

칼레트라®정

전문의약품

Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir)

분류번호: [06290] 기타의 화학요법제

[성상]

노란색의 타원형 필름코팅정

[원료약품 및 분량]

이 약 1 정(1242.0mg) 중

유효성분(주성분) : 로피나비르(별규)	200.0mg
리토나비르(EP)	50.0mg

기타 첨가제: 코포비돈, 소르비탄라우레이트, 콜로이드성무수실리카, 스테아릴푸마르산나트륨, 필름코팅분말

[효능효과]

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

[용법용량]

이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계 없이 투여할 수 있다. 이 약은 씹거나 깨뜨리거나 부스지 말고 정제 전체를 삼켜야 한다. 이 약 로피나비르/리토나비르의 권장 투여용량은 다음과 같다.

1. 성인

- 표준 권장 용법은 이 약 400mg/100mg 을 1 일 2 회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다.
- 1 일 1 회 용법이 필요하다고 판단되는 성인 환자에 대해서는 800mg/200mg 을 1 일 1 회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용할 수 있다. 1 일 1 회 용법은 단백질 분해효소

억제제(Protease Inhibitor, PI) 와 연관된 돌연변이가 매우 적은(예, 임상시험결과와 일치하게 3 개 미만 PI 돌연변이) 성인 환자에게만 제한된다 (사용상의 주의사항 13. 기타항 참고). 그리고 1 일 1 회 용법은 1 일 2 회 표준 권장 용법과 비교하여 바이러스 억제에 대한 지속가능성이 더 낮고 설사에 대한 위험성이 더 높다는 사실을 고려해야 한다.

- 이 약은 에파비렌즈, 네비라핀, 암프레나비르 또는 넬피나비르와 병용투여할 경우 1 일 1 회 요법으로 투여해서는 안된다.(병용 요법시 사용상의 주의사항 5. 약물상호작용항 참고)
- 임신 중 또는 출산 후 로피나비르/리토나비르 용량 조절은 필요하지 않으며, 임신부에게 1 일 1 회 요법은 권장되지 않는다.

2. 만 2 세 이상 소아

체중이 40kg 이상이거나 체표면적(BSA)이 1.4m² 를 넘는 소아 환자는 성인과 마찬가지로 400mg/100mg 을 1 일 2 회를 복용한다. 체중이 40kg 미만이거나 BSA 가 0.5 에서 1.4m² 사이로서 알약을 삼킬 수 있는 소아 환자는 아래 제시된 투약 가이드라인을 참고한다. 정제를 처방하기 전에 소아환자가 알약을 통째로 삼킬 수 있는지 반드시 확인해야 한다.

소아 투약 가이드라인	
Body Surface Area (m ²)	1 일 2 회 복용시 1 회 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 “로피나비르 200mg/리토나비르 50mg 복합 정제”를 단독 투약하거나 “로피나비르 100/리토나비르 25mg 복합 정제”와 함께 투약한다. 이 약은 소아환자에게 1 일 1 회 요법으로 투여해서는 안된다.

* BSA 는 다음 공식에 따라 계산한다.

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

만 2 세 미만

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

병용 약물: 에파비렌즈 혹은 네비라핀

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

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

환자의 편의를 위해 권장량에 맞게 “로피나비르 200mg/리토나비르 50mg 복합 정제”를 단독 투약하거나 “로피나비르 100/리토나비르 25mg 복합 정제”와 함께 투약한다.

(병용 요법시 사용상의 주의사항 5. 약물상호작용 항 참고)

[사용상의 주의사항]

1. 경고

- 1) 약물 상호작용 : 사용상의 주의사항 중 “5.약물상호작용항”에 보고되어 있는 이 약과 병용투여 금기인 약물을 확인하여야 한다. 병용 투여시 생명을 위협하는 이상반응이 나타나거나 항바이러스 활성이 감소될 수 있다.
- 2) 체지방증: 이 약을 투여한 환자들에서 명백한 중성지방 상승이 나타난 경우를 포함하여 체지방증이 관찰되었다. 일부의 경우, 치명적인 경우도 관찰되었다. 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았지만, 명백한 중성지방 상승은 체지방증 발현에 대한 위험 인자가 된다. 진행된 HIV 질병이 있는 환자는 중성지방 상승 및 체지방증의 위험이 높을 수 있으며, 체지방증의 병력이 있는 환자들은 이 약을 투여하는 동안 재발의 위험성이 증가할 수 있다.

- 3) 간독성 : 이 약은 주로 간에서 대사되므로 간기능 손상 환자에게 이 약 투여시 주의해야 한다. 이 약은 중증의 간장애 환자에 대해서는 연구되지 않았다. 약동학적 자료에서 경등도 내지 중등도의 간장애가 있는 HIV 및 HCV 동시 감염 환자의 경우 혈장 단백질 결합의 감소뿐만 아니라 약 30%의 로피나비르 혈장 농도 증가를 나타낸다. 치료 전에 기존의 B 형 또는 C 형 간염 또는 명백한 아미노전이효소(transaminase) 상승을 나타낸 환자들은 아미노전이효소의 추가적 상승 위험이 증가할 수 있다. 일부 치명적인 사례를 포함하여 간기능장애의 시판 후 보고가 있었다. 이는 기존의 만성 간염 또는 간경화증의 조건에서 여러 약물을 동시에 복용하는 진행된 HIV 질환이 있는 환자에서 일반적으로 발생했다. 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았다. HIV-1 단독 감염 및 비감염 환자에서 다른 항레트로바이러스제와 함께 이 약의 투여 시작 후 빠르면 7 일 후에 빌리루빈 상승 또는 상승 없이, 아미노전이효소의 상승이 보고되었다. 일부 사례에서 간기능장애는 심각하였으나 이 약의 치료와의 명확한 인과관계는 확립되지 않았다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 적절한 실험실적 검사가 수행되어야 하며, 환자는 치료 기간 동안 면밀하게 모니터링되어야 한다. 이러한 환자들에 대하여, 특히 이 약을 투여한 처음 수개월간 AST/ALT 증가를 모니터링해야 한다.
- 4) 당뇨병/고혈당증 : 단백분해효소억제제 투여를 받은 HIV 감염환자의 시판 후 조사에서 당뇨병 발병, 기존의 당뇨병 악화, 고혈당증이 보고되었다. 일부 환자에서는 이러한 질병의 치료를 위해 인슐린이나 경구용 혈당강하제의 사용 또는 용량조절이 필요하였다. 일부 예에서는 당뇨병 케톤산증이 발생하였다. 단백분해효소억제제 치료를 중단한 환자 중 일부에서는 고혈당증이 지속되었다. 이러한 예는 임상적 사용중 자발적으로 보고된 것이기 때문에 빈도수의 평가는 이루어질 수 없었고 단백분해효소억제제 치료와 이러한 발생에 간의 인과관계는 밝혀지지 않았다. 혈당 모니터링이 고려되어야 한다.
- 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) 지방 재분포 : 중앙비만, 경추후부 지방비대(물소혹[buffalo hump]), 말초소모, 안면위축,

흉부비대 등 체지방의 재분포/축적 및 "쿠싱양 외모"가 항레트로바이러스 약물 치료를 받는 환자에서 관찰되었다. 이러한 현상의 기전과 장기간 투여시의 결과는 알려져 있지 않다. 인과관계도 밝혀지지 않았다.

- 7) 지질 상승 : 이 약 투여시 총 콜레스테롤과 중성지방 농도가 증가하였다. 이 약 투여전과 투여중 주기적으로 중성지방과 콜레스테롤 검사를 시행해야 한다. 지질 이상은 임상적으로 적절히 관리되어야 한다. (이 약과 HMG CoA 환원제 억제제의 상호작용에 대한 추가적인 정보를 위해 표 7. 기타 주요한 약물 상호작용 참조)
- 8) 혈우병 : 단백분해효소 억제제를 투여하고 있는 A 및 B 형태의 혈우병 환자에서 피부혈종과 혈관절증을 포함해 출혈이 증대한다는 자발적인 보고가 있다. 일부 환자에게는 추가적인 제 8 혈액응고인자(factor VIII)가 공급되었다. 보고된 예의 반 이상은 단백분해효소 억제제의 치료를 계속하거나 재도입하였다. 단백분해효소 억제제 치료와 이러한 사례 간의 인과관계나 반응기전은 밝혀지지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 로피나비르, 리토나비르, 또는 이 약의 부형제에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자
- 2) 이 약은 P450 의 동종형(isoform)인 CYP3A 의 억제제이다. 이 약과 CYP3A 에 의해 주로 대사되는 약물과의 병용투여는 다음 약물들의 혈중 농도를 상승시켜 증대하거나 치명적인 부작용이 나타나도록 할 수 있으므로 병용 투여하지 말 것.

