로리무스와의 병용
이 약과 전신 투여한 타크로리무스, 시롤리무스, 에베로리무스와의 병용은 CYP3A 저해를 통해 이 면역억제제들의 농도를 증가시킨다 (13. 약동학적 정보항 참고). 전신 투여 타크로리무스와 이 약과의 병용에서 중대한 및/또는 생명을 위협할만한 반응이 관찰되었으며, 시롤리무스 및 에베로리무스와의 병용에서 유사한 위험이 예상될 수 있다.
유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 이 약과 전신 투여 타크로리무스의 병용은 피한다. 타크로리무스와 이 약이 병용되어야할 시에는, 주의가 권고된다. 권장 용량 및 모니터링 방법은 '표 3.'을 참고한다. 시롤리무스와 에베로리무스는 용량 조절을 위한 적당한 함량이 없으므로 사용될 수 없다.
타크로리무스 혈중 농도는 이 약의 병용 시작일 및 병용 기간에 걸쳐 모니터링되어야 하며, 용량 및/또는 투여 횟수가 필요 시 조정되어야 한다. 환자들은 신기능이나 타크로리무스-연관 이상반응의 모든 변화에 대해 자주 모니터링되어야 한다. 추가 용량과 모니터링에 대한 정보는 타크로리무스의 처방 정보를 참조한다.

2) 플루티카손(CYP3A 에 의해 대사되는 글루코코르티코이드)과의 병용
옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않고 플루티카손 또는 CYP3A 에 의해 대사되는 다른 글루코코르티코이드와 함께 투여하는 경우에는 주의하여야 한다. 리토나비르-함유 용법 투여 시 CYP3A 에 의해 대사되는 흡입용 글루코코르티코이드를 병용하는 경우, 글루코코르티코이드의 전신 노출이 증가될 수 있으며, 쿠싱 증후군 사례와 이후 부신 억제 사례가 보고된 바 있다.
옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 글루코코르티코이드와 병용하는 경우, 특히 장기간 동안 사용하는 경우, 잠재적인 치료 이익이 코르티코스테로이드의 전신적 효과에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 치료를 시작하여야 한다.

3) 쿠에티아핀과의 병용

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않고 쿠에티아핀과 함께 투여하는 경우 쿠에티아핀의 노출이 증가할 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

4) 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르가 다른 약물에 미칠 수 있는 영향

리토나비르는 강력한 CYP3A 저해제이다. 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 CYP3A 에 의해 주로 대사되는 약물과 함께 투여하는 경우, 이러한 약물들의 혈장 농도가 증가될 수 있다. 배설이 CYP3A 에 매우 많이 의존되는 약물과 혈장 농도 상승이 중대한 이상반응과 관련이 있는 약물은 금기이다(2. 금기 항 참고).

파리타프레비르는 간 흡수 운송체인 OATP1B1 와 OATP1B3 에 대한 저해제이며, 파리타프레비르와 리토나비르는 OATP2B1 의 저해제이다. 파리타프레비르, 리토나비르 및 다사부비르는 생체 내에서 BCRP 의 저해제이다. 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 또는 BCRP 의 기질인 약물과 함께 투여하는 경우, 이러한 운송체 기질들의 혈장 농도가 증가될 수 있으며, 잠재적으로 이러한 약물들의 용량 조절/임상 모니터링이 필요할 수 있다.

파리타프레비르, 리토나비르 및 다사부비르가 생체 외에서 P-gp 에 대한 저해제이긴 하지만, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 P-gp 기질인 디곡신과 함께 투여했을 때, 디곡신의 노출 면에서 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 그러나, 디곡신을 다사부비르를 병용하지 않고 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용투여할 경우, 디곡신의 혈장 농도가 증가될 수 있다.

옴비타스비르, 파리타프레비르 및 다사부비르는 UGT1A1 의 저해제이다. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 함께 투여한 경우, UGT1A1 기질인 랄테그라비르의 노출 면에서 최소한(≤ 22%)의 증가가 관찰되었다. 그러나, 랄테그라비르와 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 병용투여한 경우에는 랄테그라비르의 노출이 약 2 배 증가하였다.

다사부비르를 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 투여 시, CYP2C19 에 의해 대사되는 약물들의 노출이 감소될 수 있으므로, 이러한 약물에 대한 용량 조절/임상 모니터링이 필요할 수 있다.

다사부비르를 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르는 CYP2C9 기질인 와파린이나 CYP2D6/CYP1A2 기질인 둘록세틴의 노출에 영향을 미치지 않았다.

다사부비르를 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 함께 투여할 경우, CYP2D6 또는 CYP1A2 의 기질에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.
CYP2C9 의 다른 기질(NSAID(예:이부프로펜), 당뇨병용제(예:글리메피리드, 글리피지드))은 용량 조절이 필요할 것으로 예상되지 않는다. 그러나, 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 비타민 K 길항제와 병용 투여할 경우, 치료하는 동안 간기능이 변할 수 있으므로 면밀한 국제 정상화 비율(international normalized ratio: INR) 모니터링이 권장된다.
옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르는 테노포비르(OAT1 기질)와의 상호작용이 없는 것으로 입증되었으므로, 생체 내에서 유기 음이온 수송체(organic anion transporter; OAT1)를 저해하지 않는다. 생체 외 연구들은 옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르가 임상적으로 관련 있는 농도에서 유기 양이온 수송체(organic cation transporters; OCT2), 유기 음이온 수송체(OAT3), 또는 다약제 및 독소 배출 단백(multidrug and toxin extrusion protein; MATE1 및 MATE2K)에 대한 저해제가 아님을 나타낸다. 따라서, 다사부비르를 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르가 이러한 수송체들을 통해 신장 경로로 주로 배설되는 약물들에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

5) 다른 약물들이 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르에 미칠 수 있는 영향
다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 강력한 CYP3A 저해제와 병용 투여할 경우, 파리타프레비르의 농도가 2 배까지 상승할 수 있다. 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 중등도의 또는 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여할 경우, 옴비타스비르, 파리타프레비르, 다사부비르 및 리토나비르의 혈장 농도가 감소하여 이 약물들의 치료 효과가 감소할 것으로 예상된다. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 강력한 CYP2C8 저해제를 병용 투여할 경우, 다사부비르의 혈장 농도가 증가될 수 있으나, 경도/중등도의 CYP2C8 저해제는 다사부비르 노출 정도에 유의미한 영향을 미치지 않는다. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 강력한 CYP2C8 유도제를 병용 투여할 경우, 다사부비르의 혈장 농도가 감소하여 이 약물의 치료 효과가 감소할 것으로 예상된다.
강력한 CYP2C8 저해제이거나 유도제인 약물들을 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 병용투여해서는 안 되며, 중등도의/강력한 CYP3A 유도제를 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용투여해서는 안 된다(2. 금기 항 참고).

파리타프레비르, 옴비타스비르, 다사부비르 및 리토나비르는 P-gp 의 기질이다. 파리타프레비르와 다사부비르는 BCRP 의 기질이다. 파리타프레비르는 OATP1B1 및 OATP1B3 의 기질이다. P-gp, BCRP, OATP1B1 또는 OATP1B3 이 저해되면 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르 중 여러 성분의 혈장 농도가 증가될 수 있으나, 이러한 증가가 임상적으로 관련 있을 것으로는 예상되지 않는다.

6) 확립된 약물상호작용 및 기타 잠재적 약물상호작용

의료인들을 위한 지침을 제공하기 위해 흔하게 병용 처방되는 여러 약물들에 대하여 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르의 약물상호작용 양상을 분석하였다 (표 3).

환자가 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 복용하고 있는 동안 약물상호작용이 예상되는 약물을 이미 복용하고 있거나 약물 복용을 시작하는 경우, 병용약물의 용량을 조절하거나 적절한 임상 모니터링하는 것을 고려하여야 한다.

다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르로의 치료로 인해 병용 약물의 용량을 조절할 경우, 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 투여가 완료된 후에 용량을 재조정하여야 한다.

다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 병용투여가 병용약물의 농도에 미치는 영향이 표 3 에 제공되어 있다 (금기 약물에 대한 사항은 2. 금기 항 참고). 표 3 에 열거된 병용약물과 함께 투여 시, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

표 3. 약물상호작용 임상시험에 근거하여 확립된 약물상호작용

병용 약물 계열 약물명	혈중 농도에 대한 영향 및 임상적 의견	
	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르
안지오텐신 수용체 차단제		
발사르탄* 로사르탄* 칸데사르탄*	↑ 안지오텐신 수용체 차단제 안지오텐신 수용체 차단제의 용량을 감소하고 저혈압 징후 및 증상, 신기능 악화 등에 대하여 모니터링 한다. 이러한 증상이 나타날 경우, 안지오텐신 수용체 차단제의 용량을 더 감소하거나 다른 기전 약물로 대체한다.	
항부정맥제		
디곡신	↔ 디곡신 디곡신에 대한 용량 조절은 필요하지	↑ 디곡신 디곡신 용량을 30-50% 감량한다.

	않으나, 적절한 혈청 디곡신 농도 모니터링이 권장된다.	적절한 혈청 디곡신 농도 모니터링이 권장된다.
리도카인(전신)* 프로파페논*	↑ 항부정맥제 이 약과 병용 시 이 항부정맥제들의 감량과 가능하다면 치료 농도 모니터링이 권장된다.	
항응고제		
와파린	↔ 와파린 국제 정상화 비율(international normalized ratio; INR)을 적절히 모니터링하는 것이 권장된다.	
플루인디온*	↓ 플루인디온 국제 정상화 비율(INR)을 적절히 모니터링하는 것이 권장된다.	
항진균제		
케토코나졸	↑ 케토코나졸 케토코나졸의 용량을 200 mg/day 를 초과하여 투여하는 것은 권장되지 않는다.	
보리코나졸*	↓ 보리코나졸 이 약과 보리코나졸의 병용은 보리코나졸의 사용을 정당화하는 유익성-대-위험성 비의 평가가 없으면 권장되지 않는다.	
항통풍제		
콜키신*	정상 신기능 또는 정상 간기능 환자에서 이 약의 병용 시 콜키신 용량 감소나 중단이 권장된다 (콜키신 주의사항 참고). 신장애 환자나 간장애 환자에서 이 약과 콜키신의 병용은 금기이다 (금기항 참고).	
칼슘 통로 차단제		
암로디핀 [a] 니페디핀* 딜티아젬* 베라파밀*	↑ 칼슘 통로 차단제 칼슘 통로 차단제의 용량을 감량한다. 암로디핀의 용량은 최소 50% 감량되어야 한다. 부종, 저혈압 징후 및 증상 등에 대하여 모니터링하는 것이 권장된다. 이러한 증상이 나타날 경우, 칼슘 통로 차단제의 용량을 더 감소하거나 다른 기전 약물로 대체한다.	
이뇨제		
푸로세미드 [a]	↑ 푸로세미드 (C_{max}) 환자를 임상적으로 모니터링하는 것이 권장된다. 임상적 반응에 근거하여 용량을 50%까지 감량하는 것을 고려할 수 있다.	
항-HIV 바이러스제		
아타자나비르	↑ 파리타프레비르 다사부비르와 병용하는 경우, 아타자나비르(리토나비르 없이)는	

	리토나비르를 추가하지 않고 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 동시에 병용투여해야 한다(아침에 투여). 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르에 들어 있는 리토나비르가 아타자나비르의 효과를 상승시킬 수 있다. 특히 리바비린이 C 형간염 치료 요법의 일부분일 때, 아타자나비르와 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르의 병용은 빌리루빈 수치를 증가시킨다. 다사부비르 없이 아타자나비르와 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르의 병용투여는 권장되지 않는다 (파리타프레비르↑)
아타자나비르/리토나비르	↑ 파리타프레비르 아타자나비르/리토나비르를 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용투여해서는 안 된다.
다루나비르	↑ 다루나비르(C_{trough}) 다사부비르와 병용하는 경우, 다루나비르(리토나비르 없이)는 리토나비르를 추가하지 않고 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 동시에 병용투여해야 한다. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르에 들어 있는 리토나비르가 다루나비르의 효과를 상승시킬 수 있다. 다루나비르와 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르의 병용투여는 집중적 PI 내성이 있는 환자에게 권장되지 않는다. 다사부비르 없이 다루나비르와 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르의 병용투여는 권장되지 않는다 (파리타프레비르↑).
다루나비르/리토나비르	↓ 다루나비르(C_{trough}) 다루나비르/리토나비르를 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 병용투여해서는 안 된다.
로피나비르/리토나비르	↑ 파리타프레비르 로피나비르/리토나비르 400/100 mg 을 1 일 2 회 투여하거나 800/200 mg 을 1 일 1 회 투여(저녁에 투여) 시, 파리타프레비르의 농도가 증가된다. 로피나비르/리토나비르를 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용투여해서는 안 된다.
릴피비린 [a]	↑ 릴피비린 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 릴피비린 1 일 1 회 투여와 병용 투여하는 경우 릴피비린의 노출이 더 높아져 QT 간격이 연장될 잠재성이 있으므로 이는 권장되지 않는다.
HMG CoA 환원효소 저해제	

