

에보타즈 정

성분함량

1정 (1081.50mg) 중

유효성분: 아타자나비르황산염(별규)..... 341.70 밀리그램
(아타자나비르로서 300 밀리그램)

유효성분: 코비시스타트이산화규소(별규)..... 294.12 밀리그램
(코비시스타트로서 150 밀리그램)

첨가제: 스테아르산, 미결정셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 크로스카멜로오스나트륨, 오파드라이핑크(03K14499)

성상

타원형의 양면이 볼록한 분홍색의 필름 코팅정

효능효과

다른 항레트로바이러스제와 병용하여 성인의 HIV-1 감염치료

용법용량

◎ 권장 용량

이 약은 아타자나비르황산염으로서 아타자나비르 300 mg과 코비시스타트 150 mg을 함유한 고정 용량 복합제이다. 치료 경험이 없는 성인과 치료 경험이 있는 성인에서, 이 약의 권장 용량은 1일 1회 1정으로 식사와 함께 투여한다. 이 약은 다른 항레트로바이러스제와 함께 투여한다. [사용상의 주의사항-5. 상호작용 참고]

H2 수용체 길항제 또는 프로톤-펌프 저해제와 병용 투여시, 각 약의 복용시간을 따로 할 필요가 있을 수 있다. 치료경험이 있으면서 이 약을 복용하고 있는 환자에게 프로톤 펌프 저해제를 사용해서는 안된다. [사용상의 주의사항-5. 상호작용 참고]

사용제한: 치료 경험이 있는 환자에 대한 이 약의 사용 시 처음 사용된 단백분해효소억제제 저항성 질환의 수를 고려해야 한다. [사용상의 주의사항-4. 일반적 주의 12) 저항/교차저항 참조]

◎ 이 약 사용 전 실험실적 검사

코비시스타트는 신장 사구체 기능에 영향을 미치지 않으면서 크레아티닌의 세뇨관 배설을 저해하여 크레아티닌 클리어런스 추정치를 감소시키므로, 이 약 투여 시작 전에 크레아티닌 클리어런스를 평가한다 [사용상의 주의사항-4. 일반적 주의 2) 참조]. 이 약을 테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용시 베이슬라인에서 크레아티닌 클리어런스, 뇨당 및 뇨단백을 평가한다. [사용상의 주의사항-4. 일반적 주의 3) 참조].

◎ 임부

이 약은 임신 중 투여가 권장되지 않는다. 임부들은 이 약으로 치료를 시작해서는 안되며 이 약 투여 중 임신한 경우 대체 요법으로 전환해야 한다.

사용상 주의사항

1. 경고

- 1) 약물상호작용: 생명을 위협할 가능성이 있는 이상 반응, 중요한 약물 상호 작용, 또는 유효성 감소로 인하여 이 약과의 병용이 금지된 약물들에 대해서는 표 1을 참고 한다 (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참고). 약물상호작용이 확인되었거나 기타 잠재적인 중요 약물 상호작용에 대해서는 표 6을 참고한다.
- 2) 심장 전도 이상
아타자나비르를 일부 환자들에서 심전도의 PR 간격을 연장시킨다. 건강한 지원자 및 환자들에서, 방실 (AV) 전도 비정상 증상은 증상이 없었고, 일반적으로 1도 방실차단에 한정되었다. 2도 방실차단 및 기타 전도 이상의 보고도 있었다. 심전도를 포함한 아타자나비르의 임상 시험에서, 아타자나비르를 투여한 환자의 6% (n=920)와 아타자나비르를 리토나비르와 병용 투여한 환자의 5% (n=118)에서 증상이 없는 1도 방실차단이 관찰되었다. 기존에 전도계 질병이 있는 환자 (예. 명백한 1도 방실차단 또는 2도- 또는 3도 방실차단)에 대한 임상 경험이 제한적이므로, 이들 환자에 대하여 심전도 모니터링을 고려한다.
- 3) 당뇨병/고혈당
프로테아제 저해제 요법을 받는 HIV 감염 환자에 대한 시판 후 조사에서 새로 발현된 당뇨병, 기존 당뇨병의 악화, 고혈당이 보고되었다. 일부 환자들은 이러한 치료를 위해 인슐린 또는 경구 혈당강화제를 시작하거나 용량 조절을 해야 했다. 일부 증례에서, 당뇨병성 케톤산증이 발생하였다. 프로테아제 저해제 요법을 중단한 환자들에서, 고혈당이 일부 증례에서 지속되었다. 이러한 반응들은 실제 임상에서 자발적으로 보고되었으므로, 빈도 평가는 불가능하며, 프로테아제 저해제 요법과 이러한 이상 반응간 인과 관계를 확립하지 못하였다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이전에 이 약의 성분 중 하나에 임상적으로 유의한 과민 반응 (예. 스티븐-존슨 증후군, 다형홍반 또는 독성 피부 발진)을 나타낸 환자 [4. 일반적 주의 1) 참고].
- 2) 청소율에 대해 CYP3A 또는 UGT1A1에 매우 의존적이며, 상호 작용하는 약물로 혈장 농도 의 증가가 중대한 및/또는 생명을 위협하는 이상 반응을 나타낼 수 있는 약물과의 병용투여 (표 1 참고).
- 3) CYP3A를 강하게 유도하고, 이 약의 노출 감소 및 유효성 감소로 이어질 수 있는 약물과 병용 투여 (표 1 참고).

표 1: 이 약과 함께 사용하는 것이 금지된 약물

약물 계열	이 약과 함께 사용이 금지된 계열에 속하는 약물	임상적 의견
-------	----------------------------	--------

Alpha 1-Adrenoreceptor 길항제	알푸조신	알푸조신 농도를 증가시킬 수 있으며, 이로 인해 저혈압을 일으킬 수 있음
협심증 치료제(Antianginal)	라노라진	중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응을 일으킬 수 있음
항부정맥제(Antiarrhythmics)	드로네다론	드로네다론 농도를 증가시킬 수 있음
	퀴니딘	심부정맥과 같은 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응을 일으킬 수 있음
항통풍약(antigout)	콜히친	중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응의 가능성으로 인해 신장 및/또는 간 손상 환자에게 금기
항마이코박테리아제(Antimycobacterials)	리팜핀	리팜핀은 아타자나비르의 혈장 농도를 상당히 감소시켜 치료 효과 감소 및 내성 발현을 일으킬 수 있다.
항종양제(Antineoplastics)	이리노테칸	아타자나비르는 UGT1A1을 저해하며, 이리노테칸의 대사와 상호작용을 하여 이리노테칸 독성을 증가시킬 수 있다.
항정신병제(Antipsychotic)	루라시돈	중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응의 가능성
벤조디아제핀	트리아졸람, 경구 투여 미다졸람 ^a	트리아졸람 및 경구 투여 미다졸람은 CYP3A4에 의해 광범위하게 대사된다. 트리아졸람 또는 경구 투여 미다졸람을 아타자나비르와 병용 투여할 경우, 이러한 벤조디아제핀계 약물의 농도를 상당히 증가시킬 수 있다. 진정 또는 호흡 억제의 정도 또는 지속 기간 증가 등 중대한 및/또는 생명을 위협하는 사건을 나타낼 수도 있다.
칼슘 채널 차단제	베프리딜	중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응을 일으킬 수 있음
맥각 유도제	디하이드로에르고타민, 에르고타민, 메틸 에르고노빈	말초 혈관 연축과 사지 및 기타 조직 허혈의 특징을 가진 급성 맥각 독성 등의 중대한 및 생명을 위협하는 사건의 가능성
GI 운동제	시사프라이드	심 부정맥 등의 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응의 가능성
C형 간염 직접작용 항바이러스제	엘바스비르/그라조프레비르	OATP1B1/3 저해로 인한 그라조프레비르 혈장농도의 유의한 증가로 ALT 상승 위험 증가 가능성
	글레카프레비르/피브렌타스비르	글레카프레비르 및 피브렌타스비르의 혈장농도 증가로 인한 ALT 상승 위험 증가
생약 제제	St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	St. John's wort를 함유한 제품과 이 약의 병용 투여는 치료 효과 감소 및 내성 발현을 일으킬 수 있다.
항응고제: 직접작용 경구 항응고제(DOACs)	다비가트란	다비가트란의 혈장 농도 증가로 인한 출혈 위험 증가
지질 조절제:	로바스타틴, 심바스타	횡문근 용해를 포함한 근육병과 같은 중대한 반응