표 1. 이 약과 병용 투여 금지 약물		
약물 계열	계열에 속하는 약물	병용투여시 임상적 소견
알파 1-아드레날린 수용체 길항제	알푸조신염산염	알푸조신염산염의 혈중농도 증가로 중증의 저혈압이 발생할 수 있음
항부정맥제	아미오다론, 드로네다론	심부정맥의 가능성
항생제	푸시드산	푸시드산이 피부질환 치료를 위해 사용될 경우, 푸시드산의 혈중농도 증가로 횡문근융해가 발생할 수 있음
항통풍제	콜키신	신장애 및/또는 간장애 환자들에서 증대한 및/또는 생명을 위협하는 이상반응의 가능성

벤조디아제핀	미다졸람, 트리아졸람	진정 작용의 연장 또는 증가, 호흡저하
항균제	리팜피신	로피나비르 농도의 큰 감소로 치료효과가 유의하게 감소될 수 있음.
	베다퀼린, 델라마니드	베다퀼린과 관련된 이상반응 및 델라마니드 대사체 증가로 QTc 연장의 가능성 증가
에르고트 유도체	에르고타민, 디히드로에르고타민, 에르고노빈, 메틸에르고노빈	말단 또는 다른 조직의 허혈, 말초 혈관 축소 등으로 나타나는 급성 에르고트 독성
GI 운동성 증가제	시사프리드수화물	심장 부정맥
HMG-CoA 환원효소 저해제	로바스타틴, 심바스타틴	횡문근 용해를 포함한 근육병증과 같은 중대한 반응의 가능성을 증가
생약제제	St. John's Wort(Hypericum perforatum)	치료 효과의 감소, 로피나비르 또는 단백분해효소억제제 약물계열에 대한 저항성 증가
항히스타민제	아스테미졸, 테르페나딘	로피나비르의 혈중농도를 증가시킬 수 있다.
항정신병제	블로난세린	블로난세린 농도의 증가로 신경학적 또는 기타의 독성 가능성 증가
	피모짓	심장 부정맥
지속성 베타-아드레날린수용체 길항제	살메테롤	살메테롤 농도의 증가로 심혈관계 이상반응의 가능성 증가
PDE5 저해제	폐동맥 고혈압의 치료에 사용되는 경우 실데나필	실데나필과 관련된 이상반응(저혈압 및 실신 등)의 증가
C형 간염 직접작용 항바이러스제	엘바스비르/그라조프레비르	알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승 위험 증가 가능성
	다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르	파리타프레비르의 혈중 농도 증가로 인한 알라닌 전이효소(ALT) 상승 위험 증가 가능성

3) 항정신병제제 : 로피나비르/리토나비르와 쿠에티아핀은 병용 투여하지 않는다. 로피나비르/리토나비르는 CYP3A 를 억제하므로, 쿠에티아핀의 혈중농도가 상승하여 쿠에티아핀 관련 독성을 초래할 수 있다. (5. 약물 상호작용 중 F. 기타 약물 항 참고)

3. 일반적 주의

- 1) 내성/교차내성 : HIV-1 단백질분해효소 억제제간의 다양한 정도의 교차내성이 관찰되고 있다. 이 약 치료시 로피나비르의 감수성이 감소되는 바이러스에서 교차내성에 대한 정보는 제한적이다. 이 약이 그 후에 투여되는 프로테아제 저해제의 활동에 미치는 영향은 밝혀지지 않았다.
- 2) 이 약과 플루티카손 또는 CYP3A4 에 의해 대사되는 다른 글루코코르티코이드의 병용투여는 그 잠재적 유익성이 쿠싱 증후군 및 부신 억제를 포함한 전신 코르티코스테로이드 효과의 위험성을 상회하지 않는 한 권장되지 않는다. (5. 약물 상호작용항 참조)
- 3) 이 약과 아바나필의 병용투여는 권장되지 않는다. 이 약을 투여하는 환자에게, 발기부전의 치료를 위하여 실데나필, 타다라필 또는 바데나필을 처방시 특히 주의해야 한다. 이 약과 실데나필, 타다라필, 바데나필을 병용시 점진적으로 실데나필, 타다라필, 바데나필의 농도가 증가되어 저혈압, 혼수, 시각변화, 발기지속 등 실데나필, 타다라필, 바데나필과 관련된 부작용이 증가할 수 있다. 폐동맥 고혈압 환자들에게 이 약과 실데나필의 병용투여는 금기이다. (2. 투여 금기항 5. 약물상호작용항 참조)
- 4) 이 약과 로바스타틴 또는 심바스타틴은 병용투여하지 않는다. (2. 투여 금기항 참조)
이 약을 포함한 HIV 단백질분해효소억제제와 CYP3A4 경로에 의해 대사되는 HMG-CoA 환원효소억제제(예: 아토르바스타틴) 또는 로수바스타틴과 병용투여시, 횡문근 용해를 포함한 근육병증과 같은 중대한 반응의 가능성을 증가시킬 수 있기 때문에 주의하여 투여한다. (5. 약물 상호작용 참조)
- 5) 다양한 치료를 경험한 HIV-양성 성인에서 단백질분해효소 억제제의 병용요법에 관한 임상시험에서, 리토나비르(200mg 1 일 2 회) 및 티프라나비르(500mg 1 일 2 회)와 로피나비르/리토나비르(400/100mg 1 일 2 회)와의 병용투여시 로피나비르 AUC 및 C_{min} 이 각각 55% 및 70% 감소하였다. 따라서 로피나비르/리토나비르와 저용량의 리토나비르 및 티프라나비르와의 병용투여는 권장되지 않는다.
- 6) 디다노신을 복용하는 환자는 음식물 없이 이 약과 동시에 투여할 수 있다.
- 7) PR 간격의 연장 : 이 약은 몇몇의 건강한 성인 피험자에서 PR 간격의 완만하고 비대칭적인 연장을 유발하는 것으로 나타났다. 구조적 심장 질환과 기 존재하는 흥분전도계 이상을

지닌 환자나 PR 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물(베라파밀 또는 아타자나비르)을 투여받은 환자들에게 이 약을 투여했을 때 드물게 2 또는 3 등급 방실차단이 보고되었다. 이러한 환자들에게 이 약의 사용시 주의해야 한다.

- 8) 비록 이 약과의 인과관계가 성립되지 않았지만, 시판 후 조사에서 QT 간격 연장과 다원성 심실빈맥(torsade de pointes)이 보고되었다. 선천성 QT 연장증후군환자, 저칼륨혈증환자 그리고 QT 간격을 연장하는 다른 약물을 복용하는 환자들에게 이 약의 투여를 피한다.
- 9) 항통풍제: 콜키신을 리토나비르와 같은 강력한 CYP3A 억제제와 병용 투여 시 생명을 위협하고 치명적인 약물 상호작용이 보고되었다 (2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 및 5. 약물 상호작용 항목 참고).

4. 이상반응

(1) 성인

- 1) 2-4 상 임상시험에서 2,600 명 이상의 환자를 대상으로 이 약의 안전성을 연구하였고, 이 환자들 중 700 명 이상은 1 일 1 회 800/200mg (6 캡슐 또는 4 정)의 용량을 투여받았다. 뉴클레오시드역전사효소억제제 (NRTIs)와 마찬가지로, 몇몇 연구에서 이 약은 에파비렌즈 또는 네비라핀과 병용투여되었다.
- 2) 임상시험 중 이 약에 대해 빈번하게 보고된 이상반응은 설사, 구역, 구토, 고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증을 포함하였다. 설사, 구역 및 구토는 투여 초기에 발생할 수 있고, 반면, 고중성지방혈증 및 고콜레스테롤혈증은 보다 늦게 발생할 수 있다. 다음과 같은 이상반응이 중등도 내지 중증으로 확인되었다 (표 2).

표 2. 통합된 2/4 상 임상시험에서 이 약을 투여 받은 성인 환자의 0.1% 이상에서 발생한 중등도 내지 중증의 치료유발 이상반응 (N=2,612)		
기관계 분류 및 이상반응	n	%
혈관 및 림프계 장애		
빈혈*	54	2.067
백혈구감소증 및 호중구감소증*	44	1.685
림프절병*	35	1.340
심 장애		

죽상 판 (예, 심근경색증)*	10	0.383
방실차단*	3	0.115
오른방실판막 불능*	3	0.115
귀 및 미로 장애		
현훈*	7	0.268
이명	6	0.230
내분비 장애		
생식샘기능저하증*	16	0.785 ¹
눈 장애		
시력장애*	8	0.306
위장관 장애		
설사*	510	19.525
구역	269	10.299
구토*	177	6.776
복통 (상복부 및 하복부)*	160	6.126
위장염 및 대장염*	66	2.527
소화불량	53	2.029
췌장염*	45	1.723
위식도역류병*	40	1.531
치질	39	1.493
고창	36	1.378
복부팽만	34	1.302
변비*	26	0.995
구내염 및 구강궤양*	24	0.919
십이지장염 및 위염*	20	0.766
위장관 출혈 (직장 출혈 포함)*	13	0.498
입안건조	9	0.345

