

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2009 년 3월 27일

| | | |
|-----|-----|-----|
| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
| 승호선 | 김영림 | 서경원 |

종류: ()

| | | | |
|-------------------|--|--------|---|
| ① 회 사 명 | (주)한국비엠에스제약 | ② 문서번호 | 20090008811 20090008784 20090008864 (2009.1.30) |
| ③ 제 품 명 | 레야타즈캡셀100밀리그램 레야타즈캡셀150밀리그램 레야타즈캡셀200밀리그램 (아타자나비어) | ④ 구분 | 수입, 전문(629), 희귀 |
| ⑤ 원료약품분량 (주성분) | 100mg : 1캡셀 중 중 황산아타자나비어(별규) 113.9mg (아타자나비어로 100mg) 150mg : 1캡셀 중 중 황산아타자나비어(별규) 170.84mg (아타자나비어로 150mg) 200mg : 1캡셀 중 중 황산아타자나비어(별규) 227.79mg (아타자나비어로 200mg) | | |
| ⑥ 성 상 | <기허가 동일> 백색- 연노란색의 과립이 충전된 상부 청색, 하부 연청색의 불투명한 캡셀 | | |
| ⑦ 신청효능·효과 | <기허가 동일> 다른 항레트로바이러스제와 병용하여 HIV- 1 감염치료 | | |
| ⑧ 신청용법·용량 | 1. 일반적인 권장 용법 - 이 약은 음식과 함께 복용해야 한다. - 이 약의 권장 경구 복용량은 환자의 치료 경력과 병용 약제의 사용에 따라 다르다. H ₂ 수용체 길항제, 또는 프로톤펌프 저해제와 병용시에는 따로 복용할 필요가 있을 수 있다.(아래 참조) - 이 약을 디다노신 완충 또는 장용코팅 제제와 병용시에는 디다노신 복용 전 2시간 또는 복용 후 1시간에 음식과 함께 복용해야 한다. - 이전에 치료를 받은 경험이 있으면서 바이러스 억제에 실패한 환자에서 리토나비어 없이 이 약만의 사용은 권장되지 않는다. - 100mg 1일 1회 이상의 리토나비어와 레야타즈 사용의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이보다 높은 용량의 리토나비어는 아타자나비어의 안전성 프로파일 (심장에 대한 영향, 고빌리루빈혈증)을 변동시킬 수 있고, 이에 따라 권장되지 않는다. 처방자는 리토나비어의 전체 처방정보를 참고해야 한다. 2. 성인 권장 용량 1) 치료 경험이 없는 환자에 대한 용법 - 치료 경험이 없는 환자에 대한 권장 용량은 레야타즈 300mg 및 리토나비어 100mg을 1일 1회 복 | | |

용한다 (식사와 함께 한꺼번에 복용).

_____ 또는

- 리토나비어에 내약성이 좋지 않은 치료 경험이 없는 환자에 대한 권장 용량은 레야타즈 400mg (리토나비어 없이)을 1일 1회 식사와 함께 복용한다.

병용요법

다음 약제와 병용한다면 이 약 300mg 및 리토나비어 100mg을 1일 1회 (식사와 함께 한꺼번에 복용)

- 테노포비어
- H₂ 수용체 길항제: H₂ 수용체 길항제 용량은 파모티딘 40mg 1일 2회 해당량을 초과해서는 안된다. 이 약 300mg과 리토나비어 100mg을 H₂ 수용체 길항제 투여와 동시에, 그리고/또는 H₂ 수용체 길항제 투여 후 적어도 10시간 이후에 투여해야 한다. 리토나비어에 대한 내약성이 좋지 않은 환자에 대해서는, 레야타즈 400mg을 1일 1회 음식과 함께 H₂ 수용체 길항제 복용 최소 2시간 이전 및 적어도 10시간 이후에 투여해야 한다. 이러한 환자들에 있어서, H₂ 수용체 길항제의 일회 용량은 파모티딘 20mg에 상응하는 용량을 넘어서서는 안되며, 일일 총용량은 파모티딘 40mg에 상응하는 용량을 넘어서서는 안된다.
- 프로톤 펌프 저해제는 오메프라졸 20mg 해당량을 초과하지 않아야 하며 이 약 300mg과 리토나비어 100mg을 복용하기 약 12시간 이전에 투여되어야 한다.
- 만일 레야타즈를 에파비렌즈와 병용 투여한다면, 레야타즈 400mg (200mg 캡슐 2개)과 리토나비어 100mg을 1일 1회 식사와 함께 한꺼번에 복용하여야 하며, 에파비렌즈는 공복시, 주로 잠자리에 들기 전에 복용하여야 한다.

2) 치료 경험이 있는 환자에 대한 용법

이 약 300mg 및 리토나비어 100mg을 1일 1회 (식사와 함께 한꺼번에 복용)

병용요법

- H₂ 수용체 길항제를 이 약 및 리토나비어를 복용하고 있는 환자에게 사용할 때마다 H₂ 수용체 길항제는 파모티딘 20mg 1일 2회 해당량을 초과해서는 안된다. 이 약과 리토나비어는 H₂ 수용체 길항제 투여와 동시에, 그리고/또는 H₂ 수용체 길항제 투여 후 적어도 10시간 이후에 투여해야 한다.
 - H₂ 수용체 길항제를 병용한다면, 이 약 300mg 및 리토나비어 100mg 1일 1회 (식사와 함께 한꺼번에 복용)
 - 테노포비어와 H₂ 수용체 길항제를 모두 병용한다면, 이 약 400mg 및 리토나비어 100mg 1일 1회 (식사와 함께 한꺼번에 복용)
- 프로톤 펌프 저해제는 치료 경험이 있으면서 이 약을 복용하고 있는 환자에게 사용해서는 안된다.
- 에파비렌즈: 치료 경험이 있는 환자에 대해 에파비렌즈와 이 약의 병용은 아자타나비어 노출을 감소시키기 때문에 함께 투여하지 않는다.

[이들 약물과 기타 항레트로바이러스 제제를 병용하는 경우에는 적절히 용량을 변경할 수 있다.(사용상 주의사항 5. 상호작용 참조)]

3. 신장애 환자

혈액투석을 받지 않는 중증 신장애 환자를 포함하여, 신장애 환자에 대하여는 이 약의 용량 조정이 요구되지 않는다. 치료경험이 없고, 혈액투석 요법을 받고 있는 말기 신질환 환자에는 이 약 300mg과 리

| | |
|---|---|
| | <p>토나비어 100mg을 투여한다. 이 약은 혈액투석을 받고 있는 말기 신질환이면서 HIV 치료 경험이 있는 환자에게는 사용하지 않아야 한다.</p> <p>4. 간장애 환자 경미~중등도의 간부전 환자 에서는 주의해서 사용해야 한다. 이전에 바이러스 억제에 실패한 경험이 없는 중등도의 간부전 환자(Child- Pugh Class B)에 대해서는 300mg 1일1회로 용량감을 고려해야 한다. 이 약은 중증 간부전 환자에 사용해서는 안된다 (Child- Pugh Class C). 간장애 환자에 대하여 이 약/리토나비어 사용이 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.</p> |
| ⑨ 신청저장방법 및 사용기간 | <p><기허가 동일> 기밀용기, 15- 30℃ 보관, 제조일로부터 24개월</p> |
| ⑩ 기원 및 개발경위 | - |
| ⑪ 약리작용기전 | 프로테아제 저해제 |
| ⑫ 국내외 사용현황 | <p>레야타즈캡셀100mg(2004.03.30) 레야타즈캡셀150mg/200mg(2004.08.17) ※FDA 라벨링 변경 : 2007.12 : 치료경험 여부에 따른 용법용량 등 변경 2008.02 : 경고 중 심장 전도 이상 명칭 변경 2008.03 : 소아 용법용량 추가 2008.8.15 : 치료경험이 없는 환자에서의 리토나비어와의 병용요법 추가 2008.9.30 : 약물상호작용 등 변경 - [아타자나비어 또는 아타자나비어 / 리토나비어]와 [nevirapine, efavirenz, an oral contraceptive, 또는 rosiglitazone] 병용시 상호작용 변경</p> |
| ⑬ 관련조항 | 의약품등의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2008- 56호, 2008.08.14) 제25조제2항제7호 이미 허가받은 사항 중 안전성·유효성에 관한 사항의 변경허가 → 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경 |
| ⑭ 검토결과 | <p>시정적합 [붙임] 시정사항</p> |
| <p><참고사항> ※ 품목변경허가 : 2009.04.02</p> | |

[붙임] 시정사항

1. 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하기 바랍니다.