HMG-CoA 환원효소 억제제	틴	의 가능성
호르몬 피임제	드로스피레논/에티닐 에스트라디올	고칼륨혈증을 유발할 수 있는 드로스피레논 농도 상승 가능성
신경이완제	피모자이드, 쿠에티아 핀	심장 부정맥 등의 중대한 및/또는 생명을 위협하 는 반응의 가능성
비-뉴클레오사이드 역전사효 소 저해제	네비라핀	네비라핀은 아타자나비르 노출을 상당히 감소시 켜, 치료 효과의 감소 및 내성 발현을 일으킬 수 있다. 네비라핀 노출 증가로 인한 네비라핀과 관 련된 이상 반응의 잠재적 위험.
Phosphodiesterase-5 (PDE-5) 저해제	폐 동맥 고혈압 치료 를 위해 투여한 실데 나필 ^b , 아바나필	실데나필과 관련된 이상반응의 가능성(시력 이상, 저혈압, 지속발기증 및 실신을 포함). 아바나필의 안전하고 효과적인 용량이 확립되어 있지 않기 때문에 아바나필과 병용하지 않는다.
프로테아제 저해제	인디나비르 리토나비르 또는 리 토나비르 함유제제	아타자나비르와 인디나비르는 모두 간접적인(비결 합) 고빌리루빈혈증과 관련이 있다. 강력한 CYP3A 억제제인 리토나비르와 병용시 아 타자나비르의 혈장 농도가 증가할 수 있다.
항경련약물(anticonvulsants)	카바마제핀, 페니토 인, 페노바비탈	CYP3A를 유도하는 항경련약물(카바마제핀, 페니토 인, 페노바비탈)은 코비시스타트 및 아타자나비르 의 혈장 농도를 감소시켜 이 약의 치료 효과 소실 및 아타자나비르 내성 발현을 일으킬 수 있다.

a 비경구 투여한 미다졸람에 대해서는 5. 상호작용, 표 6을 참고한다.

b 발기 부전에 대해 투여한 실데나필에 대해서는 5. 상호작용, 표 6을 참고한다.

3. 이상 반응

- 심장 전도 비정상 [1. 경고, 2) 참고]
- 발진 [4. 일반적주의, 1) 참고]
- 혈청 크레아티닌에 대한 영향 [4. 일반적주의, 2) 참고]
- 테노포비르 디소프록실푸마르산염과 함께 사용시 신 손상의 새로운 발현 또는 악화 [4. 일반적주의, 3) 참고]
- 신장 결석 및 담석증 [4. 일반적주의, 4) 참고]
- 간독성 [4. 일반적주의, 5) 참고]
- 고빌리루빈혈증 [4. 일반적주의, 8) 참고]

1) 성인에 대한 임상 시험

임상 시험은 다양한 조건에서 실시되므로, 한 약물의 임상 시험들에서 관찰되는 이상 반응 발생율은 다른 약물의 임상 시험에서의 발생율과 직접 비교할 수 없으며, 실제 관찰되는 발생율을 반영하지 못할 수도 있다.

단일 성분으로 병용 투여한 아타자나비르 및 코비시스타트의 안전성은 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 692 명의 HIV-1에 감염된 피험자를 대상으로 한 다음의 제3상 시험인 시험 114의 144주 자료에 근거하였다.

- 아타자나비르를 코비시스타트 및 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용 투여 (N=344) 또는
- 아타자나비르를 리토나비르 및 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용 투여 (N=348).

아타자나비르를 코비시스타트와 병용 투여하는 군에서 시험 대상자의 $\geq 5\%$ 에서 보고된 가장 흔한 이상 반응 (등급 2-4)은 황달(6%), 발진(5%) 이었다.

중증도와 관계없이, 이상 반응으로 인해 시험약 투여를 중단한 시험 대상자의 비율은 아타자나비르를 코비시스타트와 병용한 군과 아타자나비르를 리토나비르와 병용한 군 모두 11%였다. 표 2는 임상 114에서 아타자나비르를 코비시스타트와 병용한 군에서 시험 대상자 2% 이상에서 발생한 이상 반응 빈도를 나타낸 것이다 (Grade 2-4).

표 2: 임상 114에서(144주 분석) 아타자나비르를 코비시스타트와 병용한 군에서 HIV-1에 감염된 치료 경험이 없는 성인의 2% 이상에서 보고된 특정 이상반응^a (Grades 2-4)

	아타자나비르를 코비시스타트 및 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용 (n=344)	아타자나비르를 리토나비르 및 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용 (n=348)
황달	6%	3%
발진 ^b	5%	4%
공막 황달	4%	2%
구역	2%	2%
설사	2%	1%
두통	2%	1%

a 이상반응의 빈도는 시험약에 의한 Grades 2-4 이상반응에 근거한다.

b 발진은 알러지성 피부염, 약물 과민반응, 전신 가려움증, 호산성 농포성 모낭염, 발진, 전신 발진, 반점성 발진, 반구진 발진, 홍역상 발진, 구진성 발진, 두드러기를 포함한다.

흔하지 않은 이상반응

아타자나비르를 코비시스타트 및 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용 투여한 시험 대상자의 2% 미만에서 발생한 중등도 이상(Grade 2 이상)의 특정 이상반응의 목록은 아래와 같다. 이러한 이상반응들은 잠재적 인과 관계에 대한 시험자 평가로 포함되었으며, 중대한 것으로 간주되거나, 아타자나비르를 코비시스타트와 병용 투여한 시험 대상자 >1명에서 보고되고, 아타자나비르를 리토나비르와 병용 투여한 군에 비해 더 높은 빈도로 보고되어 이 목록에 포함되었다.

위장관 이상반응 : 구토, 상복부 통증

전신 이상 및 투여 부위 이상 : 피로

근골격계 및 결합 조직 이상 : 횡문근융해

신경계 이상 : 두통

정신계 이상 : 우울, 비정상적 꿈, 불면증

신장 및 비뇨계 이상 : 신장병, 후천성 Fanconi 증후군, 신장결석증

실험실적 이상

임상 114에서 아타자나비르를 코비시스타트와 병용한 군에서 시험 대상자의 2% 이상에서 발생한 실험실적 이상반응(Grade 3-4)의 빈도를 표 3에 제시하였다.

표 3: 임상 114에서 아타자나비르를 코비시스타트와 병용 투여한 군에서 HIV-1에 감염된 치료 경험이 없는 성인의 2% 이상에서 보고된 실험실 비정상(144주 통합 분석)

실험실 파라미터 비정상	144주 아타자나비르를 코비시스타트 및 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용 (n=344)	144주 아타자나비르를 리토나비르 및 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용 (n=348)
총 빌리루빈(>2.5 x ULN)	73%	66%
크레아티닌 키나제 (≥10.0 x ULN)	8%	9%
요잠혈 RBC (혈뇨) (>75RBC/HPF)	6%	3%
ALT (>5.0 x ULN)	6%	3%
AST (>5.0 x ULN)	4%	3%
GGT (>5.0 x ULN)	4%	2%
혈청 아밀라제 ^a (>2.0 x ULN)	4%	2%
요당 (당뇨 ≥ 1000 mg/dL)	3%	3%
호중구 (<750/mm ³)	3%	2%
혈청 포도당 (과혈당증)(≥ 250mg/dL)	2%	2%

a 혈청 아밀라제가 정상범위 상한의 >1.5배인 시험 대상자들에 대해, 리파제 검사도 실시하였다. 아타자나비르를 코비시스타트와 병용 투여한 군(N=46) 및 아타자나비르를 리토나비르와 병용 투여한 군(N=35)에서 발생한 리파제 상승(Grade 3-4)의 빈도는 각각 7%와 3%였다.