위장관 궤양*	6	0.230
변실금	5	0.191
전신 및 투여부위		
피로(무력증 포함)*	198	7.580
간담도 장애		
간염(AST, ALT, 및 GGT 증가 포함)*	91	3.484
간비대	5	0.191
담관염	3	0.115
지방간	3	0.115
면역계 장애		
과민증(두드러기 및 혈관부종 포함)*	70	2.680
면역재구성증후군	3	0.115
감염		
상기도 감염*	363	13.897
하기도 감염*	202	7.734
피부 감염(연조직염, 모낭염, 및 종기 포함)*	86	3.292
대사 및 영양장애		
고콜레스테롤혈증*	192	7.351
고중성지방혈증*	161	6.164
체중 감소*	61	2.335
식욕 감소	52	1.991
혈당 장애(당뇨 포함)*	30	1.149
체중 증가*	20	0.766
유산증*	11	0.421
식욕 증가	5	0.191
근골격 및 결합조직장애		
근골격 통증(관절통 및 등통증 포함)*	166	6.355

근육통*	46	1.761
근육장애(예, 쇠약 및 경련)*	34	1.302
횡문근융해*	18	0.689
골괴사	3	0.115
신경계 장애		
두통(편두통 포함)*	165	6.317
불면증*	99	3.790
신경병증 및 말초신경병증*	51	1.953
현기증*	45	1.723
미각소실*	19	0.727
경련*	9	0.345
진전*	9	0.345
뇌혈관사건*	6	0.230
정신장애		
불안*	101	3.867
비정상적 꿈*	19	0.727
리비도 감소	19	0.727
신장 및 비뇨기계 장애		
신부전*	31	1.187
혈뇨*	20	0.766
신장염*	3	0.115
생식기계 및 유방장애		
발기부전*	34	1.668 ¹
월경장애 - 무월경, 월경과다*	10	1.742 ²
피부 및 피하조직 장애		
발진(반점구진성 발진 포함)*	99	3.790
후천지방이상증(안면위축 포함)*	58	2.221

피부염/발진(습진 및 지루성 피부염 포함)*	50	1.914
식은땀*	42	1.608
가려움*	29	1.110
탈모	10	0.383
모세혈관염 및 혈관염*	3	0.115
혈관장애		
고혈압*	47	1.799
심부 정맥 혈전증*	17	0.651
몇 가지 유사한 MedDRA PTs 를 포함한 의학적 개념을 나타냄 1. 남성 집단의 백분율 (N=2,038) 2. 여성 집단의 백분율 (N=574)		

3) 임상검사치 이상 : 이 약을 포함하여 병용치료를 받고 3~4 등급의 임상검사치 이상을 나타낸 성인 환자의 비율을 표 3 와 표 4 에 수록하였다.

표 3. 항레트로바이러스 요법의 치료경험이 없는 성인 환자의 2% 이상에서 보고된 3-4 등급의 임상 검사치 이상

항목	한계 ¹	연구번호 863 (48 주)		연구번호 418 (48 주)		연구번호 720 (360 주)	연구번호 730 (48 주)	
		이 약 400/100mg BID+d4 T+3TC (326 명)	넬피나 비르 750mg TID+d4 T+3TC (327 명)	이 약 800/200mg QD+TDF +FTC (115 명)	이 약 400/100mg BID+TDF+F TC (75 명)	이 약 BID+d4T+ 3TC (100 명)	이 약 QD+TDF+ FTC (N=333)	이 약 BID+TDF +FTC (N=331)
임상 화학	높음							
포도당	>250mg/dL	2%	2%	3%	1%	4%	0%	1%
요산	>12mg/dL	2%	2%	0%	3%	5%	1%	1%
SGOT/AST ²	>180U/L	2%	4%	5%	3%	10%	1%	2%
SGPT/ALT ²	>215U/L	4%	4%	4%	3%	11%	1%	1%
GGT	>300U/L	N/A	N/A	N/A	N/A	10%	N/A	N/A

총콜레스테롤	>300mg/dL	9%	5%	3%	3%	27%	4%	3%
중성지방	>750mg/dL	9%	1%	5%	4%	29%	3%	6%
아밀라제	>2×ULN	3%	2%	7%	5%	4%	N/A	N/A
리파아제		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3%	5%
혈액학	낮음							
크레아티닌 소실율	<50mL/min	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2%	2%
호중구	0.75 x10 ⁹ /L	1%	3%	5%	1%	5%	2%	1%
<p>1. ULN = 정상 범위의 상한; N/A = 해당사항 없음</p> <p>2. 연구번호 730 의 기준 >5×ULN.(AST/ALT)였음.</p>								

표 4. 항레트로바이러스요법의 치료경험이 있는 성인 환자의 2% 이상에서 보고된 3-4 등급의 임상 검사치 이상

		연구번호 888(48 주)		연구번호 957 ² 및 연구번호 765 ³ (84-144 주)	연구번호 802 (48 주)	
항목	한계 ¹	이 약 400/100mg BID+NVP+NR TIs (148 명)	연구자가 선택한 단백분해효소 억제제+NVP+ NRTIs (140 명)	이 약 BID+NNRTI +NRTIs (127 명)	이 약 800/200mg Once Daily+NRTI s (N=300)	이 약 400/100mg Twice Daily+NRTI s (N=299)
임상 화학	높음					
포도당	>250mg/dL	1%	2%	5%	2%	2%
총빌리루빈	>3.48mg/dL	1%	3%	1%	1%	1%
SGOT/AST	>180U/L	5%	11%	8%	3%	2%
SGPT/ALT	>215U/L	6%	13%	10%	2%	2%
GGT	>300U/L	N/A	N/A	29%	N/A	N/A
총콜레스테롤	>300mg/dL	20%	21%	39%	6%	7%
중성지방	>750mg/dL	25%	21%	36%	5%	6%
아밀라제	>2×ULN	4%	8%	8%	4%	4%
리파아제	>2×ULN	N/A	N/A	N/A	4%	1%
CPK	>4×ULN	N/A	N/A	N/A	4%	5%
임상 화학	낮음					
크레아티닌	<50mL/min	N/A	N/A	N/A	3%	3%

소실율						
무기인산	<1.5 mg/dL	1%	0%	2%	1%	<1%
혈액학	낮음					
호중구	$0.75 \times 10^9/L$	1%	2%	4%	3%	4%
헤모글로빈	<80g/L	1%	1%	1%	1%	2%
1. ULN = 정상 범위의 상한; N/A = 해당사항 없음						
2. 84 주간 400/100mg BID (29 명) 또는 533/133mg BID (28 명)을 투여한 환자로부터의 임상검사치 포함. 이 약과 NRTIs 및 에파비렌즈를 병용 투여한 환자						
3. 144 주간 400/100mg BID (36 명) 또는 400/200mg BID (34 명)을 투여한 환자로부터의 임상검사치 포함. 이 약과 NRTIs 및 네비라핀을 병용 투여한 환자						
4. 연구번호 802 의 기준 $>5 \times ULN$ (AST/ALT)였음.						

(2) 소아

소아를 대상으로 로피나비르/리토나비르 복합 액제 및 로피나비르/리토나비르 복합 연질캡셀의 제품(국내 시판되지 않음)으로 시험한 임상시험에서 이상반응은 아래와 같이 보고되었다.

6 개월에서 12 세 까지의 소아환자 100 명에게 칼레트라액을 최대 용량 $300/75mg/m^2$ 까지 투여하여 시험하였다. 연구번호 940 에서 나타나 이상반응들은 성인에게 나타난 이상반응들과 유사하였다.

48 주까지 투여한 연구번호 940 의 소아환자에서 나타난 가장 빈번한 이상반응들은 미각이상(22%), 구토(21%), 설사(12%)였다. 전체 8 명의 피험자에서 중등도내지 중증의 이상반응들이 나타났다. 이 8 명의 피험자에서 보고된 이상반응들은 다음과 같다 : 과민반응(발열, 발진, 황달로 특징지어짐), 발열, 바이러스감염, 변비, 간비대, 췌장염, 구토, 알라닌아미노전달효소 상승, 피부건조, 발진, 미각이상. 발진은 앞의 열거된 이상반응들 중에서 2 명 이상의 피험자(N=3)에서 보고된 유일한 이상반응이었다.

14 일에서 6 개월까지의 소아환자 31 명에게 액제를 최대 용량 $300/75mg/m^2$ 까지 투여하여 시험하였다. 연구번호 1030 에서 나타난 이상반응들은 더 나이 많은 소아 및 성인에게 나타난 이상반응들과 유사하였다. 피험자의 10% 이상에서 보고된 이상반응은 없었다. 2 명 이상의 피험자에서 나타난 중등도 내지 중증의 이상반응은 호중구 수 감소(N=3), 빈혈(N=2), K 증가(N=2), Na 감소(N=2)였다.

