

레야타즈 캡슐 (아타자나비어)

성분 및 함량

150mg: 이 약 1캡슐(270.3mg) 중

유효성분: 아타자나비어황산염(별규)..... 170.84mg(아타자나비어로서 150mg)

첨가제: 유당수화물, 크로스포비돈, 스테아르산마그네슘, 경질젤라틴캡슐

200mg: 이 약 1캡슐(360.4mg) 중

유효성분: 아타자나비어황산염(별규)..... 227.79mg(아타자나비어로서 200mg)

첨가제: 유당수화물, 크로스포비돈, 스테아르산마그네슘, 경질젤라틴캡슐

성상

150mg: 백색-연노란색의 과립이 충전된 상부 청색, 하부 연청색의 불투명한 캡슐

200mg: 백색-연노란색의 과립이 충전된 상하부 청색의 불투명한 캡슐

효능효과

다른 항레트로바이러스제와 병용하여 HIV-1 감염치료

용법용량

1. 일반적인 권장 용법

- 이 약은 음식과 함께 복용해야 한다.
- 이 약의 권장 경구 복용량은 환자의 치료 경력과 병용 약제의 사용에 따라 다르다. H₂ 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 리토나비르 없이 이 약만의 사용은 권장되지 않는다.
- 100mg 1일 1회 이상의 리토나비르와 이 약 사용의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이보다 높은 용량의 리토나비르는 아타자나비어의 안전성 프로파일 (심장에 대한 영향, 고빌리루빈혈증)을 변동시킬 수 있고, 이에 따라 권장되지 않는다. 처방자는 리토나비르의 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 및 리토나비르 100mg을 1일 1회 복용한다 (식사와 함께 한꺼번에 복용).

또는

- 리토나비르에 내약성이 좋지 않은 치료 경험이 없는 환자에 대한 권장 용량은 이 약 400mg (리토나비르 없이)을 1일 1회 식사와 함께 복용한다.

병용요법

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

- 테노포비르 디소프록실푸마르산염 (DF)

H₂ 수용체 길항제: H₂ 수용체 길항제 용량은 파모티딘 40mg 1일 2회 해당량을 초과해서는 안된다. 이 약 300mg과 리토나비르 100mg을 H₂ 수용체 길항제 투여와 동시에, 그리고/또는 H₂ 수용체 길항제 투여 후 적어도 10시간 이후에 투여해야 한다. 리토나비르에 대한 내약성이 좋지 않은 환자에 대해서는, 이 약 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 리토나비르 100mg을 복용하기 약 12시간 이전에 투여되어야 한다.

만일 이 약을 에파비렌즈와 병용 투여한다면, 이 약 400mg (200mg 캡슐 2개)과 리토나비르 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 리토나비르 100mg을 1일 1회 (식사와 함께 한꺼번에 복용)

병용요법

H₂ 수용체 길항제를 이 약 및 리토나비르를 복용하고 있는 환자에게 사용할 때마다 H₂ 수용체 길항제는 파모티딘 20mg 1일 2회 해당량을 초과해서는 안된다. 이 약과 리토나비르는 H₂ 수용체 길항제 투여와 동시에, 그리고/또는 H₂ 수용체 길항제 투여 후 적어도 10시간 이후에 투여해야 한다.

H₂ 수용체 길항제를 복용한다면, 이 약 300mg 및 리토나비르 100mg 1일 1회 (식사와 함께 한꺼번에 복용)

테노포비르 DF와 H₂ 수용체 길항제를 모두 복용한다면, 이 약 400mg 및 리토나비르 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 아자타나비르 노출을 감소시키기 때문에 함께 투여하지 않는다.

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

3. 청소년 권장용량(만 13세이상, 만 18세 이하)

이 약의 하루 권장용량은 체중에 따라 결정하되 성인용량을 초과지 않아야 한다. 이 약은 반드시 식사와 함께 복용한다.

다음의 경우 이 약의 권장용량에 대한 자료는 충분하지 않다. 1) 리토나비르 없이 이 약을 투여하는 만 13세 미만 환자, 2) 테노포비르 DF, H₂ 수용체 길항제, 혹은 프로톤펌프저해제를 병용투여하는 40kg 미만의 환자

표. 리토나비르를 병용하는 환자에서의 용량

체중	이 약의 용량	리토나비르 용량
15kg - 35kg 미만	200mg	100mg
35kg 이상	300mg	100mg

* 이 약과 리토나비르는 하루 한 번 음식과 함께 투여되어야 한다.

* 체중 40kg 이상 환자

- 리토나비르에 내약성이 좋지 않은 치료 경험이 없는 환자에 대한 권장 용량은 이 약 400mg (리토나비르 없이)을 1일 1회 식사와 함께 복용한다.
- 테노포비르 DF, H₂ 수용체 길항제 혹은 프로톤 펌프 저해제와 병용투여하는 환자는 리토나비르 없이 이 약만 투여하면 안된다.

4. 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 리토나비르 100mg을 투여한다. 이 약은 혈액투석을 받고 있는 말기 신질환이면서 HIV 치료 경험이 있는 환자에게는 사용하지 않아야 한다.

5. 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 용량감소를 고려해야 한다. 이 약은 중증 간부전 환자에 사용해서는 안된다 (Child-Pugh Class C).
간장애 환자에 대하여 이 약/리토나비르 사용이 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 약물상호작용

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

2) 심장 전도 이상

- (1) 이 약은 일부 환자에서 심전도상 PR간격의 연장을 보였다. 건강한 지원자 및 환자에서, 방실(AV)전도 이상은 무증상이었으며 1도의 방실차단으로 제한되었다. 2도의 방실차단 및 이외의 전도 이상은 거의 드물게 나타났다 (3. 이상반응 3) 시판후 보고사례 및 7. 과량투여시 처치항 참조). 심전도가 포함된 임상연구에서, 무증상의 1도 방실차단이 이 약 치료환자 (n=920)의 5.9%, 로피나비어/리토나비르 치료환자 (n=252)의 5.2%, 넬피나비어 치료환자 (n=48)의 10.4%, 에파비렌즈 치료환자 (n=329)의 3.0%에서 관찰되었다. AI424-045 임상 시험에서, 무증상의 1도의 방실차단이 임상시험 중 심전도를 측정환자 중 이 약/리토나비르 치료에서 5% (6/118)와 로피나비어/리토나비르 치료에서 5% (6/116)가 관찰되었다. 제한적인 임상경험으로 인하여, 이 약은 기존재하는 전도시스템의 질환 (예; 현저한 1도 방실차단 또는 2도나 3도의 방실차단)을 가진 환자에 대해서는 주의하여 사용해야 한다.
- (2) 아타자나비어와 딜티아젬의 병용시 딜티아젬의 혈장농도가 2배 상승하고 PR 간격에 상가적인 영향을 미쳤다. 이 약과 병용할 때는 딜티아젬의 용량을 절반씩 감소하고, 심전도를 관찰해야 한다.
- (3) 아타자나비어 400mg 1일 1회와 아테놀롤 50mg 1일 1회 투여 간의 약동학적 연구에서, 이 약과 아테놀롤의 PR 간격에 대한 임상적으로 유의한 상가적인 영향이 없음이 관찰되었다. 이 약과 병용할 때 아테놀롤의 용량을 조절할 필요는 없다.
- (4) 아타자나비어와 베타 차단제(아테놀롤 제외), 베라파밀, 디곡신을 비롯하여 PR간격을 연장시키는 다른 약물 간의 약동학적 연구는 실시되지 않았다. 이 약과 이들 약물의 상가적인 영향을 배제할 수는 없으므로, 이들 약물, 특히 CYP3A4 (예; 베라파밀)로 대사되는 약물과 이 약을 병용할 때 주의를 기울여야 한다.

3) 당뇨/고혈당증

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이전에 이 약의 성분에 임상적으로 유의한 과민증 (예, 스티븐-존슨 증후군, 다형홍반, 또는 독성 피부 발진)이 있는 것으로 확인된 환자
- 2) 청소율에 대해 CYP3A 또는 UGT1A1에 아주 의존적이며 혈장농도의 상승이 중증 또는 치명적인 사례와 관련이 있는 약물과 병용하면 안된다. 이러한 약물들과 이외의 병용이 금지된 약물은 표 1에 제시하였다.

표 1. 이 약과 함께 투여하지 말아야 하는 약물	
(표에 제시된 정보는 다른 정보가 제공되지 않는 한, 리토나비르의 병용 유무와 관계없이 이 약에 적용된다.)	
약물분류; 해당 분류 내의 병용투여 금지 약물	임상적 설명
Alpha 1-adrenoreceptor 길항제 : 알푸조신	알푸조신 농도 증가는 고혈압을 일으킬 가능성이 있다.
항부정맥제 (Antiarrhythmics) : 퀴니딘	심부정맥과 같은 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응을 일으킬 수 있다.
항마이코박테리아제(Antimycobacterials) : 리팜핀	리팜핀은 이 약의 혈장중 농도를 감소시켜, 치료효과의 상실과 내성을 발생시킬 수 있다.
칼슘채널차단제 : 베프리딜	중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응을 일으킬 수 있다.
항종양제(Antineoplastics) : 이리노테칸	이 약은 UGT1A1 를 저해하고 이리노테칸의 대사를 저해하여 독성을 증가시킬 수 있다.
항정신병제(Antipsychotic): 루라시돈	중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응을 일으킬 수 있다.
벤조디아제핀: 경구 투여 미다졸람 ^a , 트리아졸람	트리아졸람과 경구 투여 미다졸람은 CYP3A4 에 의해 광범위하게 대사된다. 트리아졸람 또는 경구로 복용하는 미다졸람과 이 약의 병용은 이러한 벤조디아제핀계 약물의 농도를 크게 증가시킬 수 있다. 진정 또는 호흡 억제 정도 또는 지속 기간 증가 등 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응을 일으킬 수 있다.
맥각 유도체 : 디하이드로에르고타민, 에르고타민,	말초 혈관 연축과 사지 및 기타 조직 허혈의 특징을 가진 급성 맥각 독성 등의 중대한 및/또는 생명을 위협하는