혈청 크레아티닌 상승: 코비시스타트는 이 약의 한 성분으로, 실제 신장 사구체 기능에 영향을 미치지 않으면서 크레아티닌의 세노관 배설의 저해로 인해 평가된 크레아티닌 클리어런스를 감소시키고, 혈청 크레아티닌을 증가시키는 것으로 나타났다. 임상 114에서, 혈청 크레아티닌 상승 및 평가된 크레아티닌 클리어런스 감소는 아타자나비르를 코비시스타트와 병용한 군에서 치료 초기에 발생하였고, 그 이후 안정화되었다. 144주간 투여 후 Cockcroft-Gault 법으로 평가한 사구체 여과율(eGFR)의 평균 (± SD) 변화는 아타자나비르를 코비시스타트와 병용한 군에서 -15.1 ± 16.5 mL/min였고, 아타자나비르를 리토나비르와 병용한 군에서 -8.0 ± 16.8 mL/min였다.

혈청 지질

총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 및 중성지방의 베이스라인으로부터의 변화를 표 4에 나타내었다. 두 군 모두, 혈청 지질에 대한 평균값은 각 실험실 검사에 대한 정상 범위에 속하였다. 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

표 4: 임상 114에서(144주 분석) 아타자나비르를 코비시스타트 및 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실

푸마르산염과 병용하거나, 아타자나비르를 리토나비르 및 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용한 HIV-1에 감염된 치료 경험이 없는 성인에서 보고된 지질 수치, 베이스라인으로부터의 평균 변화

	아타자나비르를 코비시스타트 및 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용		아타자나비르를 리토나비르 및 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용	
	베이스라인 mg/dL	144주에 베이스라인으로부터의 변화 ^a	베이스라인 mg/dL	144주에 베이스라인으로부터의 변화 ^a
총 콜레스테롤(공복)	163 [N=219]	+11 [N=219]	165 [N=227]	+13 [N=227]
HDL 콜레스테롤(공복)	43 [N=218]	+7 [N=218]	43 [N=228]	+6 [N=228]
LDL 콜레스테롤(공복)	102 [N=218]	+11 [N=218]	104 [N=228]	+16 [N=228]
중성지방(공복)	130 [N=219]	+14 [N=219]	131 [N=227]	+14 [N=227]

a 베이스라인으로부터의 변화는 베이스라인과 144주 수치가 모두 있는 환자에서 베이스라인으로부터의 환자 내 변화 평균이며, HMG-CoA reductase 저해제 약물을 투여하고 있는 시험 대상자는 제외한다.

시판 후 경험

아타자나비르 승인 이후 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 이것은 크기가 알려지지 않은 인구 집단에서 자발적으로 보고되었으므로, 빈도를 추정 할 수 없다. 이 이상반응은 중대성, 보고 빈도, 아타자나비르에 대한 인과 관계 또는 이러한 요인들의 조합으로 인해 선택되었다.

전신 : 부종

심혈관계 : 2도 방실차단, 3도 방실차단, 좌각차단, QTc 연장, Torsades de Pointes

소화기계 : 췌장염

간 : 간기능 비정상

간담도계 질환 : 담석, 담낭염, 담즙 정체

대사 및 영양 질환 : 고혈당증, 당뇨

근골격계 : 관절통

신장 및 비뇨기 질환 : 신장 결석, 간질 신장염, 만성 신장 질환

피부 및 부속기관 : 가려움증, 탈모증, 반구진성 발진, 혈관 부종

4. 일반적 주의

1) 발진

스티븐-존슨 증후군, 다형 홍반 및 약물 발진, 호산구 증가증 및 전신 증상(drug rash, eosinophilia and systemic symptoms [DRESS]) 증후군을 포함한 독성 피부 발진의 증례들이 아타자나비르를 투여한 환자들에게서 보고되었다. 중증의 발진이 나타나는 경우 이 약을 중단해야 한다.

경도 내지 중등도의 반점구진성 피부 발진도 아타자나비르 임상 시험에서 보고되었다. 이러한 반응들의 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 7.3주였고, 지속 기간 중앙값은 1.4주였으며, 일반적으로 투여 중단으로 이어지지 않았다.

2) 혈청 크레아티닌에 대한 영향

코비시스타트는 실제 신장 사구체 기능에 영향을 미치지 않으면서 크레아티닌의 세뇨관 분비를 저해하여, 크레아티닌 클리어런스 추정치를 감소시킨다. 이 약을 시작하는 환자, 특히 크레아티닌 클리어런스 추정치로 모니터링을 해야 하는 질병이 있거나, 이러한 약물을 투여하는 환자들에 대해서는 크레아티닌 클리어런스 추정치의 변화를 해석할 때, 이러한 영향을 고려해야 한다.

이 약으로 치료를 시작하기 전, 크레아티닌 클리어런스 추정치를 확인해야 한다. 신 손상된 코비시스타트 투여 환자에서 용량 조절을 필요로 하는 약물에 대한 권장 용법은 없다. 신 손상 환자에 대해서는 용량 조절이 요구되지 않는 다른 약물의 사용을 고려한다. 코비시스타트는 신장 사구체 기능에 미치는 영향이 없이 혈청 크레아티닌의 중등도 상승 및 크레아티닌 클리어런스 추정치의 중등도 감소를 일으킬 수 있지만, 혈청 크레아티닌이 베이스라인에 비해 0.4 mg/dL을 초과하여 증가한 것으로 확인된 환자들은 신장 안전성에 대하여 면밀하게 모니터링 되어야 한다.

3) 테노포비르 디소프록실푸마르산염과 사용시 새로 발견되거나 악화되는 신 손상

코비시스타트를 테노포비르 디소프록실푸마르산염을 포함한 항레트로바이러스 요법에 사용하였을 때, 급성 신 부전 및 판코니(Fanconi) 증후군 증례를 포함한 신 손상이 보고되었다. 따라서, 크레아티닌 클리어런스 추정치가 70 mL/min 미만인 환자들에게 이 약과 테노포비르 디소프록실푸마르산염의 병용 투여는 권장되지 않는다.

- 이 약을 테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용시 베이스라인에서 요당 및 뇨단백을 확인하고, 투여 기간 동안, 크레아티닌 클리어런스 평가, 요당 및 뇨단백의 일상적인 모니터링을 실시한다.
- 신 손상 위험이 있는 환자에 대하여 혈청 인을 측정한다.
- 신장에 독성이 있는 약물을 병용하거나 최근에 사용하였을 때, 이 약과 테노포비르 디소프록실푸마르산염의 병용 투여는 권장되지 않는다.

144주간의 임상 시험에서(N=692), 코비시스타트 및 테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용으로 아타자나비르를 투여한 10명(2.9%) 및 리토나비르 및 테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용으로 아타자나비르를 투여한 11명(3.2%)이 신장 이상반응으로 시험약을 중단하였다. 코비시스타트 군에서 10명 중 7명(전체의 2.0%) 및 리토나비르 군에서 11명 중 7명(전체의 2.0%)은 근위 세뇨관병증에 해당하는 실험실 소견을 나타내었고, 이로 인해 시험약을 중단하였다. 코비시스타트 군에서 한명이 베이스라인에 신 손상을 나타내었다(예. 크레아티닌 클리어런스 추정치가 <70 mL/min). 근위 세뇨관병증의 증거가 있는 이들 7명에서의 실험실 소견은 아타자나비르 및 테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용한 코비시스타트 중단시 개선되었으나 모든 시험 대상자에서 완전하게 회복되지는 않았다. 어떤 시험 대상자에서도 신대체요법은 필요하지 않았다.

4) 만성 신장 질환

리토나비르와 함께 또는 없이 아타자나비르로 치료받은 HIV 감염 환자의 만성 신장 질환은 시판 후 감시 중에 보고되었다. 아타자나비르 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 청소

을, 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) 신장결석증 및 담석증

아타자나비르 요법을 받고 있는 HIV 감염 환자에 대한 시판 후 조사에서 신장결석증 및/또는 담석증의 증례가 보고되었다. 일부 환자들은 추가 관리를 위해 입원해야 했고, 일부는 합병증이 있었다. 이러한 이상반응들은 실제 임상에서 자발적으로 보고되었으며, 빈도 평가는 불가능하다. 신장결석증 및/또는 담석증의 징후나 증상이 발생하면, 일시적인 치료 중단 또는 영구 중단을 고려할 수 있다.