연구번호 1038 에서는 7 세에서 18 세 사이의 소아환자 26 명에게 액제 및 연질캡셀을 400/100mg/m²(NNRTI 와 병용하지 않을 때)와 480/120mg/m²(NNRTI 와 병용시)의 권장용량보다 초과 투여하여 시험하였다. 4 주 짜에 피험자들의 regimen 에 사퀴나비르메실산염(saquinavir mesylate)을 추가하였다. 피험자의 10% 이상에서 보고된 이상반응은 단지 발진(12%), 혈중 콜레스테롤 이상(12%), 혈중 중성지방 이상(12%)이었다. 2 명 이상의 피험자에서 나타난 중등도 내지 중증의 이상반응은 발진(N=3), 혈중 중성지방 이상(N=3), 심전도에서 QT 연장(N=2)이었다. QT 연장이 나타난 2 명의 피험자들은 전해질 이상, 약물병용투여 또는 심장질환이 이미 존재하는 등의 추가적인 선행 조건이 있었다.

임상검사치 이상

이 약을 포함하여 병용치료를 받고 3~4 등급의 임상검사치 이상을 나타낸 소아 환자의 비율을 표 5 에 나타냈다.

표 5. 연구번호 940 의 소아 환자들의 2% 이상에서 보고된 3-4 등급의 임상검사치 이상		
항목	기준 ¹	칼레트라 1 일 2 회 + RTIs (N=100)
임상 화학	높음	
나트륨	> 149mEq/L	3%
총 빌리루빈	≥ 3.0×ULN	3%
SGOT/AST	> 180U/L	8%
SGPT/ALT	> 215U/L	7%
총 콜레스테롤	> 300mg/dL	3%
아밀라제	> 2.5×ULN	7%
임상화학	낮음	
나트륨	< 130mEq/L	3%
혈액학	낮음	
혈소판수	< 50×10 ⁹ /L	4%
호중구	< 0.40×10 ⁹ /L	2%
1. ULN= 정상 범위의 상한 2. 3-4 등급의 아밀라아제 이상이 있는 환자들은 췌장 아밀라아제의 상승으로 확인하였다.		

(3) 시판후 경험

다음의 이상반응들은 이 약의 시판후 보고되었다. 이 이상반응들은 불특정수의 환자들에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 실제로 빈도를 측정하거나 이 약 투여와의 일반적인 관계를 성립하는 것이 불가능하다.

전신작용: 지방의 재분포/축적이 보고되었다.[1.경고항 6) 참조]

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

피부 및 부속기계: 독성표피괴사, 스티븐존슨증후군, 다형홍반

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 580명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 62.59%(363/580명, 총 927건)로 보고되었다.

중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.79%(51/580명, 총 88건)로 폐포자충 폐렴 1.38%(8/580명, 8건), 대상포진, 빈혈 각 0.86%(5/580명, 5건), 폐렴 0.69%(4/580명, 4건), 골수기능부전 0.52%(3/580명, 3건), 급성 신부전, 무력증, 범혈구감소증, 세균성 폐렴, 오심, 조기 진통, 진행다초점백색질뇌병증, 호중구감소증 각 0.34%(2/580명, 2건), 망막박리 0.17%(1/580명, 3건), 파종성 결핵 0.17%(1/580명, 2건), 가슴불편감, 간경변, 간부전, 간 장애, 거대세포바이러스 맥락망막염, 거대세포바이러스 폐렴, 경련, 고칼륨혈증, 구토, 급성 심근경색증, 뇌경색, 뇌병증, 대엽성 폐렴, 림프절염, 마이코박테리아 감염, 망막출혈, 미만성 거대 B 세포 림프종, 비장결핵, 설사, 세균성 관절염, 식욕감소, 신부전, 실신, 아나필락시스 반응, 어지러움, 영양실조, 요골 골절, 우울증, 위장염, 저나트륨혈증, 저혈압, 전신발진, 전해질 불균형, 탈수, 카포시육종, 패혈성 쇼크, 패혈증, 폐암, 혈압 감소, 혈중 중성지방 증가, 호흡부전, 흉막삼출 각 0.17%(1/580명, 1건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응의 발현율은 3.28%(19/580명, 총 28건)로, 범혈구감소증, 빈혈, 오심 각 0.34%(2/580명, 2건), 파종성 결핵 0.17%(1/580명, 2건), 간경변, 간 장애, 거대세포바이러스 폐렴, 경련, 골수기능부전, 구토, 급성 심근경색증, 뇌경색, 대상포진, 림프절염, 비장결핵, 설사, 세균성 폐렴, 식욕 감소, 실신, 어지러움, 전신 발진, 조기 진통, 혈중 중성지방 증가, 호중구감소증 각 0.17%(1/580명, 1건)이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 23.97%(139/580 명, 232 건)로 보고되었으며, 대상포진 2.93%(17/580 명, 18 건), 기침 2.41%(14/580 명, 14 건), 구강칸디다증 1.90%(11/580 명, 12 건), 우울증, 위장관 장애 각 1.21%(7/580 명, 7 건), 폐렴 0.69%(4/580 명, 4 건), 가슴불편감, 골수기능부전, 복부 불편감, 손발톱진균증, 열감, 오한, 조기 진통, 콧물, 항문생식기 사마귀 각 0.52%(3/580 명, 3 건), 구강헤르페스 0.34%(2/580 명, 3 건), 가래, 감각이상, 건초염, 기관지염, 말초부종, 물집, 범혈구감소증, 세균성 폐렴, 양성전립선비대증얼굴부종, 인플루엔자, 중이염, 진행다초점백색질뇌병증, 탈수, 통증, 통풍, 흥반 각 0.34%(2/580 명, 2 건)이 보고되었다. 이 외의 모든 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 0.17%(1/580 명)이었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 12.76%(74/580 명, 102 건)로 기침 1.21%(7/580 명, 7 건), 대상포진 0.69%(4/580 건, 5 건), 위장관 장애 0.69%(4/580 명, 4 건), 복부불편감 0.52%(3/580 명, 3 건), 구강칸디다증 0.34%(2/580 명, 3 건), 가래, 범혈구감소증, 손발톱진균증, 양성전립선비대증, 얼굴부종, 열감, 인플루엔자, 중이염, 흥반 각 0.34%(2/580 명, 2 건), 비충혈 0.17%(1/580 명, 2 건), 7 번 신경 마비, 가슴불편감, 각화과다증, 간경변, 감각이상, 감각저하, 감염성 설사, 갑상선기능저하증, 건초염, 결막염, 골감소증골수기능부전, 관절염, 궤양, 기관지 폐렴, 기능성 위장질환, 뇌경색, 눈부기, 다뇨, 담즙정체, 대상포진후 신경통, 땀과다증, 만성 중이염, 말초부기, 말초부종, 명치불편감, 물사마귀, 발성장애, 부고환염, 부종, 분열형 인격 장애, 비타민 D 결핍, 비충혈, 생식기헤르페스, 세균성 폐렴, 수면 장애, 수포, 신경매독, 신경뿌리병증, 신경피부염, 실신, 양극성 장애, 얼굴백선증, 여성형유방, 오한, 요도염, 요실금, 우울증, 이루, 전신쇠약, 조기 진통, 추간판탈출증, 쿠싱증후군, 통증, 피부 과다형성, 피부 유두종, 항문농양, 항문생식기 사마귀, 항이노호르몬분비이상증후군, 혈변, 혈중 크레아티닌 증가 각 0.17%(1/580 명, 1 건)가 보고되었다.

※ 재심사 이상사례 분석평가 결과

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 정신계 : 우울증
- 소화기계 : 상세불명의 위창자질환

5. 약물 상호작용

1) 이 약은 in vitro 와 in vivo 모두에서 CYP3A(cytochrome P450 3A)의 억제제이다. 이 약과 CYP3A 로 주로 대사되는 약물 (예: 디히드로피리딘 칼슘채널 차단제, HMG-CoA 환원효소 억제제, 면역억제제, PDE5 저해제)과의 병용은 그 약물의 혈중농도를 증가시켜 치료효과나 이상반응을 증가 또는 지속시킬 수 있다. CYP3A 에 의해 광범위하게 대사되고 높은 초회통과 대사를 갖는 약물들은 이 약과 병용투여시 AUC 의 증가(3 배이상)가 가장 민감하게 나타난다. 예측되는 상호작용의 중요도와 심각한 이상반응의 가능성으로 인해 특별히 금기해야 하는 약물은 표 1 에 수록하였다.

문헌자료는 로피나비르가 OATP1B1(Organic anion-transporting polypeptide 1B1) 저해제임을 시사하고 있다.

2) 이 약은 CYP3A 에 의해 대사된다. 이 약과 CYP3A 를 유도하는 약물과의 병용투여는 로피나비르의 혈중농도를 감소시켜 치료효과가 감소될 수 있다. 케토코나졸 병용에 대해서는 언급되어 있지 않지만 CYP3A 를 억제하는 약물과 이 약물의 병용투여는 로피나비르의 혈중농도를 증가시킬 수 있다.