에르고노빈, 메틸에르고노빈	반응을 일으킬 수 있다.
GI 운동제 : 시사프라이드	심부정맥과 같은 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응을 일으킬 수 있다.
C 형 간염 직접작용 항바이러스제: 엘바스비르/그라조프레비르, 글레카프레비르/피브렌타스비르	엘바스비르/그라조프레비르: OATP1B1/3 억제 작용으로 인해 그라조프레비르의 혈장 농도가 유의하게 증가하여 ALT 상승 위험을 증가시킬 수 있다. 글레카프레비르/피브렌타스비르: 글레카프레비르 및 피브렌타스비르의 혈장 농도 증가로 인하여 ALT 상승 위험이 증가할 수 있다.
생약 제제 : St. John's wort (Hypericum perforatum)	이 약을 복용 중인 환자는 St. Johns wort (Hypericum perforatum)와 병용시 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있기 때문에 St. Johns wort 를 함유하는 제품을 사용하지 말아야 한다. 병용할 경우, 치료효과의 상실과 내성을 발생시킬 수 있다.
HMG-CoA 환원효소 억제제 : 로바스타틴, 심바스타틴	횡문근 용해증을 비롯하여 근육질환과 같은 중증 반응의 가능성이 있다.
신경이완제 : 피모자이드, 쿠에티아핀	심부정맥과 같은 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응을 일으킬 수 있다.
비-뉴클레오사이드 역전사효소 저해제 : 네비라핀	네비라핀은 아타자나비어 노출을 상당히 감소시켜, 치료 효과의 감소 및 내성 발현을 일으킬 수 있다. 네비라핀 노출 증가로 인한 네비라핀과 관련된 이상 반응의 잠재적 위험이 있다.
Phosphodiesterase-5(PDE-5) 저해제 : 실데나필 ^b (폐동맥 고혈압 치료용으로 투여할 때)	폐동맥 고혈압의 치료에 사용되는 실데나필과 이 약을 병용할 때에 이 약의 안전하고 효과적인 용량에 대해서는 확립된 것이 없다. 실데나필과 관련된 부작용들의 발생이 증가할 가능성이 있다.(시각장애, 저혈압, 지속발기증, 그리고 실신)
프로테아제 저해제 : 인디나비르	이 약과 인디나비르가 모두 간접적인(비포함) 고빌리루빈혈증과 관련이 있다. 이들 약물의 병용에 대해서는 연구되지 않았으며, 이 약과 인디나비어의 병용투여는 권장되지 않는다.
^a 주사용 미다졸람을 투여 시에는 5. 상호작용, 표 11 을 참조.	

b. 발기부전 치료를 위해 실데나필이 사용될 때는 5. 상호작용, 표 11 을 참조

3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

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 1625명의 HIV-1 감염 환자를 근거로 하고 있다. 536명의 환자들은 이 약 300mg과 리토나비르 100mg을 복용하였으며 1089명의 환자들은 이 약 400mg 또는 그 이상을 복용하였다 (리토나비르는 복용하지 않음).

가장 빈번하게 나타난 이상반응은 구역, 황달/공막황달, 및 발진이었다. 이전에 치료 받은 경험이 없는 환자가 이 약 300mg과 리토나비르 100mg 또는 이 약 400mg (리토나비르는 복용하지 않음)을 포함한 병용 요법을 받았을 때, 2% 이상에서 발생한 중등도 또는 중증의 약물과 관련된 임상적 이상반응을 표2와 3에 각각 나타냈다.

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

	96 주 ^c 이 약 300mg / 리토나비르 100mg 하루 한번 + 테노포비어 + 엠트리시타빈 ^d (n=441)	96 주 ^c 로피나비어 400mg / 리토나비르 100mg 하루 두 번 + 테노포비어 + 엠트리시타빈 ^d (n=437)
소화기계		
오심	4%	8%
황달/공막황달	5%	*
설사	2%	12%
피부 및 부속기계		
발진	3%	2%
* 이 치료군에서는 보고되지 않았다.		
a 치료 처방과의 possible, probable, certain, 또는 unknown relationship 증례 포함		
b 이 약 포함 처방에 근거		
c 치료기간 중간값		
d fixed dose combination 사용: 300mg 테노포비어, 200mg 엠트리시타빈 1 일 1 회		

표 3. 치료경험이 없는 성인환자^b의 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 일 1 회 + 라미부딘 + 지도부딘 ^e (n=404)	64 주 ^c 에파비렌즈 600 mg 1 일 1 회 + 라미부딘 + 지도부딘 ^e (n=401)	120 주 ^{c,d} 이 약 400 mg 1 일 1 회 + 스타부딘 + 라미부딘 또는 디다노신 (n=279)	73 주 ^{c,d} 넬피나비어 750 mg 1 일 3 회 또는 1250 mg 1 일 2 회 + 스타부딘 + 라미부딘 또는 디다노신 (n=191)
전신				
두통	6%	6%	1%	2%
소화기계				
오심	14%	12%	6%	4%
황달/공막황달	7%	*	7%	*
구토	4%	7%	3%	3%
복통	4%	5%	4%	2%
설사	1%	2%	3%	16%
신경계				
불면	3%	3%	<1%	*
현기증	2%	7%	<1%	*
말초신경증상	<1%	1%	4%	3%
피부 및 부속기계				
발진	7%	10%	5%	1%
* 이 치료군에서는 보고되지 않았다. a 치료 처방과의 possible, probable, certain, 또는 unknown relationship 증례 포함 b 이 약 포함 처방에 근거 c 치료기간 중간값 d 장기 추적 관찰 포함 e fixed dose combination 사용 : 150mg 라미부딘, 300mg 지도부딘 1 일 2 회				

② 치료를 받은 경험이 있는 환자에서 치료가 필요한 응급 이상반응

치료 경험이 있는 성인에서의 이 약 안전성 프로파일은 임상시험에서 119명의 HIV-1 감염 환자를 근거로 하고 있다.

가장 빈번하게 나타난 이상반응은 황달/공막 황달 및 근육통이었다.

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

표 4. 치료경험이 있는 성인환자 ^b 의 2% 이상에서 보고된 중등도 또는 중증의 치료가 필요한 응급 이상반응 ^a , 임상시험 AI424-045		
	48 주 ^c 이 약 / 리토나비르 300/100mg 하루 한번 + 테노포비어 + NRTI (n=119)	48 주 ^c 로피나비어 / 리토나비르 400/100mg 하루 두 번 ^d + 테노포비어 + NRTI (n=118)
전신		
발열	2%	*
소화기계		
황달/공막황달	9%	*
설사	3%	11%
구토	3%	2%
신경계		
우울증	2%	<1%
근골격계		
관절통	4%	*
* 이 치료군에서는 보고되지 않았다. a 치료 처방과의 possible, probable, certain, 또는 unknown relationship 증례 포함 b 이 약 포함 처방에 근거 c 치료기간 중간값 d fixed dose combination 사용		

③ 치료경험이 없는 환자에서의 임상검사치 이상

치료경험이 없는 성인환자가 이 약 (아자타나비어황산염) 300mg과 리토나비르 100mg 또는 이 약 400mg (리토나비르와 병용하지 않음)을 포함하여 병용치료를 받고 3-4등급의 임상검사치 이상을 나타낸 백분율을 표5와 6에 각각 나타냈다.

표 5. 치료경험이 없는 성인환자의 2% 이상에서 보고된 3-4 등급의 임상검사치 이상 ^a , AI424-138		
	96 주 ^b 이 약 300mg / 리토나비르 100mg 하루 한번 +	96 주 ^b 로피나비어 400mg / 리토나비르 100mg 하루 두 번 + 테노포비어

수치	한계 ^c	테노포비어 + 엠트리시타빈 ^d (n=441)	+ 엠트리시타빈 ^d (n=437)
화학적	최고		
SGOT/AST	≥5.1xULN	3%	1%
SGPT/ALT	≥5.1xULN	3%	2%
총빌리루빈	≥2.6xULN	44%	<1%
리파제	≥2.1xULN	2%	2%
크레아티키나제	≥5.1xULN	8%	7%
총콜레스테롤	≥240mg/dL	11%	25%
혈액학	최저		
호중구	<750cells/mm ³	5%	2%
a 이 약 포함 요법에 근거 b 치료기간의 중간값 c ULN : 정상상한치 d fixed dose combination 사용: 300mg 테노포비어, 200mg 엠트리시타빈 1 일 1 회			

표 6. 치료경험이 없는 성인환자의 2% 이상에서 보고된 3-4 등급의 임상검사치 이상^a, Studies AI424-034, AI424-007, 및 AI424-008

		AI424-034		AI424-007, -008	
수치	한계 ^d	64 주 ^b 이 약 400 mg 1 일 1 회 + 라미부딘 + 지도부딘 ^e (n=404)	64 주 ^b 에파비렌즈 600 mg 1 일 1 회 + 라미부딘 + 지도부딘 ^e (n=401)	120 주 ^{b,c} 이 약 400 mg 1 일 1 회 + 스타부딘 + 라미부딘 또는 + 스타부딘 + 디다노신 (n=279)	73 주 ^{b,c} 넬피나비어 750 mg 1 일 3 회 또는 1250 mg 1 일 2 회 + 스타부딘 + 라미부딘 또는 + 스타부딘 + 디다노신 (n=191)
화학적	최고				
SGOT/AST	≥5.1xULN	2%	2%	7%	5%
SGPT/ALT	≥5.1xULN	4%	3%	9%	7%
총빌리루빈	≥2.6xULN	35%	<1%	47%	3%
아밀라제	≥2.1xULN	*	*	14%	10%

리파제	≥2.1xULN	<1%	1%	4%	5%
크레아틴키나제	≥5.1xULN	6%	6%	11%	9%
총콜레스테롤	≥240mg/dL	6%	24%	19%	48%
트리글리세리드	≥751mg/dL	<1%	3%	4%	2%
혈액학	최저				
헤모글로빈	<8.0g/dL	5%	3%	<1%	4%
호중구	<750cells/mm ³	7%	9%	3%	7%

* 이 치료군에서는 보고되지 않았다.

a 이 약 포함 요법에 근거

b 치료기간 중간값

c 장기 추적후 관찰 포함

d ULN : 정상상한치

e fixed dose combination 사용: 150 mg 라미부딘, 300 mg 지도부딘 1 일 2 회

④ 치료경험이 있는 환자에서의 임상검사치 이상

이 약/리토나비르를 포함하는 병용요법을 받은 치료경험이 있는 성인환자에서 3-4등급의 임상검사치 이상을 보인 백분율을 표 7에 나타냈다.

표 7. 치료경험이 있는 성인환자의 2% 이상에서 보고된 3-4 등급의 임상검사치 이상, Study AI424-045^a

변수	한계	48 주 ^b 이 약 / 리토나비르 300/100mg 1 일 1 회 + 테노포비어 + NRTI (n=119)	48 주 ^b 로피나비어 / 리토나비르 400/100mg 1 일 2 회 ^d + 테노포비어 + NRTI (n=118)
화학적	최고		
SGOT/AST	≥5.1xULN	3%	3%
SGPT/ALT	≥5.1xULN	4%	3%
총빌리루빈	≥2.6xULN	49%	<1%
리파제	≥2.1xULN	5%	6%
크레아틴키나제	≥5.1xULN	8%	8%
총콜레스테롤	≥240 mg/dL	25%	26%
트리글리세리드	≥751 mg/dL	8%	12%
글루코스	≥251 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 AI424-034에서, 공복시 LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 총콜레스테롤 및 공복시 중성지방의 개시값으로부터 변화를 표8 및 9에 각각 나타냈다.