6) 간 독성

B형 또는 C형 간염 바이러스 감염 또는 명백한 트랜스아미나제 상승을 나타내는 환자들은 추가적인 트랜스아미나제 상승 또는 간 대상부전을 나타낼 위험이 증가할 수 있다. 이러한 환자들에 대해서는 이 약의 투여를 시작하기 전 및 투여 기간 중, 간 실험실 검사를 실시해야 한다.

7) 약물 상호작용으로 인한 중대한 이상반응 또는 바이러스학적 반응 감소의 위험

CYP3A 저해제인 이 약 투여시작 시, CYP3A에 의해 대사되는 약물을 투여받고 있는 환자, 또는 이미 이 약을 투여받는 환자에 있어서 CYP3A에 의해 대사되는 약물의 투여를 시작할 경우 CYP3A에 의해 대사되는 약물의 혈장 농도가 증가할 수 있다.

CYP3A를 억제 또는 유도하는 약의 투여 시작 시, 이 약의 농도가 각각 증가 또는 감소 할 수 있다. 이러한 상호작용은 다음을 유발할 수 있다.

- 병용 약제의 노출 증가로 인하여 잠재적으로 심각하고, 생명을 위협하는, 또는 치명적인 반응을 초래할 수 있는 임상적으로 유의한 이상반응
- 이 약의 노출 증가로 인한 임상적으로 유의한 이상반응
- 이 약의 치료적 효과의 소실 및 내성 발현의 가능성

이러한 가능한 그리고 알려진 유의한 약물 상호작용을 예방 또는 관리하기 위한 단계로, 투여 권장을 포함[5. 상호작용 참조]하여 표 6를 참조한다. 이 약의 요법 시작 전과 투여 중 약물 상호작용의 가능성을 고려하고, 이 약의 요법 중 병용 약제를 검토하며, 병용 약제와 관련된 이상반응을 모니터링 해야 한다. [‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’ 및 ‘5. 상호작용’ 참조]

병용 약제와 함께 사용할 때, 이 약은 아타자나비르를 리토나비르와 병용하였을 때 관찰되거나 예상되는 것과 다른 약물 상호작용을 나타낼 수 있다. 약물상호작용의 복잡한 또는 알려지지 않은 기전으로 인해 아타자나비르와 리토나비르의 병용 투여시 약물상호작용을 이 약의 상호작용에 적용하기는 어렵다. [‘5. 상호작용’ 참조]

8) 권장되지 않는 항레트로바이러스 요법

이 약은 적절한 노출에 도달하기 위해 CYP3A 저해를 요하는 기타 항레트로바이러스제(예. 기타 HIV 프로테아제 저해제 또는 엘비테그라비르)와 병용하여 사용하는 것이 권장되지 않는다. 왜냐하면, 이러한 병용 요법에 대한 권장 용법은 확립되지 않았고, 병용 투여로 항레트로바이러스제의 혈장 농도를 감소시켜 치료 효과의 감소 및 내성의 발현으로 이어질 수 있기 때문이다. 이 약은 이 약의 각 성분들(아타자나비르 또는 코비시스타트)을 포함한 제품과 병용하는 것이 권장되지 않는다.

이 약은 CYP3A에 대한 코비시스타트 및 리토나비르의 유사한 작용으로 인해, 리토나비르를 함유한 제 품 또는 리토나비르와의 병용이 권장되지 않는다.

기타 항레트로바이러스제와 병용하는 것에 대한 추가 권장사항은 '5. 상호작용'을 참고한다.

9) 고빌리루빈혈증

아타자나비르를 투여한 대부분의 환자들은 별다른 증상 없이 UDP-glucuronosyltransferase (UGT)의 저해 와 관련된 간접(비결합) 빌리루빈의 상승을 경험한다. 이러한 고빌리루빈혈증은 아타자나비르의 중단시 가역적이다. 고빌리루빈혈증과 함께 나타나는 간트랜스아미나제 상승은 다른 병인에 대해 평가되어야 한다. 총 빌리루빈이 정상범위 상한(ULN)의 5배를 초과하는 지속적 상승을 나타내는 환자에 대한 장기 간의 안전성 자료는 없다. 빌리루빈 상승과 관련된 황달 또는 공막 황달로 인해 환자에게 미용상의 문 제를 나타내는 경우, 이 약에 대한 대체 항레트로바이러스 요법을 고려할 수 있다.

10) 면역 재구성 증후군(Immune Reconstitution Syndrome)

이 약의 한 성분인 아타자나비르를 포함한 복합 항레트로바이러스 요법을 받은 환자들에게서 면역 재구 성 증후군이 보고되었다. 복합 항레트로바이러스 치료의 초기에, 면역계가 반응하는 환자들은 무통성 또는 잔류 기회 감염에 대한 면역 반응을 나타낼 수 있으며(Mycobacterium avium 감염, 거대세포바이 러스, Pneumocystis jiroveci 폐렴, 또는 결핵 등), 이로 인해 추가적인 평가와 치료를 필요로 할 수 있다. 자가 면역 이상(그레이브스 병, 다발성근염 및 Guillain-Barré 증후군 등)도 면역 재구성의 조건에서 발생 하는 것으로 보고되었다; 하지만, 발현까지 걸리는 시간은 보다 다양하며, 치료 시작 후 수개월 후에 발 생할 수 있다.

11) 지방 재분포

항레트로바이러스 요법을 받는 환자들에서 중심성 비만, 후경부 지방 비대(buffalo hump), 말초성 소모, 안면 소모, 유방 확대, 및 "쿠싱양상태"를 포함하여 체지방의 재분포/축적이 관찰되었다. 이러한 반응의 기전 및 장기간 결과는 현재 알려지지 않았다. 인과적 관계도 확립되지 않았다.

12) 혈우병

프로테아제 저해제를 투여한 혈우병 type A 및 B 환자에서 자발적 피부 혈종 및 관절혈종을 포함한 출 혈 증가의 보고가 있었다. 일부 환자들에서, 추가 인자 VIII가 제공되었다. 보고된 증례의 절반 이상에서 프로테아제 저해제 투여를 계속하거나 다시 시작하였다. 프로테아제 저해제 요법과 이들 이상 반응 간 인과적 관련성은 확립되지 않았다.

13) 저항/교차저항

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

코비시스타트는 항바이러스 활성이 없으므로 이 약에 대한 저항성은 주성분인 아타자나비르에 기인한 다. 아타자나비르 저항성 관련 정보는 다음과 같다.

세포배양 : 아타자나비르 또는 리토나비르와 병용한 아타자나비르를 투여한 시험대상자로부터 얻어진, 아타자나비르에 대한 감수성이 감소된 HIV-1 분리물(isolate)이 세포 배양에 선택되었다. 3개의 다른 바 이러스 균주로부터 아타자나비르에 93~ 183배 감소된 감수성을 보이는 HIV-1 분리물이 선택되어 5개월

까지 배양되었다. 아타자나비르의 저항성에 기여한 HIV-1 바이러스의 치환은 I50L, N88S, I84V, A71V 및 M46I를 포함하였다. 약물 선택에 따른 프로테아제 절단 부위에서의 변화도 관찰되었다. 다른 주요 단백질 분해효소 억제제 치환은 없으나 I50L 치환을 포함하는 재조합 바이러스는 성장 장애가 있었고, 다른 단백질 분해효소 억제제(암프레나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르 및 사퀴나비르)에 대해 증가된 감수성을 나타냈다. I50L 및 I50V 치환은 아타자나비르 및 암프레나비르에 각각 선택적인 저항성을 나타내었고, 교차 저항성을 나타내지 않았다.