로수바스타틴	↑ 로수바스타틴 로수바스타틴 용량이 5 mg/일을 초과해서는 안 된다.	↑ 로수바스타틴 로수바스타틴 용량이 10 mg/일을 초과해서는 안 된다.
프라바스타틴	↑ 프라바스타틴 프라바스타틴의 용량을 절반으로 감량한다. 프라바스타틴 용량이 20 mg/일을 초과해서는 안 된다.	
면역억제제		
사이클로스포린	↑ 사이클로스포린 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용 투여하는 경우, 사이클로스포린의 1 일 1 회 총 투여량의 1/5 을 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 함께 투여한다. 필요에 따라 사이클로스포린의 농도를 모니터하고 용량 및/또는 투여 빈도를 조절한다. 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 치료가 완료되면, 혈중 사이클로스포린 농도에 대한 평가에 따라 사이클로스포린의 적정 용량을 결정하여야 한다.	
에베로리무스 시롤리무스	↑ 에베로리무스, 시롤리무스 이 약과 에베로리무스 또는 시롤리무스와의 병용은 에베로리무스 또는 시롤리무스의 노출을 현저히 증가시키며 이는 가능한 함량으로 적절히 용량이 조절될 수 없으므로 병용투여하지 않는다.	
타크로리무스	↑ 타크로리무스 이 약과 타크로리무스의 병용은 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 피한다. 타크로리무스와 이 약이 병용되어야할 시에는, 이 약을 시작하는 날 타크로리무스를 투여하지 않아야 한다. 이 약을 시작한 날 이후로 타크로리무스의 전체 혈중 농도에 근거하여 타크로리무스의 용량을 감소하여 재시작한다. 타크로리무스의 권장 용량은 주 1 회 0.5mg 이다 (5. 상호작용 항 참고). 타크로리무스 혈중 농도는 이 약의 병용 시작일 및 병용 기간에 걸쳐 모니터링되어야 하며, 용량 및/또는 투여 횟수가 필요 시 조정되어야 한다. 이 약 치료가 완료되면, 타크로리무스의 적절한 용량 및 투여 횟수가 타크로리무스 전체 혈중 농도 평가에 따라 안내되어야 한다.	
근육 이완제		
카리소프로돌	↓ 카리소프로돌 ↔ 메포브라메이트 (카리소프로돌의 대사체) 용량 조절은 필요하지 않다; 임상적으로 필요한 경우 증량한다.	

사이클로벤자프린	↓ 사이클로벤자프린 ↓ 노르사이클로벤자프린 (사이클로벤자프린의 대사체) 용량 조절은 필요하지 않다; 임상적으로 필요한 경우 증량한다.
마약성 진통제	
하이드로코돈/아세트아미노펜	↑ 하이드로코돈 ↔ 아세트아미노펜 이 약과 병용하는 경우 하이드로코돈은 50%까지의 감량하고 호흡억제 및 진정 등에 대하여 자주 모니터링 한다.
펜타닐	이 약과 펜타닐을 동시에 투여시 치료효과와 유해작용(잠재적으로 치명적인 호흡억제 포함)을 주의깊게 모니터링 할 것이 권장된다.
수소 펌프 저해제	
오메프라졸	↓ 오메프라졸 임상적으로 필요한 경우, 더 높은 용량의 오메프라졸을 사용한다.
진정제/수면제	
알프라졸람 [a]	↑ 알프라졸람 환자를 임상적으로 모니터링하는 것이 권장된다. 임상적 반응에 근거하여 알프라졸람 용량을 감량하는 것을 고려할 수 있다.
디아제팜*	↓ 디아제팜 ↓ 노르디아제팜 (디아제팜의 대사체) 용량 조절은 필요하지 않다; 임상적으로 필요한 경우 증량한다.
화살표의 방향은 AUC 변화 방향을 나타낸다(↑ = 병용 약물의 경우 20% 이상 증가, DAAs 의 경우 100% 증가, ↓ = 병용 약물의 경우 20% 이상 감소, DAAs 의 경우 50% 감소, ↔ = 변화가 없거나 위에 기술된 기준 미만으로 변화됨). a. 다사부비르와 병용한 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르에 대해서만 약물 상호 작용 자료가 이용 가능함. * 연구되지 않음	

7) 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와의 상호작용이 관찰되지 않은 약물

대상자들에서의 약물상호작용 임상시험들에서 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 흔하게 병용-처방되는 다음 약물들 간에 임상적으로 유의한 상호 작용은 밝혀지지 않았다. 이러한 약물들을 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용 투여할 경우, 용량 조절은 필요하지 않다.

- 아세트아미노펜

- 부프레노르핀, 메타돈, 날록손
- 둘록세틴, 에스시탈로프람
- 메트포르민
- 노르에틴드론
- 아바카비르, 돌루테그라비르, 엠트리시타빈, 테노포비르디소프록실푸마르산염, 라미부딘, 랄테그라비르
- 소포스부비르
- 설파메톡사졸/트리메토프림
- 졸피뎀

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 리바비린과 병용하는 경우, 여성 환자와 남성 환자의 여성 파트너는 절대로 임신을 하지 않도록 매우 주의하여야 한다. 리바비린에 노출된 모든 동물 종에서 유의한 최기형성 및/또는 배자사망 효과가 입증되었다. 따라서 리바비린은 임신한 여성 및 여성 파트너가 임신한 남성에게 금기이다. 가임 여성 및 이들의 남성 파트너는 리바비린으로 치료 받는 동안 및 치료 후 6 개월 동안 두 가지 종류의 신뢰할만한 피임법을 사용하지 않는 한 리바비린을 투여 받아서는 안 된다(1. 경고 항, 5. 일반적 주의 항 및 리바비린의 허가사항 참고). 임신한 여성에 대하여 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 투여한 적절하고 잘 대조된 임상시험은 없다. 임신한 여성 및 여성 파트너가 임신한 남성에게는 투여하지 않는다.

동물시험자료

파리타프레비르/리토나비르, 옴비타스비르 및 이 약들의 주요 비활성 사람 대사체들(M29, M36) 또는 다사부비르를 가지고 수행된 동물 대상 연구들에서 배-태자 발달에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 파리타프레비르/리토나비르의 경우, 시험된 최고 용량에서 권장 임상 용량 투여 시 사람에서의 노출의 98 배(마우스) 또는 8 배(랫드)에 해당하는 노출이 나타났다. 옴비타스비르의 경우, 시험된 최고 용량에서 권장 임상 용량 투여 시 사람에서의 노출의 28 배(마우스) 또는 4 배(토끼)에 해당하는 노출이 나타났다. 유사하게 시험된 주요 비활성 사람 대사체의 최고 용량은 마우스에서 권장 임상 용량 투여 시 사람에서의 노출보다 약 26 배 더 높은 노출을 나타냈다. 다사부비르의 경우, 시험된 최고 용량에서 권장 임상 용량 투여 시

사람에서의 노출의 24 배(랫드) 또는 6 배(토끼)에 해당하는 노출이 나타났다. 옴비타스비르, 파리타프레비르 및 다사부비르는 임신한 랫드의 태반을 최소한도로 통과하였다.

2) 수유부에 대한 투여
파리타프레비르/리토나비르, 옴비타스비르 또는 다사부비르 및 그 대사체들이 사람의 유즙 내로 분비되는 지는 알려져 있지 않다. 파리타프레비르와 이 약의 가수분해 산물인 M13, 미변화 옴비타스비르 및 다사부비르가 수유 중인 랫드의 유즙에서 관찰된 주요 성분들이었으며, 수유 중인 새끼들에 대한 영향은 없었다. 수유 중인 유아에서 약물로 인한 이상 반응이 발생할 잠재성이 있으므로, 모체에 대한 치료의 중요성을 고려하여 수유를 중단할 것인지 또는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르로의 치료를 중단할 것인지를 결정하여야 한다. 리바비린을 투여 받는 환자들은 리바비린에 대한 허가사항도 참고하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여
18 세 미만의 소아에서 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
고령자에서 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르의 용량 조절은 필요하지 않다. 3 상 임상시험에서, 유전자형 1 형에 감염된 환자 2,292 명 중 187 명(8.2%)이 65 세 이상이었다. 65 세 이상 환자들과 더 젊은 환자들 간에 안전성이나 유효성 면에서 전체적인 차이는 관찰되지 않았으며, 보고된 다른 임상경험에서 노인 환자와 더 젊은 환자들 간에 반응 면에서의 차이는 확인되지 않았다.

9. 과량 투여시의 처치
건강한 지원자에게 최대 투여된 단회 투여 용량은 옴비타스비르의 경우 350 mg, 파리타프레비르의 경우 400 mg (리토나비르 100 mg 과 병용), 리토나비르의 경우 200 mg(파리타프레비르 100 mg 과 병용)이었다. 과량 투여가 발생한 경우, 이상 반응 또는 효과에 대한 모든 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터링하고 즉시 적절한 대증 치료를 실시하는 것이 권장된다.

10. 운전 및 기계조작에 대한 영향

운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르로 치료를 받는 동안 피로가 보고된 적이 있음을 환자들에게 알려야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
2) 이 약은 원래 용기에 담아 실온(30℃ 이하) 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 약리작용

다사부비르와 병용 투여 시, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르는 바이러스의 생애주기 내의 여러 단계에서 작용하므로 작용 기전이 각각 다르고 표적 HCV 에 대한 내성양상이 겹치지 않는 세 가지의 직접-작용 항바이러스제가 복합되어 있다.
리토나비르는 HCV 에 대한 활성이 없다. 리토나비르는 파리타프레비르의 최고 및 최저 혈장 약물 농도를 증가시켜 전체적인 약물 노출을 증가시키는 약동학적 증강제이다.

작용기전

옴비타스비르

옴비타스비르는 바이러스 증식에 필수적인 HCV NS5A 의 저해제이다. 레플리콘 세포배양 시험에서, 옴비타스비르는 HCV 유전자형 1a 형과 1b 형에 대해서 EC_{50} 는 각각 14.1 과 5.0 pM 이었다.

파리타프레비르

파리타프레비르는 HCV 의 다단백질을 인코딩하는 단백질 가수분해의 분열(성숙한 형태의 NS3, NS4A, NS4B, NS5A 와 NS5B 단백질로 만드는) 과 바이러스 증식에 필수적인 HCV NS3/4A 단백질분해효소 억제제이다. 생화학적 시험에서, 파리타프레비르는 재조합 HCV 유전자형 1a 형과 1b 형 NS3/4A 단백질분해효소의 단백질 가수분해 활성을 각각 0.18 과 0.43 nM 의 IC_{50} 값으로 억제하였다.

내성

세포배양

유전자형 1 형

세포 배양에서 선택되었거나 2b 및 3 상 임상시험에서 확인된 NS3, NS5A 의 변이로 인한 파리타프레비르, 옴비타스비르에 대한 내성은 적절한 유전자형 1a 형 또는 1b 형 복제단위에서 표현형으로 특정되었다.

유전자형 1a 형에서 HCV NS3 의 F43L, R155K, A156T, D168A/F/H/V/Y 치환은 파리타프레비르의 활성을 감소시켰다. 유전자형 1a 형 복제단위에서, 파리타프레비르의 활성은 F43L, R155K 및 A156T 치환으로 각각 20 배, 37 배 및 17 배 감소했다. 파리타프레비르의 활성은 D168V 치환에 의해 96 배, 다른 D168 치환에 의해 50-219 배 감소했다. 유전자형 1a 형에서 파리타프레비르의 활성은 단일 치환 V36A/M, V55I, Y56H, Q80K 또는 E357K 에 의해 유의하게 영향을 받지 않았다 (3 배 이하). R155K 또는 D168 과 함께 V36L/M, F34L, Y56H, Q80K 또는 E357K 치환 조합이 포함된 이중 변이에서 파리타프레비르의 활성이 단일 R155K 또는 D168 치환에 비해 추가로 2 배에서 3 배 감소했다. 유전자형 1b 형 복제단위에서 파리타프레비르의 활성이 D168A, D168H, D168V 와 D168Y 로 인해 각각 27 배, 76 배, 159 배 및 337 배 감소했다. Y56H 단독은 복제능력이 좋지 않아 평가할 수 없었지만, Y56H 와 D168A/V/Y 의 조합은 파리타프레비르의 활성을 700 배에서 4118 배까지 감소시켰다.

유전자형 1a 형에서 HCV NS5A 의 M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/L/N 및 M28V + Q30R 치환은 옴비타스비르에 대한 감수성을 감소시켰다. 유전자형 1a 형의 복제단위에서는 옴비타스비르의 활성이 M28T/V 및 H58D 치환에 대해 각각 8965 배, 58 배 및 243 배 감소했다. 그리고 Q30E/R, L31V 와 Y93C/H/L/N 치환에 대해 1326 배, 800 배, 155 배 및 1675-66740 배 감소했다. Q30R 과 함께 Y93H, Y93C 또는 M28V 의 치환 조합은 옴비타스비르의 활성을 42,802 배 이상 감소시켰다. 유전자형 1b 형에서, HCV NS5A 의 Y93H 단독 또는 L28M, R30Q, L31F/M/V 와의 조합 또는 P58S 뿐 아니라 L28T, L31F/V 의 치환은 옴비타스비르에 대한 감수성을 감소시킨다. 유전자형 1b 형 복제단위에서, 옴비스타비르의 활성은 아미노산 위치 30 및 31 에서 변이로 10 배 이하 감소하였다. 옴비타스비르의 활성은 유전자형 1b 형에서 L28T, Y93H, Y93H 와 조합한 R30Q, Y93H 와 조합한 L31M 치환에서 각각 661 배, 77 배, 284 배, 142 배 감소했다. 28, 31 또는 58 위치에서의 치환과 조합한 Y93H 의 모든 다른 이중 치환은 옴비타스비르의 활성을 400 배 이상 감소시켰다.