표 8. 지질값, 개시값으로부터 평균 변화, Study AI424-138										
	이 약/리토나비르 a,b					로피나비어/리토나비르 b,c				
	개시값	48 주		96 주		개시값	48 주		96 주	
	mg/dL (n=428 ^e)	mg/dL (n=372 ^e)	변화 ^d (n=372 ^e)	mg/dL (n=342 ^e)	변화 ^d (n=342 ^e)	mg/dL (n=424 ^e)	mg/dL (n=335 ^e)	변화 ^d (n=335 ^e)	mg/dL (n=335 ^e)	변화 ^d (n=335 ^e)
LDL-Cholesterol ^f	92	105	+14%	105	+14%	93	111	+19%	110	+17%
HDL-Cholesterol ^f	37	46	+29%	44	+21%	36	48	+37%	46	+29%
Total-Cholesterol ^f	149	169	+13%	169	+13%	150	187	+25%	186	+25%
Triglyceride ^f	126	145	+15%	140	+13%	129	194	+52%	184	+50%
a 1 일 1 회 이 약 300mg 과 리토나비르 100mg 을 fixed dose combination 과 병용 : 300mg 테노포비어, 200mg 엠트리시타빈 1 일 1 회 b 혈청 지질 저하제의 개시 이후에 얻어진 수치들은 이 분석에 포함되지 않았다. 개시시, 혈청 지질 저하제는 로피나비어/리토나비르 치료군 1%에서 사용되었으며 이 약/리토나비르 치료군 1%에서 사용되었다. 48 주간, 혈청 지질 저하제는 로피나비어/리토나비르 치료군 8%에서 사용되었고 이 약/리토나비르 치료군 2%에서 사용되었다. 96 주간, 혈청 지질 저하제는 로피나비어/리토나비르 치료군 10%에서 사용되었고 이 약/리토나비르 치료군 3%에서 사용되었다. c 1 일 2 회 로피나비어 400mg 과 리토나비르 100mg 을 fixed dose combination 과 병용 : 300mg 테노포비어, 200mg 엠트리시타빈 1 일 1 회 d 개시값으로부터 변화는 개시값과 48 주 또는 96 주 값이 있는 환자들의 개시값으로부터 환자내 변화의 평균값이며, 단순히 개시값과 48 주 또는 96 주 각각의 평균값의 차이는 아니다. e LDL-cholesterol 을 측정환 환자수 f 공복										

표 9. 지질값, 개시값으로부터 평균 변화, 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 일 1 회 이 약 400mg 을 fixed dose combination 과 병용 : 150mg 라미부딘, 300mg 지도부딘 1 일 2 회
b 혈청 지질 저하제의 개시 이후에 얻어진 수치들은 이 분석에 포함되지 않았다. 개시시, 혈청 지질 저하제는 에파비렌즈 치료군 0%에서 사용되었으며 이 약 치료군 <1%에서 사용되었다. 48 주간, 혈청 지질 저하제 사용은 에파비렌즈 치료군(3%)이 이 약 치료군에 비하여(1%) 더 빈번하였다.
c 1 일 1 회 에파비렌즈 600mg 을 fixed dose combination 과 병용 : 150mg 라미부딘, 300mg 지도부딘 1 일 2 회
d 개시값으로부터 변화는 개시값과 48 주 값이 있는 환자들의 개시값으로부터 환자내 변화의 평균값이며, 단순히 개시값과 48 주 평균값의 차이는 아니다.
e LDL-cholesterol 을 측정 한 환자수
f 공복

⑥ 치료 경험이 있는 환자에서의 지질, 개시값으로부터의 변화

연구AI424-045에서, 공복시 LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 총콜레스테롤 및 공복시 중성지방의 개시값으로부터 변화를 표10에 나타냈다. 지질이상증은 로피나비어/리토나비르에 비하여 이 약/리토나비르에서 적게 관찰되었다. 그러나, 이러한 관찰 결과의 임상적 영향은 확인되지 않았다.

표 10. 지질값, 개시값으로부터 평균 변화, Study AI424-045

	이 약/리토나비르 ^{a,b}			로피나비어/리토나비르 ^{b,c}		
	개시값	48 주	변화 ^d (n=74 ^e)	개시값	48 주	변화 ^d (n=73 ^e)
	mg/dL (n=111 ^e)	mg/dL (n=75 ^e)		mg/dL (n=108 ^e)	mg/dL (n=76 ^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 일 1 회 이 약 300mg + 리토나비르 + 테노포비어 + NRTI 1 개
b 혈청 지질 저하제의 개시 이후에 얻어진 수치들은 이 분석에 포함되지 않았다. 개시시, 혈청 지질 저하제는 로피나비어/리토나비르 치료군 4%에서 사용되었으며 이 약/리토나비르 치료군 4%에서 사용되었다. 48 주간, 혈청 지질 저하제 사용은 로피나비어/리토나비르 치료군(19%)이 이 약/리토나비르 치료군(8%)에 비하여 더 빈번하였다.
c 로피나비어/리토나비르 (400/100mg) 1 일 2 회 + 테노포비어 + NRTI 1 개
d 개시값으로부터 변화는 개시값과 48 주 값이 있는 환자들의 개시값으로부터 환자내 변화의 평균값이며, 단순히 개시값과 48 주 평균값의 차이는 아니다.
e LDL-cholesterol 을 측정 한 환자수
f 공복

2) 소아환자

리토나비르 병용과 상관없이 이 약의 안전성과 내약성은 최소 만 6세의 소아에서 개방형, 다기관 임상시험 PACTG 1020A에서 확립되었다. 만 6세 미만의 소아환자에서 이 약의 사용은 조사 중이다. 소아환자(6세에서 18세 미만)에서 이 약의 안전성 프로파일은 일반적으로 성인에서 이 약의 임상시험에서 관찰된 것과 유사하였다. 소아환자에서 보고된 가장 흔한 Grade 2-4 이상반응($\geq 5\%$, 인과관계와 상관없이)은 기침(21%), 발열(18%), 황달/공막의 황달(sclerotic icterus)(15%), 발열(14%), 구토(12%), 설사(9%), 두통(8%), 말초부종(7%), 사지동통(6%), 코막힘(6%), 구인두통(6%), 씹씹거림(6%), 그리고 콧물(6%). 무증상 2등급 방실결절차단이 환자의 $<2\%$ 에서 보고되었다. 소아환자에서 가장 흔한 Grade 3-4 실험실 이상은 총빌리루빈의 상승(≥ 3.2 mg/dl, 58%), 호중구감소증(9%), 그리고 저혈당(4%)이었다. 다른 모든 Grade 3-4의 실험실 이상은 3% 미만이었다.

3) B형 간염 및/또는 C형 간염 바이러스와 동시에 감염된 환자

B형이나 C형 간염의 병력이 있는 환자는 간기능 검사를 실시하여야 한다.

AI424-138 연구에서, 테노포비어-엠트리시타빈 고정용량과 함께 이 약/리토나비르 300mg/100mg 1일 1회 투여한 60명, 로피나비어/리토나비르 400mg/100mg 1일 2회 투여한 51명은 연구 개시시에 B형 및/또는 C형 간염에 대해 혈청반응에 양성을 나타냈다. 이 약/리토나비르 치료 환자의 8% (5/60)와 로피나비어/리토나비르 치료 환자의 6% (3/50)가 ALT 수치가 정상 상한선의 5배를 초과하였다. 이 약/리토나비르 치료 환자의 8% (5/60)는 AST 수치가 정상 상한선의 5배를 초과하였으며 로피나비어/리토나비르 치료 환자 중 아무도 (0/50) 해당되지 않았다.

AI424-008과 AI424-034 연구에서, 이 약 400mg을 1일1회 투여한 74명, 에파비렌즈를 투여 받은 58명, 넬피나비어를 투여 받은 12명에서 연구 개시시에 B형 및/또는 C형 간염에 대해 혈청반응에 양성을 나타냈다. 이 약으로 치료받은 환자의 9%, 에파비렌즈로 치료받은 환자의 5%, 넬피나비어로 치료받은 환자의 17%에서 AST 농도가 정상 상한선의 5배를 초과하였다. 이 약으로 치료받은 환자의 15%, 에파비렌즈로 치료받은 환자의 14%, 넬피나비어로 치료받은 환자의 17%에서 ALT 농도가 정상 상한선의 5배를 초과하였다. 이 약과 대조 약제군에서, 혈청반응에서 양성인 환자와 음성인 환자 간에 빌리루빈 상승의 빈도에는 차이가 없었다.

AI424-045 연구에서, 이 약/리토나비르 300mg/100mg을 하루 한번 투여받은 20명의 환자와 로피나비어/리토나비르 400mg/100mg을 하루 두 번 투여받은 18명의 환자들은 연구 개시시에 B형 그리고/또는 C형 간염에 대해 혈청반응 양성을 나타냈다. 이 약/리토나비르 치료 환자의 25% (5/20)와 로피나비어/리토나비르 치료 환자의 6% (1/18)는 ALT 농도가 정상상한선의 5배를 초과하였다. 이 약/리토나비르 치료 환자의 10% (2/20)와 로피나비어/리토나비르 치료 환자의 6% (1/18)는 AST 농도가 정상상한선의 5배를 초과하였다.

4) 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 가능한 것은 아니다.

- ① 전신: 부종
- ② 심혈관계: 2도 방실 차단, 3도 방실 차단, 좌각차단, QTc 연장, Torsades de Pointes
- ③ 소화기계: 췌장염
- ④ 간: 간기능 비정상
- ⑤ 간담즙 장애: 담석증, 쓸개염, 쓸개즙 정체
- ⑥ 대사 및 영양장애: 고혈당증, 당뇨
- ⑦ 근골격계: 관절통
- ⑧ 신장: 신장결석, 간질 신장염, 만성 신장 질환
- ⑨ 피부 및 부속기관: 가려움증, 탈모증, 반구진성 발진, 혈관 부종