베이스라인 유전자형/표현형 및 바이러스학적 결과 분석 : 베이스라인의 바이러스의 유전자형 및/또는 표현형 분석은 아타자나비르/리토나비르 치료의 개시 전에 아타자나비르의 민감성을 결정하는데 도움이 될 수 있다. AI424-045 시험에서 48주차에 바이러스학적 반응과 초기 단백질분해효소 억제제 저항-관련 치환 유형 사이의 관계가 아타자나비르/리토나비르를 1일 1회 또는 로피나비르/리토나비르를 1일 2회 투여 받은 항레트로바이러스-치료 경험이 있는 환자의 초기 HIV-1 분리물에서 관찰되었고, 이를 표5에 나타내었다. 전반적으로, 베이스라인의 단백질분해효소 억제제 치환 수 및 유형이 치료경험이 있는 환자의 반응률에 영향을 미쳤다. 아타자나비르/리토나비르 군에서, 시험대상자는 36, 71, 77, 82 또는 90 위치의 치환을 포함하여 3개 또는 그 이상의 베이스라인 단백질분해효소 억제제 치환이 있을 경우, 이러한 치환 중 1개를 포함하여 1개~2개의 단백질분해효소 억제제 치환을 가지고 있는 시험대상자와 비교하여 낮은 반응률을 나타내었다.

표 5. 시험 AI424-045에서, 항레트로바이러스 치료 경험이 있는 시험대상자에 대하여 베이스라인의 단백질 분해효소 억제제 치환의 수 및 유형에 따른 HIV RNA 의 반응

베이스라인의 단백질분해효소억제제 치환의 수 및 유형 ^a	바이러스학적 반응 = HIV RNA <400 copies/mL ^b	
	아타자나비르/리토나비르 (n=110)	로피나비르/리토나비르 (n=113)
베이스라인 단백질분해효소 억제제 치환의 수 ^a		
전체 치료된 시험대상자	58%(64/110)	59% (67/113)
0-2 단백질분해효소 억제제 치환	75% (50/67)	75% (50/67)
3-4 단백질분해효소 억제제 치환	41% (14/34)	43% (12/28)
5 이상 단백질분해효소 억제제 치환	0% (0/9)	28% (5/18)

a. D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, I54, A71, G73, V77, V82, I84, N88, L90 에 변화를 포함하는 베이스라인 치환

b. 하위 분석군이 적기 때문에 결과 해석에 유의할 것

c. V32I, I47V, G48V, I50V, F53L PI 치환에 대한 자료가 충분하지 않음 (n<3)

교차저항 : 단백질분해효소 억제제 간에 교차저항이 관찰되었다. 단백질분해효소 억제제 투여 경험이 있는 시험대상자에 대한 임상시험에서 아타자나비르 시험대상자로부터 얻어진 분리물의 베이스라인 표현형 및 유전형 분석에서 다양한 단백질분해효소 억제제에 교차저항이 있는 분리물은 아타자나비르에 교차 저항이 있었다. I84V 또는 G48V를 포함한 치환을 갖는 분리물의 90% 이상이 아타자나비르에 저항성이 있었다. L90M, G73S/T/C, A71V/T, I54V, M46I/L 또는 V82 변화를 포함한 분리물의 60% 이상에서 아타자나비르에 저항성을 보였으며, 다른 변화들과 더불어 D30N 치환을 포함하는 분리물의 38%가 아타자나비르에

저항성이 있었다. 아타자나비르에 저항성이 있는 분리물은 또한 다른 단백분해효소 억제제에 저항성이 있었는데 90% 이상이 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르 및 사퀴나비르에 저항성이 있었고, 80%에서 암프레나비르에 저항성이 있었다. 치료 경험이 있는 시험대상자에서, 단백분해효소 억제제 저항과 관련된 기타 치환 이외에 150L 발현된 단백분해효소 저항-관련 바이러스 분리물도 다른 단백분해효소 억제제에 교차저항이 있었다.

아타자나비르 300mg과 코비시스타트 150mg 병용투여 임상시험(114 study) : 144주간 아타자나비르와 코비시스타트를 병용투여후 치료 실패한 시험대상자 분석에서, 초기 및 치료 실패 분리물에 대한 평가 가능한 유전형 자료는 시험군(아타자나비르와 코비시스타트 병용)에서 바이러스학적 실패한 21명 모두에게서 얻을 수 있었다(6%, 21/344명). 21명의 시험대상자 중, 3명은 엠트리시타빈 관련된 저항성 치환인 M184가 관찰되었다. 테노포비르-관련 저항성 치환인 K65R 또는 K70E 또는 단백분해효소 억제제와 관련된 베이스라인 저항성 치환이 관찰된 시험대상자는 없었다. 대조군(아타자나비르와 리토나비르 병용)에서, 바이러스학적 실패한 19명 모두에게서(5%, 19/348명) 평가 가능한 유전형 자료를 얻었다. 19명의 시험대상자 중, 1명은 엠트리시타빈 관련된 저항성 치환인 M184V가 관찰되었으며, 테노포비르 또는 단백분해효소 억제제와 관련된 저항성 치환은 없었다.

5. 상호작용

1) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

아타자나비르는 CYP3A 및 UGT1A1의 저해제이며, CYP2C8의 약한 저해제이다. 코비시스타트는 CYP3A 및 CYP2D6의 저해제이다. 코비시스타트가 저해하는 수송체는 P-glycoprotein (P-gp), BCRP, OATP1B1 및 OATP1B3을 포함한다.

클리어런스를 위해 CYP3A에 매우 의존적이며, 혈장 농도 상승이 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응과 관련이 있는 약물과 이 약을 병용 투여하는 것은 금기이다 [2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조]. 표 6에 제시된 바와 같이, CYP3A, UGT1A1 및/또는 CYP2D6에 의해 주로 대사되는 약물 또는 P-gp, BCRP, OATP1B1 및/또는 OATP1B3의 기질인 약물과 이 약을 병용 투여할 경우, 다른 약물의 혈장 농도를 증가시킴으로써 그 치료적 효과 및 이상 반응을 증가시키거나 연장시킬 수 있어, 용량 조절 및/또는 추가 모니터링을 필요로 할 수 있다. 좁은 치료역을 가진, 클리어런스를 위해 CYP2C8에 매우 의존적인 약물(예. 파클리탁셀, 레파글리나이드)과 병용 투여시 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

2) 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성

아타자나비르 및 코비시스타트는 CYP3A4 기질이다. 따라서, CYP3A4를 유도하는 약물들은 아타자나비르 및 코비시스타트 혈장 농도를 감소시키고, 이 약의 치료 효과를 감소시켜 아타자나비르에 대한 내성을 발현시킬 수 있다 (표 6 참조). 코비시스타트는 CYP2D6에 의해서도 약간 대사된다.

이 약을 CYP3A4를 저해하는 다른 약물과 병용 투여하는 경우 코비시스타트 및 아타자나비르의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다 (표 6 참조).

아타자나비르의 용해도는 pH가 증가함에 따라 감소한다. 프로톤 펌프 저해제, 제산제, 완충 약물 또는 H₂ 수용체 길항제를 이 약과 함께 투여할 경우, 아타자나비르의 혈장 농도 감소가 예상된다.

3) 확립된 및 기타 잠재적으로 유의한 약물 상호작용

이 약에 대한 약물 상호작용 시험은 실시되지 않았다. 약물 상호작용 시험은 코비시스타트를 데시프라

민, 디곡신, 또는 에파비렌즈와 병용하거나, 코비시스타트를 엘비테그라비르와 병용하면서, 로수바스타틴 및 리파부틴을 포함한 다른 약물과 함께 투여하여 실시되었다.

표 6은 이 약 성분과의 상호작용 결과로 권장 용법을 제시한 것이다. 이러한 권고는 코비시스타트, 아타자나비르, 또는 아타자나비르를 리토나비르와 병용 투여한 시험에서 관찰된 약물상호작용 또는 이 약의 중대한 이상반응 또는 치료 효과 감소 가능성 및 예상되는 상호작용의 크기에 근거한 예측된 약물상호작용을 기준으로 하였다.