용법용량

1. 일반적인 권장 용법

-
-

H₂ 수용체 길항제, 또는 프로톤펌프 저해제와 병용시에는 따로 복용할 필요가 있을 수 있다.()

-

2 | 간

또는 복용 후 1

- 이전에 치료를 받은 경험이 있으면서 바이러스 억제에 실패한 환자에서 리토나비어 없이 이 약만의 사용은 권장되지 않는다.

- 100mg 1 1 | 이상의 리토나비어와 이 약 사용의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. (| 장
에 대한 영향,)
처방자는 리토나비어의 전체 처방정보를 참고해야 한다.

2. 성인 권장 용량

1) 치료 경험이 없는 환자에 대한 용법

- 치료 경험이 없는 환자에 대한 권장 용량은 이 약 300mg 100mg 1 1 ()

또는

- 리토나비어에 내약성이 좋지 않은 치료 경험이 없는 환자에 대한 권장 용량은 이 약 400mg () 1 1

병용요법

다음 약제와 병용한다면 이 약 300mg 100mg 1 1 (| 사와 함께 한꺼번에 복용)

- 테노포비어
- H₂ 수용체 길항제: H₂ 수용체 길항제 용량은 파모티딘 40mg 1 2 | 해당량을 초과해서는 안된다. 300mg 100mg H₂ 수용체 길항제 투여와 동시에, / H₂ 수용체 길항제 투여 후 적어도 10 |간 이 후에 투여해야 한다. 리토나비어에 대한 내약성이 좋지 않은 환자에 대해서는, 이 약 400mg 1 1 H₂ 수용체 길항제 복용 최소 2 |간 이전 및 적어도 10 . , H₂ 수용체 길항제의 일회 용량은 파모티딘 20mg | 상응하는 용량을 넘어서서는 안되며, 40mg | 상응하는 용량을 넘어서서는 안된다.
- 프로톤 펌프 저해제는 오메프라졸 20mg 해당량을 초과하지 않아야 하며 이 약 300mg 100mg 12 |간 이전에 투여되어야 한다.
- 만일 이 약을 에파비렌즈와 병용 투여한다면, 이 약 400mg (200mg 2 개) + 리토나비어 100mg 1 1 , 에파비렌즈는 공복시, .

2) 치료 경험이 있는 환자에 대한 용법

이 약 300mg 100mg 1 1 ()

병용요법

- H₂ 수용체 길항제를 이 약 및 리토나비어를 복용하고 있는 환자에게 사용할 때 마다 H₂ 수용체 길항제는 파모티딘 20mg 1 2 . 이 약과 리토나비어는 H₂ 수용체 길항제 투여와 동시에, / H₂ 수용체 길항제 투여 후 적어도 10 .
 - H₂ 수용체 길항제를 복용한다면, 300mg 100mg 1 1 회 ()
 - 테노포비어와 H₂ 수용체 길항제를 모두 복용한다면, 400mg 및 리토나비어 100mg 1 1 ()
- 프로톤 펌프 저해제는 치료 경험이 있으면서 이 약을 복용하고 있는 환자에게

사용해서는 안된다.

- 에파비렌즈: 치료 경험이 있는 환자에 대해 에파비렌즈와 이 약의 병용은 아자타나비어 노출을 감소시키기 때문에 함께 투여하지 않는다.

[이들 약물과 기타 항레트로바이러스 제제를 병용하는 경우에는 적절히 용량을 변경할 수 있다.(5.)]

3. 신장애 환자

혈액투석을 받지 않는 중증 신장애 환자를 포함하여, 신장애 환자에 대하여는 이 약의 용량 조정이 요구되지 않는다. , 혈액투석 요법을 받고 있는 말기 신질환 환자에게는 이 약 300mg 100mg . 이 약은 혈액투석을 받고 있는 말기 신질환이면서 HIV .

4. 간장애 환자

경미~ . 이전에 바이러스 억제에 실패한 경험이 없는 중등도의 간부전 환자(Child-Pugh Class B) 300mg 1일 . 이 약은 중증 간부전 환자에 사용해서는 안된다 (Child-Pugh Class C).
간장애 환자에 대하여 이 약/ .

□ 사용상 주의사항

1. 경고

1) 약물상호작용

생명을 위협할 가능성이 있는 이상 반응, , 또는 바이러스 활성 상실로 인하여 이 약과의 병용이 금지된 약물들에 대해서는 표 1 . (2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 참조) 약물상호작용이 확인되었거나 기타 잠재적인 중요 약물 상호작용에 대해서는 표 11 (5.)

2) 심장 전도 이상

- (1) PR . 건강한 지원자 및 환자에서, (AV) 1 . 2

도의 방실차단 및 이외의 전도 이상은 거의 드물게 나타났다 (3. 시판후 보고사례 및 7.). 심전도가 포함된 임상연구에서, 무증상의 1 (n=920) 5.9%, / | 토나비어 처치환자 (n=252) 5.2%, (n=48) 10.4%, 에파비렌즈 처치환자 (n=329) 3.0% . AI424-045 , 1 :의 방실차단이 임상시험 중 심전도를 측정환자 중 이 약/ 5% (6/118) / 5% (6/116) . 제한적인 임상경험으로 인하여, (; 1 : 방실차단 또는 2 3) 는 가진 환자에 대해서는 주의하여 사용해야 한다.

- (2) 아타자나비어과 딜티아젠프의 병용시 딜티아젠프의 혈장농도가 2 PR 간격에 상가적인 영향을 미쳤다. 이 약과 병용할 때는 딜티아젠프의 용량을 절반씩 감소하고,
- (3) 400mg 1 1 50mg 1 1 | 투여 간의 약동학적 연구에서, PR 간격에 대한 임상적으로 유의한 상가적인 영향이 없음이 관찰되었다. 이 약과 병용할 때 아테놀롤의 용량을 조절할 필요는 없다.
- (4) (), , PR 간격을 연장시키는 다른 약물 간의 약동학적 연구는 실시되지 않았다. 이 약과 이들 약물의 상가적인 영향을 배제할 수는 없으므로, , CYP3A4 (; | 라파밀)

3) / 1혈당증

단백분해 저해제 요법을 받는 HIV- 1 감염환자에서 시판후 조사기간 중 당뇨병의 새로운 발병, , . 몇몇 환자에서는 이들 부작용의 치료를 위해 인슐린이나 경구용 당뇨병제제의 개시 또는 용량조절이 필요하였다. 어떤 경우에는, . 단백질분해 저해제 치료를 중단한 환자에서 어떤 경우에는 고혈당이 지속되었다. 이들 부작용이 임상적 사용 중에 자발적으로 보고되었기 때문에, , 단백질분해 저해제 요법과 이들 부작용 간의 인과관계는 확립되지 않았다. (3. 시판후 사례 보고 참고)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이전에 이 약의 성분에 임상적으로 유의한 과민증 (, - , 다형홍반,) | 있는 것으로 확인된 환자
- 2) CYP3A 또는 UGT1A1에 아주 의존적이며 혈장농도의 상승이 중증 또는 치명적인 사례와 관련이 있는 약물과 병용하면 안된다. 이러한 약물들과 이외의 병용이 금지된 약물은 표 1 .

표 1. 이 약과 함께 투여하지 말아야 하는 약물

| 약물분류; 특정약물 | 임상적 설명 |
|---|--|
| Antimycobacterials: rifampin | 리팜핀은 이 약의 혈장중 농도를 감소시켜, 치료효과의 상실과 내성을 발생시킬 수 있다. |
| Antineoplastics: irinotecan | 이 약은 UGT1A1를 저해하고 이리노테칸의 대사를 저해하여 독성을 증가시킬 수 있다. |
| Benzodiazepines: 경구 투여 midazolam ^a , triazolam | 트리아졸람과 경구 투여 미다졸람은 CYP3A4 의해 집중적으로 대사된다. 트리아졸람 또는 경구로 복용하는 미다졸람과 이 약의 병용은 이러한 벤조디아제핀계 약물의 농도를 크게 증가시킬 수 있다. 진정작용이나 호흡억제를 증가 또는 연장시키는 것과 같은 중증 및 치명적인 부작용의 가능성이 있다. |
| Ergot Derivatives: dihydroergotamine, ergotamine, ergonovine, methylergonovine: | 말초혈관 경련 및 사지와 기타 조직의 허혈이 특징인 급성 맥각독성과 같은 중증 및 치명적인 부작용의 가능성이 있다. |
| GI Motility Agent: cisapride | 심장 부정맥과 같은 중증 및 치명적인 작용의 가능성이 있다. |
| HMG-CoA Reductase Inhibitors: lovastatin, simvastatin | 횡문근 용해증을 비롯하여 근육질환과 같은 중증 반응의 가능성이 있다. |
| Neuroleptic: pimozide | 심장 부정맥과 같은 중증 및 치명적인 반응의 가능성이 있다. |
| Protease Inhibitors: indinavir | 이 약과 인디나비어가 간접 () 고빌리루빈혈증과 관련이 있다. 이들 약물의 병용에 대해서는 연구되지 않았으며, 이 약과 인디나비어의 병용투여는 권장되지 않 |

Herbal Products: St. John's wort (*Hypericum perforatum*) 이 약을 복용 중인 환자는 St. Johns wort (*Hypericum perforatum*) 1 병용시 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있기 때문에 St. Johns wort 를 함유하는 제품을 사용하지 말아야 한다. , 치료효과가 상실되고 저항성이 발생할 수 있다.

