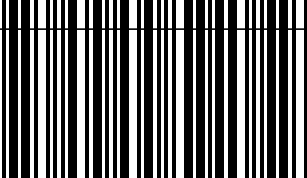


바이라문®정

(무수네비라핀)



Boehringer
Ingelheim

개요 및 특징

바이라문은 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor이다. HIV-1의 역전사 효소 반응을 촉진하는 catalytic site에 비경쟁적으로 결합하여 전사를 차단함으로써 HIV-1의 증식을 억제한다. 즉, AIDS 감염환자의 CD4+세포수를 일정한 수준으로 유지시켜 주는 작용을 한다.

원료약품의 분량

1정중

무수네비라핀 (별규) ----- 200mg

성 상

백색의 타원형 정제

효능·효과

면역기능저하가 진행중이거나 진행전인 HIV-1 감염환자에 대한 항바이러스 병용요법

용법·용량

바이라문정은 처음 14일 동안 1일 1회, 1회 1정(200mg) 투여하며 (이러한 초기용량투여기간은 발진의 발생빈도를 감소시키는 것으로 나타났기 때문에 반드시 필요하다.) 이어 1일 2회, 1회 1정을 투여한다. 이 때, 이전에 환자가 투여받은 일이 없는 항역전사바이러스 억제제를 적어도 2가지 이상 함께 투여한다. 바이라문정을 단독으로 투여하면 내성 바이러스가 확일적으로 빠르게 생긴다. 그러므로 바이라문정은 반드시 병용투여되어야만 한다. 동시에 투여되는 항역전사바이러스 치료에 대해서는 추천용량을 지켜야 하며 계속적인 모니터링이 필요하다. 환자에게 심한 발진이 나타나거나 발열, 수포, 구강병변, 결막염, 부종, 근육 또는 관절통, 또는 일반적인 불쾌와 같은 체질적인 소견이 발진과 함께 나타나면 바이라문정 투여를 중지해야만 한다.

14일간의 초기용량 투여기간에 발진이 나타난 환자는 발진이 해결될 때까지 용량을 증가시켜서는 안된다.

바이라문정을 투여하기 전에 간기능 검사를 포함하는 임상화학 검사를 실시해야만 하며 약물치료기간 중에도 적당한 간격으로 계속 실시한다. 간기능 검사치(GGT제외)가 중등도 또는 중도의 비정상치를 나타낼 때에는 바이라문정의 투여를 중지하고 수치가 정상으로 돌아온 이후에 1일 200mg으로 다시 시작한다. 세심한 주의를 기울이면서 용량을 하루 2회로 증가시킨다.

만약 중등도 또는 중도의 간기능 검사치 이상이 다시 나타날 때에는 바이라문정 투여를 이후로 완전히 중단한다.

바이라문정 투여를 7일 이상 중단하다 다시 투여하는 경우에는 1일 1회, 1회 200mg으로 14일 동안 투여한 후 1일 2회, 1회 200mg으로 용량을 증가시킨다.

간기능 이상이나 신기능 이상이 있거나 신장투석 중인 환자에 대한 추천용량은 아직 정해지지 않았다.

16세 이하의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

바이라문정은 이전에 HIV감염치료를 경험한 적이 있는 의사가 처방해야만 한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