표 6: 확립된 상호작용 및 기타 잠재적으로 유의한 약물상호작용: 용량 또는 용법의 변경은 약물 상호작용 시험 ^a 또는 예상되는 상호작용에 근거하여 권장될 수 있다.		
병용약물분류: 특정약물	이 약이나 병용약물의 농도에 미치는 영향	임상적 설명
HIV 항바이러스제: 뉴클레오사이드 및 뉴클레오타이드 역전사효소 억제제 (NRTIs and NtRTIs)		
디다노신 완충제 장용 (EC) 캡슐	↓ 아타자나비르 ↓ 디다노신	디다노신 완충 정제와 이 약을 병용 투여했을 때 아타자나비르에 대한 노출이 현저하게 감소하였다. 이 약은 디다노신 완충제형 투여 전 2시간 또는 투여 후 1시간에 음식과 함께 투여하는 것이 권장된다. 디다노신 장용제와 이 약을 음식과 함께 투여한 경우 디다노신 노출이 감소하였다. 그러므로, 이 약과 디다노신 장용제는 다른 시간 대에 투여해야 한다.
테노포비르 디소프록실 푸마르산염	↓ 아타자나비르 ↑ 테노포비르	이 약과 테노포비르 디소프록실푸마르산염(DF)를 투여받는 환자는 반드시 테노포비르 관련 이상반응에 대해 면밀한 관찰을 해야 한다.
HIV 항바이러스제: 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 (NNRTIs):		
에파비렌즈	↓ 아타자나비르 ↓ 코비시스타트 ↔ 에파비렌즈	이 약을 에파비렌즈와 병용하는 것은 아타자나비르의 치료효과 감소와 내성 발현을 일으킬 수 있기 때문에 권장되지 않는다.
에트라비린	↓ 아타자나비르 ↓ 코비시스타트	이 약을 에트라비린과 병용하는 것은 아타자나비르의 치료효과 감소와 내성 발현을 일으킬 수 있기 때문에 권장되지 않는다.
HIV 항바이러스제: CCR5 길항제		
마라비록	↑ 마라비록	이 약을 마라비록과 병용하는 경우, 환자는 마라비록 150mg을 1일 2회 투여 받아야 한다.
HIV 항바이러스제: 프로테아제 저해제		
리토나비르 혹은 리토나비르-함유 제제	↓ 아타자나비르	이 약을 리토나비르 혹은 리토나비르-함유 제제와 병용하는 것은 코비시스타트와 리토나비르가 CYP3A에 미치는 유사한 영향 때문에 권장되지 않는다.
HCV 항바이러스제: 프로테아제 저해제		
보세프레비르 텔라프레비르 시메프레비르	아타자나비르: 영향이 알려져 있지 않음 보세프레비르: 영향이 알려져 있지 않음 텔라프레비르: 영향이 알려져 있지 않음 ↑ 시메프레비르	알려진 약물 상호작용 자료가 없음. 이 약을 보세프레비르, 텔라프레비르 혹은 시메프레비르와 병용하는 것이 권장되지 않는다.

	↑와파린	이 약과 병용 투여 시 와파린의 노출 증가로 인한 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 출혈을 야기할 가능성이 있으며 이는 연구되지 않았다. 와파린과 병용 투여할 경우 국제 정상화 비율 (INR)을 관찰한다.
CYP3A 유도작용이 있으나 병용금기가 아닌 항경련약물 (예, 옥스카르바제핀)	↓아타자나비르 ↓코비시스타트	이 약과 병용하는 경우 노출 감소가 예상되므로 대체 항경련약물 또는 항레트로바이러스 치료를 고려한다. 병용이 필요한 경우, 바이러스학적 반응이 소실되는지를 주의 깊게 관찰한다.
CYP3A로 대사되는 항경련약물 (예, 클로나제팜)	↑클로나제팜	이 약과 병용하는 경우 항경련약물 임상 관찰이 권장된다.
다른 항경련약물 (예, 라모트리진)	라모트리진: 영향이 알려져 있지 않음	이 약과 병용하는 경우 라모트리진 농도의 관찰이 권장된다.
항우울제: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) (예, 파록세틴)	SSRIs: 영향이 알려져 있지 않음	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.
삼환계 항우울제 (TCAs) (예, 아미트립틸린, 데시프라민, 이미프라민, 노르트립틸린)	↑TCAs	
다른 항우울제 (예, 트라조돈)	↑트라조돈	
항균제: 케토코나졸, 이트라코나졸	↑아타자나비르 ↑코비시스타트 ↑케토코나졸 ↑이트라코나졸	이 약을 케토코나졸 또는 이트라코나졸과 병용투여 하는 경우 특별한 용량 권장 사항이 알려져 있지 않다.
보리코나졸	보리코나졸: 영향이 알려져 있지 않음	보리코나졸 사용의 이득/위험에 대한 평가를 통해 정당화되지 않는 한 보리코나졸과의 병용은 권장되지 않는다.
항통풍약: 콜히친	↑콜히친	신장장애 또는 간장애가 있는 환자에서 이 약은 콜히친과 병용 금기이다.

		<p>이 약과 병용투여시 콜히친의 추천 용량: 급성 통풍의 치료: 초회 용량 0.6mg(1정), 1시간 후 0.3mg(1/2정). 3일 이내에 반복투여하지 말 것.</p> <p>급성 통풍의 예방: 본 처방이 0.6mg 1일 2회 투여였다면, 이 용량을 0.3mg 1일 1회로 조정할 것. 본 처방이 0.6mg 1일 1회 투여였다면, 이 용량을 0.3mg 2일 1회로 조정할 것.</p> <p>가족성 지중해열 (FMF-familial Mediterranean fever)의 치료: 1일 최고 용량 0.6mg (0.3mg 1일 2회 투여 가능)</p>
항마이코박테리아제: 리파부틴	<p>아타자나비르: 영향이 알려지지 않음 코비시스타트: 영향이 알려지지 않음 ↑ 리파부틴</p>	<p>75% 정도까지 리파부틴의 용량을 감소시키는 것이 바람직하다 (예; 격일로 150mg 또는 주 3회). 호중구감소증과 포도막염 같은 리파부틴 관련 이상반응 관찰을 강화해야 한다.</p>
베타차단제: (예, 메토프로롤, 카베디롤, 티모롤) 칼슘 채널 차단제: (예, 암로디핀, 딜티아젠펜, 펠로디핀, 니페디핀 및 베라파밀)	<p>↔ 아타자나비르 ↑ 베타차단제 ↑ 칼슘 채널 차단제</p>	<p>CYP2D6로 대사되는 베타차단제를 이 약과 병용투여 하는 경우 임상 관찰을 하는 것이 권장된다. CYP3A로 대사되는 칼슘 채널 차단제를 병용투여 하는 경우 임상 관찰을 하는 것이 권장된다. 심전도 관찰을 하는 것이 권장된다.</p>
코르티코스테로이드 (전신): 덱사메타손 및 다른 코르티코스테로이드	<p>↓ 아타자나비르 ↓ 코비시스타트 ↑ 코르티코스테로이드</p>	<p>덱사메타손이나 CYP3A4를 유도하는 다른 코르티코스테로이드는 이 약의 치료 효과를 감소시켜 아타자나비르에 대한 내성을 발현시킬 수 있다. 대체 코르티코스테로이드가 고려되어야 한다. CYP3A4로 대사되는 코르티코스테로이드와의 병용투여를 장기간 하는 경우, 쿠싱 증후군과 부신 억제 포함하는 전신 코르티코스테로이드 효과가 발생하는 위험이 증가할 수 있다. 치료의 잠재적 이득과 전신 코르티코스테로이드 효과의 위험을 고려해야 한다.</p>
엔도셀린 수용체 길항제: 보센탄	<p>↓ 아타자나비르 ↓ 코비시스타트 ↑ 보센탄</p>	<p>이 약을 투여하는 환자에서 보센탄의 투여 시작: 적어도 10일 이상 이 약을 투여받은 환자들에 대해, 개인별 내약성에 따라 보센탄 62.5mg 1일 1회 나 2일 1회로 투여를 시작한다.</p>