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 607명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 28.50%(173/607명, 총 367건)로 보고되었다. 중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.31%(14/607명, 총 18건)로, 폐포자충폐렴 0.66%(4/607명, 4건), 감염, 거대세포바이러스폐렴, 광범위큰B세포림프종, 급성간염, 급성담낭염, 림프절결핵, 빈혈, 생식기사마귀, 약물발진, 유방암, 직장질환, 직장출혈, 찢긴상처, 혈관성치매 각 0.16%(1/607명, 1건)가 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 없었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.36%(75/607명, 136건)로 보고되었으며, 감기 1.32%(8/607명, 8건), 고혈압, 소화불량 각 0.99%(6/607명, 6건), 상세불명의위장장애, 폐포자충폐렴 각 0.66%(4/607명, 4건), 가슴쓰림, 상기도감염, 인플루엔자, 지루성피부염 각 0.49%(3/607명, 3건), 가래질환, 기관지염, 대상포진, 등통증, 매독, 배뇨곤란, 백혈구감소증, 변비, 생식기사마귀, 위염, 인후통, 칸디다증, 피로, 호흡곤란 각 0.33%(2/607명, 2건), 거대세포바이러스감염, 고칼륨혈증, 광범위큰B세포림프종, 항문주위농양 각 0.16%(1/607명, 2건), 가슴불편함, 각화증, 감염, 거대세포바이러스폐렴, 결합조직질환, 경부림프절염, 경부종물, 골다공증, 골연화증, 구강칸디다증, 대장염, 딸꾹질, 림프구수감소, 림프절결핵, 맥립종, 명시안된 헤르페스, 모낭염, 미란성위염, 반점피부, 발기기능장애, 복부팽만, 부비동염, 불안, 빈뇨, 빈혈, 소화불량, 수면장애, 스트렙토코쿠스인두염, 십이지장염, 알레르기결막염, 야간뇨, 양성전립선비대증, 음, 요로감염, 유방암, 이명, 일산화탄소중독, 입마름, 전립선염, 전신쇠약, 접촉성피부염, 종기(생식기제외), 지방이상증, 직장질환, 직장출혈, 찢긴 상처, 충치, 치아질환, 치통, 코막힘, 통증, 편도질환, 폐렴, 피부건조증, 피부변색, 피부염, 혈관성치매, 혈변, 흉반 각 0.16%(1/607명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 2.47%(15/607명, 16건)로, 상세불명의위장장애 0.49%(3/607명, 3건), 소화불량, 피로 각 0.33%(2/607명, 2건), 가슴쓰림, 골연화증, 대장염, 반점피부, 복부팽만, 소화불량, 입마름, 지루성피부염, 피부건조증 각 0.16%(1/607명, 1건)이 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 해당 성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 소화기계: 위염

4. 일반적 주의

1) 고빌리루빈혈증

이 약을 투여받은 대부분의 환자에서 UDP-glucuronosyl transferase (UGT)의 저해와 관련된 간접적 (비포합) 빌리루빈 값의 무증상적 증가가 나타났다. 이 고빌리루빈혈증은 투약중단시 가역적이다.

고빌리루빈혈증과 함께 발생한 간의 트랜스아미나제 상승에 있어서는 또 다른 병인에 대해 평가하여야 한다. 총 빌리루빈치가 정상 상한선의 5배를 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, 이 약의 용량 감소는 바람직하지 않다. (3. 이상반응 1) 성인에서의 임상 시험 경험 참조)

2) 발진

조절된 임상시험들에서, 이 약으로 치료를 받은 환자의 약 20%에게서 발진 (모든 등급, 인과성에 상관없이)이 발생하였다. 임상 시험에서 이 약 투여로부터 발진 발현까지의 걸린 시간의 중간값은 7.3주였으며 발진 지속기간의 중간값은 1.4주였다. 발진은 일반적으로 경증 내지 중등증의 반점구진성 피부 발진이었다. 중등증 또는 중증 발진으로 치료가 필요한 응급 이상반응은 (2% 초과 발생) 개별 임상 시험별로 제시하였다 (3. 이상반응 1) 성인에서의 임상 시험 경험 참조). 발진이 발생한 환자에서 종종 투여 중단 없이 이 약 투여를 계속하였다. 임상 시험에서 발진으로 인한 복용 중단율은 1% 미만이었다. 만일 중증 발진이 발생한다면 이 약의 투여는 중단하여야 한다. 스티븐스-존슨 증후군과 다형홍반, 그리고 약물발진, 호산구증가증, 전신 증상(DRESS) 증후군을 포함하는 독성 피부 발진 레가 이 약을 투여하는 환자에게서 보고된 바 있다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)

3) 간독성

간부전 환자에서는 이 약의 농도가 증가할 수 있으므로 이 약을 투여할 때 주의해야 한다. (용법용량 항 4) 간장애 환자 참조). 치료 전에 B형 또는 C형 간염 바이러스 감염이나 트랜스아미나제의 농도가 뚜렷이 상승된 환자는 트랜스아미나제의 농도가 더 상승하거나 간성 보상작용 상실로 위험성이 증가될 수 있다. 이러한 환자들에게, 이 약 치료를 개시하기 전에 적절한 임상검사를 해야 하며 이러한 환자들을 치료 기간 동안 관찰해야 한다. (3. 이상반응 2) B형 간염 및/또는 C형 간염 바이러스와 동시에 감염된 환자 및 6. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에의 사용 7) 간부전 참조)

4) 만성 신장 질환

리토나비르와의 병용 여부와 상관없이 이 약으로 치료받은 HIV 감염 환자에서 시판 후 조사 기간 동안 만성 신장 질환이 보고되었다. 아타자나비어 약물 결정 침착으로 인한 육아종성 간질 신장염 사례도 포함된다. 신장 질환 위험이 높은 환자 또는 기존에 신장 질환이 있는 환자에서는 다른

치료제를 고려해야 한다. 이 약 치료 시작 전 모든 환자에서 신장과 관련된 실험실적 검사(혈청 크레아티닌, 추정 크레아티닌 청소율, 요 현미경검사)를 실시하여야 하며 치료 기간 중에도 실시하여야 한다. 이 약 복용 중 신장 관련 실험실적 검사치의 이상이 확인된 환자는 전문가 자문이 권고된다. 신장 질환이 진행되는 환자는 이 약의 복용 중단을 고려할 수 있다.

5) 신장결석 및 담석증

신장결석 그리고/혹은 담석증의 증례가 이 약 치료를 받는 HIV 감염 환자에게서 시판 후 조사 기간 동안 보고되었다. 일부는 추가조치를 위해 입원하거나 일부에서는 합병증이 있었다. 이러한 증례들은 임상에서의 사용 중에 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 빈도 예측은 할 수가 없다. 만일 신장결석 그리고/혹은 담석증 증상이나 증후가 발생한다면, 치료의 중지 또는 일시적인 중단을 고려할 수 있다. (3. 이상반응 3) 시판후 보고 사례 참고)

6) 저항/교차저항

단백분해효소 억제제 간에 여러 가지 교차저항이 관찰되었다. 이 약에 대한 저항으로 인하여 다른 단백질분해효소 억제제를 계속 사용하는 것을 배제할 수는 없다.

7) 혈우병

단백분해효소 억제제로 치료를 받은 A형 및 B형 혈우병 환자에서 자생적인 피부혈종 및 관절혈종을 비롯하여 출혈 증가가 보고되었다. 몇몇 환자에서, 추가인자 VIII이 주어졌다. 보고된 사례의 절반 이상에서, 단백질분해효소 저해제로 치료를 계속하거나 재개하였다. 단백질분해효소 억제제 요법과 이들 사례 간의 인과관계는 확인되지 않았다.

8) 지방의 재분포

항레트로바이러스 치료를 받은 환자에서 중앙부위 비만, 목의 후방부 지방확대(buffalo hump), 말초쇠약, 안면쇠약, 흉부 확대, 쿠싱양 외관을 비롯한 체지방의 재분포/축적이 관찰되었다. 이들 부작용의 기전 및 장기적 결과는 알려져 있지 않다. 인과관계도 확립되지 않았다.

9) 면역 재구성 증후군

이 약을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에게서 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.

5. 상호작용 (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)

1) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

아타자나비어는 CYP3A와 UGT1A1의 저해제이다. 이 약과 CYP3A에 의해 일차적으로 대사되는 약물

또는 UGT1A1에 의해 대사되는 약물의 병용으로 치료효과 및 부작용을 모두 증가시키거나 연장시킬 수 있는 다른 약물의 혈장농도가 증가할 수 있다.

아타자나비어는 CYP2C8의 약한 저해제이다. 리토나비르 없이 이 약과 치료역이 좁으면서 CYP2C8에 상당히 의존적인 약물을 (예, 파크리탁셀, 레파글리니드) 병용할 때는 주의를 기울여야 한다. 이 약과 리토나비르를 CYP2C8의 기질과 병용할 때, 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다.

이 약을 강력한 CYP3A 억제제인 리토나비르와 병용시 이 약과의 약물상호작용 가능성이 변경된다. CYP3A-매개의 약물 상호작용의 정도는 이 약을 리토나비르와 병용시 변경될 수 있다. 리토나비르와의 약물 상호작용에 대한 정보를 위해서는 리토나비르에 대한 전체 처방정보를 참고하라.

2) 다른 약물이 아타자나비어에 영향을 미칠 가능성

아타자나비어는 CYP3A4 기질이다. 그러므로, CYP3A4를 유도하는 약물은 아타자나비어의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으며 이 약의 치료 효과를 감소시킬 수 있다.

아타자나비어의 용해도는 pH가 증가함에 따라 감소한다. 제산제, 완충약제, H2수용체 길항약 또는 프로톤펌프 저해제를 이 약과 함께 투여하면 이 약의 혈장농도가 감소될 것으로 예상된다.

3) 약물상호작용이 평가되고 가능성이 예측된 경우

표 11에는 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: 약물상호작용연구나 예측되는 상호작용에 의하여 용량 또는 처방의 조절이 추천됨 (표에 제시된 정보는 다른 정보가 제공되지 않는 한, 리토나비르와의 병용 유무와 관계없이 이 약에 적용된다.)		
병용약물분류: 특정약물	이 약이나 병용약물의 농도에 미치는 영향	임상적 설명
HIV 항바이러스제		
뉴클레오사이드 역전사효소억제제(NRTIs): 디다노신 완충제 장용 (EC) 캡슐	↓아타자나비어 ↓디다노신	디다노신 완충 정제와 이 약을 병용 투여했을 때 아타자나비어에 대한 노출이 현저하게 감소하였다. 이 약은 디다노신 완충제형 투여 전 2 시간 또는 투여 후 1 시간에 음식과 함께 투여하는 것이 권장된다. 디다노신 EC와 이 약을 음식과 함께 투여한 경우 디다노신 노출이 감소하였다. 그러므로, 이 약과 디다노신 EC는 다른 시간 대에 투여해야 한다.
뉴클레오타이드 역전사효소억제제 : 테노포비르 디소프록실	↓아타자나비어 ↑테노포비르	테노포비르는 아타자나비어의 AUC와 Cmin을 감소시킬 수 있다. 테노포비르 DF와 병용 투여시, 이 약 300mg을 리토나비르 100mg과