^a. 주사용 미다졸람을 투여시에는 5. , 11 .

3. 이상반응

1) 성인에서의 임상 시험 경험

① 치료를 받은 경험이 없는 환자에서 치료가 필요한 응급 이상반응

치료 경험이 없는 성인에서의 이 약 안전성 프로파일은 임상시험에서 1625 }의 HIV-1 . 536 }의 환자들은 이 약 300mg 1 리토나비어 100mg 1089 }의 환자들은 이 약 400mg 또는 그 이상을 복용하였다 ().

가장 빈번하게 나타난 이상반응은 구역, / , . 이전에 치료 받은 경험이 없는 환자가 이 약 300mg 100mg 또는 이 약 400mg (1 토나비어는 복용하지 않음) , 2% 이상에서 발생한 중등도 또는 중증의 약물과 관련된 임상적 이상반응을 표2 3 | 각각 나타냈다.

표 2 치료경험이 없는 성인환자^b의 2% 이상에서 보고된 중등도 또는 중증의
치료가 필요한 응급 이상반응^a, AI424-138

| | 48 주 ^c 이 약 300mg / 리토나비어 100mg + 테노포비어 + 엠트리시타빈 ^d (n=441) | 48 주 ^c 로피나비어 400mg / 리토나비어 100mg 하루 두 번 + 엠트리시타빈 ^d (n=437) |
|------------------|---|---|
| 소화기계 | | |
| 오심 | 4% | 8% |
| 황달/ 담황달 | 4% | * |
| 설사 | 2% | 11% |
| 피부 및 부속기계 | | |
| 발진 | 3% | 2% |

*

a possible, probable, certain, unknown relationship 중례 포함

b 이 약 포함 처방에 근거

c 치료기간 중간값

d fixed dose combination : 300mg , 200mg 엠트리시타빈 하루에 한번

표 3 치료경험이 없는 성인환자^d의 2% 이상에서 보고된 중등도 또는 중증의 치료가 필요한 응급 이상반응^a, Studies AI424-034, AI424-007, 및 AI424-008

| | Study AI424-034 | | Study AI424-007, -008 | |
|------------------|--|--|---|---|
| | 64 주 ^c 이 약 400 mg 1 1 + 라미부딘 + 지도부딘 ^e (n=404) | 64 주 ^c 에파비렌즈 600 mg 1 1 + 라미부딘 + 지도부딘 ^e (n=401) | 120 주 ^{c,d} 이 약 400 mg 1 1 + 스타부딘+ 라미부딘 또는 디다노신 (n=279) | 73 주 ^{c,d} 넬피나비어 750 mg 1 3 1250 mg 1 2 + 스타부딘 + 라미부딘 또는 디다노신 (n=191) |
| 전신 | | | | |
| 두통 | 6% | 6% | 1% | 2% |
| 소화기계 | | | | |
| 오심 | 14% | 12% | 6% | 4% |
| 황달/ 삼막황달 | 7% | * | 7% | * |
| 구토 | 4% | 7% | 3% | 3% |
| 설사 | 1% | 2% | 3% | 16% |
| 복통 | 4% | 4% | 4% | 2% |
| 신경계 | | | | |
| 현기증 | 2% | 7% | <1% | * |
| 불면 | 3% | 3% | <1% | * |
| 말초신경증상 | <1% | 1% | 4% | 3% |
| 피부 및 부속기계 | | | | |
| 발진 | 7% | 10% | 5% | 1% |

*

a possible, probable, certain, unknown relationship 증례 포함

b 이 약 포함 처방에 근거

c 치료기간의 중간값

d 장기 추적 관찰 포함

e 150 mg , 300 mg fixed dose combination 1 2 }
투여

② 치료를 받은 경험이 있는 환자에서 치료가 필요한 응급 이상반응

치료 경험이 있는 성인에서의 이 약 안전성 프로파일은 임상시험에서 119 |의 HIV-1

가장 빈번하게 나타난 이상반응은 황달/

이전에 치료 받은 경험이 있는 환자가 이 약/ 리토나비어를 병용요법으로 치료받았을 때, 2% 이상에서 발생한 중등도 또는 중증의 약물과 관련된 임상적 이상반응을 표4에 나타냈다.

표 4 치료경험이 있는 성인환자^b의 2% 이상에서 보고된 중등도 또는 중증의 치료가 필요한 응급 이상반응^a, AI424-045

| | 48 주 ^c 이 약 / 리토나비어 300/100mg + 테노포비어 + NRTI (n=119) | 48 주 ^c 로피나비어 / 리토나비어 400/100mg 하루 두 번 ^d + 테노포비어 + NRTI (n=118) |
|-------------|--|--|
| 전신 | | |
| 발열 | 2% | * |
| 소화기계 | | |
| 황달/ 담황 | 9% | * |
| 설사 | 3% | 11% |
| 구토 | 3% | 2% |
| 신경계 | | |
| 우울증 | 2% | <1% |
| 근골격계 | | |
| 관절통 | 4% | * |

*

a possible, probable, certain, unknown relationship 증례 포함

b 이 약 포함 처방에 근거

c 치료기간 중간값

d fixed dose combination 사용

③ 치료경험이 없는 환자에서의 임상검사치 이상

치료 경험이 없는 성인환자가 이 약 () 300mg 100mg

또는 이 약 400mg ()를 포함하여 병용치료를 받고 3-4

등급의 임상검사치 이상을 나타낸 백분율을 표5 6 | 각각 나타냈다.

표 5. 이상^a, AI424-138 2% 3-4 등급의 임상검사치

| 수치 | 한계 ^c | 48 주 ^b | |
|----------|---------------------------|--|--|
| | | 이 약 300mg / 리토나비어 100mg + 테노포비어 + 엠트리시타빈 ^d (n=441) | 48 주 ^b 로피나비어 400mg / 리토나비어 100mg 하루 두 번 + 엠트리시타빈 ^d (n=437) |
| 화학적 | 최고 | | |
| SGOT/AST | ≥ 1xULN | 2% | <1% |
| 총빌리루빈 | ≥ 6xULN | 34% | <1% |
| 크레아틴키나제 | ≥ 1xULN | 5% | 5% |
| 총콜레스테롤 | ≥ 10mg/dL | 7% | 18% |
| 혈액학 | 최저 | | |
| 호중구 | <750cells/mm ³ | 3 | <1% |

a 이 약 포함 요법에 근거

b 치료기간의 중간값

c ULN : 정상상한치

d fixed dose combination : 300mg , 200mg 1 1 |

표 6. 이상^a, Studies AI424-034, AI424-007, AI424-008 2% 3-4 등급의 임상검사치

| 수치 | 한계 ^d | 3 주 임상시험 (AI424-034) | | 2 (AI424-007, -008) | 73 주 ^{b,c} 로피나비어 750mg 또는 1250mg 1 또는 2 + 라미부딘 또는 스타부딘 + 디다노신 (n=191) |
|----|-----------------|--|--|--|--|
| | | 64 주 ^b 이 약 400mg 1 + 라미부딘 + 지도부딘 ^e (n=404) | 64 주 ^b 에파비렌즈 600mg 1 + 라미부딘 + 지도부딘 ^e (n=401) | 120 주 ^{b,c} 이 약 400mg 1 + 스타부딘 + 또는 + 스타부딘 + 디다노신 (n=279) | |
| | | | | | |

| 화학적 | 최고 | | | | |
|----------|---------------------------|-----|-----|-----|-----|
| SGOT/AST | ≥ 1xULN | 2% | 2% | 7% | 5% |
| SGPT/ALT | ≥ 1xULN | 4% | 3% | 9% | 7% |
| 총빌리루빈 | ≥ 6xULN | 35% | <1% | 47% | 3% |
| 아밀라제 | ≥ 1xULN | * | * | 14% | 10% |
| 리파제 | ≥ 1xULN | <1% | 1% | 4% | 5% |
| 크레아티키나제 | ≥ 1xULN | 6% | 6% | 11% | 9% |
| 총콜레스테롤 | ≥ 10mg/dL | 6% | 24% | 19% | 48% |
| 트리글리세리드 | ≥ 51mg/dL | <1% | 3% | 4% | 2% |
| 혈액학 | 최저 | | | | |
| 헤모글로빈 | <8.0g/dL | 5% | 3% | <1% | 4% |
| 호중구 | <750cells/mm ³ | 7% | 9% | 3% | 7% |

*

a 이 약 포함 요법에 근거

b 치료기간의 중간값

c 장기 추적후 관찰 포함

d ULN : 정상상한치

e fixed dose combination : 150 mg , 300 mg 1 2 |

④ 치료경험이 있는 환자에서의 임상검사치 이상

이 약/

3-4

등급의 임상검사치 이상을 보인 백분율을 표 7에 나타냈다.