유전자형 4

유전자형 4a 형에서는 세포 배양에서 선택된 NS3 또는 NS5A 의 변이로 인한 파라타프레비르 또는 옴비타스비르에 대한 내성이 표현형으로 특정되었다. HCV NS3 에서 R155C, A156T/V 및 D168H/V 치환은 파리타프레비르에 대한 감수성을 40 배~323 배 감소시켰다. HCV NS5A 의 L28V 치환은 옴비타스비르에 대한 감수성을 21 배 감소시켰다.

유전자형 4a 형 복제단위의 옴비타스비르 또는 파리타프레비르로의 노출은 각각 NS5A 또는 NS3 에서의 아미노산 치환을 갖는 약제 내성 복제단위를 발생시켰다. 세포 배양에서 선택되었거나 임상시험 PEARL-I 에서 규명된 NS5A 또는 NS3 에서의 아미노산 치환은 유전자형 4 복제단위에서 표현형적으로 특징지어졌다.
HCV 유전자형 4a 형 복제단위 내 옴비타스비르에서 NS5A 의 L28V 치환은 옴비타스비르 항바이러스 활성을 21 배 감소시켰다. HCV 유전자형 4d 형 복제단위에서, L28V 치환 단독과 T58S 및 L28V 치환은 옴비타스비르 항바이러스 활성을 각각 310 배, 760 배 감소시켰다. HCV 유전자형 4d 형 복제단위에 대한 옴비타스비르의 활성은 T58P 유전다형(polymorphism)에 의해 감소되지 않았고, 이는 PEARL-I 에서 HCV 유전자형 4a 및 4d 형 환자의 이 위치에서 관찰된 공통서열이다. 유전자형 4b 형 임상분리주에서 NS5A L30S 및 Y93H 유전다형은 옴비타스비르의 항바이러스 활성을 200 배 감소시켰다.
HCV 유전자형 4a 복제단위 내 파리타프레비르에서 NS3 의 R155C, A156T/V, D168H/V 치환은 파리타프레비르 항바이러스 활성을 40 배~323 배까지 감소시켰다. HCV 유전자형 4d 복제단위에서, NS3 의 Y56H 치환과 D168V 치환은 파리타프레비르 항바이러스활성을 각각 8 배, 313 배까지 감소시켰던 반면, Y56H 및 D168V 조합은 파리타프레비르의 활성을 12,533 배까지 감소시켰다.

치료 반응에 대한 기저시점에서의 HCV 치환(Substitutions)/유전다형(Polymorphisms)의 영향

유전자형 1 형
기저시점에서의 NS3/4A, NS5A 또는 NS5B 치환/유전다형과 권장 용법 투여 시의 치료 결과 간의 관계를 탐색하기 위해 2b 상 및 3 상 임상시험에서 리바비린과 병용하거나 병용하지 않고 파리타프레비르, 옴비타스비르 및 다사부비르로 치료를 받은 환자들에 대한 통합분석이 수행되었다.
이 분석에 사용된 500 개가 넘는 유전자형 1a 형의 기저시점의 검체들에서, 가장 흔하게 관찰된 내성-관련 변이체는 NS5A 에서 M28V (7.4%)였고, NS5B 에서는 S556G (2.9%)였다. 그러나, Q80K 는 NS3 에서 가장 흔한 다형임에도 불구하고(검체 중 41.2%) 파리타프레비르에 대하여 최소한의 내성을 나타내었다. NS3 에서 R155 및 D168 아미노산 위치에서의 내성-관련 변이체는 기저시점에서 드물게(1% 미만) 관찰되었다. 이 분석에 사용된 200 개가 넘는 유전자형 1b 형 기저시점의 검체들에서, 가장 흔하게 관찰된 내성-관련 변이체는 NS5A 에서 Y93H (7.5%)였고, NS5B 에서는 C316N (17.0%) 및 S556G (15.0%)였다. HCV 유전자형 1a 형 및 1b 형에 감염된 환자들에 대한 권장 치료 용법 투여 시 바이러스학적 실패율이 낮게 관찰된 것에 근거할 때, 기저시점에서의 변이체의 존재가 SVR 달성 가능성에 거의 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

유전자형 4 형

PEARL-I 임상시험의 유전자형 4 형 감염 환자로부터 얻은 HCV 서열의 표현형 분석은 7 가지 HCV 유전자형 4 형 아형을 나타내었다 (4a, 4b, 4c, 4d, 4f, 4g/4k, 4o). 대부분의 환자들은 4a (38%) 또는 4d (52%)에 감염되었다; 1-7 명의 환자가 다른 유전자형 4 형 아형에 감염되었다. 리바비린 없이 파리타프레비르/리토나비르 및 옴비타스비르를 포함한 요법에 바이러스학적 실패를 경험한 3 명의 환자들이 HCV 4d 에 감염되었다.

AGATE-I 임상시험에서 이 약과 리바비린의 12 주 요법을 투여받은 유전자형 4 형 감염 환자로부터 얻은 HCV 서열의 표현형 분석은 11 가지 HCV 유전자형 아형을 나타내었다 (4a, 4c, 4d, 4e, 4f, 4k, 4n, 4p, 4q, 4r, 4t). 대부분의 환자들은 4a (58%) 또는 4d (20%)에 감염되었다; 1-2 명의 환자들이 다른 유전자형 4 형 아형에 감염되었다. AGATE-I 임상시험에서 바이러스학적 실패를 경험한 2 명의 환자가 HCV 4a 또는 4d 에 감염되었다.

HCV 유전자형 4 형에 감염된 환자 대상 시험 PEARL-I 및 AGATE-I 에서 관찰된 낮은 바이러스학적 실패율에 근거할 때 기저시점에서의 변이체의 존재가 SVR12 달성 가능성에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

임상시험에서의 내성

2b 상 및 3 상 임상시험에서 리바비린과 병용하거나 병용하지 않고 파리타프레비르, 옴비타스비르 및 다사부비르를 함유하는 용법으로 치료 받은(8, 12, 또는 24 주) HCV 유전자형 1 형에 감염된 환자 2,510 명 중, 총 74 명(3%)이 바이러스학적 실패를 경험하였다(주로 치료-후 재발). 이러한 바이러스학적 실패 집단에서 치료 중 발생한 변이체와 그 유병률이 표 4 에 제시되어 있다. 유전자형 1a 형에 감염된 67 명의 환자에서, NS3 변이체는 50 명에서 관찰되었고, NS5A 변이체는 46 명에서 관찰되었고, NS5B 변이체는 37 명에서 관찰되었으며, 치료 중 발생한 변이체는 30 명의 환자에서 3 가지 약제의 표적 모두에서 관찰되었다. 유전자형 1b 형에 감염된 7 명의 환자에서, 치료 중 발생한 변이체는 4 명의 환자에서 NS3 에서, 2 명의 환자에서 NS5A 에서, 그리고 1 명의 환자에서 NS3 와 NS5A 모두에서 관찰되었다. 유전자형 1b 형에 감염된 환자 중 3 가지 약제의 표적 모두에서 치료 중 발생한 변이체를 나타낸 환자는 없었다.

표 4. 2b 상 및 3 상 임상시험에서 리바비린과 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르에 대한 통합 분석에서 치료 중 발생한 아미노산 치환(N = 2510)

표적	발생한 아미노산 치환 [a]	유전형 1a N = 67[b] % (n)	유전형 1b N = 7 % (n)

NS3	V55I[c]	6 (4)	-
	Y56H[c]	9 (6)	42.9 (3)[d]
	I132V[c]	6 (4)	-
	R155K	13.4 (9)	-
	D168A	6 (4)	-
	D168V	50.7 (34)	42.9 (3)[d]
	D168Y	7.5 (5)	-
	V36A[c], V36M[c], F43L[c], D168H, E357K[c]	< 5%	-
NS5A	M28T	20.9 (14)	-
	M28V[e]	9 (6)	-
	Q30R[e]	40.3 (27)	-
	Y93H	-	28.6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5%	-
NS5B	A553T	6.1 (4)	-
	S556G	33.3 (22)	-
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	-

a. 검체 아형 중 적어도 2 명의 환자에서 관찰됨.

b. N = S5B 표적의 경우 66

c. NS3 위치 R155 또는 D168 에서 치료 중 발생한 다른 치환과 함께 관찰되었다.

d. 유전형 1b-에 감염된 환자들에서 병용요법 시 관찰됨.

e. 환자의 6% (4/67)에서 병용 요법 시 관찰됨.

주: 세포 배양에서 다음 변이체들이 선정되었으나, 치료 중에 발생하지 않았다: 유전자형 1a 형에서 NS3 변이체인 A156T, 유전자형 1b 형에서 R155Q 및 D168H; 유전자형 1a 형에서 NS5A 변이체인 Y93C/H, 유전자형 1b 형에서 L28M, L31F/V 또는 P58S 과 함께 L31F/V 또는 Y93H; 유전자형 1a 형에서 NS5B 변이체인 Y448H, 유전자형 1b 형에서 M414T 및 Y448H.

유전자형 4 형

PEARL-I 임상시험에서 3 명의 HCV 유전자형 4 형 감염환자가 바이러스학적 실패를 경험하였다 (치료 후 재발 2 명, 치료 중 실패 1 명). 세 명의 바이러스학적 실패 모두 리바비린 없이 파리타프레비르/리토나비르 및 옴비타스비르를 포함한 요법에서 관찰되었다.

치료로 인한, 내성 관련 치환은 세 명 모두 환자 실패 시점에서 발견되었고 NS3 의 D168V (Y56H 와 함께 또는 없이), NS5A 의 L28S, L28V (M311 이나 T58S 와 함께 또는 없이)가 포함되었다.

AGATE-I 임상시험에서 2 명이 바이러스학적 실패를 경험하였다. 1 명은 치료 중 바이러스학적 실패, 다른 1 명은 치료 후 24 주 시점에서 재발하였다. 치료로 인한 내성 관련 치환은 실패 시점에서 NS3 에서 A156K, D168V 가, NS5A 에서 K24Q, L28I/M, M31I, Y93H 가 발견되었다.

내성-관련 치환의 지속성

2b 상 임상시험에서 유전자형 1a 형에 감염된 환자들에서 각각 NS3, NS5A, 및 NS5B 에서의 파리타프레비르, 옴비타스비르 및 다사부비르의 내성-관련 아미노산 치환의 지속성을 평가하였다. NS5A 에서 옴비타스비르 치료 관련 발생한 변이체인 28T, M28V 또는 Q30R 이 32 명의 환자에서 관찰되었다. 47 명의 환자에서 NS3 에서 파리타프레비르 치료 관련 발생한 변이체인 V36A/M, R155K 또는 D168V 이 관찰되었다. NS5B 에서 다사부비르 치료 관련 발생한 변이체인 M414T, G554S, S556G, G558R 또는 D559G/N 이 34 명의 환자에서 관찰되었다.

NS3 변이체인 V36A/M 및 R155K, 그리고 NS5B 변이체인 M414T 및 S556G 는 치료-후 48 주차에 검출 가능한 정도로 남아 있었으나, NS3 변이체인 D168V 와 다른 모든 NS5B 변이체들은 치료-후 48 주차에 관찰되지 않았다. NS5A 에서 치료 관련 발생한 모든 변이체들은 치료-후 48 주차에 검출 가능한 정도로 남아 있었다. 유전자형 1b 형에서 SVR 비율이 높았기 때문에, 이 유전자형에서 치료 관련 발생한 변이체들의 지속성에 대한 경향을 확립할 수 없었다.

내성-관련 치환을 포함한 바이러스가 검출되지 않는다는 것이 내성 바이러스가 더 이상 임상적으로 유의한 수준으로 존재하지 않다는 것은 아니다. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르-내성-관련 치환이 있는 바이러스의 출현 또는 지속의 장기적인 임상적 영향은 알려져 있지 않다.

유전자형 4 형

NS5A 와 NS3 에서의 옴비타스비르 및 파리타프레비르 내성 관련 치환의 지속성 각각이 PEARL-I 임상시험에서 HCV 유전자형 4 형 환자들에서 평가되었다. 치료로 인한 NS5A 의 L28S/V 및 M311 변이는 2/3 환자들에서 치료 후 48 주째에 검출되게끔 남았다. NS3 변이체 D168V 는 치료 후 48 주째에 검출되지 않았다.