<p>푸마르산염</p>		<p>테노포비르 300mg 을 투여하는 것이 권장된다 (모두 음식과 함께 1 일 1 회).</p> <p>이 약을 리토나비르 없이 테노포비르와 함께 투여해서는 안된다.</p> <p>이 약은 테노포비르의 농도를 증가시킨다. 이 상호작용의 작용기전은 알려져 있지 않다. 고농도의 테노포비르는 신장장애를 포함한 테노포비르 관련 이상반응을 유발시킬 수 있다. 이 약과 테노포비르를 투여받는 환자는 반드시 테노포비르 관련 이상반응에 대해 면밀한 관찰을 해야한다.</p>
<p>비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 (NNRTIs): 에파비렌즈</p>	<p>↓아타자나비어</p>	<p>에파비렌즈는 아타자나비어의 노출을 감소시킨다.</p> <p>치료경험이 없는 환자:</p> <p>이 약을 에파비렌즈와 병용할 경우, 이 약 400mg (200mg 캡슐 두개)와 리토나비르 100mg 을 1 일 1 회 식사와 함께 한꺼번에 복용해야 하며, 에파비렌즈 600mg 은 공복시 주로 잠자리에 들기 전에 1 일 1 회 복용해야 한다.</p> <p>치료경험이 있는 환자:</p> <p>치료경험이 있는 환자에게 이 약과 에파비렌즈는 아타자나비어의 노출을 감소시키기 때문에 병용하지 않는다.</p>
<p>에트라비린</p>	<p>↓아타자나비어</p>	<p>이 약을 에트라비린과 병용하는 것은 아타자나비어의 치료효과 감소와 내성 발현을 일으킬 수 있기 때문에 권장되지 않는다.</p>
<p>프로테아제 저해제: 보세프레비르</p>	<p>↓아타자나비어 ↓리토나비르</p>	<p>이 약 300mg 과 리토나비르 100mg 1 일 1 회를 보세프레비어 800mg 1 일 3 회 병용시 아타자나비어 노출을 감소시킨 반면 보세프레비어 노출은 심각하게 변화되지 않았다.</p>
<p>프로테아제 저해제:</p>	<p>↑사퀴나비르</p>	<p>안전성 및 유효성과 관련하여 리토나비르와의</p>

사쿠나비르 (연질젤라틴캡슐)		병용과 상관없이 사쿠나비르와 이 약의 병용 투여시의 적절한 권장 용량은 아직 확립되지 않았다. 임상시험에서, 사쿠나비르 1200mg 과 이 약 400mg 및 테노포비르 300mg (모두 하루 한번 투여)에 nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor 를 추가했을 때 적절한 효과를 나타내지 않았다.
프로테아제 저해제: 리토나비르	↑아타자나비어	이 약을 리토나비르와 병용투여할 경우, 이 약 300mg 을 100mg 의 리토나비르와 1 일 1 회 음식과 함께 투여하는 것이 권장된다. 리토나비르와 관련한 약물 상호작용에 대한 정보는 리토나비르에 대한 전체 처방정보를 참고한다.
프로테아제 저해제: 기타	↑기타 프로테아제 저해제	이 약/리토나비르: 이 약과 리토나비르 및 다른 단백질해역제제의 병용투여는 기타 단백질해역제제의 노출정도를 증가시킬 것으로 예측된다. 이러한 병용은 권장되지 않는다.
다른 제제		
제산제 및 완충 약제(buffered medications)	↓아타자나비어	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 시간에 투여해야 한다.
항부정맥제 : 아미오다론, 리도카인(전신), 디소피라마이드, 플레카이니드 멕실레틴, 프로파페논	↑항부정맥제	이 약과 병용투여는 중증 및 치명적인 이상반응을 일으킬 가능성이 있으며 연구되지는 않았다. 이 약과 병용하여 투여할 경우, 주의를 기울이고, 이들 약물의 농도를 관찰하는 것이 바람직하다.
항암제: (예, 다사티닙, 닐로티닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴)	↑항암제	리토나비르와 함께 이 약과 병용투여 하는 경우, 다사티닙 혹은 닐로티닙의 용량 감소나 투여 간격 조절을 고려해야 할 수 있다. 용량 지침에 대해서는 다사티닙과 닐로티닙의 전체 처방 정보를 참고한다. 빈크리스틴과 빈블라시틴에 대해서는 혈액학적 또는 소화기계 부작용을 관찰한다.
항응고제 : 와파린	↑와파린	이 약과 병용으로 중증 및 치명적인 출혈을

		<p>발생할 가능성이 있으며, 연구되지는 않았다. INR 을 관찰하는 것이 바람직하다.</p>
<p>아픽사반, 리바록사반</p> <p>다비가트란 에텍실레이트</p>	<p>↑ 아픽사반</p> <p>↑ 리바록사반</p> <p>↑ 다비가트란</p>	<p>리토나비르와 함께 이 약과 아픽사반 혹은 리바록사반을 병용하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>특정 적응증의 신 장애 집단에서 리토나비르와 함께 이 약과 다비가트란 에텍실레이트를 병용하는 것은 권장되지 않는다. P-gp 저해제와 병용하였을 경우 다비가트란 에텍실레이트의 용량 지침에 대해서는 다비가트란의 처방 정보를 참고한다.</p>
<p>항우울제 : 삼환계 항우울제(TCAs) (예: 아미트립틸린, 데시프라민, 이미프라민, 노르트립틸린)</p>	<p>↑ TCAs</p>	<p>이 약과 병용투여는 중증 및 치명적인 이상반응을 발생할 가능성이 있으며 연구되지는 않았다. 이 약과 병용할 경우 이들 약물의 농도를 관찰하는 것이 바람직하다.</p>
<p>트라조돈</p>	<p>↑ 트라조돈</p>	<p>리토나비르와의 병용 여부와 상관없이 이 약과 트라조돈의 병용투여는 트라조돈의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 트라조돈과 리토나비르의 병용 투여 후에 구역, 현기증, 저혈압, 및 실신 등의 이상반응이 관찰된 바 있다. 이 약과 같은 CYP3A4 억제제와 트라조돈을 병용투여시, 주의를 기울여 관찰을 하고 저용량의 트라조돈을 투여하는 것을 고려해야 한다.</p>
<p>항경련약물:</p> <p>카바마제핀</p>	<p>↓ 아타자나비어</p> <p>↑ 카바마제핀</p>	<p>리토나비르 없이 이 약과 카바마제핀을 병용시 아타자나비어의 혈장 농도가 감소될 수 있다. 리토나비르없이 이 약과 카바마제핀 병용은 권장되지 않는다. 리토나비르는 카바마제핀의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 만약 이약/리토나비르 치료를 시작하는 환자가 카바마제핀의 안정 용량으로 적정되었다면, 카바마제핀의 용량 감소가 필요할 수 있다.</p>
<p>페니토인, 페노바비탈</p>	<p>↓ 아타자나비어</p>	<p>리토나비르 없이 이 약과 페니토인 혹은 페노바비탈 병용시 아타자나비어의 혈장 농도가 감소될 수 있다. 리토나비르 없이 이 약과 페니토인 혹은 페노바비탈의 병용은 권장되지 않는다. 리토나비르는 페니토인과 페노바비탈의</p>

		혈장 레벨을 감소시킬 수 있다. 리토나비르와 이 약을 페니토인 혹은 페노바비탈 중 하나와 병용시 페니토인 혹은 페노바비탈의 용량 조절이 필요할 수 있다.
라모트리진	↓ 라모트리진	리토나비르와 이 약을 라모트리진과 병용시 라모트리진의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 이 약 및 리토나비르와 병용시 라모트리진의 용량 조절이 필요할 수 있다. 리토나비르 없이 이 약과 라모트리진의 병용은 라모트리진의 혈장 농도를 감소시킬 것으로 기대되지 않는다. 리토나비르 없이 이 약과 라모트리진의 병용시 라모트리진의 용량 조절은 필요하지 않다.
항우울제: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) (예, 파록세틴)	SSRIs: 영향이 알려져 있지 않음	리토나비르와 이 약을 SSRIs, TCAs 또는 트라조돈과 병용하는 경우, 항우울제의 적절한 효과를 얻기 위해 초회 혹은 유지 용량을 가능한 최소 용량으로부터 사용하여 주의 깊게 적정하고, 항우울제의 반응을 관찰하는 것이 권장된다.
CYP3A 로 대사되지 않는 항경련약물 (예, 옥스카르바제핀)	↓ 아타자나비어	이 약과 병용하는 경우 노출 감소가 예상되므로 대체 항경련약물 또는 항레트로바이러스 치료를 고려한다. 병용이 필요한 경우, 바이러스학적 반응이 소실되지를 주의 깊게 관찰한다.
CYP3A 로 대사되는 항경련약물 (예, 클로나제팜)	↑ 클로나제팜	리토나비르와 함께 이 약과 병용하는 경우 항경련약물 임상 관찰이 권장된다.
항균제 : 케토코나졸, 이트라코나졸	이 약/리토나비르: ↑ 케토코나졸, ↑ 이트라코나졸	리토나비르는 투여하지 않고 이 약과 케토코나졸과의 병용투여에 대한 연구만 수행한 바가 있다 (아타자나비어 AUC 와 Cmax 의 무시할 만한 수준의 상승). 리토나비르의 케토코나졸에 대한 영향 때문에, 고용량의 케토코나졸과 이트라코나졸 (200mg/일 이상)이 이 약/리토나비르와 함께 주의를 기울여 사용되어야 한다.
항균제 : 보리코나졸	영향이 알려져 있지 않음	리토나비르의 투여 유무와 상관없이 이 약과 보리코나졸의 병용투여에 대한 연구가 수행되지 않았다. 보리코나졸과 리토나비르 100mg 를 매 12 시간마다 투여시 보리코나졸의 정상-상태

		<p>AUC 를 평균 39% 감소시켰다. 보리코나졸을 투여하였을 때 환자에 대한 이득/위험에 대한 평가를 하지 않은 경우에는 이 약/리토나비르를 투여받는 환자에게 보리코나졸 투여를 해서는 안된다. 이 약과 보리코나졸 병용투여 (리토나비르 없이)는 아타자나비어 농도를 증가시킬 수 있다; 하지만, 가능한 입증 자료는 없다.</p>
<p>항통풍약 : 콜히친</p>	<p>↑ 콜히친</p>	<p>이 약은 신장애 또는 간장애가 있는 환자에게 콜히친과 함께 투여하지 말아야 한다.</p> <p>이 약과 병용투여시 콜히친의 추천 용량:</p> <p>급성 통풍의 치료: 1 회 0.6mg(1 정), 1 시간 후 0.3mg(1/2 정). 3 일 이전에 반복투여하지 말 것.</p> <p>급성 통풍의 예방: 본 처방이 0.6mg 1 일 2 회 투여였다면, 이 용량을 0.3mg 1 일 1 회로 조정할 것.</p> <p>본 처방이 0.6mg 1 일 1 회 투여였다면, 이 용량을 0.3mg 2 일 1 회로 조정할 것.</p> <p>가족성 지중해열 (FMF-familial Mediterranean fever)의 치료: 1 일 최고 용량 0.6mg (0.3mg 1 일 2 회 투여 가능)</p>
<p>항마이코박테리아제: 리파부틴</p>	<p>↑ 리파부틴</p>	<p>75% 정도까지 리파부틴의 용량을 감소시키는 것이 바람직하다 (예; 격일로 150mg 또는 매주 3 회). 호중구감소증과 같은 리파부틴관련 부작용 모니터링을 강화해야 함.</p>
<p>벤조디아제핀: 비경구 투여 미다졸람^a</p>	<p>↑ 미다졸람</p>	<p>이 약과 주사용 미다졸람의 병용 투여는 미다졸람의 혈장중 농도를 증가시킬수 있다.</p> <p>병용시 면밀한 임상 관찰을 해야하며 호흡 저하 그리고/또는 진정작용 연장의 경우에 적절한 의학적 치료를 해야한다.</p> <p>특히, 미다졸람의 일회 이상 투여할 경우</p>