3) 항 HIV 약물

A. 뉴클레오시드역전사효소억제제 (NRTIs)

- ① 스타부딘과 라미부딘 : 이 약 단독 또는 스타부딘, 라미부딘과 병용하여 투여시 로피나비르 약물동력학의 변화는 관찰되지 않았다.
- ② 디다노신 : 음식물없이 이 약과 디다노신을 동시에 투여할 수 있다.
- ③ 지도부딘과 아바카비르 : 이 약은 글루쿠론산 포합반응을 유도하므로 지도부딘과 아바카비르의 혈중농도를 감소시킬 가능성을 갖고 있다. 이러한 상호작용 가능성에 대한 임상적 유의성은 알려지지 않았다.
- ④ 테노포비르: 시험 결과 이 약은 테노포비르의 농도를 증가시키는 것으로 나타났다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 이 약과 테노포비르를 투여하는 환자들에 대해서는 테노포비르와 관련된 이상 반응을 모니터링해야 한다.

- ⑤ 전부 : CPK 증가, 근육통, 근염 그리고 드물게 횡문근융해가 특히 NRTIs와 병용투여한 단백분해효소억제제에서 보고되었다.

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 1 일 1 회 투여해서는 안 된다.
- ② 에파비렌즈 : 이 약과 병용투여시 로피나비르의 혈중농도가 감소할 수 있다. 이 약은 에파비렌즈와 병용하여 1 일 1 회 투여해서는 안 된다. 이 약의 용량을 500/125mg 으로 증량하여 1 일 2 회 투여했을 때, 에파비렌즈 없이 이 약을 400/ 100mg 1 일 2 회 투여했을 때와 유사한 로피나비르의 혈장 농도를 나타내었다.
이 약의 용량을 600/150mg(3 정)으로 증량하여 에파비렌즈와 1 일 2 회 병용투여했을 때 이 약 400/100mg(2 정)을 에파비렌즈 없이 1 일 2 회 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 CYP3A 의 활성을 유도하므로 이 약과 병용사용시 다른 단백효소 억제제의 혈중농도를 감소시킬 가능성을 갖고 있다.

C. 단백분해효소 억제제

- ① 암프레나비르 : 이 약은 암프레나비르의 농도를 증가시킬 것으로 예상된다(암프레나비르 750mg 1 일 2 회와 이 약을 함께 투여하였을 때, 암프레나비르 1200 mg 1 일 2 회에 비해 증가된 AUC, C_{min} , 유사한 C_{max} 를 나타내었다). 이 약과 암프레나비르를 병용 투여한 결과 로피나비르의 농도가 감소했다. 특히 광범위한 단백분해효소 억제제 사용 경험 또는 로피나비르에 대한 감소된 바이러스 감수성을

나타내는 환자에 대하여 암프레나비르를 병용투여하는 동안 이 약의 용량 증가가 필요할 수 있다. 이 약은 암프레나비르와 병용하여 1 일 1 회 투여해서는 안된다.

- ② 포삼프레나비르: 포삼프레나비르와 이 약을 병용 투여한 결과 암프레나비르와 로피나비르 농도가 감소한 것으로 나타났다. 안전성 및 유효성과 관련하여 포삼프레나비르와 이 약의 병용시 적절한 용량은 확립되지 않았다.
- ③ 인디나비르 : 이 약은 인디나비르의 농도를 증가시킬 것으로 예상된다(인디나비르 600mg 1 일 2 회와 이 약을 함께 투여하였을 때, 인디나비르 800 mg 1 일 3 회에 비해 유사한 AUC, C_{max} 감소, C_{min} 증가를 나타낸다). 이 약 400/100mg 1 일 2 회와 병용 투여할 때 인디나비르의 용량을 감소시켜야 할 수도 있다. 이 약의 1 일 1 회 요법은 인디나비르와의 병용요법으로 연구되지 않았다.
- ④ 넬피나비르 : 이 약은 넬피나비르의 농도를 증가시키고, 넬피나비르의 M8 대사체를 증가시킬 것으로 예상된다(넬피나비르 1000mg 1 일 2 회와 이 약을 함께 투여하였을 때, 넬피나비르 1250 mg 1 일 2 회에 비해 유사한 AUC, 유사한 C_{max} 및 C_{min} 증가를 나타낸다). 이 약과 넬피나비르의 병용투여시 로피나비르의 농도가 감소한다. 특히 광범위한 단백분해효소 억제제 사용 경험 또는 로피나비르에 대한 감소된 바이러스 감수성을 나타내는 HIV 환자에 대하여 넬피나비르를 병용 투여할 때 이 약의 용량 증가가 필요할 수 있다. 이 약은 넬피나비르와 병용하여 1 일 1 회 투여해서는 안된다.
- ⑤ 리토나비르 : 칼레트라(로피나비르/리토나비르)와 병용하여 리토나비르 100mg 을 1 일 2 회 추가 투여하였을 때, 이 약 400/100mg 1 일 2 회 투여(칼레트라캡셀로 3 캡셀)에 비해, 로피나비르 AUC 는 33% 증가하였고, C_{min} 은 64% 증가했다.
- ⑥ 사퀴나비르 : 이 약은 사퀴나비르의 농도를 증가시킬 것으로 예상된다(사퀴나비르 800mg 1 일 2 회와 이 약을 함께 투여하였을 때, 사퀴나비르 1200mg 1 일 3 회에 비해 AUC 증가, C_{max} 증가, C_{min} 증가를 나타낸다). 이 약 400/100mg 1 일 2 회와 병용투여시 사퀴나비르의 용량 감소가 필요할 수 있다. 이 약의 1 일 1 회 요법은 사퀴나비르와의 병용요법으로 연구되지 않았다.

D. HCV-직접 작용 항바이러스제

- 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.

- ② 보세프레비르 : 이 약과 보세프레비르의 병용투여는 보세프레비르와 로피나비르의 정상상태 노출을 감소시켰다. 이 약과 보세프레비르를 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.
- ③ 시메프레비르 : 이 약과 시메프레비르의 병용투여는 시메프레비르의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약과 시메프레비르를 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.
- ④ 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르: 이 약과 옴비타스비르, 파리타프레비르, 리토나비르와의 병용투여는 파리타프레비르의 농도를 증가시킬 수 있으므로, 병용투여해서는 안된다.

E. HIV CCR5-길항제

- ① 마라비록 : 이 약과 마라비록의 병용투여는 마라비록의 혈장 농도를 증가시킬 것이다. 로피나비르/리토나비르 400/100mg BID 와 병용 시 마라비록의 용량을 감소시켜야한다. 추가적 정보는 마라비록의 허가사항을 참고한다.

4) 기타 약물

약물 상호작용시험에서 데시프라민(CYP2D6 probe), 오메프라졸 또는 라니티딘과 임상적으로 유의한 상호작용은 나타나지 않았다.

임상시험에서 이 약과 랄테그라빌 간 임상적으로 유의한 상호작용은 나타나지 않았다.

알려진 대사과정을 근거로 할 때 정상적인 신장기능 및 간기능을 가진 환자에 대하여 이 약과 플루바스타틴, 답손, 트리메토프림/설파메톡사졸, 아지트로마이신, 또는 플루코나졸 사이에 임상적으로 유의한 약물상호작용은 예측되지 않는다.

표 6. 기타 주요한 약물 상호작용	
마약성 진통제: 메타돈, 펜타닐	이 약은 메타돈의 혈중 농도를 감소시키는 것으로 나타났다. 메타돈의 혈중 농도 모니터링이 권장된다. 이 약과 메타돈 병용시 메타돈 용량 증가가 필요할 수 있다. 이 약은 CYP3A4 를 억제하고 그 결과 펜타닐의 혈중농도의 증가가 예상된다. 이 약과 펜타닐의 병용 투여 시 치료효과와 이상반응(호흡 저하)에 대해 주의해서 모니터링 할 것이 권장된다.
항부정맥약: 아미오다론, 베프리딜, 드로네다론, 리도카인(전 신) 및 퀴니딘	이 약과 병용투여시 농도가 증가될 수 있다. 가능하면 주의해서 치료농도를 모니터링 할 것이 권장된다.
디곡신(digoxin)	문헌 보고에 의하면, 리토나비르(300mg 12 시간마다 투여)와 디곡신의 병용투여는 디