교차-내성

약물계열 별로 NS5A 저해제, NS3/4A 단백분해효소 저해제 및 비-뉴클레오시드 NS5B 저해제에서 교차-내성이 예상된다. 옴비타스비르, 파리타프레비르 또는 다사부비르를 이용한 이전의 치료 경험이 다른 NS5A 저해제, NS3/4A 단백분해효소 저해제 또는 NS5B 저해제의 유효성에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

13. 약동학적 정보

건강한 성인 지원자와 만성 C 형 간염 환자에서 옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르 및 다사부비르 복합제의 약동학을 평가하였다. 표 5 는 건강한 지원자에게 음식과 함께 다사부비르 250 mg 1 일 2 회 투여와 병용하여 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 25/150/100 mg 를 1 일 1 회 투여한 경우의 평균 C_{max} 및 AUC 를 나타낸다.

표 5. 건강한 지원자에게 음식과 함께 다사부비르 250 mg 1 일 2 회 투여와 병용하여 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 25/150/100 mg 를 1 일 1 회, 반복 투여한 경우의 기하 평균 C_{max}, AUC

	C_{max} (ng/ml)(%CV)	AUC (ng*hr/ml) (%CV)
옴비타스비르	127 (31)	1420 (36)
파리타프레비르	1470 (87)	6990 (96)
다사부비르	1030 (31)	6840 (32)
리토나비르	1600 (40)	9470 (41)
[1] 옴비타스비르, 파리타프레비르 및 리토나비르에 대한 AUC_{24}V 수치; 다사부비르에 대한 AUC_{12}.		

흡수

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르는 경구투여 후 평균 T_{max} 가 약 4~5 시간으로 흡수되었다. 옴비타스비르의 노출이 용량에 비례하여 증가한 반면, 파리타프레비르와 리토나비르의 노출은 용량 비례율보다 더 크게 증가하였다. 축적은 옴비타스비르의 경우 최소한도이며, 리토나비르와 파리타프레비르의 경우 약 1.5 - 2 배이다. 복합제에 대한 약동학적 항정상태는 투여 후 약 12 일째에 달성된다. 리토나비르와 투여했을 때 옴비타스비르와 파리타프레비르의 절대 생체이용률은 각각 48% 와 53%였다.

경구 흡수에 대한 음식의 영향

옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르 및 다사부비르는 음식과 함께 투여해야 한다. 파리타프레비르, 리토나비르, 옴비타스비르 및 다사부비르를 이용한 모든 임상시험은 음식과 함께 투여한 후에 수행되었다.

음식은 옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르 및 다사부비르의 노출(AUC)을 공복 상태에 비해 각각 82%, 211%, 49%, 및 30% 증가시켰다. 이러한 노출 증가는 음식의 종류(예, 고지방 식사 vs 지방 함량이 중간 정도인 식사) 또는 열량 함유량(약 600 Kcal vs 약 1000 Kcal)와 무관하게 비슷하였다. 흡수를 극대화하기 위해서는,

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 지방 함량이나 열량에 관계없이 음식과 함께 복용해야 한다.

분포

옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르는 혈장 단백질에 대한 결합률이 높다. 신장애 또는 간장애 환자에서 혈장 단백결합은 의미있게 변화되지 않는다. 사람에서 혈액 대 혈장농도비는 옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르에 대하여 0.49, 0.7, 및 0.6 이었으며, 전혈 중 혈장 컴파트먼트에 더 많이 분포되었다. 옴비타스비르는 0.09 ~ 9 μg/mL 의 농도 범위에서 약 99.9%가 사람 혈장 단백질에 결합하였다. 파리타프레비르는 0.08 ~ 8 μg/mL 의 농도 범위에서 약 97 ~ 98.6% 가 사람 혈장 단백질에 결합하였다. 리토나비르는 0.007 ~ 22 μg/mL 의 농도 범위에서 99% 이상이 사람 혈장 단백질에 결합하였다.
동물에서, 파리타프레비르의 간 농도는 혈장 농도보다 유의하게 높다(예, 마우스에서 간:혈장 비가 300:1 을 초과함). 생체 외 자료는 파리타프레비르가 사람의 간 흡수 운송체인 OATP1B1 및 OATP1B3 에 대한 기질임을 가리킨다.

대사

옴비타스비르

옴비타스비르는 아미드 가수분해 후 산화성 대사를 통해 대사된다. ^{14}C-옴비타스비르 25 mg 을 단독으로 단회 투여한 후, 미변화 모약물은 사람 혈장 내 총 방사활성의 8.9%에 해당하였다; 사람 혈장에서 총 13 가지의 대사체가 확인되었다. 이러한 대사체들이 항바이러스 활성을 갖거나 목표하는 약물학적 활성 이외의 작용을 나타낼 것으로는 예상되지 않는다.

파리타프레비르

파리타프레비르는 주로 CYP3A4 에 의해 대사되며, CYP3A5 에 의해서 더 적은 정도로 대사된다. ^{14}C-파리타프레비르/리토나비르 200/100 mg 을 사람에게 단회 경구투여한 후, 모약물은 혈장 방사활성의 약 90%를 차지하는 주요 순환 성분이었다. 순환혈 중에서 파리타프레비르의 비주요 대사체가 적어도 5 가지 확인되었으며, 혈장 방사활성의 약 10%를 차지하였다. 이러한 대사체들이 항바이러스 활성을 가질 것으로는 예상되지 않는다.

리토나비르

리토나비르는 주로 CYP3A 에 의해 대사되며, CYP2D6 에 의해서 더 적은 정도로 대사된다. ^{14}C-리토나비르 경구 용액 600 mg 을 사람에게 단회투여한 후, 미변화 리토나비르가 혈장 내 방사활성의 거의 전부를 차지하였다.

소실

옴비타스비르

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않고 투여한 후, 옴비타스비르의 평균 혈장 반감기는 약 21~25 시간이었다. ^{14}C-옴비타스비르 25 mg 을 단회투여한 후, 방사활성의 약 90.2%가 대변에서 회수되었으며, 소량(1.91%)이 소변에서 회수되었다. 미변화 옴비타스비르는 대변 내 방사활성의 87.8%를, 소변 내 방사활성의 0.03%를 차지하였다.

파리타프레비르

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않고 투여한 후, 파리타프레비르의 평균 혈장 반감기는 약 5.5 시간이었다. ^{14}C-파리타프레비르 200 mg 을 리토나비르 100 mg 과 함께 투여한 후, 방사활성의 약 88%가 대변에서 회수되었으며, 소량(8.8%)이 소변에서 회수되었다. 미변화 파리타프레비르는 대변 내 방사활성의 1.1%를, 소변 내 방사활성의 0.05%를 차지하였다. 미변환 모약물과 배변 가수분해의 산물인 M29 는 배변으로 회수되는 총 방사활성 중 87.8%에 해당하며, 이는 모약물의 담즙 배설이 파리타프레비르의 주 소실 경로임을 암시한다.

리토나비르

옴비타스비르/파리프레타비르/리토나비르 투여 후, 리토나비르의 평균 혈장 반감기는 약 4 시간이었다. ^{14}C-리토나비르 경구 용액 600 mg 투여 후, 방사활성의 약 86.4%가 대변에서 회수되었으며, 투여량의 11.3%가 소변으로 배설되었다.

특수 집단

신장애

다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르의 단회 투여 약동학을 HCV 에 감염되지 않은 경증(CLcr: 60 ~ 89 mL/min), 중등증(CLcr: 30 ~ 59 mL/min), 및 중증(CLcr: 15 ~ 29 mL/min) 신장애 대상자들에서 평가하였다.

전체적으로, HCV 에 감염되지 않은 경증, 중등증 및 중증 신장애 대상자들에서 옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르 및 다사부비르의 노출 면에서의 변화가 임상적으로 유의할 것으로 예상되지는 않는다.

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 다사부비르와 병용 투여한 후
경증 신장애 대상자들에서 파리타프레비르, 리토나비르 및 다사부비르의 AUC 수치는 신기능이 정상인 대상자들에 비해 각각 19%, 42% 및 21% 증가했고, 옴비타스비르의 AUC 수치는 변화가 없었다.

중등증 신장애 대상자들에서 파리타프레비르, 리토나비르 및 다사부비르의 AUC 수치는 신기능이 정상인 대상자들에 비해 각각 33%, 80% 및 37% 증가했고, 옴비타스비르의 AUC 수치는 변화가 없었다.

중증 신장애 대상자들에서 파리타프레비르, 리토나비르 및 다사부비르의 AUC 수치는 신기능이 정상인 대상자들에 비해 각각 45%, 114% 및 50% 증가했고, 옴비타스비르의 AUC 수치는 변화가 없었다.
옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 다사부비르와 병용하지 않고 투여한 후 경증 신장애 대상자들에서 파리타프레비르와 리토나비르의 AUC 수치는 신기능이 정상인 대상자들에 비해 각각 11% 및 40% 증가했고, 옴비타스비르의 AUC 수치는 변화가 없었다.
중등증 신장애 대상자들에서 파리타프레비르와 리토나비르의 AUC 수치는 신기능이 정상인 대상자들에 비해 각각 19% 및 76% 증가했고, 옴비타스비르의 AUC 수치는 변화가 없었다.
중증 신장애 대상자들에서 파리타프레비르와 리토나비르의 AUC 수치는 신기능이 정상인 대상자들에 비해 각각 25% 및 108% 증가했고, 옴비타스비르의 AUC 수치는 변화가 없었다.
경증, 중등증 또는 중증 신장애가 있는 HCV-감염 환자들에서 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다.

간장애

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 다사부비르와 병용 투여한 후 HCV 에 감염되지 않은 경증 간장애(Child-Pugh 분류 A; 5-6 점), 중등증 간장애(Child-Pugh 분류 B; 7-9 점), 중증 간장애(Child-Pugh 분류 C; 10-15 점) 환자에서 옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르 및 다사부비르의 단회 투여 약동학을 평가하였다.
경증 간장애 대상자들에서 옴비타스비르, 파리타프레비르 및 리토나비르의 AUC 수치는 간기능이 정상인 대상자들에 비해 각각 8%, 29% 및 34% 감소했고, 다사부비르의 AUC 수치는 17% 증가하였다.
중등증 간장애 대상자들에서 옴비타스비르, 리토나비르 및 다사부비르의 AUC 수치는 간기능이 정상인 대상자들에 비해 각각 30%, 30% 및 16% 감소했고, 파리타프레비르의 AUC 수치는 62% 증가하였다.
중증 간장애 대상자들에서 파리타프레비르, 리토나비르 및 다사부비르의 AUC 수치는 간기능이 정상인 대상자들에 비해 각각 945%, 13%, 및 325% 증가했고, 옴비타스비르의 AUC 수치는 54% 감소하였다.
경증 간장애(Child-Pugh A)의 경우, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르의 용량 조절은 필요하지 않다. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르 병용은 중등도(Child-Pugh B) 또는 중증(Child-Pugh C) 간장애 환자에게 금기이다.
옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 다사부비르와 병용하지 않고 투여한 후 옴비타스비르 25 mg, 파리타프레비르 200 mg, 및 리토나비르 100 mg 복합제의 약동학은 경증(Child-Pugh A), 중등증(Child-Pugh B) 및 중증(Child-Pugh C) 간장애 환자에서 평가되지

않았다. 다사부비르 400 mg 과 병용한 옴비타스비르 25 mg, 파리타프레비르 200 mg, 및 리토나비르 100 mg 복합제의 약동학적 평가 결과를 옴비타스비르 25 mg, 파리타프레비르 200 mg, 및 리토나비르 100 mg 복합제에 대하여 외삽할 수 있다.
경증 간장애(Child-Pugh A)의 경우, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르의 용량 조절은 필요하지 않다. 다사부비르 없이 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 투여는 중등도(Child-Pugh B) 또는 중증(Child-Pugh C) 간장애 환자에게 금기이다.

소아 집단
소아 환자에서 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르의 약동학은 확립되지 않았다.

성별 또는 체중
성별이나 체중에 근거하여 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 또는 다사부비르의 용량을 조절할 필요는 없다.

인종 또는 민족
인종이나 민족에 근거하여 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 또는 다사부비르의 용량을 조절할 필요는 없다.

약물상호작용
옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르에 대한 병용약물의 영향
옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 다음 약물과 함께 투여했을 때, 용량 조절이 필요한 정도의 임상적으로 의미있는 노출(C_{max} 및 AUC) 변화는 관찰되지 않았다:
- 아세트아미노펜
- 알프라졸람, 졸피뎀, 디아제팜
- 암로디핀
- 리토나비르를 병용하지 않고 1 일 1 회 투여한 아바카비르, 아타자나비르(옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 아침 투여분과 함께 투여), 돌루테그라비르, 랄테그라비르, 엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마르산염, 라미부딘, 다루나비르 1 일 1 회 또는 1 일 2 회, 릴피비린
- 부프레노르핀/날록손, 메타돈
- 카리소프로돌, 사이클로벤자프린
- 사이클로스포린, 타크로리무스, 시롤리무스, 에베로리무스
- 디곡신

- 둘록세틴, 에스시탈로프람
- 푸로세미드
- 케토코나졸
- 메트포르민
- 노르에틴드론
- 오메프라졸
- 프라바스타틴, 로수바스타틴
- 소포스부비르
- 설파메톡사졸/트리메토프림

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 카바마제핀과 병용 투여한 경우, 파리타프레비르, 리토나비르, 옴비타스비르 및 다사부비르의 노출(C_{max} 및 AUC)이 각각 약 66 ~ 71%, 83 ~ 88%, 30 ~ 32% 및 55 ~ 70% 감소하였다. 카바마제핀의 노출 면에서 임상적으로 관련 있는 변화는 없었으나, 카바마제핀의 대사체인 카바마제핀-10, 11-에폭시드의 노출이 16 ~ 43% 감소하였다. 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 카바마제핀과 병용하는 것은 바이러스학적 반응 손실을 유발할 수 있으며, 따라서 금기이다.