표 7. 2% 3-4 등급의 임상검사치 이상, Study AI424-045^a

| 변수 | 한계 | 48 주 ^b 이 약 / 리토나비어 300/100mg 1 1 + 테노포비어 + NRTI (n=119) | 48 주 ^b 로피나비어 / 리토나비어 400/100mg 1 2 ^d + 테노포비어 + NRTI (n=118) |
|----------|---------|--|---|
| | | 화학적 | 최고 |
| SGOT/AST | ≥ 1xULN | 3% | 3% |
| SGPT/ALT | ≥ 1xULN | 4% | 3% |

| | | | |
|-----------------------------|-------------------------------|-----|-----|
| 총빌리루빈 | ≥ 6xULN | 49% | <1% |
| 리파제 | ≥ 1xULN | 5% | 6% |
| 크레아틴키나제 | ≥ 1xULN | 8% | 8% |
| 총콜레스테롤 | ≥ 10 mg/dL | 25% | 26% |
| 트리글리세리드 | ≥ 51 mg/dL | 8% | 12% |
| 글루코스 | ≥ 51 mg/dL | 5% | <1% |
| 혈액학 최저 | | | |
| 혈소판 | <50,000 cells/mm ³ | 2% | 3% |
| 호중구 | <750 cells/mm ³ | 7% | 8% |

a 이 약 포함 요법에 근거

b 치료기간의 중간값

c ULN : 정상상한치

d Fixed dose combination 으로 투여

⑤ 치료 경험이 없는 환자에서의 지질, 개시값으로부터의 변화

연구 AI424-034 , LDL- , HDL- , 총콜레스테롤 및
공복시 중성지방의 개시값으로부터 변화를 표8 9 | 각각 나타냈다.

표 8. , **Study AI424-138**

| | 이 약/ }토나비어 ^{a,b} | | | 로피나비어/ }토나비어 ^{b,c} | | |
|--------------------------------|---|--------------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|--|
| | 개시값 | 48 주 | | 개시값 | 48 주 | |
| | mg/dL (n=428 ^e) | mg/dL (n=372 ^e) | 변화 ^d (n=372 ^e) | mg/dL (n=424 ^e) | mg/dL (n=335 ^e) | 변화 ^d (n=335 ^e) |
| LDL-Cholesterol ^f | 92 | 105 | +14% | 93 | 111 | +19% |
| HDL-Cholesterol ^f | 37 | 46 | +29% | 36 | 48 | +37% |
| Total-Cholesterol ^f | 149 | 169 | +13% | 150 | 187 | +25% |
| Triglyceride ^f | 126 | 145 | +15% | 129 | 194 | +52% |
| a | 1 1 이 약 300mg 100mg fixed dose combination | | | : 300mg | | |
| | 테노포비어, 200mg 1 1 | | | | | |
| b | 혈청 지질 저하제는 로피나비어/ 1% 서 사용됐 으며 이 약/ 1% , 48 주 , 혈청 지질 저하제는 로피나비어/ 8% 서 사용되었고 이 약/ 2% 서 사용되었다. | | | | | |
| c | 1 2 400mg 100mg fixed dose combination | | | : | | |
| | 300mg , 200mg 1 1 | | | | | |
| d | 48 주 값이 있는 환자들의 개시값으로부터 환자내 변화의 평균값이며, 48 주 | | | | | |
| e | LDL-cholesterol 은 측정된 환자수 | | | | | |
| f | 공분 | | | | | |

표 9. 지질값, , Study AI424-034

| | 이 약 ^{a,b} | | | 에파비렌즈 ^{b,c} | | |
|------------------------------|---|--------------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|--|
| | 개시값 | 48 주 | | 개시값 | 48 주 | |
| | mg/dL (n=383 ^e) | mg/dL (n=283 ^e) | 변화 ^d (n=272 ^e) | mg/dL (n=378 ^e) | mg/dL (n=264 ^e) | 변화 ^d (n=253 ^e) |
| LDL-Cholesterol ^f | 98 | 98 | +1% | 98 | 114 | +18% |
| HDL-Cholesterol | 39 | 43 | +13% | 38 | 46 | +24% |
| Total-Cholesterol | 164 | 168 | +2% | 162 | 195 | +21% |
| Triglyceride ^f | 138 | 124 | -9% | 129 | 168 | +23% |
| a | 1 1 이 약 400mg fixed dose combination | | | : 150mg , 300mg | | |
| | 지도부딘 1 2 | | | | | |
| b | . 혈청 지질 저하게 사용은 에파비렌즈 치료군(3%) 이 약군에 비하여(1%) . | | | | | |
| c | 1 1 600mg : 150mg | | | , 300mg | | |

지도부던 1 2 |

d 48 ≡ 값이 있는 환자들의 개시값으로부터 환자내 변화의 평균값이며, 48
 e LDL-cholesterol ≡ 측정된 환자수
 f 공복

⑥ 치료 경험이 있는 환자에서의 지질, 개시값으로부터의 변화 연구AI424-045, 공복시 LDL-, HDL-, 총콜레스테롤 및 공복시 중성지방의 개시값으로부터 변화를 표10에 나타냈다. / 리토나비어에 비하여 이 약/ , 이러한 관찰 결과의 임상적 영향은 확인되지 않았다.

표 10. 지질값, , Study AI424-045

| | 이 약/ 리토나비어 ^{a,b} | | | 로피나비어/ 리토나비어 ^{b,c} | | |
|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| | 개시값 mg/dL (n=111 ^e) | 48 ≡ mg/dL (n=75 ^e) | 변화 ^d (n=74 ^e) | 개시값 mg/dL (n=108 ^e) | 48 ≡ mg/dL (n=76 ^e) | 변화 ^d (n=73 ^e) |
| LDL-Cholesterol ^f | 108 | 98 | -10% | 104 | 103 | +1% |
| HDL-Cholesterol | 40 | 39 | -7% | 39 | 41 | +2% |
| Total-Cholesterol | 188 | 170 | -8% | 181 | 187 | +6% |
| Triglyceride ^f | 215 | 161 | -4% | 196 | 224 | +30% |

a 1 1 | 이 약 300mg + + + 1 NRTI
 b . 혈청 지질 저하게 사용은 로피나비어/ (19%) | 이 약/ 리토나비어 치료군 (8%)에 비하여 더 빈번하였다.
 c / (400/100mg) 1 2 + + NRTI 1 |
 d 48 ≡ 값이 있는 환자들의 개시값으로부터 환자내 변화의 평균값이며, 48
 e LDL-cholesterol ≡ 측정된 환자수
 f 공복

2) B / C | 간염 바이러스와 동시에 감염된 환자 B C AI424-138 , - 트리스타빈 고정용량과 함께 이 약/ 리토나비어 300mg/100mg 1 1 60 , / 400mg/100mg 1 2 |

투여한 51 B / C } 간염에 대해 혈청반응에 양성을 나타냈다. 이 약/ 8% (5/60) / 리토나비어 치료 환자의 6% (3/50) ALT 5 . 이 약/ 리토나비어 치료 환자의 8% (5/60) AST 5 / 리토나비어 치료 환자 중 아무도 (0/50) .

AI424-008 AI424-034 , 400mg 1 1 74 , 에파비렌즈를 투여 받은 58 , 12 B / C 형 간염에 대해 혈청반응에 양성을 나타냈다. 9%, 에파비렌즈로 치료받은 환자의 5%, 17% AST 농도가 정상 상한선의 5 . 15%, 에파비렌즈로 치료받은 환자의 14%, 17% ALT 농도가 정상 상한선의 5 , 혈청반응에서 양성인 환자 5명인 환자 5명 사이에 빌리루빈 상승의 빈도에는 차이가 없었다.