	<p>곡신의 농도를 유의하게 증가시켰다. 로피나비르/리토나비르를 디곡신과 병용 투여시 혈청 디곡신 농도의 적절한 모니터링과 함께 주의하여 투여해야 한다.</p>
<p>항암제: 빈크리스틴, 빈블라스틴, 다사티닙, 닐로티닙</p>	<p>이 약과 병용투여시 혈청농도가 증가될 수 있어 이 항암제들과 관련된 이상반응의 위험성이 증가될 수 있다. 닐로티닙과 다사티닙의 경우 투여 용량에 대해 제품 설명서를 참조한다.</p>
<p>항응고제: 와파린, 리바록사반</p>	<p>와파린: 이 약과 병용투여시 농도가 영향을 받을 수 있다. INR(international normalized ratio) 모니터링이 권장된다. 리바록사반 : 이 약과 병용투여시 리바록사반의 노출을 증가시켜 출혈 위험을 증가시킬 수도 있다. 이 약과 리바록사반을 병용투여해서는 안 된다.</p>
<p>항우울제: 부프로피온, 트라조돈</p>	<p>부프로피온 : 이 약과 부프로피온의 병용투여는 부프로피온과 그것의 대사체(히드록시 부프로피온)의 혈장 수치를 감소시킬 수 있다. 이 약과 부프로피온 병용투여시 부프로피온의 적절한 임상반응이 나타나는지 모니터링 해야한다. 트라조돈 : 리토나비르와 트라조돈의 병용투여로 트라조돈의 농도가 상승할 수 있다. 구역, 현기증, 저혈압과 실신의 이상반응이 관찰되었다. 트라조돈을 로피나비르/리토나비르와 같은 CYP3A4 억제제와 함께 사용하는 경우 주의하여 병용하며, 더 낮은 용량의 트라조돈 투여를 고려해야 한다.</p>
<p>항경련제: 페노바비탈, 페니토인, 카르바마제핀, 라모트리진, 발프로산</p>	<p>페노바비탈, 페니토인, 카르바마제핀 : CYP3A4 를 유도하여 로피나비르 농도를 감소시킬 수 있다. 이 약은 페노바비탈, 페니토인, 카르바마제핀과 병용하여 1 일 1 회 투여해서는 안된다. 또한 이 약과 페니토인을 병용투여시 정상상태(steady-state) 페니토인 농도의 완만한 감소를 가져온다. 이 약과 페니토인을 병용투여시 페니토인 수치를 모니터링 하여야 한다. 라모트리진, 발프로산 : 이 약과 라모트리진 또는 발프로산의 병용투여는 항경련제의 노출 감소와 관련이 있었다; 라모트리진 노출의 50% 감소가 보고되었다. 신중히 사용하도록 한다. 이 약과 병용투여 시 항경련제의 용량증가가 필요할 수 있으며, 항경련제에 대한 치료적 약물농도 모니터링(특히, 용량조정기간에)이 필요할 수 있다.</p>
<p>디히드로피리딘 칼슘채널 차단제 : 펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀</p>	<p>이 약에 의해 농도가 증가될 수 있다.</p>
<p>항진균제: 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸</p>	<p>이 약에 의해 케토코나졸과 이트라코나졸의 혈청 농도가 증가할 수 있다. 고용량의 케토코나졸과 이트라코나졸(200mg/일 초과)은 권장되지 않는다. 보리코나졸: 리토나비르 100mg 을 12 시간마다 병용투여했을 때, 보리코나졸의 정상상태 AUC 가 평균 39%까지 감소했다; 따라서, 치료의 이익이 위험성을 상회하지 않는 한 이 약과 보리코나졸을 병용투여해서는 안된다.</p>

<p>항통풍제</p>	<p>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 0.6mg 과 1 시간 후 0.3mg 이다. 치료 과정은 3 일보다 더 빠르게 반복하지 않는다. 리토나비르로 치료하는 환자에서 통풍-발현(gout-flares)을 예방하기 위한 콜키신의 권장 용량은 0.3mg 을 1 일 1 회 또는 2 일에 한 번 투여이다. 신장애 및/또는 간장애 환자에게는 이 약과 함께 콜키신을 투여해서는 안된다.</p>
<p>항감염제 : 클래리트로마이신</p>	<p>이 약과 병용투여시 클래리트로마이신 AUC 가 중등도 증가할 것으로 예상된다. 신부전 또는 간부전 환자의 경우 클래리트로마이신의 용량 감소를 고려해야 한다.</p>
<p>항마이코박테리아제 (anti-mycobacterial): 리파부틴, 리팜피신, 베 다퀼린, 델라마니드</p>	<p>리파부틴: 리파부틴과 이 약을 10 일간 병용투여했을 때, 리파부틴(모약물 및 활성 25-O-desacetyl 대사체) C_{max}와 AUC 가 각각 3.5 배 및 5.7 배 증가하였다. 이러한 데이터를 바탕으로 이 약과 병용 투여시 리파부틴의 용량을 75% 감소하는 것이(즉, 격일 또는 주 3 회 150mg 투여) 권장된다. 리파부틴의 추가적인 용량 감소가 필요할 수 있다.</p> <p>리팜피신: 로피나비르 농도가 크게 감소하므로 리팜피신과 이 약의 표준용량을 병용해서는 안된다.(투여금지항 참조) 이 약의 표준용량과 리팜피신을 병용할 경우 바이러스학적 반응 소실 및 이 약 또는 단백질분해효소 억제제나 기타 병용 투여된 항레트로바이러스제에 대한 저항성을 나타낼 수 있다.</p> <p>이 약 800/200mg 1 일 2 회 또는 이 약 400/100mg+리토나비르 300mg 1 일 2 회와 리팜피신 600mg 1 일 1 회를 병용 투여하여 평가하였다. 이 시험의 약동학 및 안전성 결과는 투여를 권장하지 않는다. 9 명이(28%) 2 등급 이상의 ALT/AST 상승을 나타내었고, 이 중 7 명은(21%) 계획서에 따라 조기에 시험을 중단하였다. 이 시험의 디자인을 바탕으로, 관찰된 ALT/AST 상승의 빈도 및 크기가 리팜피신 단독 투여에서 관찰되는 것보다 높은지 여부를 확인하는 것은 불가능하다.</p> <p>이 약(로피나비르/리토나비르) 400/100mg 을 1 일 2 회 리팜피신 없이 투여한 경우와 비교했을때 로피나비르/리토나비르 800/200mg 1 일 2 회와 리팜피신을 병용투여시 로피나비르가 57%까지 감소하였으며 로피나비르/리토나비르 400/400mg 1 일 2 회와 병용시 7%까지 감소하였다. 고농도의 로피나비르/리토나비르와 리팜피신을 병용투여한 시험에서 ALT/AST 상승이 나타났으며 이것은 투약의 순서와 관련될 수 있다. 만약 병용 투여가 고려된다면 이 약은 리팜피신을 투여하기 약 10 일 전 표준용량에서 시작되어야 한다. 그 이후에 이 약의 용량을 증량하여야 한다. 간기능의 면밀한 모니터링이 요구된다.</p> <p>베다퀼린: 베다퀼린과 강한 CYP3A4 억제제의 병용투여 시 베다퀼린의 전신 노출이 증가될 수 있으며, 이것은 잠재적으로 베다퀼린 관련 이상약물반응의 위험을 증가시킬 수 있다(표 1. 참고).</p> <p>건강한 시험대상자를 대상으로 베다퀼린 400mg(단회)과 로피나비르/리토나비르 400/100mg(1 일 2 회)을 24 일간 투여한 약물 상호작용 시험에서, 베다퀼린의 노출(AUC)이 22%까지 증가했다. 베다퀼린은 병용투여의 유익성이 위험성을 상회할 때에만 신중</p>

	<p>하게 리토나비르와 사용되어야 한다. 아울러 자주 심전도(ECG) 모니터링 및 트랜스아미나제 모니터링이 권장된다.</p> <p>델라마니드: 델라마니드와 강한 CYP3A4 억제제(리토나비르)의 병용투여 시 델라마니드 대사체의 노출이 약간 증가할 수 있으며, 이는 QTc 연장과 관련된다(표 1. 참고).</p> <p>14 일간 델라마니드 100mg(1 일 2 회)와 로피나비르/리토나비르 400/100mg(1 일 2 회)을 투여 받은 건강한 자원자에서, 델라마니드와 델라마니드 대사체인 DM-6705 가 약간 증가하였다. DM-6705 와 연관된 QTc 연장 위험 때문에, 델라마니드와 로피나비르/리토나비르의 병용투여가 필요하다고 고려될 시에는 델라마니드 치료 전 기간에 걸쳐 자주 심전도(ECG) 모니터링할 것이 권장된다.</p>
<p>항기생충제 : 아토바쿠온</p>	<p>이 약과 병용 투여하였을 때 아토바쿠온의 치료적 농도가 감소할 수 있다. 아토바쿠온 용량을 증가시킬 필요가 있을 수 있다.</p>
<p>코르티코스테로이드</p>	<p>덱사메타손은 CYP3A4 를 유도하여 로피나비르의 농도를 감소시킬 수 있다. 리토나비르와 플루티카손프로피오네이트 흡입제 또는 점비제를 투여받은 환자에서 쿠싱증후군 및 부신 억제를 포함한 전신 코르티코스테로이드 효과가 보고되었다. 부데소니드, 트리암시놀론 등 CYP3A 에 의해 대사되는 다른 코르티코스테로이드 에서도 유사한 영향이 나타날 수 있다. 따라서, 이 약과 CYP3A 에 의해 대사되는 코르티코스테로이드와의 병용 투여는 그 잠재적 유익성이 전신 코르티코스테로이드 효과의 위험성을 상회하지 않는 한 권장되지 않는다 (일반적 주의항 참조).</p> <p>국소 및 전신 코르티코스테로이드 효과를 면밀히 모니터링 하면서 코르티코스테로이드의 용량을 감량하거나, CYP3A 대사에 덜 의존적인 코르티코스테로이드(예, 베클로메타손)로의 전환을 고려하여야 한다. 코르티코스테로이드를 중단하는 경우에는 장기간에 걸쳐 점진적인 감량이 이루어져야 한다.</p>
<p>디설피람/메트로니다졸</p>	<p>이 약의 경구용 액제형 제제(상품명: 칼레트라액)은 알코올을 함유하며, 이로 인해 디설피람 또는 메트로니다졸과 같은 디설피람 유사반응을 일으키는 다른 약물과 병용투여 시, 디설피람 유사반응을 일으킬 수 있다.</p>
<p>PDE5 저해제: 아바나필, 실데나필, 타다라필, 바데나필</p>	<p>아바나필: 이 약과 아바나필의 병용투여는 아바나필 노출을 크게 증가시킬 것으로 예상되고, 권장되지 않는다.</p> <p>실데나필: 발기부전의 치료를 위하여 사용하는 경우, 이상 반응에 대한 모니터링을 증가하여 48 시간 마다 25mg 의 감소된 용량으로 주의하여 사용한다(일반적 주의항 참조).</p> <p>폐동맥 고혈압 환자들에게 이 약과 실데나필을 병용투여 하는 것은 금기이다.</p> <p>타다라필: 이상반응에 대한 모니터링을 증가하여 72 시간 마다 10mg 이하의 감소된 용량으로 주의하여 사용한다 (일반적 주의항 참조).</p> <p>바데나필: 이상반응에 대한 모니터링을 증가하여 72 시간 마다 2.5mg 이하의 감소된 용</p>