		미다졸람의 용량 감량을 고려해야 한다. 경구용 미다졸람과 이 약을 병용하는 것은 금기이다.
베타차단제: (예, 메토프로롤, 카베디롤, 티모롤)	↔아타자나비어 ↑ 베타차단제	CYP2D6 로 대사되는 베타차단제를 리토나비르와 함께 이 약과 병용투여 하는 경우 임상 관찰을 하는 것이 권장된다.
칼슘 채널 차단제 : 딜티아젬	↑ 딜티아젬 및 데스아세틸-딜티아젬	주의 - 50% 정도 딜티아젬의 용량감소를 고려해야 한다. 심전도관찰이 바람직하다. 이 약/리토나비르와 딜티아젬을 병용투여한 연구는 수행되지 않았다.
예, 펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 및 베라파밀	↑ 칼슘 채널 차단제	주의 - 칼슘채널 차단제의 용량 적정화를 고려해야 한다. 심전도 관찰이 바람직하다.
엔도셀린 수용체 길항제 : 보센탄	↓ 아타자나비어 ↑ 보센탄	리토나비르 없이 이 약이 보센탄과 함께 투여된다면 이 약의 혈장농도가 감소될 수 있다. 리토나비르 없이 이 약과 보센탄의 병용투여는 권장되지 않는다. 이 약/리토나비르 투여 환자에게 보센탄의 병용투여: 적어도 10 일 이상 이 약/리토나비르를 투여받은 환자에게 대해, 보센탄 62.5mg 1 일 1 회 투여로 시작하거나 개인별 내약성에 따라 격일로 투여한다. 보센탄 투여 환자에게 이 약/리토나비르의 병용투여: 이 약/리토나비르 투여 시작 전에 적어도 36 시간 보센탄 투여를 중단한다. 이 약/리토나비르 투여 시작 후 적어도 10 일 후에 보센탄 62.5mg 1 일 1 회 투여로 시작하거나 개인별 내약성에 따라 격일로 투여한다.
HMG-CoA 환원효소 억제제 : 아토르바스타틴, 로수바스타틴	↑ 아토르바스타틴 ↑ 로수바스타틴	최소한의 아토르바스타틴 또는 로수바스타틴 용량을 사용하며 주의깊게 관찰하거나 이 약과 병용할 때 프라바스타틴이나 플루바스타틴과 같은 다른 HMG-CoA reductase inhibitor 를 사용할 것을 고려한다. 이 약을 포함한 단백질분해효소 저해제를 아토르바스타틴과 병용할 때 횡문근 용해증을 비롯한 근육질환의 위험성이 증가할 수 있으므로, 주의해서 사용해야 한다.

<p>HMG-CoA 환원효소 억제제: 플루바스타틴, 프라바스타틴</p>	<p>↑ HMG-CoA 환원효소 억제제</p>	<p>병용투여 금기인 HMG-CoA 환원효소 억제제는 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조. 이 약과 금기가 아닌 HMG-CoA 환원효소 억제제는, 리토나비르와 이약과 병용시 최소한의 권장용량에서 시작하고 안전성을 주의깊게 관찰하면서 적정한다.</p>
<p>H₂-수용체 길항제</p>	<p>↓ 아타자나비어</p>	<p>이 약 400mg 을 하루 한번 투여를 파모티딘 40mg 하루 두 번 투여와 동시에 할 경우 혈장중 아타자나비어 농도가 상당히 감소하여, 치료 효과의 상실과 내성의 발생이 초래될 수 있다.</p> <p>치료 경험이 없는 환자: 이 약 300mg 과 리토나비르 100mg 을 H₂ 수용체 길항제 투여와 동시에, 그리고/또는 H₂ 수용체 길항제 투여 후 적어도 10 시간 이후에 투여해야 한다.</p> <p>치료경험이 없는 환자에게 이 약 300mg 과 리토나비르 100mg 과 함께 H₂ 수용체 길항제 용량은 파모티딘 20mg 1 일 1 회에 상응하는 용량에서 파모티딘 40mg 1 일 2 회 해당량까지 투여할 수 있다.</p> <p>또는</p> <p>리토나비르에 대한 내약성이 좋지 않은 환자에 대해서는, 이 약 400mg 을 1 일 1 회 음식과 함께 H₂ 수용체 길항제 복용 최소 2 시간 이전 및 적어도 10 시간 이후에 투여해야 한다. 이러한 환자들에 있어서, H₂ 수용체 길항제의 일회 용량은 파모티딘 20mg 에 상응하는 용량을 넘어서서는 안되며, 일일 총용량은 파모티딘 40mg 에 상응하는 용량을 넘어서서는 안된다.</p> <p>치료 경험이 있는 환자: H₂ 수용체 길항제를 이 약과 리토나비르 복용 환자에게 투여할때는, H₂ 수용체 길항제 용량은 파모티딘 20mg 을 하루에 두 번 투여하는 해당량을 초과해서는 안되며, 이 약과 리토나비르 용량은 H₂ 수용체 길항제 투여와 동시에, 그리고/또는 투여후</p>

		<p>10 시간 이후에 투여해야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • H₂ 수용체 길항제와 동시 투여한다면, 이 약 300mg 과 리토나비르 100mg 을 하루에 한 번 투여 (항상 식사와 함께 하루에 한번 투여) • 테노포비르 DF 및 H₂ 수용체 길항제 모두와 동시한다면, 이 약 400mg 과 리토나비르 100mg 을 하루에 한 번 투여 (항상 식사와 함께 하루에 한번 투여)
호르몬 피임제 : 에티닐 에스트라디올 및 노르게스티메이트 또는 노르에신드론	<p>↓ 에티닐 에스트라디올</p> <p>↑ 노르게스티메이트^b</p>	<p>만일 이 약 또는 이 약/리토나비르를 경구용 피임제와 병용할 경우 주의를 기울인다. 경구용 피임제와 이 약 및 리토나비르를 투여할 경우, 경구용 피임제는 최소한 ethinyl estradiol 35mcg 을 포함하는 것이 권장된다. 만일 이 약을 리토나비르 없이 투여할 경우, 경구용 피임제는 ethinyl estradiol 30mcg 이하만을 함유해야 한다.</p>
	<p>↑ 에티닐 에스트라디올</p> <p>↑ 노르에신드론^c</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> <p>이 약 또는 이 약/리토나비르를 다른 호르몬성 피임제 (예, 피임제 패치, 피임 vaginal ring, 또는 주사용 피임제) 또는 norethindrone 이나 norgestimate 이외의 progestagen 을 함유하는 경구 피임제 또는 ethinyl estradiol 25mcg 이하를 함유한 제제와 병용한 연구는 없었다. 그러므로, 대체 피임 방법을 사용할 것을 권장한다.</p>
면역억제제 : 사이클로스포린, 시롤리무스, 타크롤리무스	↑ 면역억제제	이 약과 함께 병용할 때 면역억제제에 대한 치료농도 관찰이 권장된다.
흡입용 베타 항진제 : 살메테롤	↑ 살메테롤	<p>이 약과 살메테롤의 병용투여는 권장되지 않는다.</p> <p>살메테롤과 이 약의 병용투여는 QT 연장,</p>

		심계항진, 그리고 동성빈맥과 같은 살메테롤과 관련된 심혈관계 부작용의 위험을 증가시킬 수 있다.
흡입/비강 스테로이드 : 플루티카손	이 약 ↑ 플루티카손 이 약 / 리토나비르 ↑ 플루티카손	이 약을 (리토나비르 없이) 프로피온산 플루티카손과 병용투여시 프로피온산 플루티카손의 혈장중 농도가 증가될 수 있으므로 주의를 기울여 사용해야 한다. 병용을 고려시, 특히 장기간 사용을 고려할 때, 프로피온산 플루티카손의 대체제를 고려하는 것이 권장된다. 이 약/리토나비르와 프로피온산 플루티카손의 병용투여는 프로피온산 플루티카손의 혈장중 농도를 증가시켜, 유의하게 감소된 혈장 코르티졸 농도를 나타낼 수 있다. 쿠싱양 증후군과 부신 억제를 포함한 전신 코르티코스테로이드 영향이 리토나비르와 흡입 또는 비강내 투여하는 프로피온산 플루티카손 병용 환자에게서 시판후에 보고되었다. 전신 코르티코스테로이드 부작용 위험을 잠재적인 이득이 상회하지 않는 한 이 약/리토나비르와 프로피온산 플루티카손의 병용투여는 권장되지 않는다.
코르티코스테로이드 (전신): 덱사메타손 및 다른 코르티코스테로이드	↓ 아타자나비어 ↑ 코르티코스테로이드	덱사메타손이나 CYP3A4 를 유도하는 다른 코르티코스테로이드는 이 약의 치료 효과를 감소시켜 아타자나비어에 대한 내성을 발현시킬 수 있다. 대체 코르티코스테로이드가 고려되어야 한다. CYP3A4 로 대사되는 코르티코스테로이드와 리토나비르와 함께 이 약 병용투여를 장기간 하는 경우, 쿠싱 신드롬과 부신 억제를 포함하는 전신 코르티코스테로이드 효과가 발생하는 위험이 증가할 수 있다. 치료의 잠재적 이득과 전신 코르티코스테로이드 효과의 위험을 고려해야 한다.