AI424-045 , / 300mg/100mg 20 }의 환자와 로피나비어/ 400mg/100mg 18 }의 환자들은 연구 개시시에 B / C . 이 약/ 25% (5/20) / 6% (1/18) ALT 5 . / 리토나비어 치료 환자의 10% (2/20) / 6% (1/18) AST 농도가 정상 상한선의 5 .

3) 시판후 보고 사례

이 약의 승인 이후에 다음의 사례들이 확인되었다. 모집단의 크기를 알 수 없는 상태에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 약물 노출과의 인과관계를 확립하거나 빈도를 적절하게 예측하는 것이 항상 가능하지 않을 수 있다.

- ① 전신: 부종
- ② 심혈관계: 2 , 3 , QTc , Torsades de Pointes
- ③ 소화기계: 췌장염
- ④ 간: 간기능 비정상
- ⑤ 간담즙 장애; , , 쓸개즙 정체
- ⑥ 대사 및 영양장애: , 당뇨
- ⑦ 근골격계: 관절통
- ⑧ 신장: 신장결석

⑨ 피부 및 부속기관: , , 반구진성 발진

4. 일반적 주의

1) 고빌리루빈혈증

이 약을 투여 받은 대부분의 환자에서 UDP-glucuronosyl transferase (UGT) ↓ 저해와 관련된 간접적 () . 이 고빌리루빈혈증은 투약중단시 가역적이다.

고빌리루빈혈증과 함께 발생한 간의 트랜스아미나제 상승에 있어서는 또다른 병인에 대해 평가하여야 한다. 5 ↓를 초과하여 지속적으로 상승하는 환자에 대한 장기적인 안전성 데이터는 없다. 빌리루빈 상승과 연관된 황달이나 망막황달이 환자에게 미용상의 문제를 야기하는 경우, 다른 항레트로바이러스 대체요법을 고려할 수 있다. 감소된 용량의 장기적인 유효성이 확립되어있지 않으므로, . (3. 1) 성인에서의 임상 시험 경험 참조)

2) 발진

관리화된 임상 시험에서 (n=1597), 이 약으로 치료를 받은 환자의 20% ↓에서 발진 (,) . 임상 시험에서 이 약 투여로부터 발진 발현까지의 걸린 시간의 중간값은 7.1주였으며 발진 지속기간의 중간값은 1.3 ↓였다. . 중등증 또는 중증 발진으로 치료가 필요한 응급 이상반응은 (2%) 개별 임상 시험 별로 제시하였다 (3. 1) . 발진이 발생한 환자에서 종종 투여 중단 없이 이 약 투여를 계속하였다. 임상 시험에서 발진으로 인한 복용 중단율을 1% 미만이었다. 만일 중증 발진이 발생한다면 이 약의 투여는 중단하여야 한다. - ↓는 증후군과 다형홍반, 그리고 독성 피부 발진 레가 이 약을 투여하는 환자에서 보고된 바 있다. (2.)

3) 간독성

간부전 환자에서는 이 약의 농도가 증가할 수 있으므로 이 약을 투여할 때 주의해야 한다. (4) . B C ↓ 간염 바이러스 감염이나 트랜스아미나제의 농도가 뚜렷이 상승된 환자는 트랜스아미나제의 농도가 더 상승하거나 간성 보상작용 상실로 위험성이 증가될 수 있다. 이러한 환자들에게,

5. 상호작용

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조

1) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

아타자나비어는 CYP3A UGT1A1 . CYP3A | 의해 일차적으로 대사되는 약물 또는 UGT1A1 | 의해 대사되는 약물의 병용으로 치료효과 및 부작용을 모두 증가시키거나 연장시킬 수 있는 다른 약물의 혈장농도가 증가할 수 있다.

아타자나비어는 CYP2C8 . 리토나비어 없이 이 약과 치료역이 좁 으면서 CYP2C8 (, ,) 병용할 때는 주의를 기울여야 한다. 이 약과 리토나비어를 CYP2C8 , 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다.

이 약을 강력한 CYP3A 억제제인 리토나비어와 병용시 이 약과의 약물상호작용 가능성이 변경된다. CYP3A- }개의 약물 상호작용의 정도는 이 약을 리토나비어와 병용시 변경될 수 있다. 리토나비어와의 약물 상호작용에 대한 정보를 위해서는 리토나비어에 대한 전체 처방정보를 참고하라.

2) 다른 약물이 아타자나비어에 영향을 미칠 가능성

아타자나비어는 CYP3A4 ; , CYP3A4 : 유도하는 약물은 아타자나비어의 혈장 중 농도를 감소시킬 수 있으며 이 약의 치료 효과를 감소시킬 수 있다.

아타자나비어의 용해도는 pH . , H2 =용 체 길항약 또는 프로톤펌프 저해제를 이 약과 함께 투여하면 이 약의 혈장농도가 감소될 것으로 예상된다.

3) 약물상호작용이 평가되고 가능성이 예측된 경우

표 11 |는 이 약과의 약물상호작용의 결과 용량을 보정하는 데에 대한 권장 내용을 제시하였다. 이 권장사항은 약물상호작용 연구 또는 예상되는 상호작용의 정도 및 중증 부작용 또는 유효성의 상실 가능성으로 인한 예측되는 상호작용을 근거로 한 것이다.

표 11 약물상호작용이 평가되고 가능성이 예측된 경우 : 약물상호작용연구 나 예측되는 상호작용에 의하여 용량 또는 처방의 조절이 추천됨 (:에 제시된 정보는 다른 정보가 제공되지 않는 한, 리토나비어와의 병용 유 무와 관계없이 이 약에 적용된다.)

| | | |
|-----------------|-----------------------------|--------|
| 병용약물분류: 특정약물 | 이약이나 병용약물의 농도에 미치는 영향 | 임상적 설명 |
|-----------------|-----------------------------|--------|

표 11 약물상호작용이 평가되고 가능성이 예측된 경우 : 약물상호작용연구
 나 예측되는 상호작용에 의하여 용량 또는 처방의 조절이 추천됨 (이에
 제시된 정보는 다른 정보가 제공되지 않는 한, 리토나비어와의 병용 유
 무와 관계없이 이 약에 적용된다.)

| 병용약물분류: 특정약물 | 이약이나 병용약물의 농도에 미치는 영향 | 임상적 설명 |
|---|-----------------------------|--|
| HIV Antiviral Agents | | |
| Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs): didanosine buffered formulations enteric-coated (EC) capsules | ↓ azanavir ↓ danosine | 디다노신 완충 정제와 이 약을 병용 투여했을 때 아타자나비어에 대한 노출이 현저하게 감소 하였다. 2 시간 또는 투여 후 1 간에 음식과 함께 투여 하는 것이 권장된다. EC 이 약을 음식과 함께 투여한 경우 디다노신 노출이 감 소하였다. EC : 다른 시간 대에 투여해야 한다. |
| Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: tenofovir disoproxil fumarate | ↓ azanavir ↑ nofovir | 테노포비어는 아타자나비어의 AUC Cmin 감소시킬 수 있다. , 이 약 300mg 100mg 테노포비 어 300mg (두 음 식과 함께 1 1). 이 약을 리토나비어 없이 테노포비어와 함께 투여해서는 안된다. 이 약 은 테노포비어의 농도를 증가시킨다. 이 상호 작용의 작용기전은 알려져 있지 않다. 고농도 의 테노포비어는 신장장애를 포함한 테노포비어 관련 이상반응을 유발시킬 수 있다. 이 약과 테노포비어를 투여받는 환자는 반드시 테노포 비어 관련 이상반응에 대해 면밀한 관찰을 해 야한다. |
| Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs): efavirenz | ↓ azanavir | 에파비렌즈는 아타자나비어의 노출을 감소시킨 다. 치료경험이 없는 환자: <u>이 약을 에파비렌즈와 병용할 경우, 이 약</u> <u>400mg (200mg) 리토나비어</u> <u>100mg 1 1 식사와 함께 한꺼번에 복용</u> <u>해야 하며, 600mg : 공복시 주로</u> <u>잠자리에 들기 전에 1 1 .</u> 치료경험이 있는 환자: <u>치료경험이 있는 환자에게 이 약과 에파비렌즈</u> <u>는 아타자나비어의 노출을 감소시키기 때문에</u> <u>병용하지 않는다.</u> |
| Non-nucleoside | ↓ azanavir | <u>이 약과 네비라핀은 아래와 같은 이유로 병용</u> |