- 피부반응: 이 약의 투여로 인해 리엘증후군(중독성표피괴사증), 스티븐스-존슨 증후군 (피부점막안증후군) 등의 중증 및 치명적인 피부반응이 발생할 수 있으므로, 다음사항에 주의한다.
 - 이 약의 주된 이상반응인 발진은 투여개시 후 18주(중증의 발진인 경우에는 6주) 이내에 나타나는 경우가 많으므로, 심각하고 치명적인 피부반응(스티븐스-존슨증후군과 리엘증후군 포함)의 발현 잠재성을 밝히기 위해 투여개시 후 18주 동안은 환자를 충분히 모니터링 하는 등 특히 주의한다.
 - 중증의 피부반응이나 발진, 다음의 증상을 수반하는 발진 또는 과민반응의 증상이나 징후가 있는 환자는 이 약의 투여를 중지하고 즉시 의학적 평가를 받도록 하는 등 적절한 처치를 한다.
 - 발열, 물집, 구내병변, 결막염, 안면 및 사지 등의 종창, 근육통, 관절통 또는 전신권태감
 - 이 약의 투여로 중증의 피부반응이나 발진, 전신증상을 수반하는 발진 또는 과민반응의 증상이나 징후가 있는 환자에게는 이 약을 재투여해서는 안된다.
 - 투여를 중지한 후 증상이 악화될 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰한다.
 - 이 약의 투여와 발진의 발현 여부의 상관관계가 의심되면 간기능 검사를 실시한다. 검사 결과간기능은 수치가 중등증 또는 중증 상승(AST 또는 ALT가 정상상한치의 5배 초과)으로 확인될 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.
 - 이 약의 투여로 인해 피부반응을 경험한 환자에게서 드물게 횡문근융해가 발견되었다.
- 간장애 : 이 약의 투여로 인해 간부전 등의 중증 및 치명적인 간장애가 나타날 수 있으므로, 다음사항에 주의한다.
 - 투여개시 시점에서는 간기능 검사를 포함한 임상검사를 실시하고, 다시 투여개시 후 6개월간은 적어도 1개월에 1회, 정기적으로 필요에 따라 간기능 검사를 실시하는 등 환자의 상태를 충분히 모니터링한다. 이러한 모니터링을 통하여 심각한 간염/간부전의 발현 잠재성을 밝혀낼 수 있으므로 투여개시 후 18 주 동안은 특히 주의한다.
 - 간장애는 이 약의 투여개시 후 6주 이내에 발현될 가능성이 높다. 그러나 그 이후에도 간기능 이상반응이 나타날 위험성이 있으므로 잦은 간격으로 모니터링해야 한다. 간염의 증상이나 징후가 있는 환자는 이 약의 투여를 중단하고 즉시 의학적 평가를 받도록 한다. 또한 이상이 인정되는 경우(GGT 제외)에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
 - 투여를 중지한 후 증상이 악화될 수 있으므로, 환자의 상태를 충분히 관찰한다. 몇몇 경우에 치료종단에도 불구하고 간장애가 진행되었다.
 - 이 약의 투여로 간염의 증상 및 증후를 포함한 간장애가 발현된 환자에게는 이 약을 재투여하지 않는다.
 - 여성이나 치료초기 단계에서 CD4수치가 높은 환자들은 간기능 이상반응이 발현될 위험이 높다.
 - 여러 임상시험에서 관찰된 바 있는 생명을 위협하는 중증의 간독성에 근거해 볼 때 CD4의 수치가 250cells/mm³ 이상인 성인여성이나 CD4의 수치가 400cells/mm³ 이상인 성인남성에게는 치료의 유효성이 위험성을 상회하지 않는다면 이 약의 투여를 시작해서는 안된다.
 - 이 약의 투여로 인해 간장애를 경험한 환자에게서 드물게 횡문근융해가 발견되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 이 약 또는 이 약 구성성분에 과민증의 병력이 있는 환자
- 이 약 투여로 인해 중증의 발진 또는 전신증상을 수반한 발진, 과민반응 또는 간염이 발현된 환자
- 이 약 투여로 ALT 또는 AST가 정상 상한치의 5배 이상 증가하였고, 재투약시 간기능 수치 이상이 즉시 나타났던 병력이 있는 환자
- 중증의 간기능 부전(Child-Pugh Class C)환자
- 이 약 투여전 AST/ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하는 환자의 경우, AST/ALT의 기준치가 정상 상한치의 5배미만으로 안정화될 때까지 이 약을 투여하지 말아야 한다.
- 드물게 이 약의 첨가제에 부적합한(갈락토오스 불내증) 유전적 소인을 갖는 환자 (예, 갈락토오스 혈증, Lapp 유당분해효소 결핍, 글루코오스-갈락토오스 흡수불량)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 간기능 또는 신기능 이상 환자 : 이 약은 주로 간에서 대사되고 그 대사물은 대부분 신장으로 배설이 된다. 간기능 부전 환자에 대한 약동학 시험 결과, 이 약은 중등증의 간기능 부전 환자 (Child-Pugh Class C)에 투여시 신중히 투여해야 한다.
- 신장투석중인 환자 : 투석을 실시하는 신부전 환자에 대한 약동학 시험 결과 투석에 의하여 이 약의 배설이 증가하기 때문에 매 투석 후 이 약을 200mg 추가 투여하는 것이 권장된다.