다사부비르와 병용한 파리타프레비르/리토나비르를 가지고 겜피브로질의 영향을 평가하였다. 겜피브로질 존재 시, 파리타프레비르의 노출(C_{max} 및 AUC)은 21 ~ 38% 증가하였으나, 다사부비르의 C_{max} 및 AUC 는 각각 2 배 및 11 배 증가를 나타냈다. 따라서 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 겜피브로질을 병용하는 것은 금기이다.

병용약물에 대한 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르의 영향

표 6 은 다음 사항을 열거하고 있다:

- 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용투여 시, 용량 조절이 필요하지 않은 약물. 이 약물들을 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용투여 시, 세 가지 약물들의 노출 면에서 용량 조절이 필요한 정도로 임상적으로 관련 있는 변화는 관찰되지 않았다.
- 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용투여 시, 용량 조절이 필요한 약물. 이러한 약물들의 노출 면에서 임상적으로 관련 있는 변화가 관찰되었으며, 따라서 이들 약물에 대한 용량 조절이 권장된다.
- 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와의 병용투여가 권장되지 않는 약물.

표 6. 병용약물에 대한 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르및 다사부비르의 영향

다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용 투여 시, 용량 조절이 필요하지 않은 약물	다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용 투여 시, 용량 조절과 또는 임상적 모니터링이 권장되는 약물	다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와의 병용 투여가 권장되지 않는 약물
아바카비르 아세토아미노펜 부프레노르핀 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 병용 투여한 경우의 디곡신(치료 약물 모니터링이 권장됨) 돌루테그라비르 둘록세틴 엠트리시타빈, 테노포비르디소프록실푸마르산염 에스시탈로프람 라미부딘 메트포르민 메타돈 노르에틴드론 랄테그라비르 소포스부비르 설파메톡사졸/트리메토프림 졸피뎀 날록손	알프라졸람 암로디핀 다사부비르와 병용한 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용한 아타자나비르 [a] 칸데사르탄 카리소프로돌 콜키신(정상 신기능, 정상 간기능에 한함) 사이클로벤자프린 사이클로스포린 다사부비르와 병용한 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용한 다루나비르 [b] 디아제팜 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용 투여한 경우의 디곡신 딜티아젬 플루인디온 푸로세미드 하이드로코돈 케토코나졸 리도카인(전신) 로사르탄 니페디핀	아타자나비르/리토나비르 [c] 다루나비르/리토나비르 다사부비르와 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용한 아타자나비르 다사부비르와 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 병용한 다루나비르 릴피비린(아침 또는 저녁에 투여)[d](표 7 참고) 타크로리무스 보리코나졸

	오메프라졸 프로파페논 프라바스타틴 로수바스타틴 발사르탄 베라파밀 (약동학적 상호 작용의 경우, 표 7 및 8 참고)	

a. 아타자나비르는 리토나비르를 추가하지 않고 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 병용투여해야 한다.
b. 다루나비르를 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 병용투여하지 않는 경우, 리토나비르 100 mg 을 다루나비르와 함께 투여해야 한다.
c. 리토나비르와 아타자나비르를 병용하면 파리타프레비르의 노출이 3.2 배 증가하므로, 아타자나비르/리토나비르를 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 병용하는 것은 권장되지 않는다.
d. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르를 릴피비린 1 일 1 회 투여와 병용 투여하는 경우 릴피비린의 노출이 더 높아져 QT 간격이 연장될 잠재성이 있으므로 이는 권장되지 않는다.

표 7 은 임상적으로 관련 있는 변화를 나타낸 병용 투여 약물의 약동학에 대한 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르의 영향을 요약하고 있다. 임상 권고사항에 대한 정보는 약물상호작용, 표 3 을 참고한다.

표 7. 약물 상호 작용: 파리타프레비르/리토나비르, 옴비타스비르 및 다사부비르와 병용투여된 약물들의 약동학 변수 변화

병용 투여 약물	병용 투여 약물의 용량(mg)	병용 투여 기간	n	병용 투여된 약물의 약동학 변수 비 (옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르와 병용한 경우 또는 병용하지 않은 경우) (90% CI); 영향 없음 = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{trough}
알프라졸람	0.5	1 일	12	1.09 (1.03,1.15)	1.34 (1.15,1.55)	NA
암로디핀	5	1 일	14	1.26 (1.11,1.44)	2.57 (2.31,2.86)	NA
카리소프로돌	250	1 일	14	0.54 (0.47,0.63)	0.62 (0.55,0.70)	NA

카리소프로돌의 대사체, 메포브라메이트				1.17 (1.10,1.25)	1.09 (1.03,1.16)	NA
사이클로벤자프린	5	1 일	14	0.68 (0.61,0.75)	0.60 (0.53,0.68)	NA
사이클로벤자프린의 대사체, 노르사이클로벤자프린				1.03 (0.87,1.23)	0.74 (0.64,0.85)	NA
사이클로스포린	30	1 일	10	1.01 (0.85,1.20)	5.82 (4.73,7.14)	15.80 (13.81,18.09)[a,b]
디아제팜	2	1 일	13	1.18 (1.07,1.30)	0.78 (0.73,0.82)	NA
디아제팜의 대사체, 노르디아제팜				1.10 (1.03,1.19)	0.56 (0.45,0.70)	NA
푸로세미드	20	1 일	12	1.42 (1.17,1.72)	1.08 (1.00,1.17)	NA
하이드로코돈	5	1 일	15	1.27 (1.14,1.40)	1.90 (1.72,2.10)	NA
케토코나졸	400	1 일	12	1.15 (1.09,1.21)	2.17 (2.05,2.29)	NA
오메프라졸	40	1 일	11	0.62 (0.48,0.80)	0.62 (0.51,0.75)	NA
프라바스타틴	10	14 일	12	1.37 (1.11,1.69)	1.82 (1.60,2.08)	NA
로수바스타틴	5	14 일	11	7.13 (5.11,9.96)	2.59 (2.09,3.21)	0.59 (0.51,0.69)
릴피비린	25 (아침)	14 일	20	2.55 (2.08,3.12)	3.25 (2.80,3.77)	3.62 (3.12,4.21)
	25 (저녁)	14 일	20	2.16 (1.79,2.61)	2.50 (2.05,3.06)	2.87 (2.28,3.62)
	25 (밤: 저녁 식사 후 4 시간)	14 일	20	3.00 (2.50,3.59)	3.43 (3.03,3.89)	3.73 (3.16,4.40)
타크로리무스	2	1 일	12	3.99 (3.21,4.97)	57.13 (45.5,71.7)	16.56 (12.97,21.16)[a,b]

시롤리무스	0.5	1 일	11	6.40 (5.34,7.68)	37.99 (31.5,45.8)	19.55 (16.7,22.9)[a,b]
에베로리무스	0.75	1 일	12	4.74 (4.29,5.25)	27.12 (24.5,30.1)	16.10 (14.5,17.9)[a,c]

NA: 해당 사항 없음(Not available)

a. 용량 표준화된 사이클로스포린, 타크로리무스 및 시롤리무스 비.

b. C_{24}:=사이클로스포린, 타크로리무스 또는 시롤리무스 단회 투여 후 24 시간째의 농도.

c. C_{12}:=에베로리무스 단회 투여 후 12 시간째의 농도.

표 8 은 임상적으로 관련 있는 변화를 나타낸 병용 투여 약물의 약동학에 대한 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르의 영향을 요약하고 있다.
임상 권고사항에 대한 정보는 약물상호작용, 표 3 을 참고한다.

표 8. 약물상호작용: 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 복합제 (다사부비르 없이) 존재 시 병용투여된 약물들의 약동학 변수 변화

병용 투여 약물	병용 투여 약물의 용량(mg)	병용 투여 기간	n	병용투여된 약물의 약동학 변수 비 (옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 병용한 경우 또는 병용하지 않은 경우) (90% CI); 영향 없음 = 1.00		
				C_{max}	AUC	Ctrough
사이클로스포린	10	1 일	12	0.83 (0.72,0.94)	4.28 (3.66,5.01)	12.85 (10.61,15.55)[a,b]
디곡신	0.5	1 일	11	1.58 (1.43,1.73)	1.36 (1.21,1.54)	1.24[b] (1.07,1.43)
케토코나졸	400	1 일	12	1.10 (1.05,1.16)	2.05 (1.93,2.18)	NA
오메프라졸	40	1 일	12	0.48 (0.29,0.78)	0.46 (0.27,0.77)	NA
프라바스타틴	10	14 일	10	1.43 (1.09,1.88)	1.76 (1.46,2.13)	NA
로수바스타틴	5	14 일	12	2.61 (2.01,3.39)	1.33 (1.14,1.56)	0.65 (0.57,0.74)
타크로리무스	0.5	1 일	11	4.27 (3.49,5.22)	85.81 (67.88,108.49)	24.61[b] (19.69,30.77)[a,b]

NA: 해당 사항 없음(Not available)

a. 용량 표준화된 사이클로스포린 및 타크로리무스 비.

b. C_{24}:=사이클로스포린, 디곡신 또는 타크로리무스 단회 투여 후 24 시간째의 농도.

14. 임상시험 정보

1) HCV 유전자형 1 형 환자에서 임상시험의 설명

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다시부비르의 유효성과 안전성은 대상성 간경변(Child-Pugh A)을 가진 환자에게만 실시된 두 건의 임상을 포함하여, 유전자형 1 형의 만성 C 형 간염을 가진 2,600 명 이상의 환자를 대상으로 7 개의 3 상 임상시험으로 평가되었으며 아래 표 9 에 요약하였다.

표 9. 리바비린과 함께 병용 혹은 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르의 무작위, 글로벌, 다기관 3 상 임상시험

임상시험 [a]	치료받은 환자 수 [b]	HCV 유전자형(GT)	임상시험 디자인 요약 [c]
간경변이 없는, 치료 경험이 없는 환자 [d]			
SAPPHIRE I	631	GT1	A 군: 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 그리고 다사부비르 + 리바리빈 B 군: 위약
PEARL III	419	GT1b	A 군: 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 그리고 다사부비르 + 리바리빈 B 군: 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 그리고 다사부비르
PEARL IV	305	GT1a	A 군: 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 그리고 다사부비르 + 리바리빈 B 군: 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 그리고 다사부비르
간경변이 없는, 치료 경험이 있는 환자 [e]			
SAPPHIRE II	394	GT1	A 군: 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 그리고 다사부비르 + 리바리빈 B 군: 위약
PEARL II	179	GT1b	A 군:

(open-label)			옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 그리고 다사부비르 + 리바리빈 B 군: 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 그리고 다사부비르
대상성 간경변이 있는, 치료 경험이 없는 환자와 치료 경험이 있는 환자 [e]			
TURQUOISE II (open-label)	380	GT1	A 군: 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 그리고 다사부비르 + 리바리빈 (12 주) B 군: 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 그리고 다사부비르 + 리바리빈 (24 주)
TURQUOISE III (open-label)	60	GT1b	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 그리고 다사부비르 (12 주)

a. 언급하지 않은 한 이중맹검
b. 치료받은 환자는 적어도 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 한 번 이상 투여 받은 무작위 환자로 정의된다.
c. 치료 기간은 24 주 투여받은 군이 포함된 TURQUOISE II 를 제외하고 모든 군에서 12 주이다.
d. 치료 경험이 없는 것은 HCV 감염을 위해 이전에 어떠한 치료도 받지 않은 것을 의미한다.
e. 치료 경험이 있는 환자는 페그인터페론/리바비린 요법에 실패한 환자로서 다음의 하나로 정의된다: 이전에 재발(페그인터페론/리바비린으로 최소 36 주 치료 기간 종료 당시나 이후 HCV RNA 가 검출되지 않았으나, 치료 추적 52 주 이내에 HCV RNA 가 검출됨) 또는 이전에 부분 반응(최소 20 주의 페그인터페론/리바비린을 투여 받고, 12 주 때 HCV RNA 가 2 $\log_{10}$ IU/mL 이상 감소하였으나, 치료 종료 시점에 HCV RNA 불검출에 도달하지 못한 경우) 또는 이전에 완전 무반응(최소 12 주의 페그인터페론/리바리린을 투여 받고 12 주 때 HCV RNA 의 2 $\log_{10}$ IU/mL 감소에 도달하지 못했거나 최소 4 주의 페그인터페론/리바비린을 투여받고 4 주 때 HCV RNA 감소가 < 1 $\log_{10}$ IU/mL 인 경우), TURQUOISE III 또한, 페그인터페론/리바비린 치료에 덜 특정화된 실패 환자를 등록했다.