표 11 약물상호작용이 평가되고 가능성이 예측된 경우 : 약물상호작용연구
나 예측되는 상호작용에 의하여 용량 또는 처방의 조절이 추천됨 (이에
제시된 정보는 다른 정보가 제공되지 않는 한, 리토나비어와의 병용 유
무와 관계없이 이 약에 적용된다.)

| 병용약물분류: 특정약물 | 이약이나 병용약물의 농도에 미치는 영향 | 임상적 설명 |
|--|-----------------------------|--|
| Reverse Transcriptase Inhibitors: nevirapine | ↑ 네비라핀 | 투여하지 않는다: - 네비라핀은 아타자나비어 노출을 상당히 감소시킨다. - 네비라핀 노출 증가로 인하여 네비라핀과 관련된 독성이 나타날 잠재적인 위험이 있다. |
| Protease Inhibitors: saquinavir (soft gelatin capsules) | ↑ quinavir | 안전성 및 유효성과 관련하여 리토나비어와의 병용과 상관없이 사퀴나비어와 이 약의 병용 투여시의 적절한 권장 용량은 아직 확립되지 않았다. 1200mg 이하 약 400mg 300mg (일두 하루 한번 투여) nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor를 추가했을 때 적절한 효과를 나타내지 않았다. |
| Protease Inhibitors: ritonavir | ↑ azanavir | 이 약을 리토나비어와 병용투여할 경우, 이 약 300mg 100mg 1 1 음식과 함께 투여하는 것이 권장된다. 리토나비어와 관련한 약물 상호작용에 대한 정보는 리토나비어에 대한 전체 처방정보를 참고하라. |
| Protease Inhibitors: others | ↑ her protease inhibitor | 이 약/ : 이 약과 리토나비어 및 다른 단백질분해억제제의 병용투여는 기타 단백질분해억제제의 노출정도를 증가시킬 것으로 예측된다. 이러한 병용은 권장되지 않는다. |

Other Agents

| | | |
|--|---|--|
| Antacids and buffered medications | ↓ azanavir | 완충 약물을 비롯한 제산제를 이 약과 함께 투여하면 이 약의 혈장농도 감소가 예상된다. 이 약은 이들 약물의 투여 전 2 시간 또는 투여 후 1 . |
| Antiarrhythmics: amiodarone, bepridil, lidocaine(systemic), quinidine | ↑ niodarone, bepridil, lidocaine(systemic), quinidine | 이 약과 병용투여는 중증 및 치명적인 이상반응을 일으킬 가능성이 있으며 연구되지는 않았 . , 주의를 기울이고, 이들 약물의 농도를 관찰하는 것이 바람직하다. |
| Anticoagulants: warfarin | ↑ arfarin | 이 약과 병용으로 중증 및 치명적인 출혈을 발생할 가능성이 있으며, . |

표 11 약물상호작용이 평가되고 가능성이 예측된 경우 : 약물상호작용연구
나 예측되는 상호작용에 의하여 용량 또는 처방의 조절이 추천됨 (이에
제시된 정보는 다른 정보가 제공되지 않는 한, 리토나비어와의 병용 유
무와 관계없이 이 약에 적용된다.)

| 병용약물분류: 특정약물 | 이약이나 병용약물의 농도에 미치는 영향 | 임상적 설명 |
|--|---|---|
| Antidepressants: tricyclic antidepressants | ↑ cyclic antidepressants | INR 이 약과 병용투여는 중증 및 치명적인 이상반 응을 발생할 가능성이 있으며 연구되지는 않았 다. 이 약과 병용할 경우 이들 약물의 농도를 관찰하는 것이 바람직하다. |
| trazodone | ↑ azodone | 리토나비어와의 병용 여부와 상관없이 이 약과 트라조돈의 병용투여는 트라조돈의 혈장 농도 를 증가시킬 수 있다. 트라조돈과 리토나비어 의 병용 투여 후에 구역, , 및 실신 등의 이상반응이 관찰된 바 있다. 이 약 과 같은 CYP3A4 억제제와 트라조돈을 병용투 여시, 주의를 기울여 관찰을 하고 저용량의 트 라조돈을 투여하는 것을 고려해야 한다. |
| Antifungals: ketoconazole, itraconazole | 이 약 / 리토나비어: ↑ ketoconazole ↑ itraconazole | 리토나비어는 투여하지 않고 이 약과 케토코나 졸과의 병용투여에 대한 연구만 수행한 바가 있다 (AUC Cmax 무시할 만한 수준의 상승). 리토나비어의 케토코나졸에 대한 영향 때문에, 고용량의 케토코나졸과 이 트라코나졸 (200mg/) / 리토나비 어와 함께 주의를 기울여 사용되어야 한다. |
| Antifungals: voriconazole | 영향이 알려져 있지 않음 | 리토나비어의 투여 유무와 상관없이 이 약과 보리코나졸의 병용투여에 대한 연구가 수행되 지 않았다. 100mg 매 12 - 1 AUC 39% . 보리코나졸을 투여하였을 때 환자에 대한 이득/ 위험에 대한 평가를 하지 않은 경우에는 이 약/ 리토나비어 를 투여받는 환자에게 보리코나졸 투여를 해서 는 안된다. (리토 나비어 없이) : 아타자나비어 농도를 증가시킬 수 있다; |
| Antimycobacterials : rifabutin | ↑ rifabutin | 75% 정도까지 리파부틴의 용량을 감소시키는 것이 바람직하다 (; 150mg 또는 매주 3). |
| Benzodiazepines: | ↑ midazolam | 이 약과 주사용 미다졸람의 병용 투여는 미다 |

표 11 약물상호작용이 평가되고 가능성이 예측된 경우 : 약물상호작용연구
 나 예측되는 상호작용에 의하여 용량 또는 처방의 조절이 추천됨 (이에
 제시된 정보는 다른 정보가 제공되지 않는 한, 리토나비어와의 병용 유
 무와 관계없이 이 약에 적용된다.)

| 병용약물분류: 특정약물 | 이약이나 병용약물의 농도에 미치는 영향 | 임상적 설명 |
|--|--|---|
| parenterally administered midazolam ^a | | 졸람의 혈장중 농도를 증가시킬수 있다. 병용시 면밀한 임상 관찰을 해야하며 호흡 저 하 그리고/는 진정작용 연장의 경우에 적절 한 의학적 처치를 해야한다. 특히, 미다졸람의 일회 이상 투여할 경우 미다 졸람의 용량 감량을 고려해야 한다. 경구용 미 다졸람과 이 약을 병용하는 것은 금기이다. |
| Calcium channel blockers: diltiazem | ↑ diltiazem and desacetyl-diltiazem | 주의 - 50% 정도 딜티아젠펜의 용량감소를 고려 해야 한다. 토나비어와 딜티아젠펜을 병용투여한 연구는 수 행되지 않았다. |
| eg, felodipine, nifedipine, nicardipine, and verapamil | ↑ Calcium channel blocker | 주의 - 칼슘채널 차단제의 용량 적정화를 고려 해야 한다. |
| HMG-CoA reductase inhibitors: atorvastatin, rosuvastatin | ↑ atorvastatin | 최소한의 아토르바스타틴 또는 로수바스타틴 용량을 사용하며 주의깊게 관찰하거나 이 약과 병용할 때 프라바스타틴이나 플루바스타틴과 같은 다른 HMG-CoA reductase inhibitor 사 용할 것을 고려한다. 이 약을 포함한 단백질해 효소 저해제를 아토르바스타틴과 병용할 때 횡 문근 용해증을 비롯한 근육질환의 위험성이 증 가할 수 있으므로, 이 약 400mg 하루 한번 투여를 파모티딘 40mg 하루 두 번 투여와 동시에 할 경우 혈장 중 아타자나비어 농도가 상당히 감소하여, 치 료 효과의 상실과 내성의 발생이 초래될 수 있 다. 치료 경험이 없는 환자: 이 약 300mg 100mg H2 수용 체 길항제 투여와 동시에, / H2 수 용체 길항제 투여 후 적어도 10 간 이후에 투 여해야 한다. 치료경험이 없는 환자에게 이 약 |
| H2-Receptor antagonists | ↓ ranitidine | |

표 11 약물상호작용이 평가되고 가능성이 예측된 경우 : 약물상호작용연구
 나 예측되는 상호작용에 의하여 용량 또는 처방의 조절이 추천됨 (이에
 제시된 정보는 다른 정보가 제공되지 않는 한, 리토나비어와의 병용 유
 무와 관계없이 이 약에 적용된다.)