		<p>보센탄 투여 환자에서 이 약의 투여 시작: 이 약 투여 시작 전에 적어도 36시간 보센탄 투여를 중단한다. 이 약 투여 시작 후 적어도 10일 후에 개인별 내약성에 따라 보센탄 62.5mg 1일 1회 나 2일 1회로 투여를 재개한다.</p> <p>아타자나비르와 리토나비르의 병용에서 이 약으로 변경: 보센탄의 용량을 유지한다.</p>
<p>H2 수용체 길항제 (H₂RA): (예, 파모티딘)</p>	↓ 아타자나비르	<p>치료 경험이 있는 환자들에서 이 약과 테노포비르 디소프록실푸마르산염 및 H₂RA를 병용하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>이 약을 H₂RA 와 동시에 또는 최소 10시간 후에 투여한다. H₂RA의 용량은 치료 경험이 없는 환자들에서 파모티딘 40mg 1일 2회 용량 또는 치료 경험이 있는 환자들에서 파모티딘 20mg 1일 2회 용량에 상응하는 수준을 넘어서는 안된다.</p>
<p>지질 조절제: HMG-CoA 환원효소 억제제: 아토르바스타틴</p> <p>로수바스타틴</p> <p>플루바스타틴, 프라바스타틴</p>	<p>↑ 아토르바스타틴</p> <p>↑ 로수바스타틴</p> <p>영향이 알려져 있지 않음</p>	<p>이 약과 아토르바스타틴의 병용 투여는 권장되지 않는다.</p> <p>이 약과 로수바스타틴을 병용 투여 시 로수바스타틴의 투여량은 1일 10 mg을 넘지 말아야 한다.</p> <p>이 약과 병용이 금지되어 있지 않은 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우에는, 최소 권장용량으로 투여를 시작하고 안전성(근육병증 등)을 주의 깊게 관찰하면서 적정한다.</p>
<p>호르몬 피임제: 예, 프로게스틴/에스트로젠</p>	프로게스틴 및 에스트로젠: 영향이 알려져 있지 않음	경구용 또는 다른 피임제와 이 약을 병용 투여하는 것을 권장할 만한 자료가 없다. 비호르몬 형태의 대체 피임법이 고려되어야 한다.
<p>면역억제제: (예, 사이클로스포린, 에버롤리무스, 시롤리무스, 타크로리무스)</p>	↑ 면역억제제	이들 면역억제제를 이 약과 병용하는 경우 면역억제제에 대한 치료농도 관찰이 권장된다.
<p>흡입용 베타 항진제: 살메테롤</p>	↑ 살메테롤	QT연장, 심계항진, 그리고 동성빈맥과 같은 살메테롤과 관련된 심혈관계 부작용의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 살메테롤과의 병용투여는 권장되지 않는다.

<p>흡입/비강 스테로이드: 부데소니드, 플루티카손 및 다른 흡입성 또는 비강 스테로이드</p>	<p>↑ 코르티코스테로이드</p>	<p>CYP3A4로 대사되는 흡입성 또는 비강 코르티코스테로이드와의 병용투여는 환자에게 있을 치료의 잠재적 이득이 위험을 상회하지 않는 한 권장되지 않는다. 특히 장기간 사용의 경우, 대체 코르티코스테로이드를 고려한다.</p>
<p>마약성 진통제: 오피오이드 의존성 치료: 부프레노르핀, 날록손, 메타돈</p> <p>펜타닐</p> <p>트라마돌</p>	<p>부프레노르핀 또는 부프레노르핀/날록손: 영향이 알려져 있지 않음 메타돈: 영향이 알려져 있지 않음</p> <p>↑ 펜타닐</p> <p>↑ 트라마돌</p>	<p>이 약을 투여하는 환자에서 부프레노르핀, 부프레노르핀/날록손 또는 메타돈의 시작: 부프레노르핀, 부프레노르핀/날록손 또는 메타돈의 적절한 효과를 얻기 위해 초회 혹은 유지 용량을 가능한 최소 용량으로부터 사용하여 주의 깊게 적정한다. 부프레노르핀, 부프레노르핀/날록손 또는 메타돈을 투여하는 환자에서 이 약의 시작: 부프레노르핀, 부프레노르핀/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 권장된다. 이 약을 트라마돌과 병용투여 하는 경우, 트라마돌의 용량 감소가 필요할 수 있다.</p>
<p>신경 이완제: (예, 페르페나진, 리스페리돈, 치오리다진</p>	<p>↑ 신경 이완제</p>	<p>이 약과 병용하는 경우, CYP3A 또는 CYP2D6로 대사되는 신경이완의 용량 감소가 필요할 수 있다.</p>
<p>PDE-5 억제제: 실데나필, 타다라필, 바데나필</p>	<p>↑ PDE-5 억제제</p>	<p>이 약과의 병용은 저혈압, 실신, 시력장애, 음경지속발기증을 포함한 PDE-5 억제제와 연관된 이상 반응을 증가시킬 수 있다.</p> <p>폐동맥고혈압(PAH)에 PDE5억제제를 사용: 폐동맥고혈압(PAH)의 치료에 실데나필을 이 약과 병용하는 것은 금기이다. 타다라필: 타다라필을 이 약과 병용하는 경우 다음과 같은 용량 조절이 권장된다. 이 약을 투여하는 환자에서 타다라필의 시작: · 적어도 1주일 이상 이 약을 투여받고 있는 환자들은 타다라필 20mg 1일 1회 용량에서 시작한다. 개인별 내약성에 따라 40mg 1일 1회 용량으로 증량한다. 타다라필을 사용하고 있는 환자에서 이 약의 시작: · 이 약을 시작할 때에는 타다라필의 사용을 피한다. 이</p>

		<p>약의 투여 시작으로부터 적어도 24시간 전에 타다라필 투여를 중단한다. 이 약 투여 시작 후 적어도 1주일 이후에 타다라필 20mg을 1일 1회 투여를 재개한다. 개인적 내약성에 따라 40mg 1일 1회까지 증량한다. 아타자나비르와 리토나비르 병용에서 이 약으로 변경:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 타다라필의 용량을 유지한다. <p>발기부전증에 PDE-5억제제를 사용: 실테나필: 48시간 마다 감소된 용량인 25mg으로 사용하고 이상반응 관찰을 강화한다. 타다라필: 72시간 마다 감소된 용량인 10mg으로 사용하고 이상반응 관찰을 강화한다. 바데나필: 72시간 마다 감소된 용량인 2.5mg을 초과하지 않는 용량으로 사용하고 이상반응 관찰을 강화한다.</p>
<p>프로톤 펌프 저해제 (PPI): (예, 오메프라졸)</p>	<p>↓ 아타자나비르</p>	<p>치료 경험이 없는 환자에서, 이 약을 PPI 투여 후 적어도 12시간 이후에 투여한다. PPI의 용량은 오메프라졸 20mg에 상당하는 용량을 초과하지 않아야 한다.</p> <p>치료 경험이 있는 환자에서, 이 약과 PPI의 병용 투여는 권장되지 않는다.</p>
<p>진정제/수면제: 부스피론, 디아제팜, 졸피뎀 및 비 경구 투여 미다졸람</p>	<p>↑ 진정제/수면제</p>	<p>비 경구 투여 미다졸람: 병용 투여는 면밀한 임상 관찰 및 호흡 억제 및/또는 진정 연장에 대한 적절한 의료적 관리가 확보된 상태에서 이루어져야 한다. 특히 미다졸람을 1 회 넘게 투여할 경우, 미다졸람에 대한 용량 감소를 고려해야 한다.</p> <p>경구 미다졸람 및 트리아졸람과의 병용은 금기이다. CYP3A으로 대사되는 기타 진정제/수면제의 경우, 용량 감소가 필요할 수 있고, 임상 관찰이 권장된다.</p>

4) 이 약의 성분과 상호작용이 관찰되거나 예상되지 않는 약물

알려진 대사 프로파일에 근거하여, 이 약과 아세트아미노펜, 아테놀올, 답손, 플루코나졸, 트리메토프림/설파메톡사졸, 또는 아지스로마이신 간에 임상적으로 유의한 약물상호작용은 예상되지 않는다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임신 중 투여가 권장되지 않는다. 임부들은 이 약으로 치료를 시작해서는 안되며 이 약 투여 중 임신한 경우 대체 요법으로 전환해야한다. 아타자나비르와 코비시스타트를 투여한 제한된 수의 임부에서 수행된 연구의 약동학적 데이터에서 산후에 비해 임신 중기 및 후기에 아타자나비르와 코비시스타트의 노출이 상당히 낮은 것으로 나타났다.