7 건의 모든 임상시험에서, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르의 용량은 25/150/100 mg 1 일 1 회였고 다사부비르의 용량은 250 mg 1 일 2 회였다. 리바비린을 투여 받은 환자의 경우, 리바비린의 용량은 75 kg 미만의 환자에게는 1 일 1000 mg 이었으며 75 kg 이상의 환자에게는 1 일 1200mg 이였다.
지속 바이러스 반응(Sustained virologic response, SVR)(바이러스학적 완치)은 3 상 임상시험에서, 치료 종료 후 12 주차에서 HCV RNA 를 정량할 수 없거나 불검출되는 것(SVR12)을 의미한다. 치료 기간은 각 시험에서 고정되었으며 환자의 HCV RNA 수치에 의해

달라지지 않았다(반응 안내 알고리즘 없음). 혈장 HCV RNA 수치는 임상시험 기간 동안 COBAS TaqMan HCV 테스트 (버전 2.0)을 사용하여 측정되었고, High Pure System 이 함께 사용되었다. 분석의 정량 하한(LLOQ)은 25 IU/mL 이였다.

2) 치료경험이 없는 성인 환자
SAPPHIRE-I – 유전자형 1 형, 간경변이 없으며 치료경험이 없음
SAPPHIRE-I 은 무작위, 다국가 다기관, 이중맹검, 위약-대조군 시험으로 간경변이 없고 유전자형 1 형의 만성 C 형 간염을 가진 631 명의 치료경험이 없는 성인 환자를 대상으로 수행되었다. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르가 12 주의 치료기간 동안 리바비린과 병용투여되었다. 위약군의 무작위 환자들은 위약을 12 주간 투여 받은 이후 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린과 함께 12 주간 공개 투여 받았다.
치료받은 환자(N=631)의 나이 중앙값 52 세(18 – 70 세); 남성 54.5%; 흑인 5.4%; 히스패닉이나 라티노 5.1%; BMI 30kg/m2 이상 16.2%; IL28B non-CC 유전자형 69.3%; 기저시점 HCV RNA 수치 800,000 IU/mL 이상 79.1%; 간문맥 섬유화(F2) 15.4%, 가교상 섬유화(F3) 8.7%; HCV 유전자형 1a 감염 67.7%; HCV 유전자형 1b 감염 32.3%.
표 10 는 SAPPHIRE-I 에서 유전자형 1 형에 감염된, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린과 함께 12 주간 투여받은 간경변이 없는 이전 치료경험이 없는 환자의 SVR12 의 비율을 보여준다.

표 10. SAPPHIRE-I 임상시험에서 간경변이 없는 이전 치료경험이 없는 유전자형 1 형에 감염된 환자의 SVR12

치료 결과	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린과 12 주간 병용투여		
	n/N	%	95% CI
종합적인 SVR12	456/473	96.4	94.7, 98.1
HCV 유전자형 1a	308/322	95.7	93.4, 97.9
HCV 유전자형 1b	148/151	98.0	95.8, 100.0
SVR12 도달 못한 환자 결과			
치료중 VF[a]	1/473	0.2	
재발 [b]	7/463	1.5	
기타 [c]	9/473	1.9	

CI = 신뢰구간(confidence interval), VF = 바이러스학적 실패(virologic failure)
a 치료중 VF 란 치료 중 HCV RNA <25 IU/mL 이후 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것, HCV RNA 가 최저수치에서 1 $\log_{10}$ IU/mL 증가한 것, 또는 최소 6 주간의 치료에서 HCV RNA 가 지속적으로 ≥25

IU/mL 인 것으로 정의한다.
b. 재발이란 최소 11 주의 치료 기간의 마지막 관찰에서 HCV RNA < 25 IU/mL 인 환자 중 치료 후 SVR12 평가시점 이전 또는 SVR12 평가시점 동안 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것으로 정의한다.
c. 기타에는 SVR12 에 도달하지 못했으나 치료 중인 VF 또는 재발이 아닌 환자가 포함된다(예. SVR12 평가시점에서 HCV RNA 값 누락).

HCV 유전자형 1b 형에 감염된 환자 중 치료 중 바이러스학적 실패 경험은 없었고 한 명이 재발을 경험했다.

PEARL-III – 유전자형 1b, 간경병이 없으며 치료경험이 없음

PEARL-III 는 간경변이 없는 유전자형 1b 형의 만성 C 형 간염을 가진 치료경험이 없는 419 명의 환자를 대상으로 한 무작위, 다국가 다기관, 이중맹검, 대조 임상시험이다. 환자는 무작위로, 1:1 비율로, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바리린과 병용 또는 병용하지 않고 12 주간 투여 받았다.

치료받은 환자 (N=419)의 나이 중앙값 50 세(범위: 19 – 70); 남성 45.8%; 흑인 4.8%; 히스패닉이나 라티노 1.7%; BMI 30kg/m^2 이상 16.5%; IL28B non-CC 유전자형 79.0%; 기저시점 HCV RNA 수치 800,000 IU/mL 이상 73.3%; 간문맥 섬유화(F2) 20.3%, 가교상 섬유화(F3) 10.0%.

표 11 은 PEARL III 에서 유전자형 1b 형에 감염된, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린과 병용 또는 병용하지 않고 12 주간 투여받은 간경변이 없는 이전 치료경험이 없는 환자에서의 SVR12 비율을 보여준다. 이 시험에서, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린 없이 복용한 경우의 SVR12 비율(100%)은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바리린과 함께 복용한 경우(99.5%)와 비슷하였다.

표 11. PEARL III 임상시험에서 유전자형 1b 에 감염된, 간경변이 없는 이전 치료경험이 없는 환자에서의 SVR12

치료 결과	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 12 주간 투여					
	리바비린과 병용			리바비린 병용하지 않음		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
종합적인 SVR12	209/210	99.5	98.6, 100.0	209/209	100	98.2, 100.0
SVR12 도달하지 못한 환자 결과						
치료중 VF[a]	1/210	0.5		0/209	0	
재발 [b]	0/210	0		0/209	0	
기타 [c]	0/210	0		0/209	0	

CI = 신뢰구간(confidence interval), VF = 바이러스학적 실패(virologic failure)
a 치료중 VF 란 치료 중 HCV RNA <25 IU/mL 이후 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것, HCV RNA 가 최저수치에서 1 $\log_{10}$ IU/mL 증가한 것, 또는 최소 6 주간의 치료에서 HCV RNA 가 지속적으로 ≥25 IU/mL 인 것으로 정의한다.
b. 재발이란 최소 11 주의 치료 기간의 마지막 관찰에서 HCV RNA < 25 IU/mL 인 환자 중 치료 후 SVR12 평가시점 이전 또는 SVR12 평가시점 동안 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것으로 정의한다.
c. 기타에는 SVR12 에 도달하지 못했으나 치료 중인 VF 또는 재발이 아닌 환자가 포함된다(예. SVR12 평가시점에서 HCV RNA 값 누락).

PEARL-IV – 유전자형 1a, 간경변이 없는 치료경험이 없음

PEARL-IV 는 간경변이 없는 유전자형 1a 형의 만성 C 형 간염을 가진 치료경험이 없는 305 명의 환자를 대상으로 한 무작위, 다국가 다기관, 이중맹검, 대조 임상시험이다. 환자는 무작위로, 1:2 비율로, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바리린과 병용 또는 병용하지 않고 12 주간 투여 받았다.

치료받은 환자 (N=305)의 나이 중앙값 54 세(범위: 19 – 70); 남성 65.2%; 흑인 11.8%; 히스패닉이나 라티노 9.2%; BMI 30kg/m^2 이상 19.7%; IL28B non-CC 유전자형 69.2%; 기저시점 HCV RNA 수치 800,000 IU/mL 이상 86.6%; 간문맥 섬유화(F2) 18.4%, 가교상 섬유화(F3) 17.7%.

표 12 은 PEARL IV 에서 유전자형 1a 형에 감염된, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린과 병용 또는 병용하지 않고 12 주간 투여받은 치료경험이 없는 환자에서의 SVR12 비율을 보여준다.

표 12. PEARL IV 임상시험에서 유전자형 1a 형에 감염된, 간경변이 없는 이전 치료경험이 없는 환자에서의 SVR12

치료 결과	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 12 주간 투여					
	리바비린과 병용			리바비린과 병용하지 않음		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
종합적인 SVR12	97/100	97.0	93.7, 100.0	185/205	90.2	86.2, 94.3
SVR12 도달하지 못한 환자 결과						
치료중 VF[a]	1/100	1.0		6/205	2.9	
재발 [b]	1/98	1.0		10/194	5.2	
기타 [c]	1/100	1.0		4/205	2.0	
CI = 신뢰구간(confidence interval), VF = 바이러스학적 실패(virologic failure) a 치료중 VF 란 치료 중 HCV RNA <25 IU/mL 이후 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것, HCV RNA 가						

최저수치에서 1 log_{10} IU/mL 증가한 것, 또는 최소 6 주간의 치료에서 HCV RNA 가 지속적으로 ≥25 IU/mL 인 것으로 정의한다.

b. 재발이란 최소 11 주의 치료 기간의 마지막 관찰에서 HCV RNA < 25 IU/mL 인 환자 중 치료 후 SVR12 평가시점 이전 또는 SVR12 평가시점 동안 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것으로 정의한다.

c. 기타에는 SVR12 에 도달하지 못했으나 치료 중인 VF 또는 재발이 아닌 환자가 포함된다(예. SVR12 평가시점에서 HCV RNA 값 누락).

3) 치료경험이 있는 성인 환자

SAPPHIRE-II – 유전자형 1 형, 간경변이 없고 치료경험이 있음

SAPPHIRE-II 은 무작위, 다국가 다기관, 이중맹검, 위약-대조군 시험으로 간경변이 없고 기존의 페그인터페론/리바리린 치료로 SVR 에 도달하지 못한, 유전자형 1 형의 만성 C 형 간염을 가진 394 명의 성인 환자를 대상으로 수행되었다. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르가 12 주의 치료기간 동안 리바비린과 함께 투여되었다. 위약군의 무작위 환자들은 위약을 12 주간 투여 받은 이후 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린과 함께 12 주간 공개 투여 받았다.

치료받은 환자 (N=394)의 나이 중앙값 54 세(19 – 71 세); 기존 페그인터페론/리바비린 치료에 완전 무반응 49.0%; 기존 페그인터페론/리바비린 치료에 부분 반응 21.8%; 기존 페그인터페론/리바비린 치료에 재발 29.2%; 남성 57.6%; 흑인 8.1%; 히스패닉이나 라티노 6.3%; BMI 30kg/m^2 이상 19.8%; IL28B non-CC 유전자형 89.6%; 기저시점 HCV RNA 수치 800,000 IU/mL 이상 87.1%; 간문맥 섬유화(F2) 17.8%, 가교상 섬유화(F3) 14.5%; HCV 유전자형 1a 형 감염 58.4%; HCV 유전자형 1b 형 감염 41.4%.

표 13 는 SAPPHIRE-II 에서 유전자형 1 형에 감염된, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린과 함께 12 주간 투여받은 간경변이 없는 이전 치료경험이 있는 환자의 SVR12 의 비율을 보여준다.

표 13. SAPPHIRE-II 임상시험에서 간경변이 없는 치료경험이 있는 유전자형 1 형에 감염된 환자의 SVR12

치료 결과	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린과 12 주간 병용투여		
	n/N	%	95% CI
종합적인 SVR12	286/297	96.3	94.1, 98.4
HCV 유전자형 1a	166/173	96.0	93.0, 98.9
이전 pegINF/RBV 에 완전 무반응	83/87	95.4	91.0, 99.8
이전 pegINF/RBV 에 부분반응	36/36	100	100.0, 100.0
이전 pegINF/RBV 에 재발	47/50	94.0	87.4, 100.0

HCV 유전자형 1b	119/123	96.7	93.6, 99.9
이전 pegINF/RBV 에 완전 무반응	56/59	94.9	89.3, 100.0
이전 pegINF/RBV 에 부분반응	28/28	100	100.0, 100.0
이전 pegINF/RBV 에 재발	35/36	97.2	91.9, 100.0
SVR12 도달하지 못한 환자 결과			
치료중 VF[a]	0/297	0	
재발 [b]	7/293	2.4	
기타 [c]	4/297	1.3	

CI = 신뢰구간(confidence interval), VF = 바이러스학적 실패(virologic failure)

a 치료중 VF 란 치료 중 HCV RNA <25 IU/mL 이후 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것, HCV RNA 가 최저수치에서 1 $\log_{10}$ IU/mL 증가한 것, 또는 최소 6 주간의 치료에서 HCV RNA 가 지속적으로 ≥25 IU/mL 인 것으로 정의한다.

b. 재발이란 최소 11 주의 치료 기간의 마지막 관찰에서 HCV RNA < 25 IU/mL 인 환자 중 치료 후 SVR12 평가시점 이전 또는 SVR12 평가시점 동안 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것으로 정의한다.

c. 기타에는 SVR12 에 도달하지 못했으나 치료 중인 VF 또는 재발이 아닌 환자가 포함된다(예. SVR12 평가시점에서 HCV RNA 값 누락).