<p>마크로라이드 항생제 : 클래리스로마이신</p>	<p>↑ 클래리스로마이신 ↓ 14-OH 클래리스로마이신 ↑ 아타자나비어</p>	<p>클래리스로마이신의 농도 증가는 QTc 연장의 원인이 되므로, 이 약과 병용할 때는 클래리스로마이신의 용량을 50% 정도 감소시키는 것을 고려해야 한다. 또한, 활성 대사물질인 14-히드록시 클래리스로마이신의 농도가 유의하게 감소되므로, Mycobacterium avium 에 의한 감염 이외의 적응증에 대해서는 대체요법을 고려해야 한다. 이 약/리토나비르와 클래리스로마이신의 병용투여에 대한 연구는 수행되지 않았다.</p>
<p>오피오이드 : 부프레노르핀</p>	<p>↑ 부프레노르핀 ↑ 노르부프레노르핀</p>	<p>부프레노르핀과 이 약 (리토나비르와 함께 또는 없이)을 병용투여할 경우 부프레노르핀과 노르부프레노르핀의 혈장 중 농도를 증가시킨다. 이 약/리토나비르와 부프레노르핀과의 병용투여 시에는 반드시 진정작용과 인지작용에 대한 임상모니터링을 해야만 한다. 부프레노르핀 용량 감소가 고려될 수 있다. 이 약/리토나비르와 부프레노르핀과의 병용투여는 이 약의 혈장 중 농도를 감소시킬 것으로 예측되지는 않는다. 리토나비르 없이 이 약과 부프레노르핀의 병용투여는 이 약의 혈장 중 농도를 감소시킬 수 있다. 리토나비르없이 이 약과 부프레노르핀과 병용투여는 고려되지 않아야 한다.</p>
<p>마약성 진통제: 오피오이드 의존성 치료: 날록손, 메타돈 펜타닐 트라마돌</p>	<p>날록손: 영향이 알려져 있지 않음 메타돈: 영향이 알려져 있지 않음 ↑ 펜타닐 ↑ 트라마돌</p>	<p>이 약을 투여하는 환자에서 날록손 또는 메타돈의 시작: 날록손 또는 메타돈의 적절한 효과를 얻기 위해 초회 혹은 유지 용량을 가능한 최소 용량으로부터 사용하여 주의 깊게 적정한다. 날록손 또는 메타돈을 투여하는 환자에서 이 약의 시작: 날록손 또는 메타돈의 용량 조절이 필요할 수 있다. 임상 증후 및 증상을 관찰한다. 이 약을 펜타닐과 병용투여 하는 경우, 펜타닐의 치료 효과 및 이상반응(치명적인 호흡 억제의 가능성을 포함한다)을 주의 깊게 관찰하는 것이</p>

		<p>권장된다.</p> <p>리토나비르와 함께 이 약을 트라마돌과 병용투여하는 경우, 트라마돌의 용량 감소가 필요할 수 있다.</p>
<p>신경 이완제:</p> <p>(예, 페르페나진, 리스페리돈, 치오리다진</p>	<p>↑ 신경 이완제</p>	<p>리토나비르와 함께 이 약과 병용하는 경우, CYP3A 또는 CYP2D6 로 대사되는 신경이완의 용량 감소가 필요할 수 있다.</p>
<p>PDE5 억제제: 기능장애 약제(dysfunction agents) : 실데나필, 타달라필, 바데나필</p>	<p>↑ 실데나필</p> <p>↑ 타달라필</p> <p>↑ 바데나필</p>	<p>이 약과의 병용투여에 대하여 연구된 적은 없지만, 저혈압, 실신, 시각장애, 지속발기증을 비롯한 PDE5 억제제-관련 이상반응의 증가를 초래할 수 있다.</p> <p>폐동맥고혈압(PAH)에 PDE5 억제제를 사용: 폐고혈압(PAH)의 치료에 실데나필을 이 약과 함께 사용할 수 없다. (2. 투여금기 항목 참조)</p> <p>이 약과 타달라필의 사용은 아래와 같은 용량 조절이 권장된다.:</p> <p>이 약(리토나비르와 병용, 또는 단독투여)을 사용하고 있는 환자들에게 타달라필의 병용:</p> <p>· 적어도 1 주일 이상 이 약(리토나비르와 병용, 또는 단독투여)을 사용하고 있는 환자들은 타달라필 20mg 1 일 1 회 용량에서 시작하고, 개인별 내약성에 따라 40mg 1 일 1 회 용량으로 증량한다.</p> <p>타달라필을 사용하고 있는 환자들에게 이 약(리토나비르와 병용, 또는 단독투여)의 병용:</p> <p>· 이 약(리토나비르와 병용, 또는 단독투여)의 투여를 시작할 때에는 타달라필 투여를 피한다. 이 약(리토나비르와 병용, 또는 단독투여)의 투여 시작 전, 약 24 시간 동안은 타달라필 투여를 중단한다. 적어도 이 약(리토나비르와 병용, 또는</p>

		<p>단독투여) 투여 시작 후 1주일 이후에 타달라필 20mg 을 1 일 1 회 투여한다. 개인적 내약성에 따라 40mg 1 일 1 회까지 증량한다.</p> <p>발기부전증에 PDE5 억제제를 사용: 48 시간 마다 감소된 용량인 25mg 으로 주의해서 실데나필(비아그라®)을 사용하고 이상반응을 관찰하도록 한다.</p> <p>72 시간 마다 감소된 용량인 10mg 으로 주의해서 타달라필(시알리스®)을 사용하고 이상반응을 관찰하도록 한다.</p> <p>이 약/리토나비르: 72 시간 마다 감소된 용량인 2.5mg 으로 주의해서 바데나필(레비트라®)을 사용하고 이상반응을 관찰하도록 한다.</p> <p>이 약: 24 시간 마다 감소된 용량인 2.5mg 으로 주의해서 바데나필(레비트라®)을 사용하고 이상반응을 관찰하도록 한다</p>
<p>프로톤 펌프 저해제(PPI) : 오메프라졸</p>	<p>↓아타자나비어</p>	<p>하루에 한번 이 약 400mg 또는 이 약 300mg/리토나비르 100mg 을 오메프라졸 40mg 하루 한번 병용 투여시 혈장 중 아타자나비어 농도가 상당히 감소되어, 치료 효과의 감소 및 내성 발현을 일으킬 수 있다.</p> <p>치료 경험이 없는 환자: 프로톤 펌프 저해제는 오메프라졸 20mg 해당량을 초과하지 않아야 하며 이 약 300mg 과 리토나비르 100mg 을 복용하기 약 12 시간 이전에 투여되어야 한다.</p> <p>치료 경험이 있는 환자: 프로톤 펌프 저해제는 이 약의 치료 경험이 있는 환자에게 사용해서는 안된다.</p>
<p>^a경구용 미다졸람 투여시에는 "2. 다음 환자에는 투여하지 말 것"을 참조 ^b1 일 1 회 이 약 300mg 과 리토나비르 100mg 와 병용투여시 ^c1 일 1 회 이 약 400mg 과 병용투여시</p>		

4) 이 약과 상호작용이 관찰되지 않았거나 상호작용이 없을 것으로 예상되는 약물

아타자나비어와 CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2A6, CYP1A2 또는 CYP2E1의 기질 사이에서는 임상적으로 유의한 상호작용이 예상되지 않는다. 리토나비르와 CYP2C8의 기질을 투여할 때 아타자나비어와 임상적으로 유의한 상호작용이 예상되지 않는다. 리토나비르와 관련한 약물 상호작용에 대한 정보는 리토나비르에 대한 전체 처방정보를 참고하라.

기지의 대사 양상을 근거로 하여, 이 약과 플루바스타틴 또는 프라바스타틴, 답손, 트리메토프림/설파메톡사졸, 아지스로마이신, 에리스로마이신 간에 예상되는 임상적으로 유의한 약물상호작용은 기대되지 않는다. 이 약은 CYP2D6의 기질 (예; 노르트립틸린, 데시프라민, 메토프롤롤)과 상호작용하지 않는다. 또한, 이 약과 메타돈, 플루코나졸, 아세트아미노펜 또는 아테놀롤과 병용했을 때 관찰된 임상적으로 유의한 약물상호작용은 없었다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부

Pregnancy Category B

위험 요약

이 약은 임신 및 출산 후 기간의 제한된 여성에게서 평가되었다. 사용가능한 사람 및 동물 데이터에 따르면 이 약이 이전과 비교하여 전반적으로 주요한 선천성 결손의 위험을 증가시키지 않았다. 그러나, 사람에서의 연구가 해로울 가능성을 배제할 수 없으므로, 이 약은 분명히 필요한 경우에만 임신 중에 사용해야 한다.

뉴클레오시드 유사체와 병용하여 이 약을 임신부에서 사용할 경우 때때로 치명적인 젖산혈증 증후군(Lactic acidosis syndrome) 및 증상이 있는 과젖산혈증(symptomatic Hyperlactaemia)의 사례가 있었다. 뉴클레오시드 유사체는 젖산혈증 증후군의 위험증가와 관련되어 있다.

고빌리루빈혈증은 임신부를 포함한 이 약을 투여받은 환자에서 빈번하게 발생하였다. 자궁내에서 이 약에 노출된 신생아를 포함한 모든 영아는 출생 후 첫 며칠 동안 심각한 고빌리루빈혈증의 발생을 관찰해야 한다.

임상적 고려

임신중 및 출산 후 기간의 용량:

이 약은 리토나비르 없이 투여되서는 안된다.

이 약은 오직 아타자나비어에 감수성이 있는 HIV-1에 감염된 임신부에게 투여되어야 한다.

임신부의 경우, 다음을 제외하고는 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

치료경험이 있는 임신부는 제2 혹은 제3 삼개월기 동안, H2 수용체 길항제 혹은 테노포비르 DF중 하나와 이 약을 병용시 하루 한 번 이 약 400mg과 리토나비르 100mg이 권장된다. 치료경험이 있는 임신부에게 H2 수용체 길항제와 테노포비르 DF 모두와 이 약의 사용을 권장하기에는 자료가 충분하지 않다.

출산 후 피험자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 환자는 출산 후 첫 두 달 동안 아타자나비어 노출이 증가할 수 있으므로 이상반응을 면밀히 관찰해야 한다.

임상자료

임상시험: AI424-182 임상시험에서 이 약/리토나비르 (300/100mg 혹은 400/100mg)과 지도부딘/라미부딘 병용으로 41명의 HIV에 감염된 임신부에게 제2 혹은 제3 삼개월기 동안 투여하였다. 시험을 완료한 39명의 임신부 중, 38명의 임신부는 출산시에 HIV RNA <50 copies/mL에 도달하였다. 이 약/리토나비르 300/100mg의 20명 중 6명(30%) 및 이 약/리토나비르 400/100mg의 21명 중 13명(62%)는 고빌리루빈혈증(총 빌리루빈이 정상상한치보다 2.6배이거나 더 큰)을 경험하였다. AI424-182 임상시험에서 젖산혈증이 관찰된 예는 없었다.

태아의 제대혈 중의 아타자나비어 약물 농도는 모체 농도의 약 12-19%였다. HIV에 감염된 40명의 임신부에서 태어난 40명의 영아에서 출생시 그리고/혹은 출산 후 첫 6개월 동안 시험결과 HIV-1 DNA에 대해 음성이었다. 모든 40명의 영아는 지도부딘을 포함한 항레트로바이러스 예방 치료를 받았다. 이 시험의 신생아 사이에서 심각한 고빌리루빈혈증(총 빌리루빈 레벨이 20mg/dL이상의) 혹은 급성 또는 만성 빌리루빈 뇌질환이 관찰된 증거는 없었다. 그러나, 10/36(28%) 영아는 (임신 38주 혹은 그 이상이 6명, 38주 미만인 4명) 출생 후 하루 안에 빌리루빈 레벨 4mg/dL 혹은 그 이상이었다.