위험 요약

아타자나비르와 리토나비르의 병용 투여에 대한 평가는 제한된 수의 임신 및 분만 후 여성에 대해 실시되었다. 입수된 인체 및 동물 자료는 아타자나비르가 배경 발생률에 비해 주요 기형의 전체 위험율을 증가시키지 않음을 시사한다.

아타자나비르를 뉴클레오사이드 아날로그와 병용 사용한 임신한 여성에게서 때로는 치명적인 젖산혈증 증후군 및 증상이 있는 과젖산혈증의 증례가 발생하였다. 뉴클레오사이드 아날로그는 젖산혈증 증후군의 위험 증가와 관련이 있다.

고빌리루빈혈증이 임신한 여성을 포함하여 아타자나비르를 투여하는 환자들에게서 흔하게 발생한다. 이 약을 임신기간 동안 임부에게 투여했을 경우 생리적인 고빌리루빈혈증의 악화 및 이로 인해 신생아 및 영아에게 핵황달을 유발하는지는 알려지지 않았다. 이 약을 임신기간 동안 투여할 경우, 분만전 기간 동안 추가적인 모니터링이 고려되어야 한다. 자궁 내 아타자나비르에 노출된 신생아를 포함한 모든 영아들은 생후 수일간 중증의 고빌리루빈혈증의 발현에 대해 모니터링을 받아야 한다.

2) 수유부

미국 질병 통제 및 예방 센터는 HIV에 감염된 산모들이 HIV의 생후 전염의 위험을 피하기 위해 영아에게 수유하지 않도록 권고한다. 아타자나비르는 인체 유즙에서 검출되었으나, 코비시스타트가 인체 유즙에 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 아타자나비르 또는 코비시스타트의 유즙 분비에 대한 영향과 관련한 자료는 부재하다. 젖먹이 영아에서 HIV 전염 가능성 및 중대한 이상 반응의 가능성이 있으므로, 산모에게 수유를 하지 않도록 지도한다.

3) 소아에 대한 사용

18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이 약은 핵황달의 위험이 있으므로 3개월 미만의 소아에게 사용하지 않는다.

4) 노인에 대한 사용

이 약의 성분을 이용한 임상 시험에서는 65세 이상의 환자가 충분히 포함되지 않아, 이들이 젊은 환자와 다르게 반응하는지 여부를 확인할 수 없다. 일반적으로, 간, 신장, 또는 심장 기능의 감소 및 동반 질병 또는 기타 약물 요법의 빈도가 높다는 점을 반영하여, 노인 환자에 대한 이 약의 투여 및 모니터링에 적절한 주의를 기울여야 한다.

7. 신장장애 환자에 대한 투여

이 약은 투석을 받는 말기 신질환 환자이면서, HIV 치료 경험이 있는 환자에게 사용하지 않는다. 크레아티닌 클리어런스가 70 mL/min 미만으로 평가된 환자에게 이 약을 테노포비르 디소프록실푸마르산염과 병용하는 것은 권장되지 않는다. [4.일반적주의 4), 3.이상반응 1) 참고].

8. 간 손상 환자

이 약은 간 손상 환자에게 사용이 권장되지 않는다. [4.일반적주의 5) 참고].

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 치료는 활력 징후 및 심전도 모니터링, 환자의 임상적 상태 관찰을 포함한

일반적인 보조 요법으로 구성되어야 한다.

이 약의 과량 투여에 대한 정해진 해독제는 없다. 아타자나비르는 간에서 광범위하게 대사되고, 아타자나비르 및 코비시스타트는 혈장 단백질 결합율이 높으므로, 이 약이 혈액 투석 또는 복막 투석에 의해 유의하게 제거될 가능성은 희박하다.

아타자나비르: 사람에서 아타자나비르의 급성 과량 투여에 대한 경험은 제한적이다. HIV에 감염된 환자에서 단회 29.2g의 아타자나비르를 과량으로 자가 투여 하였을 때(CYP3A 저해제 없이 투여한 아타자나비르 400mg 권장 용량의 73배) 증상이 없는 2섬유속차단 및 PR 간격 연장과 관련이 있었다. 이러한 이상반응들은 자발적으로 소실되었다. 높은 아타자나비르 노출을 나타내는 아타자나비르 용량에서, 간접(비결합) 고빌리루빈혈증(관련된 간 기능 검사 변화 없이)으로 인한 황달 또는 PR 간격 연장이 관찰될 수 있다.

10. 기타

(1) 환자에 대한 정보

투약 안내 : 이 약을 매일 음식과 함께 다른 항레트로바이러스 요법과 병용하여 투여하도록 한다. 이 약은 항상 다른 항레트로바이러스 약물과 함께 사용하여야 한다. 전문가와 상의 없이 치료를 중단하지 않도록 한다. 환자는 이 약의 복용을 누락하지 않도록 하고, 만약 이 약을 복용하지 못한 경우, 아래의 지침을 따르도록 한다.

- 이 약의 복용을 누락한 지 12시간이 지나지 않은 경우, 이 약의 누락된 용량을 즉시 복용한다. 이 약의 다음 용량은 보통의 투약 시간에 복용하도록 한다.
- 이 약의 복용을 누락한지 12시간이 지난 경우, 기다렸다가 보통의 투약 시간에 다음 용량을 투여하도록 한다. 이 약의 복용을 누락한 경우, 다음 용량을 두배로 하지 않는다.

환자 또는 보호자는 문의가 있는 경우, 의료전문가 또는 약사에게 문의하도록 한다.

(2) 동물 자료 - 수태능장애

아타자나비르: 동물 생식 연구에서, 인체 임상 용량(1일 300mg의 아타자나비르를 1일 100mg의 리토나비르와 병용)에서 관찰된 전신 약물 노출 수준(AUC)보다 0.7배(토끼) 내지 1.2(랫트)배인 노출 수준에서 동물에게 태어난 차산자의 최기형성의 증거는 없었다. 랫트에 대한 출생전후 발생 시험시, 임상 용량에서의 인체 노출의 1.3배에 해당하는 모체 약물 노출(AUC)에서 랫트 차산자의 체중 감소 또는 체중 증가율 억제를 나타내었다. 그러나 이 노출 수준에서는 모체 독성도 발생하였다.

코비시스타트: 동물에 대한 시험 결과, 최기형성의 증거는 없었고, 생식 기능에 대한 영향도 없었다. 임신 중 코비시스타트를 투여한 랫트 및 토끼에게서 태어난 차산자에서, 발달 평가 변수에 대한 독성학적으로 유의한 영향은 없었다. 랫트와 토끼에서 배태자 최대무독성용량 (NOAELs) 에서의 노출(AUC)은 인체에 대한 1일 권장 용량인 150mg에서의 인체 노출에 비해 각각 1.4배 및 3.3배 더 높았다.

포장단위

30 정

저장방법

기밀용기, 실온 보관 (1 - 30°C)

유효기간

제조일로부터 24 개월

제조의뢰자

Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543, 미국

제조자

Patheon Inc.
111 Consumers Dr., Whitby, Ontario, Canada, L1N 5Z5, 캐나다

제조자

(포장)

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
4601 Highway 62 East Mt Vernon, IN 47620, 미국

제조자

(포장)

AndersonBrecon Inc.
4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, 미국

수입판매자

한국BMS제약
서울시 강남구 테헤란로 504 해성1빌딩 12층

개정년월일: 2020년 4월 13일