HCV 유전자형 1b 형에 감염된 환자 중 치료중 바이러스학적 실패 경험은 없었고 두 명이 재발을 경험했다.

PEARL-II– 유전자형 1b 형, 간경변이 없고 치료경험이 있음

PEARL-II 는 무작위, 다국가 다기관, 이중맹검 시험으로 간경변이 없고 기존의 페그인터페론/리바리린 치료로 SVR 에 도달하지 못한, 유전자형 1b 형의 만성 C 형 간염을 가진 179 명의 성인 환자를 대상으로 수행되었다. 환자는 무작위로, 1:1 비율로, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바리린과 병용 또는 병용하지 않고 12 주간 투여 받았다.

치료받은 환자 (N=179)의 나이 중앙값 57 세(범위: 26 – 70); 기존 페그인터페론/리바비린 치료에 완전 무반응 35.2%; 기존 페그인터페론/리바비린 치료에 부분 반응 28.5%; 기존 페그인터페론/리바비린 치료에 재발 36.3%; 남성 54.2%; 흑인 3.9%; 히스패닉이나 라티노 1.7%; BMI 30kg/m^2 이상 21.8%; IL28B non-CC 유전자형 90.5%; 기저시점 HCV RNA 수치 800,000 IU/mL 이상 87.7%; 간문맥 섬유화(F2) 17.9%, 가교상 섬유화(F3) 14.0%.

표 14 은 PEARL II 에서 유전자형 1b 형에 감염된, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린과 병용 또는 병용하지 않고 12 주간 투여받은 간경변이 없고 이전 치료경험이 있는 환자에서의 SVR12 비율을 보여준다. 이 시험에서, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린 없이 복용한 경우의

SVR12 비율(100%)은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바리린과 함께 복용한 경우(97.7%)와 비슷하였다.

표 14. PEARL II 임상시험에서 유전자형 1b 에 감염된, 간경변이 없고 이전 치료경험이 있는 환자에서의 SVR12

치료 결과	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 12 주간 투여					
	리바비린과 병용			리바비린과 병용하지 않음		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
종합적인 SVR12	86/88	97.7	94.6, 100.0	91/91	100	95.9, 100.0
이전 pegINF/RBV 에 완전 무반응	30/31	96.8	90.6, 100.0	32/32	100	89.3, 100.0
이전 pegINF/RBV 에 부분반응	24/25	96.0	88.3, 100.0	26/26	100	87.1, 100.0
이전 pegINF/RBV 에 재발	32/32	100	89.3, 100.0	33/33	100	89.6, 100.0
SVR12 도달하지 못한 환자 결과						
치료중 VF[a]	0/88	0		0/91	0	
재발 [b]	0/88	0		0/91	0	
기타 [c]	2/88	2.3		0/91	0	

CI = 신뢰구간(confidence interval), VF = 바이러스학적 실패(virologic failure)

a 치료중 VF 란 치료 중 HCV RNA <25 IU/mL 이후 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것, HCV RNA 가 최저수치에서 1 $\log_{10}$ IU/mL 증가한 것, 또는 최소 6 주간의 치료에서 HCV RNA 가 지속적으로 ≥25 IU/mL 인 것으로 정의한다.

b. 재발이란 최소 11 주의 치료 기간의 마지막 관찰에서 HCV RNA < 25 IU/mL 인 환자 중 치료 후 SVR12 평가시점 이전 또는 SVR12 평가시점 동안 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것으로 정의한다.

c. 기타에는 SVR12 에 도달하지 못했으나 치료 중인 VF 또는 재발이 아닌 환자가 포함된다(예. SVR12 평가시점에서 HCV RNA 값 누락).

TURQUOISE-II – 유전자형 1 형, 대상성 간경변이 있는 이전 치료경험이 없거나 있는 환자

TURQUOISE-II 은 무작위, 다국가 다기관, 공개 시험으로 대상성 간경변이 있고(Child-Pugh A), 치료 경험이 없거나 기존의 페그인터페론/리바리린 치료로 SVR 에 도달하지 못한, 유전자형 1 형에 감염된 380 명의 환자를 대상으로 수행되었다.

옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르가 12 주 또는 24 주의 치료기간 동안 리바비린과 함께 투여되었다.

치료받은 환자 (N=380)의 나이 중앙값 58 세(21 – 71 세); 이전 치료경험이 없음 42.1%; 기존 페그인터페론/리바비린 치료에 완전 무반응 36.1%; 8.2% 기존 페그인터페론/리바비린 치료에

부분 반응; 13.7% 기존 페그인터페론/리바비린 치료에 재발; 남성 70.3%; 흑인 3.2%; 히스패닉이나 라티노 11.8%; BMI 30kg/m^2 이상 28.4%; 90×10^9/L 미만의 혈소판 수치 14.7%; 40g/L 미만의 알부민 49.7%; 기저시점 HCV RNA 수치 800,000 IU/mL 이상 86.1%; IL28B non-CC 유전자형 81.8%; HCV 유전자형 1a 형 감염 68.7%; HCV 유전자형 1b 형 감염 31.3%.

표 15 는 유전자형 1 형에 감염된 대상성 간경변이 있는 이전 치료경험이 없거나 이전에 페그인터페론/리바비린으로 치료한 환자의 SVR12 의 비율을 보여준다.

표 15. 유전자형 1 형에 감염된 대상성 간경변이 있는 이전 치료경험이 없거나 이전에 pegINF/RBV 으로 치료한 환자의 SVR12

치료 결과	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린과 병용투여					
	12 주			24 주		
	n/N	%	CI[a]	n/N	%	CI[a]
종합적인 SVR12	191/208	91.8	87.6, 96.1	166/172	96.5	93.4, 99.6
HCV 유전자형 1a	124/140	88.6	83.3, 93.8	115/121	95.0	91.2, 98.9
치료경험이 없음	59/64	92.2		53/56	94.6	
이전 pegINF/RBV 에 완전 무반응	40/50	80.0		39/42	92.9	
이전 pegINF/RBV 에 부분반응	11/11	100		10/10	100	
이전 pegINF/RBV 에 재발	14/15	93.3		13/13	100	
HCV 유전자형 1b	67/68	98.5	95.7, 100	51/51	100	93.0, 100
치료경험이 없음	22/22	100		18/18	100	
이전 pegINF/RBV 에 완전 무반응	25/25	100		20/20	100	
이전 pegINF/RBV 에 부분반응	6/7	85.7		3/3	100	
이전 pegINF/RBV 에 재발	14/14	100		10/10	100	
SVR12 도달하지 못한 환자 결과						
치료중 VF[b]	1/208	0.5		3/172	1.7	
재발 [c]	12/203	5.9		1/164	0.6	
기타 [d]	4/208	1.9		2/172	1.2	

CI = 신뢰구간(confidence interval), VF = 바이러스학적 실패(virologic failure)

a 치료중 VF 란 치료 중 HCV RNA <25 IU/mL 이후 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것, HCV RNA 가 최저수치에서 1 $\log_{10}$ IU/mL 증가한 것, 또는 최소 6 주간의 치료에서 HCV RNA 가 지속적으로 ≥25 IU/mL 인 것으로 정의한다.

b. 재발이란 최소 11 주의 치료 기간의 마지막 관찰에서 HCV RNA < 25 IU/mL 인 환자 중 치료 후 SVR12 평가시점 이전 또는 SVR12 평가시점 동안 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것으로

정의한다.
c. 기타에는 SVR12 에 도달하지 못했으나 치료 중인 VF 또는 재발이 아닌 환자가 포함된다(예. SVR12 평가시점에서 HCV RNA 값 누락).

TURQUOISE-III – 유전자형 1b 형, 대상성 간경변이 있는 리바비린을 투여받지 않는 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는 환자

TURQUOISE-III 은 다기관, 공개, 3b 시험으로 치료 경험이 없거나 기존의 페그인터페론/리바리린 치료를 받은 적이 있는 유전자형 1b 형에 감염된 대상성 간경변 60 명의 환자에서 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르의 12 주 치료하였을 때의 안전성과 유효성을 평가한 시험이다.

치료받은 환자 (N=60)의 나이 중간값 60.5 세 (26 – 78 세); 이전 치료경험이 없음 45%; 기존 페그인터페론/리바비린 치료 경험 있음(반응이 없거나 부분 반응을 보인 환자 12 명, 덜 특징화된 무-반응 6 명) 55 %; 65 세 이상 25.0%; 남성 61.7%; 흑인 11.7%, 히스페닉 또는 라틴계 5.0%; BMI 30kg/m^2 이상 28%; 90×10^9/L 미만의 혈소판 수치 21.7%; 35g/L 미만의 알부민 16.7%; 기저시점 HCV RNA 수치 800,000 IU/mL 이상 91.7 %; IL28B non-CC 유전자형 83.3%;

표 16 은 이전에 치료 경험이 없거나 기존의 페그인터페론/리바리린 치료를 받은 적이 있는 유전자형 1b 형에 감염된 대상성 간경변 환자의 SVR12 를 나타낸다.

표 16. 이전에 치료 경험이 없거나 기존의 페그인터페론/리바리린 치료를 받은 적이 있는 유전자형 1b 형에 감염된 대상성 간경변 환자의 SVR12

치료 결과	옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르		
	12 주		
	n/N	%	CI[a]
종합적인 SVR12	60/60	100.0	94.0, 100.0
치료경험이 없는 환자 SVR 12	27/27	100.0	87.5, 100
이전 pegINF/RBV 경험이 있는 환자 SVR12	33/33	100.0	89.6, 100.0
SVR12 도달하지 못한 환자 결과			
치료중 VF[a]	0/60	0	
재발 [b]	0/60	0	
기타 [c]	0/60	0	

CI = 95% 신뢰구간(confidence interval), VF = 바이러스학적 실패(virologic failure)
a 치료중 VF 란 치료 중 HCV RNA <25 IU/mL 이후 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것, HCV RNA 가 최저수치에서 1 $\log_{10}$ IU/mL 증가한 것, 또는 최소 6 주간의 치료에서 HCV RNA 가 지속적으로 ≥25

IU/mL 인 것으로 정의한다.
b. 재발이란 최소 11 주의 치료 기간의 마지막 관찰에서 HCV RNA < 25 IU/mL 인 환자 중 치료 후 SVR12 평가시점 이전 또는 SVR12 평가시점 동안 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것으로 정의한다.
c. 기타에는 SVR12 에 도달하지 못했으나 치료 중인 VF 또는 재발이 아닌 환자가 포함된다(예. SVR12 평가시점에서 HCV RNA 값 누락).

4) HCV 유전자형 1 형의 환자에서의 임상시험의 통합 분석
반응의 지속성
2 상과 3 상 임상시험의 660 명의 환자가 SVR12 와 SVR24 시점 모두에서 HCV RNA 결과를 가졌다. 이 환자들에서, SVR24 에 대한 SVR12 의 양성 예측도는 99.8% 이었다.
리바리린 용량 조절이 SVR12 에 미치는 영향
3 상 임상시험에서, 91.5%의 환자가 치료 동안 리바비린 용량 조절을 하지 않았다. 8.5%의 환자가 치료 동안 리바비린 용량을 조절하였으며, 치료기간 동안 리바비린 용량을 처음과 같이 유지한 환자와 SVR 비율(98.5%)은 유사하였다.

5) 유전자형 1 형, 간이식 환자에서의 임상시험 (CORAL-I)
등록시점에 간이식 후 최소 12 개월이 지난 정상 간기능 및 경증 섬유화(MERAVIR 섬유화 점수는 F2 이하)가 있는 유전자형 1 형 감염 간이식 환자에서 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바리린과 함께 24 주 투여하여 안전성 및 유효성을 평가하였다. 리바리린의 초기용량은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르의 치료 시작과 종료시점에서 가장 빈번하게 선택되는 용량 범위인 600 – 800 mg 안에서 연구자의 판단에 따랐다.
34 명의 환자(29 명은 HCV 유전자형 1a 형 감염, 5 명은 HCV 유전자형 1b 형 감염)는 간이식 이후 HCV 감염 치료를 받지 않았고 MERAVIR 섬유화 점수는 F2 이거나 더 낮았다. 34 명 중 33 명(97.1%)이 SVR12(유전자형 1a 형 감염 환자의 96.6%, 유전자형 1b 형 감염 환자의 100%)에 도달하였다. HCV 유전자형 1a 형에 감염된 한 명의 환자는 치료후 재발되었다.
안전성 정보는 3. 이상반응 항을 참고한다.