인종의 다양성이 부족한 것이 이 시험의 한계였다. 시험군에서, 33/40(83%) 영아는 백인이나 아시아인보다 신생아 고빌리루빈혈증 발생이 더 낮은 흑인/아프리카 미국인이었다. 게다가 Rh 부적합인 여자는, 이전에 용혈성 질환이 있었던 영아 그리고/혹은 병리학적 황달(광선요법이 필요한)이 있었던 신생아를 가졌던 여자가 그랬던 것처럼 제외되었다.

추가적으로 출산 첫 날에 수집된 포도당 샘플이 있는 38명의 영아 중 3명은 어머니의 포도당 불내성, 어려운 출산, 혹은 패혈증이 원인이 될 수 없는 <40 mg/dL의 값을 가진 혈청 포도당 샘플을 적절하게 수집하였다.

항레트로바이러스 임신등록 자료: 2010년 1월 기준으로 항레트로바이러스 임신 등록(Antiretroviral Pregnancy Registry, APR)은 아타자나비어를 포함하는 요법에 노출된 635명의 전향적 보고서(prospective reports)를 받았다. (제1 삼개월기에 노출된 425명과 제2 삼개월기에 노출된 160명, 제3 삼개월기에 노출된 50명) 선천성 결손이 393명의 살아있는 출생 중 9명(2.3%)에서(제1기 삼개월기에 노출), 그리고 212명의 살아있는 출생 중 5명(2.4%)에서 있었다.(제2/3기 삼개월기에 노출) 미국 대조인구(reference population)중의 임신부에서 선천성 결손의 비율은 2.7%이다. APR에서 관찰된 아타자나비어와 전반적인 선천성 결손사이에는 관련이 없었다.

동물 자료

동물 생식 연구에서, 사람 임상 용량(리토나비르 100mg/day와 아타자나비어 300mg/day)으로 효과를 증가시킨)에서 관찰된 것 보다 전신 약물 노출 레벨 (AUC) 0.7배(토끼에서)에서 1.2배(랫트에서)의 동물에서 태어난 자손에서 최기형성의 증거는 없었다. 랫트에서 출생전후 발생 시험시 임상용량에서 사람 노출의 1.3배의 모체 약물 노출(AUC)을 가진 동물 자손에서 아타자나비어는 체중 감소 혹은 체중 증가 역제의 원인이 되었다. 그러나 이 노출 수준에서 모체 독성 또한 발생하였다.

2) 수유부

HIV 감염 산모는 출산 후 HIV 전염의 위험을 피하기 위해 유아에게 모유를 수유하지 않는 것이 바람직하다. 아타자나비어는 인체 유즙에서 검출되었다. 아타자나비어의 유즙 분비에 대한 영향과 관련한 자료는 부재하다. 수유 랫트에서의 연구결과, 이 약이 유즙으로 분비되는 것으로 나타났다. 수유

중인 유아에서 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 3개월 이하의 소아 환자에게 이 약은 투여하지 말아야 한다.

4) 고령자

이 약에 대한 임상연구에서 65세 이상의 환자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지를 확인하기에는 충분치 않았다. Cmax와 AUC에 대한 단회투여 평균 약동학 수치를 비교하여, 연령에 따라 용량을 조절하는 것은 바람직하지 않다. 일반적으로 간장이나 신장, 심장 기능의 저하와 합병 질환이나 다른 약물요법의 빈도가 큰 노인 환자에서 이 약을 투여하고 점검하는데 주의해야 한다.

7. 신장애 환자에 대한 투여

건강한 피험자에서, 미변화체 아타자나비어의 신배설은 투여 용량의 약 7%이었다. 이 약을 혈액 투석을 받고 있는 환자를 포함한 중증의 신장애가 있는 성인 환자에게 투여 시험을 하여 1일 1회 400mg을 반복 투여하였다. 정상 신기능을 가진 환자들의 나이, 체중 및 성별을 매치하여 비교하였을 때, 혈액 투석을 하지 않는 중증 신장애 환자에서 (n=10) 아타자나비어의 평균 Cmax는 9% 낮았으며, AUC는 19% 높았고 Cmin은 96% 높았다. 아타자나비어는 혈액투석 동안에도 다소 제거되지 않았다. 4시간 투석 세션에서 투여 용량의 2.1%가 제거되었다. 아타자나비어를 혈액투석 이전 또는 이후에 투여할 때 (n=10), 정상 신기능 환자에 비교하여 Cmax, AUC 및 Cmin이 약 25 내지 43% 낮아졌다. 이러한 감소의 기전은 알려지지 않았다. 이 약은 혈액투석으로 관리하는 말기 신장 질환을 가진 HIV 치료 경험이 있는 환자에게 투여해서는 안된다.

8. 간장애 환자에 대한 투여

아타자나비어는 주로 간에 의해 대사되고 배설된다. 이 약(아타자나비어황산염) 400mg 용량을 중등증 내지 중증의 간장애 성인 환자에서 (Child-Pugh B 14명 환자 및 Child-Pugh C 2명 환자) 단회 투여하는 연구를 수행하였다. 간장애 환자에서의 평균 AUC(0-∞)는 건강한 자원자에 비하여 42% 더 컸다. 간장애 환자에서의 아타자나비어의 평균 반감기는 12.1시간으로 건강한 자원자의 6.4시간에 비교되었다. 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 아타자나비어의 농도가 증가되는 것이 예상되었다. 간장애 환자에서 리토나비르와 병용시의 이 약의 약동학은 아직 연구되지 않았다. 이 약은 중증 간장애 환자에게 투여하지 말아야 한다. 이 약/리토나비르는 간장애 환자에게 사용이 권장되지 않는다.

9. 과량투여시의 처치

1) 이 약을 사람에게 과량 투여한 경험은 제한적이다. 건강한 자원자에게 1200mg까지 단회 투여한 결과, 증상을 보이는 예상치 않은 영향은 없었다. HIV-감염 환자에서 이 약 29.2그램을 한 번에 스스로 과량 투여한 것 (권장용량 400mg의 73배)은 무증상의 2속 차단 및 PR간격 연장과 관련이 있었으나, 이

증상은 저절로 소실되었다. 약물에 많이 노출되는 결과를 초래하는 고용량에서, 간접(비포합) 고빌리루빈혈증 (관련된 간기능 검사상 변화없음)으로 인한 황달이나 PR 간격 연장이 관찰될 수 있다.

2) 이 약 과량투여시 처치는 활력징후 및 심전도 검사, 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 약 과량투여시 특별한 해독제는 없다. 이 약은 간에서 광범위하게 대사되고 단백질결합율이 높기 때문에, 이 약물을 제거하는데 투석은 유익하지 않을 것으로 본다.

10. 기타

1) 환자에 대한 정보

혈장 HIV RNA의 지속적인 감소는 AIDS와 사망으로 진행될 위험성의 감소와 연관이 있음을 알아야 한다. 이 약은 의사의 관찰 하에 투여하여야 하며, 매일 음식과 함께 복용해야 하며, 처방된 대로 다른 병용 항레트로바이러스 약제와 함께 투여해야 한다. 이 약은 항상 다른 항레트로바이러스 약제와 병용되어야 한다. 의사의 상의하지 않고 용량을 변경하거나 치료를 중단해서는 안된다.

이 약을 복용하지 못한 경우, 가능한 한 빨리 해당량을 투여하여 정상 스케줄로 복귀해야 한다. 그러나, 복용을 건너 뛴 경우, 다음 용량에서 중복투약하면 안 된다. 이 약은 HIV 감염을 치료하는 것이 아니고, 계속해서 기회감염과 HIV와 관련된 다른 합병증이 발생할 수 있음을 알아야 한다. 이 약으로 인한 치료가 성적 접촉을 통해 다른 사람에게 HIV를 전이시킬 위험성을 감소시킬 수 있음을 설명하는 데이터는 없음을 주지하여야 한다.

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

PDE5 억제제와 아타자나비어를 병용하는 환자에서는 저혈압, 실신, 시각장애, 지속발기증을 비롯한 PDE5 억제제와 관련된 부작용의 위험성이 증가될 수 있으며, 모든 증상을 의사에게 즉시 보고해야 한다. 폐동맥고혈압 치료에 사용되는 실데나필은 이 약과 함께 투여할 수 없으며, 이 약을 발기부전 치료에 사용되는 타달라필(시알리스®), 바데나필(레비트라®), 실데나필(비아그라®)과 함께 사용할 때에는 용량조절이 필요하다는 것을 환자에게 알려야 한다. 또한 폐동맥고혈압 치료에 사용되는 타다나필과 함께 사용할 때에는 용량조절이 필요하다.

아타자나비어는 심전도를 변화(예, PR 연장)시킬 수 있음을 알아야 한다. 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.

이 약을 투여받은 환자에서 무증상의 경증의 발진이 발생하였다. 이러한 발진은 치료변경 없이 2주 안에 사라진다. 그러나 중증의 발진(예, 스티븐스-존슨 증후군, 다형홍반, 독성 피부 발진)례가 보고된 바 있다. 중증의 피부반응의 증후나 증상 및 과민반응 발생하면 이 약을 중단하고 즉시 의사와

상이하여야 한다.

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) 발암성, 변이원성, 수태능장애

랫트와 마우스에 대한 아타자나비어의 2년 발암성 시험을 수행하였다. 암컷 마우스에 고용량을 투여시, 사람의 권장 임상용량인 400mg에 비하여 7.2배 높게 전신 노출했을 때 양성 간세포성 선종 발생율이 증가하였다. 시험 중 수컷 마우스에 대해 어떤 용량에서도 종양 발생율의 증가는 관찰되지 않았다. 랫트에서, 사람의 권장 임상용량인 400mg에 비하여 5.7배 높게 전신 노출했을 때 종양 발생율에서 유의한 증가 경향이 나타나지 않았다. 암컷 마우스에서의 발암성 결과의 임상적 관련성은 밝혀지지 않았다.

아타자나비어는 대사 활성화 부재 및 존재 하에서 일차적 사람 임파구를 사용한 in vitro 염색체이상 유발 시험에서 양성이었다. 아타자나비어는 in vitro Ames 복귀돌연변이 시험, 랫트의 in vivo 소핵 및 DNA손상시험, 랫트의 십이지장에서 in vivo DNA 손상시험 (comet시험) 결과 음성이었다.

사람의 임상용량 (매일 400mg)과 동일 (수컷 랫트)하거나 두 배 (암컷 랫트)인 전신노출 약물농도 (AUC)에서, 아타자나비어는 교배나 수정, 초기 배발생에 유의성 있는 영향을 보이지 않았다.

저장방법	밀폐용기, 15~30°C에서 보관
유효기간	24개월
포장단위	60캡슐
수입판매원	한국BMS제약 서울시 강남구 테헤란로 504 해성1빌딩 12층
제조의뢰자	Bristol-Myers Squibb Company, 미국 Princeton, NJ 08543
제조사	AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 미국 4601 Highway 62 East, Mt Vernon, IN 47620

개정년월일: 2018년 12월 4일