	<p>량으로 주의하여 사용한다 (일반적 주의항 참조).</p>
<p>생약제제: St. John's Wort (hypericum perforatum)</p>	<p>St. Johns Wort 복합제는 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 것으로 예상되므로, 이 약을 사용하는 환자는 St. Johns Wort 를 함유한 제제를 동시에 사용해서는 안된다. 이러한 작용은 CYP3A4 의 유도에 의한 것일 수 있으며, 치료적 효과의 소실 및 저항성 발현을 나타낼 수 있다(투여금기항 참조)</p>
<p>HMG-CoA 환원효소 저해제: 로바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴.</p>	<p>로바스타틴 및 심바스타틴과 같은 CYP3A4 대사에 매우 의존적인 HMG-CoA 환원효소 저해제는 이 약과 병용 투여시 혈중 농도가 명백하게 상승할 것으로 예상된다. HMG-CoA 환원효소 저해제의 농도 증가는 횡문근용해를 포함한 근육병증을 일으킬 수 있으므로, 이 약과 병용투여하지 않는다.(2. 투여 금기항 참조)</p> <p>아토르바스타틴은 대사에 있어서 CYP3A 에 덜 의존적이다. 아토르바스타틴을 이 약과 병용 투여하였을 때, 아토르바스타틴의 C_{max} 와 AUC 는 각각 평균 4.7 배 및 5.9 배 증가하였다. 이 약과 병용투여시 최저 용량의 아토르바스타틴 또는 로수바스타틴을 투여해야 하며 주의깊게 관찰한다.</p> <p>이 약과 프라바스타틴의 약물상호작용 시험결과 임상적으로 유의한 상호 작용을 나타내지 않았다. 프라바스타틴과 플루바스타틴의 대사는 CYP3A4 에 의존적이지 않으며, 이 약과 상호 작용이 예상되지 않는다. HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여하는 경우, 프라바스타틴 또는 플루바스타틴이 권장된다.</p>
<p>면역억제제 : 시클로스포린, 타크로리무스, 시롤리무스 (라파마이신)</p>	<p>이 약과 병용투여시 농도가 증가될 수 있다.</p> <p>이러한 약물들의 혈중 농도가 안정화될 때까지 좀더 빈번한 치료농도의 모니터링이 권장된다.</p>
<p>경구 피임제 또는 패취형 피임제</p>	<p>에티닐에스트라디올의 농도가 감소할 수 있으므로, 에스트로겐 함유 경구 피임제 또는 패취형 피임제와 이 약을 병용투여할 경우 대체 피임 방법 또는 추가적인 피임 방법을 사용해야 한다.</p>
<p>혈관확장제</p>	<p>이 약과 보센탄의 병용투여시 보센탄의 정상상태 최대 혈중농도(Cmax) 및 곡선하면적(AUC: Area under the curve)이 각각 6 배 및 5 배 증가하였다.</p> <p>이 약과 함께 보센탄을 투여할 경우에는 주의를 기울여야 한다. 이 약을 보센탄과 병용 투여 할 경우 HIV 치료의 효과를 모니터링 해야 하며, 환자들은 보센탄 관련 독성에 대해 특히, 병용투여 첫 주 동안 면밀하게 관찰되어야 한다.</p>
<p>오메프라졸 및 라니티딘</p>	<p>이 약은 용량조절없이 제산제(오메프라졸 및 라니티딘)와 병용투여할 수 있다.</p>
<p>쿠에티아핀</p>	<p>로피나비르/리토나비르는 CYP3A 를 억제하므로, 이 약과 쿠에티아핀을 병용투여 시 쿠에티아핀의 혈중농도가 증가할 수 있다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 3) 항 참고)</p>

6. 임신부에 대한 투여

1) 사람에 대한 자료

위험성 요약

1989년 1월 설립된 Antiretroviral Pregnancy Registry 를 통한 시판 후 조사연구에서, 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.

임상시험

open-label 약동학 시험에서 20주 미만의 HIV 감염 임신부 12명에 대하여 임신 30주까지 복합 항레트로바이러스 치료 초기에 로피나비르/리토나비르 400mg/100mg (200/50mg 두정) 를 1일 2회 투여하였다.

임신 30주부터 생후 2주까지, 용량을 500/125mg (200/50mg 두정과 100/25mg 한정) 으로 증가하였다. 두 건의 TEAEs(지도부딘 및 페니실린 투여환자에 나타나는 빈혈 및 H1N1 인플루엔자)를 제외하고 사망 또는 중대한 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 400/100mg 을 투여하였다. ALT 에서 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 1 일 2 회) 노출에 비해 수컷 및 암컷에서 로피나비르의 경우 약 0.7 배, 리토나비르의 경우 1.8 배였다. 랫드에 대한 주산기 및 출생후 시험에서, 발달독성은(출생 후 21 일까지 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. AUC 평가에 근거했을 때 80/40mg/kg/일을 투여한 토끼에서의 약물 노출은 사람에게 대한 권장 치료용량에서의(400/100mg 1 일 2 회) 노출에 비해, 로피나비르의 경우 약 0.6 배, 리토나비르의 경우 1.0 배였다.

7. 수유부에 대한 투여

질병제어 및 예방센터에서는 출산후 HIV의 전염위험을 피하기 위해 HIV 감염산모가 유아에게 수유하지 않도록 권장하고 있다. 모유를 먹는 유아에 대한 HIV 전염가능성과 심각한 이상반응 가능성 때문에 이 약 투여중 수유하지 말 것을 산모에게 알려주어야 한다. 랫드에 대한 연구에서 로피나비르는 모유중으로 분비됨이 입증되었다. 로피나비르가 인체에서 모유 중으로 분비되는 지는 알려지지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 65 세 이상 고령자에 대한 임상연구는 젊은 연령 대상자의 반응과 차이를 판단 할 수 있을 만한 충분한 수가 포함되지 않았다. 일반적으로 고령자에서 간기능, 신기능, 심기능 감소 및 합병증 또는 기타 약물 치료의 빈도수가 큰 것을 감안하여 이 약 투여 및 모니터링시 적절한 주의가 필요하다.

9. 소아에 대한 투여

2 세 미만 영유아에게는 안전성 및 유효성 데이터가 부족한 관계로 로피나비르/리토나비르 복합 정제를 투여하지 않는다. 2 세 이상 소아에서는 처방하기 전에 알약을 통째로 삼킬 수 있는지 반드시 확인해야 한다. 이 약은 소아환자에게 1 일 1 회 요법으로 투여해서는 안된다.

10. 과량 투여시의 처치

이 약의 인체에 대한 급성 과량 투여시의 경험은 제한적이다. 과량 투여시의 처치는 환자의 생명징후 모니터링 및 임상상태를 관찰하여 일반적인 처치방법으로 시행되어야 한다. 이 약 과량 투여시 특정한 해독제는 없다. 필요하다면 구토나 위세척으로 흡수되지 않은 약물을 제거해야 한다. 흡수되지 않은 약물의 제거를 돕기 위해 활성탄을 투여할 수도 있다. 이 약은 높은 단백질결합으로 인해 약물의 제거를 위해 투석하는 것은 유익한 방법이 아니다.