| 병용약물분류: 특정약물 | 이약이나 병용약물의 농도에 미치는 영향 | 임상적 설명 |
|---|--|---|
| Immunosuppressants: cyclosporine, sirolimus, tacrolimus | 300mg 100mg H2 수용체 길항제 용량은 파모티딘 20mg 1 1 에 상응하는 용량에서 파모티딘 40mg 1 2 해당량 까지 투여할 수 있다. | <p>또는</p> <p>리토나비어에 대한 내약성이 좋지 않은 환자에 대해서는, 이 약 400mg 1 1 음식과 함께 H2 수용체 길항제 2 간 이전 및 적어도 10 간 이전에 투여한다. 이러한 환자에게 있어서, H2 수용체 길항제의 일회 용량은 파모티딘 20mg 상응하는 용량을 넘어서서는 안되며, 40mg 에 상응하는 용량을 넘어서서는 안된다.</p> <p>치료 경험이 있는 환자: H2 수용체 길항제를 이 약과 리토나비어 복용 환자에게 투여할 때는, H2 수용체 길항제 용량은 파모티딘 20mg 하루에 두 번 투여하는 해당량을 초과해서는 안되며, 이 약과 리토나비어 용량은 H2 수용체 길항제 투여와 동시에, 그리고/ 10 간 이후에 투여해야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • H2 수용체 길항제와 동시 투여한다면, 이 약 300mg 100mg 하루에 한 번 투여 () • 노포비어 및 H2 수용체 길항제 모두와 동시한다면, 400mg 100mg 을 하루에 한 번 투여 (상 식사와 함께 하루에 한번 투여) |
| Inhaled/nasal steroid: fluticasone | 이 약 ↑ iticasone | 이 약을 () 프로피온산 플루티카손과 병용투여시 프로피온산 플루티카손의 |

표 11 약물상호작용이 평가되고 가능성이 예측된 경우 : 약물상호작용연구
나 예측되는 상호작용에 의하여 용량 또는 처방의 조절이 추천됨 (이에
제시된 정보는 다른 정보가 제공되지 않는 한, 리토나비어와의 병용 유
무와 관계없이 이 약에 적용된다.)

| 병용약물분류: 특정약물 | 이약이나 병용약물의 농도에 미치는 영향 | 임상적 설명 |
|---|--|---|
| | | <p>혈장중 농도가 증가될 수 있으므로 주의를 기울여 사용해야 한다. , 특히 장기간 사용을 고려할 때, 프로피온산 플루티카손의 대체제를 고려하는 것이 권장된다.</p> <p>이 약 / 리토나비어 ↑ iticasone</p> <p>이 약/ 리토나비어와 프로피온산 플루티카손의 병용투여는 프로피온산 플루티카손의 혈장중 농도를 증가시켜, 유의하게 감소된 혈장 코르티졸 농도를 나타낼 수 있다. 쿠싱양 증후군과 부신 억제를 포함한 전신 코르티코스테로이드 영향이 리토나비어와 흡입 또는 비강내 투여하는 프로피온산 플루티카손 병용 환자에게서 시판후에 보고되었다. 전신 코르티코스테로이드 부작용 위험을 잠재적인 이득이 상회하지 않는 한 이 약/ 리토나비어와 프로피온산 플루티카손의 병용투여는 권장되지 않는다.</p> |
| Macrolide antibiotics: clarithromycin | <p>↑ arithromycin ↓ -OH clarithromycin ↑ azanavir</p> | <p>클래리스로마이신의 농도 증가는 QTc 연장의 원인이 되므로, 이 약과 병용할 때는 클래리스로마이신의 용량을 50% 정도 감소시키는 것을 고려해야 한다. , 14-이드록시 클래리스로마이신의 농도가 유의하게 감소되므로, Mycobacterium avium 의한 감염 이외의 적응증에 대해서는 대체요법을 고려해야 한다. / 리토나비어와 클래리스로마이신의 병용투여에 대한 연구는 수행되지 않았다.</p> |
| Hormonal contraceptives: ethinyl estradiol and norethindrone | <p>↓ hinyl estradiol ↑ rgestimate^b</p> <p>↑ hinyl estradiol ↑ rethindrone^c</p> | <p>만일 이 약 또는 이 약/ 리토나비어를 경구용 피임제와 병용할 경우 주의를 기울인다. 경구용 피임제와 이 약 및 리토나비어를 투여할 경우, ethinyl estradiol 35mcg . 만일 이 약 을 리토나비어 없이 투여할 경우, 경구용 피임제는 ethinyl estradiol 30mcg 이하만을 함유해야 한다.</p> <p>잠재적인 안전성 위험에는 프로게스테론 노출의 상당한 증가가 포함된다. 프로게스테론 제제 농도에서의 증가의 장기적인 영향은 알려져 있지 않으며 인슐린 저항성, 이상지질증 및 여드름의 위험을 증가시킬 수 있다.</p> |

표 11 약물상호작용이 평가되고 가능성이 예측된 경우 : 약물상호작용연구
 나 예측되는 상호작용에 의하여 용량 또는 처방의 조절이 추천됨 (이에
 제시된 정보는 다른 정보가 제공되지 않는 한, 리토나비어와의 병용 유
 무와 관계없이 이 약에 적용된다.)

| 병용약물분류: 특정약물 | 이약이나 병용약물의 농도에 미치는 영향 | 임상적 설명 |
|---|---------------------------------------|--|
| | | 이 약 또는 이 약/ 리토나비어를 다른 호르몬성 피임제 (, , vaginal ring, 또는 주사용 피임제) norethindrone 이나 norgestimate progestagen 를 함유하는 경구 피임제 또는 ethinyl estradiol 25mcg 이하를 함유한 제제와 병용한 연구는 없었다. 그러므로, 대체 피임 방법을 사용할 것을 권장한다. |
| PDE5 inhibitors: dysfunction agents: sildenafil, tadalafil, vardenafil | ↑ denafil ↑ dalafil ↑ urdenafil | 이 약과의 병용투여에 대하여 연구된 적은 없지만, , , 지속발기를 비롯한 PDE5 - 관련 이상반응의 증가를 초래할 수 있다. 48 25mg 로 주의해서 실데나필을 사용하고 이상반응을 관찰하도록 한다. 72 10mg 로 주의해서 타다라필을 사용하고 이상반응을 관찰하도록 한다. 72 2.5mg 로 주의해서 실데나필을 사용하고 이상반응을 관찰하도록 한다. |
| Proton-pump inhibitors: omeprazole | ↓ azanavir | 하루에 한번 이 약 400mg 300mg/ 리토나비어 100mg 40mg 하루 한번 병용 투여시 혈장 중 아타자나비어 농도 가 상당히 감소되어, 치료 효과의 감소 및 내 성 발현을 일으킬 수 있다. 치료 경험이 없는 환자: 프로톤 펌프 저해제는 오메프라졸 20mg 해당 량을 초과하지 않아야 하며 이 약 300mg + 리 토나비어 100mg 12 시간 이전에 투여되어야 한다. 치료 경험이 있는 환자: 프로톤 펌프 저해제는 이 약의 치료 경험이 있 는 환자에게 사용해서는 안된다. |
| <p>^a 경구용 미다졸람 투여시에는 2. ,</p> <p>^b 1 1 300mg 100mg 와 병용투여시</p> | | |

표 11 약물상호작용이 평가되고 가능성이 예측된 경우 : 약물상호작용연구
 나 예측되는 상호작용에 의하여 용량 또는 처방의 조절이 추천됨 (;에
 제시된 정보는 다른 정보가 제공되지 않는 한, 리토나비어와의 병용 유
 무와 관계없이 이 약에 적용된다.)

| 병용약물분류: 특정약물 | 이약이나 병용약물의 농도에 미치는 영향 | 임상적 설명 |
|------------------|-----------------------------|--------|
| ^c 1 1 | 400mg 1 병용투여시 | |

4) 이 약과 상호작용이 관찰되지 않았거나 상호작용이 없을 것으로 예상되는 약물
 아타자나비어와 CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 또는
 CYP2E1 . 리토
 나비어와 CYP2C8 1 기질을 투여할 때 아타자나비어와 임상적으로 유의한 상호작
 용이 예상되지 않는다. 리토나비어와 관련한 약물 상호작용에 대한 정보는 리토나
 비어에 대한 전체 처방정보를 참고하라.

기지의 대사 양상을 근거로 하여, 이 약과 플루바스타틴 또는 프라바스타틴,
 트리메토프림/ , , 에리스로마이신 간에 예상되는 임상
 적으로 유의한 약물상호작용은 기대되지 않는다. CYP2D6 (; 노
 르트립틸린, ,) . , ,
 플루코나졸, 아세트아미노펜 또는 아테놀롤과 병용했을 때 관찰된 임상적으로 유의
 한 약물상호작용은 없었다.