6) HCV 유전자형 1 형/HIV-1 에 동시 감염된 환자에서의 임상시험 (TURQUOISE-I)
공개임상(TURQUOISE-I)에서 유전자형 1 형 만성 C 형 간염과 HIV-1 에 동시 감염된 63 명의 환자에게 12 주 또는 24 주 동안 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르와 다사부비르를 리바비린과 함께 투여 후 안전성과 유효성을 평가하였다. HCV/HIV-1 동시 감염 환자의 권장 용량은 '용법용량' 항을 참고한다. 환자들은 리토나비르가 부스터된 아타자나비르 또는 랄테그라비르가 포함된 안정적인 HIV-1 ART 를 처방을 받았고, 테노포비르 + 엠트리시타빈

또는 라미부딘을 함께 복용하였다. C 형 간염 치료 시작시에는 부스터인 리토나비르는 투여 중단하였다.
치료된 환자(N=63)의 나이 중앙값 51 세(범위: 31 – 69); 흑인 24%; IL28B non-CC 유전자형 81%; 대상성 간경변 19%; HCV 치료 경험이 없음 67%; 이전의 pegINF/RBV 치료에 실패함 33%; HCV 유전자형 1a 형 감염 89%.

표 17 은 TURQUOISE-I 임상시험에서 HCV 유전자형 1 형과 HIV-1 에 동시 감염된 환자에서의 SVR12 비율을 보여준다.

표 17. TURQUOISE-I 임상시험에서 HIV-1 에 동시 감염된 환자의 SVR12

	A 군 12 주 N = 31	B 군 24 주 N = 32
SVR12, n/N (%) 95% CI	29/31 (93.5) 79.3,98.2	29/32 (90.6) 75.8,96.8
SVR12 도달하지 못한 환자 결과 치료중 바이러스학적 실패 [a] 치료후-치료 재발 [b] 기타 d	0 1 1	1 2[c] 0

a 치료중 VF 란 치료 중 HCV RNA <25 IU/mL 이후 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것, HCV RNA 가 최저수치에서 1 $\log_{10}$ IU/mL 증가한 것, 또는 최소 6 주간의 치료에서 HCV RNA 가 지속적으로 ≥25 IU/mL 인 것으로 정의한다.

b. 재발이란 최소 11 주의 치료 기간의 마지막 관찰에서 HCV RNA < 25 IU/mL 인 환자 중 치료 후 SVR12 평가시점 이전 또는 SVR12 평가시점 동안 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것으로 정의한다.

c. 이러한 바이러스학적 실패는 기저시점과 바이러스 실패 샘플의 계통분석에 근거한 재감염의 결과로 도출되었다.

d. 기타에는 SVR12 에 도달하지 못했으나 치료 중인 VF 또는 재발이 아닌 환자가 포함된다(예. SVR12 평가시점에서 HCV RNA 값 누락).

TURQUOISE-I 에서, HCV/HIV-1 동시감염 환자에서의 SVR12 비율은 3 상 임상시험에서 HCV 에만 감염된 환자의 SVR12 비율과 차이가 없었다. 12 주 또는 24 주 투여시 유전자형 1b 형에 감염된 7 명의 환자 중 7 명과 유전자형 1a 형에 감염된 56 명의 환자 중 51 명이 SVR12 에 도달하였다. 대상성 간경변을 가진 각 군의 6 명의 환자 중 5 명이 SVR12 에 도달하였다.
안전성 정보는 3. 이상반응 항을 참고한다.

7) HCV 유전자형 4 형 환자에서의 임상시험

유전자형 4 형(GT4)의 만성 간염 바이러스(HCV)에 감염된 환자들을 대상으로 한 2 가지의 임상시험에서, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르의 유효성과 안전성이 평가되었다. 두 시험 모두에서, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 25/150/100 mg 1 일 1 회가 12 주간 음식과 함께 투여되었고 체중에 근거한 리바비린이 병용 또는 병용되지 않았다. 리바비린의 용량은 75kg 미만인 환자는 1000mg/일, 75kg 이상인 환자는 1200mg/일이었다. 두 임상시험에서의 1 차 유효성 평가변수는 치료 종료 후 12 주차에서 HCV RNA 가 분석 정량 하한(LLOQ)보다 낮은 것으로 정의되는 지속 바이러스 반응(SVR12)이었고, 이는 COBAS TaqMan HCV 테스트 (버전 2.0)을 사용하여 측정되었고, LLOQ 가 25 IU/mL 인 High Pure System 이 함께 사용되었다. 이전의 HCV 직접 작용 항바이러스제는 금지되었다.

PEARL-I: HCV 유전자형 4 형에 감염된 간경변이 없고 이전 치료 경험이 없거나 페그인터페론/리바비린 치료 경험이 있는 환자에서의 임상시험

PEARL-I 은 무작위, 다국가 다기관, 공개시험으로 간경변이 없고 유전자형 4 형의 만성 C 형 간염에 감염된, 이전에 치료경험이 없거나 이전에 pegINF/RBV 으로 치료하였으나 SVR 에 도달하지 못한 135 명의 성인 환자를 대상으로 수행되었다. 이전에 치료경험이 없는 환자들은 무작위 1:1 비율로 옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르를 리바비린과 병용 또는 병용하지 않고 12 주간 투여 받았다. pegINF/RBV 치료경험이 있는 환자들은 옴비타스비르정, 파리타프레비르정, 리토나비르 캡슐을 리바비린과 함께 12 주간 투여 받았다. 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 용량은 25/150/100 mg 1 일 1 회였다.

치료받은 환자(N=135)의 나이 중앙값 51 세(범위: 19 – 70); 치료경험 없음 63.7%; 이전에 pegINF/RBV 에 완전 무반응 17.0%; 이전에 pegINF/RBV 에 부분반응 6.7%; 이전 pegINF/RBV 에 재발 12.6%; 남성 65.2%; 흑인 8.9%; BMI 30kg/m^2 이상 14.1%; 기저시점 HCV RNA 수치 800,000 IU/mL 이상 69.6%; IL28B non-CC 유전자형 78.5%; 가교상 섬유화(F3) 6.7%.

표 18 은 간경변이 없는 치료경험이 없거나 이전에 pegINF/RBV 으로 치료받은 유전자형 4 형에 감염된 환자의 SVR12 비율을 보여준다.

표 18. 치료경험이 없거나 이전에 pegINF/RBV 으로 치료받은, 간경변이 없고 유전자형 4 형에 감염된 환자의 SVR12

치료결과	12 주간 옴비타스비르+파리타프레비르+리토나비르*					
	치료 경험이 없음 RBV 병용		치료경험이 없음 RBV 병용하지 않음		치료경험이 있음 RBV 병용	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
종합적인	42/42	100%	40/44	90.9%	49/49	100%

SVR12						
SVR12 도달하지 못한 환자 결과						
치료중 VF[a]	0/42	0	1/44	2.3%	0/49	0
재발 [b]	0/42	0	2/44	4.5%	0/49	0
기타 [c]	0/42	0	1/44	2.3%	0/49	0

VF = 바이러스학적 실패

a 치료중 VF 란 치료 중 HCV RNA <25 IU/mL 이후 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것, HCV RNA 가 최저수치에서 1 $\log_{10}$ IU/mL 증가한 것, 또는 최소 6 주간의 치료에서 HCV RNA 가 지속적으로 ≥25 IU/mL 인 것으로 정의한다.

b. 재발이란 최소 11 주의 치료 기간의 마지막 관찰에서 HCV RNA < 25 IU/mL 인 환자 중 치료 후 SVR12 평가시점 이전 또는 SVR12 평가시점 동안 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것으로 정의한다.

c. 기타에는 SVR12 에 도달하지 못했으나 치료 중인 VF 또는 재발이 아닌 환자가 포함된다(예. SVR12 평가시점에서 HCV RNA 값 누락).

* 옴비타스비르 정제, 파리타프레비르 정제와 리토나비르 캡슐이 각각 투여 되었다.

SVR12 를 달성한 PEARL-I 의 유전자형 4 형인 131 명의 환자 중, 129 명의 환자에서 치료 종료 후 24 주째 바이러스학적 반응(SVR24) 자료를 얻을 수 있었고, 129/129 (100%) 환자에서 치료 종료 후 24 주째에 걸쳐 그들의 반응을 유지하였다. 안전성 정보는 3. 이상반응 항을 참고한다.

AGATE-I: 유전자형 4 형, 대상성 간경변이 있고 이전 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는 환자

AGATE-I 는 무작위, 다국가 다기관, 공개시험으로 대상성 간경변이 있고 유전자형 4 형의 만성 C 형 간염에 감염된, 이전에 치료경험이 없거나 이전에 pegIFN/RBV 으로 치료하였으나 SVR 에 도달하지 못한 환자를 대상으로 수행되었다. 12 주 투여군에서 환자들의 나이 중앙값은 56 세(범위: 43 — 81); 치료 경험 없음 51%; 이전 pegIFN/RBV 에 완전 무반응 29%; 이전 pegIFN/RBV 에 부분 반응 8%; 이전 pegIFN/RBV 에 재발 12%; 남성 76%; 흑인 17%; BMI 30kg/m^2 이상 29%; 기저시점 HCV RNA 수치 800,000 IU/mL 이상 76%; IL28B (rs12979860) non-CC 유전자형 86%; 90×10^9/L 미만의 혈소판 수치 12%; 3.5g/dL 미만의 알부민은 5%이었다. 표 19 는 SVR12 비율을 보여준다.

표 19. 대상성 간경변이 있는 HCV 유전자형 4 형 감염 환자에서의 SVR12

치료결과	12 주간 리바비린과 병용한 옴비타스비르+파리타프레비르+리토나비르	
	n/N	%
종합적인 SVR12	57/59	97%
SVR12 도달하지 못한 환자 결과		

치료중 바이러스학적 실패 [a]	1/59	2
치료후-치료 재발 [b]	0/57	0
기타 [c]	1/59	2

a 치료중 바이러스학적 실패란 치료 중 HCV RNA <25 IU/mL 이후 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것, HCV RNA 가 최저수치에서 > 1 log_{10} IU/mL 증가한 것, 또는 최소 6 주간의 치료에서 HCV RNA 가 지속적으로 ≥25 IU/mL 인 것으로 정의한다.

b. 재발이란 최소 11 주의 치료 기간의 마지막 관찰에서 HCV RNA < 25 IU/mL 인 환자 중 치료 후 SVR12 평가시점 이전 또는 SVR12 평가시점 동안 HCV RNA ≥25 IU/mL 로 확인된 것으로 정의한다.

c. 기타에는 SVR12 에 도달하지 못했으나 치료 중 바이러스학적 실패 또는 재발을 경험하지 않은 환자가 포함된다(예. 조기 중단).

15. 독성시험 정보

1) 발암성 및 변이원성

옴비타스비르

옴비타스비르는 사람에서의 권장 임상 용량 25mg 보다 약 26 배 높은 AUC 노출 결과를 보인 최고 용량(150 mg/kg/일)까지 투여된 6 개월간 유전자삽입 마우스 시험에서 발암성을 나타내지 않았다. 유사하게, 사람에서의 25mg 일 때보다 약 16 배 높은 옴비타스비르 노출 결과를 보인 최고 용량(30 mg/kg/일)까지 투여된 2 년생 랫드 시험에서 발암성을 나타내지 않았다.

옴비타스비르와 이 성분의 주요 비활성 인체 대사물(M29, M36)은 박테리아 변이원성, 인간의 말초 혈액 림프구를 사용한 염색체 이상 그리고 생체 내 마우스 소핵분석을 포함한 생체 외 또는 생체 내 분석에서 변이원성을 나타내지 않았다.

파리타프레비르/리토나비르

파리타프레비르/리토나비르는 사람에서의 권장 용량 150mg 보다 약 38 배 높은 AUC 노출 결과를 보인 최고 용량(300/30 mg/kg/일)까지 투여된 6 개월간 유전자삽입 마우스 시험에서 발암성을 나타내지 않았다.

유사하게, 사람에서의 용량 150mg 보다 약 8 배 높은 AUC 노출 결과를 보인 최고 용량(300/30 mg/kg/일)까지 투여된 2 년간 유전자삽입 랫드 시험에서 발암성을 나타내지 않았다.

파리타프레비르는 생체 외 인간 염색체 이상 시험에서 양성이었다. 파리타프레비르는 박테리아 돌연변이 시험, 두 개의 생체 내 유전 독성 시험(랫드 골수 소핵 및 랫드 간 Comet 시험)에서 음성이었다.

2) 생식능력 장애

옴비타스비르

옴비타스비르를 마우스에게 200mg/kg/일의 최고용량까지 투여하여 평가하였을 때, 배아-태아 생존능력 또는 생식능력에 영향이 없었다. 이 용량에서의 옴비타스비르 AUC 노출은 사람에게 권장 임상 용량 투여 시 노출의 약 25 배이다.

파리타프레비르/리토나비르

파리타프레비르/리토나비르를 랫드에게 300/30 mg/kg/일의 최고용량까지 투여하여 평가하였을 때, 배아-태아 생존능력 또는 생식능력에 영향이 없었다. 이 용량에서의 파리타프레비르 AUC 노출은 사람에게 권장 임상 용량 투여 시 노출의 약 2 배에서 5 배이다.

[포장단위] 56 정/박스

[저장방법] 기밀용기, 30℃ 이하 보관

[사용기한] 제조일로부터 36 개월

[수입·판매원] 한국애브비(주), 서울특별시 강남구 영동대로 421 삼탄빌딩 6 층
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 (https://nedrug.mfds.go.kr)에서 검색하실 수 있습니다.

부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223)

작성일자: 2019 년 04 월 29 일 (반영일: 2019 년 05 월 29 일)