11. 발암성 및 변이원성

마우스에 대한 로피나비르/리토나비르의 장기간의 발암성 시험 결과, 간 종양의 비-유전독성 분열 촉진 유도를 나타내었고, 이는 일반적으로 사람에게 대한 위험성과 관련성이 거의 없는 것으로 판단되었다. 랫드에 대한 발암성 시험 결과 종양발생 발견을 나타내지 않았다. 로피나비르는 에임스 세균 돌연변이 분석, 마우스 림프종 분석과 인체 림프구에서 염색체 응집분석을 포함한 in vitro 분석에서 변이원성 또는 염색체 이상성은 확인되지 않았다. 로피나비르/리토나비르는 마우스 소핵 시험을 이용한 in vivo 시험에서 변이원성 또는 염색체 이상성을 나타내지 않았다.

12. 보관상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
- 2) 이 약은 원래의 용기에 담아 실온(15-30°C이하) 보관한다.
- 3) 원래 포장된 용기 밖에서 2 주 이상 높은 습도에 노출시키지 않도록 한다.

13. 기타

내성

- 1) 항레트로바이러스 치료제(ARV, Antiretroviral drug)를 투여한 적이 없는 환자에 대한 내성 분석

: 제한된 수의 분석된 분리주를 이용한 임상 시험에서, ARV 를 투여한 적이 없는 환자의 베이스라인에서 단백질 분해효소 저해제에 대한 유의한 내성은 없고, 로피나비르에 대한 내성도 관찰되지 않았다.

- 2) 단백질 분해효소 억제제 (PI, Protease Inhibitor)를 투여한 적이 있는 환자에서의 내성 분석 : 2 개의 제 1 상 시험 및 제 3 상 시험에서 칼레트라에 대한 초회 반응 후 불완전한 바이러스 억제 또는 바이러스 반동을 나타내었고 베이스라인과 반동(새로운 돌연 변이의 발현 또는 로피나비르에 대한 표현형 감수성이 2 배 변화한 것으로 정의됨) 사이에 증가적 in vitro 내성을 보인 19 명의 단백분해 효소 저해제를 사용한 경험이 있는 피험자로부터의 수직 분리주를 분석하여, 이전에 단백분해효소 저해제 요법에 실패한 환자에서 로피나비르에 대한 내성의 특성을 확인하였다. 증가적 내성은 베이스라인 분리주가 여러 단백분해 효소 저해제와 관련된 돌연변이를 나타내었으나, 베이스라인에서 로피나비르에 대한 40 배 미만의 감수성 감소를 보인 피험자에서 가장 흔하였다. 돌연변이 V82A, I54V, M46I 가 가장 흔하게 나타났다. 돌연변이 L33F, I50V, V32I 은 또한 I47V/A 과 함께 관찰되기도 하였다. 19 개의 분리주는 베이스라인 분리주에 비해 IC₅₀ 의 4.3 배 증가를 나타내었다(야생형 바이러스에 비해 6.2 에서 43 배까지).

유전형은 다른 단백분해 효소 저해제에 의해 선택된 바이러스에서 로피나비르에 대한 표현형 감수성 감소와 상관성이 있다. 한 가지 이상의 단백분해 효소 저해제 치료에 실패한 환자로부터 얻은 112 개의 임상 분리주에 대하여 로피나비르의 in vitro 항 바이러스 활성을 평가하였다. 이 패널 내에서, HIV 단백분해효소에 대한 다음의 돌연변이는 로피나비르에 대한 in vitro 감수성 감소와 관련이 있었다:

L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V 및 L90M. 위의 아미노산 위치에서 0-3, 4-5, 6-7, 8-10 돌연변이를 가진 분리주에 대한 로피나비르의 EC₅₀ 중앙값은 야생형 HIV 에 대한 EC₅₀보다 각각 0.8, 2.7, 13.5, 44.0 배 더 높았다. 감수성이 >20 배 변화한 16 개의 바이러스는 모두 10, 54, 63 및 82 및/또는 84 위치에서 돌연변이를 포함하였다. 또한, 이들은 아미노산 위치 20, 24, 46, 53, 71, 90 에서 3 개의 돌연변이(중앙값)를 포함하였다. 위에 기술한 돌연변이 외에, 칼레트라 치료를 받고 있는 단백분해 효소 저해제를 사용한 경험이 있는 환자로부터 로피나비르 감수성 감소를

나타내는 반동 분리주에서 돌연변이 V32I 및 I47A 가 관찰되었고, 칼레트라 치료를 받고 있는 로피나비르 감수성 감소를 나타내는 반동 분리주에서 돌연변이 I47A 와 L76V 가 관찰되었다.

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

- 3) 단백질 분해 효소 저해제 요법에 실패한 환자에서 이 약의 항 바이러스 활성 : 로피나비르에 대한 *in vitro* 감수성 감소의 임상적 상관성을 이전에 다수의 단백질 분해 효소 저해제 치료에 실패한 56 명의 환자에서 베이스라인 바이러스 유전형과 표현형을 고려하여 칼레트라 투여에 대한 바이러스학적 반응을 평가하여 조사하였다. 56 베이스라인 바이러스 분리주에 대한 로피나비르의 EC_{50} 은 야생형 HIV 에 대한 EC_{50} 에 비해 0.6 에서 96 배 더 높았다. 칼레트라, 에파비렌즈, 뉴클레오시드 역전사효소 저해제 투여 48 주 후, 혈장 HIV RNA ≤ 400 copies/mL 는 각각 93%(25/27), 73%(11/15), 25%(2/8)의 환자에서 관찰되었고, 이는 각각 베이스라인 로피나비르에 대해 10 배 미만, 10 에서 40 배, 40 배 초과 감수성 감소된 감수성을 보였다. 또한, 로피나비르에 대한 감소된 *in vitro* 감수성과 관련된 HIV 단백질 분해 효소에서의 상기 돌연변이의 0-5, 6-7, 8-10 돌연변이와 함께, 바이러스학적 반응은 91%(21/23), 71%(15/21), 33%(2/6)의 환자에서 관찰되었다. 이들 환자는 칼레트라 또는 에파비렌즈 모두에 노출된 적이 없기 때문에, 반응의 일부는 에파비렌즈의 항바이러스 활성에 의한 것일 수 있고, 특히, 로피나비르 저항성이 높은 바이러스를 가진 환자에서 그러할 수 있다. 본 연구는 칼레트라를 투여하지 않은 대조군은 포함하지 않았다.

임산부 투여

open-label 약동학 시험에서 20 주 미만의 HIV 감염 임산부 12 명에 대하여 임신 30 주까지 복합 항레트로바이러스 치료 초기에 로피나비르/리토나비르 400mg/100mg (200/50mg 두 정) 를 1 일 2 회 투여하였다.

임신 30 주 시점에서부터 생후 2 주까지, 용량을 500/125mg (200/50mg 두 정과 100/25mg 한 정) 으로 증가하였다. 임신 중기 동안 (임신 20-24 주), 임신 후기 용량 증가 이전(임신 30 주), 임신 후기 용량 증가 이후(임신 32 주), 출산 후 8 주 시점 각각에서 12 시간 간격으로 4 회 이상

로피나비르의 혈장농도를 측정하였을 때 용량 증가로 인하여 로피나비르의 혈중 농도가 상당히 증가하지 않음을 나타내었다(6. 임신부에 대한 투여 항 참고).

다른 open-label 약동학 시험에서, 임신 전부터 임신기간 동안 19 명의 임신부에게 복합 항레트로바이러스 치료의 일부로서 로피나비르/리토나비르 400/100mg 을 투여하였다. 투여 전 및 임신 중기 및 임신 후기 중간, 출산 시, 출산 후 4-6 주 (출산 후 치료를 지속한 경우) 리토나비르의 총 및 unbound 혈중농도의 약동학적 분석을 위하여 혈액샘플을 채취하였다(6. 임신부에 대한 투여 항 참고).

로피나비르/리토나비르 400/100mg(1 일 2 회) 복용한 HIV-1 감염 임신부의 약동학적 분석 결과는 아래의 표 7 에 수록하였다.

표 7. HIV 감염 임신부에서 로피나비르의 Mean(%CV) 정상상태의 약동학적 파라미터			
약동학적 파라미터	임신 중기 n=17*	임신 후기 n=23	출산 후 n=17**
AUC ₀₋₁₂ µg·hr/mL	68.7 (20.6)	61.3 (22.7)	94.3 (30.0)
C _{max}	7.9 (21.1)	7.5 (18.7)	9.8 (24.3)
C _{predose} µg/mL	4.7 (25.2)	4.3 (39.0)	6.5 (40.4)

* C_{max}의 경우 n=18

**C_{predose}의 경우 n=16

[포장단위] 120 정/병

[저장방법] 기밀용기, 실온(15-30°C)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(<http://nedrug.mfds.go.kr>)의 “의약품정보 > 의약품 및 화장품
허가정보> 의약품제품정보” 메뉴를 통해서도 검색하실 수 있습니다.

부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223)

작성일자: 2019 년 01 월 25 일