6. , , , 고령자에 대한 투여

1) 임부

Pregnancy Category B

- (1) 임신부에 대한 적절한 대조연구는 없다. 유산증 증후군의 위험성 증가와 관련이
 있는 것으로 알려진 뉴클레오시드 유사체와 병용하여 이 약을 투여 받은 환자(1
 신부 포함) 1서 때때로 치명적인 유산증 증후군 및 증상이 있는 고유산혈증의 사
 례가 보고되었다. , 태아에유해한
 효과 또는 최기형성에 대한 증거는 없었다. 동물 발생 시험은 사람에서의 반응을
 항상 예측해주지는 못하기 때문에, 이 약은 꼭 필요한 경우에만 임신 중 사용되어
 야 한다.
- (2) 젓산 산증의 경우에, 종종 치명적이고 전신적인 고젓산혈증이 이 약과 뉴클레오시
 드 유사체와 병용한 환자에게서() . 뉴클레오시

드 유사체는 젖산 산증 증후군의 위험 증가와 관련되어 있다. , 이 약으로 치료 중 고빌리루빈혈증이 빈번하게 발생하였다. 임신 중에 모체에 투여했을 때 이 약이 신생아 및 영아에서 생리적 고빌리루빈혈증을 악화시키거나 핵황달에 이르게 하는지는 알려져 있지 않다. , 추가적인 점검과 다른 대체요법을 고려해야 한다.

(3) (400mg) () () ! 전신노출 약물농도를 보이는 모체 용량에서, . 랫트에서 출생 전후 발생시험에서, 1 1 400mg 투여했을 때 관찰되었던 것과 동일한 모체 노출량을 나타내는 저용량에서 새끼는 영향을 받지 않았다. 400mg 1 1 투여하는 사람 임상용량의 두 배의 모체 아타자나비어 노출에서 이 약은 새끼의 체중 감소나 증가억제가 발생하였다; 하지만 모체 독성 또한 이 노출 수준에서 발생하였다.

2) 수유부

HIV HIV 전염의 위험을 피하기 위해 유아에게 모유를 수유하지 않는 것이 바람직하다. . 수유 랫트에서의 연구결과, . HIV 전염 가능성 및 중증 부작용의 가능성 때문에, 이 약 투여 중 산모는 모유를 수유하지 않도록 해야 한다.

3) 소아

소아 환자에서 이 약의 사용에 적절한 용량은 확립되지 않았다. 핵황달의 위험 때문에 3 .

4) 고령자

이 약에 대한 임상연구에서 65 세 이상의 환자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지를 확인하기에는 충분치 않았다. Cmax AUC | 대한 단회투여 평균 약동학 수치를 비교하여, . , 심장 기능의 저하와 합병 질환이나 다른 약물요법의 빈도가 큰 노인 환자에서 이 약을 투여하고 점검하는데 주의해야 한다.

7. 신장에 환자에 대한 투여

건강한 피험자에서, 7% . 이

약을 혈액 투석을 받고 있는 환자를 포함한 중증의 신장장애가 있는 성인 환자에게 투여 시험을 하여 1 1 400mg , 체중 및 성별을 매치하여 비교하였을 때, 혈액 투석을 하지 않는 중증 신장애 환자에서 (n=10) Cmax 9% , AUC 19% Cmin : 96% . 4 |간 투석 세션에서 투여 용량의 2.1% . 아타자나비어를 혈액투석 이전 또는 이후에 투여할 때 (n=10), Cmax, AUC Cmin 25 내지 43% . 이 약은 혈액투석으로 관리하는 말기 신장 질환을 가진 HIV .

8. 간장애 환자에 대한 투여

아타자나비어는 주로 간에 의해 대사되고 배설된다. 이 약() 400mg 용량을 중등증 내지 중증의 간장애 성인 환자에서 (14 Child-Pugh B 2 Child-Pugh C) AUC(0-∞ : 건강한 자원자에 비하여 42% . 간장애 환자에서의 아타자나비어의 평균 반감기는 12.1 6.4 . 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 아타자나비어의 농도가 증가되는 것이 예상되었다. 간장애 환자에서 리토나비어와 병용시의 이 약의 약동학은 아직 연구되지 않았다. 이 약은 중증 간장애 환자에게 투여하지 말아야 한다. 이 약/ .

9. 과량투여시의 처치

1) 1200mg 이하 단회 투여한 결과, HIV-1 감염 환자에서 이 약 29.2 (400mg 73) : 무증상의 2 PR , 약물에 많이 노출되는 결과를 초래하는 고용량에서, () 고빌리루빈혈증 () PR 간격 연장이 관찰될 수 있다.

2) , 환자의 임상상태 관찰을 비롯하여 일반적인 응급처치를 해야 한다. 필요시에는 구토나 위세척으로 흡수되지 않은

약을 제거해야 한다. 흡수되지 않은 약물의 제거를 위해 보조적으로 활성탄을 투여할 수 있다. 이 약은 간에서 광범위하게 대사되고 단백질결합율이 높기 때문에, 이 약물을 제거하는데 투석은 유익하지 않을 것으로 본다.

10. 기타

1) 환자에 대한 정보

혈장 HIV RNA AIDS 1 사망으로 진행될 위험성의 감소와 연관이 있음을 알아야 한다. , 매일 음식과 함께 복용해야 하며, 처방된 대로 다른 병용 항레트로바이러스 약제와 함께 투여해야 한다. 의사의 상의하

지 않고 용량을 변경하거나 치료를 중단해서는 안된다.

이 약을 복용하지 못한 경우, 가능한 한 빨리 해당량을 투여하여 정상 스케줄로 복귀해야 한다. , , 이

약은 HIV , HIV 1 관련된 다른 합병증이 발생할 수 있음을 알아야 한다. 이 약으로 인한 치료가 성적 접촉을 통해 다른 사람에게 HIV 1 전이시킬 위험성을 감소시킬 수 있음을 설명하는 데이터는 없음을 주지하여야 한다.

이 약은 몇 가지 약물과 상호작용을 할 수 있으므로, 어떤 다른 처방약이나 비처방약, , , St. John's wort 1 사용하는 경우 의사에게 보고하는 것이 바람직하다.

PDE5 , , 음경발기부족을 비롯한 PDE5 , 모든 증상을 의사에게 즉시 보고해야 한다.

아타자나비어는 심전도를 변화 (PR) . 현훈이나 어지러움증과 같은 증상을 경험하고 있는지 의사와 상의하여야 한다.

이 약은 흡수를 향상시키기 위해 음식과 함께 투여해야 한다.

이 약을 투여받는 환자에서 간접 빌리루빈값의 무증상적인 상승이 발생하였음을 알아야 한다.

이로 인하여 피부나 눈의 흰자위가 황색으로 변하며, 환자가 미용상의 염려를 한다면 다른 항레트로바이러스 요법을 고려할 수 있다.

체지방의 재분포나 축적이 단백질분해효소 억제제를 비롯한 항레트로바이러스 요법을

받는 환자에서 발생할 수 있으며, 이들 상태의 원인과 장기적으로 건강에 미치는 영향은 현재 알려져 있지 않다는 것을 알아야 한다. 이 약의 장기적 사용으로 다른 단백질분해효소 억제제에 비해 지방이영양증의 발현율이 더 낮을 것인지에 대해서는 알려져 있지 않다.

2) , , 수태능장애

랫트와 마우스에 대한 아타자나비어의 2 . 암컷 마우스
 에 고용량을 투여시, 400mg 7.2 } 높게 전신 노출
 했을 때 양성 간세포성 선종 발생율이 증가하였다. 시험 중 수컷 마우스에 대해 어
 떤 용량에서도 종양 발생율의 증가는 관찰되지 않았다. , 사람의 권장 임상
 용량인 400mg 5.7 } 높게 전신 노출했을 때 종양 발생율에서 유의한 증가
 경향이 나타나지 않았다. 암컷 마우스에서의 발암성 결과의 임상적 관련성은 밝혀지
 지 않았다.

아타자나비어는 대사 활성화 부재 및 존재 하에서 일차적 사람 임파구를 사용한 in
 vitro . in vitro Ames 복귀돌
 연변이 시험, in vivo DND , in vivo
 DNA (comet) .
 사람의 임상용량 (400mg) () () ! 전신
 노출 약물농도 (AUC) , , 초기 배발생에 유의성 있는
 영향을 보이지 않았다. 끝.