4. 이상반응

- 이 약의 주된 이상반응은 발진이다. 스티븐스-존슨 증후군(피부점막안증후군)이나 드물게 나타나는 리엘증후군(중독성표피괴사증)을 포함하는 중증이거나 치명적인 피부반응은 이 약을 투여 받은 환자의 2%에서 대개 약물투여 처음 6주 이내에 나타난다(표1 참조). 스티븐스-존슨 증후군(피부점막안증후군), 리엘증후군 (중독성표피 괴사증), 혹은 과민반응으로 인한 사망 레가 보고된 바 있다. 의사는 환자들에게 이 약과 연관된 주된 이상반응이 발진임을 알려주어야 하며 환자는 발진이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 한다. 발진의 발생빈도를 감소시키기 위하여 약물을 투여할 때, 초기용량 투여기간을 두어야 한다. 초기용량투여기간을 지키지 못하면 심각한 피부반응이 발생할 수 있으며 처음 그 증후가 나타났을 때 즉시 의사와 상의하지 않으면 더욱 위험한 결과를 초래할 수 있다. 이러한 발진은 이 약의 투여유무와 상관없이 남성보다는 여성에게서 발현할 위험이 더 높다. 이 약과 관련된 발진은 대부분 약물투여 6주 이내에 나타난다. 그러므로 환자들은 특히 이 기간 동안 발진의 출현을 주의 깊게 관찰한다. 발진은 단독으로 나타나거나 또는 전신증상(발열, 관절통, 근육통, 림프절 질환)에다가 장기침범증후(간염, 호산구증다증, 과립구감소증, 신기능장애) 혹은 다른 장기침범 증후로 나타나는 과민반응이 나타나는 환자에게도 이 약을 재투여하지 않는다. 대부분 중증의 발진은 약물투여 처음 6주 이내에 나타난다. 임상시험에서 네비라핀을 투여 받은 2861명의 환자중 전반적으로 0.3%(9/2861)에서 스티븐스-존슨 증후군이 나타났다.

표 1: 성인에 대한 위약대조군 시험에서 치료 52주동안 발진 발생 위험률(%)
인과관계와 상관관계 없음

	네비라핀	위 약
	n=1374 %	n=1331 %
모든 단계에서의 발진 건수 4	24.0	14.9
3·4단계의 발진 4	1.7	0.2

1 임상시험 1090:모든 환자에게 3TC를 병용투여하고 일부 환자에게 NRTIs와 PIs를 병용투여한 요법
2 임상시험 1037,1038,1046:ZDV, ZDV+ddI를 병용투여하거나 혹은 일부 환자에게는 이약 단독 투여한 요법
3 Kalpen-Meier 가능성 평가에 근거한 %
4 NCI 단계 시스템

- 대부분 발진은 경도 또는 중등도로 반전성 구진성 홍반성 피부발진이며 가려움이 있기도 하고 없기도 하다. 얼굴, 몸통, 사지에 나타나며, 알레르기반응(아나필락시스, 맥관성 부종, 두드러기)이 보고되었다. 증세와 관계없이 대다수의 발진은 치료 후 6주 이내에 나타난다.
- 이 약을 투여 받은 환자에게서 사망 레를 포함하여 중증이거나 치명적인 피부반응이 나타난 바 있으며, 스티븐스-존슨 증후군(피부점막안증후군), 리엘 증후군(중독성표피괴사증) 및 과민반응이 이에 해당하고 발진, 체질적 증상 및 내장에 관련된 증후로 나타난다. 환자들은 18주간 주의해서 관찰하여야 하며 즉시 발진이 조금이라도 나타나는지 자세히 관찰해야 한다. 환자에게 중증의 발진이 나타나거나 발열, 물집, 구강병변, 결막염, 부종, 안면부종, 종창, 근육통, 관절통, 전신권태감, 간기능 이상, 호산구증다증, 과립구감소증, 간염, 신장애 또는 다른 내장에 관련된 증후를 동반한 발진이 진행 중인 경우에는 투여를 중지하고 의사와 상의한다. 이러한 환자에게는 이 약을 재투여하지 않는다. 투여 중지 후 증상이 악화될 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰한다. 또한 전신증상(발열, 관절통, 근육통, 림프절 질환)을 수반하는 발진과민반응이나 장기침범증후(간염, 호산구증다증, 과립구감소증, 신기능장애) 혹은 다른 장기침범 증후로 나타나는 과민반응이 나타나는 환자에게도 이 약을 재투여하지 않는다. 대부분 중증의 발진은 약물투여 처음 6주 이내에 나타난다. 임상시험에서 네비라핀을 투여 받은 2861명의 환자중 전반적으로 0.3%(9/2861)에서 스티븐스-존슨 증후군이 나타났다.
- 프레드니손 1일 40mg을 이 약 투여 초기 14일간 병용 투여한 결과 발진의 발현이 감소하지는 않았다. 이는 이 약 투여 후 6주간 발진의 발현이 증가하기 때문인 것으로 생각된다.
- 이 약을 투여 받은 환자에게서 전격성 간염을 포함하여 횡달, 간부전 등 중증이거나 치명적인 간독성이 나타났다. 임상시험 결과, 이 약을 1년 정도 투여한 경우 간의 이상반응이 일어날 확률은 위약군에 비해 대략 2배 정도 높은 것으로 나타났다. 이 약의 투여후 18주 동안은 충분한 모니터링이 요구된다. 이 약과 관련된 간장애는 대부분 투여개시후 6주 이내에 나타난다. 그러나 그 이후에도 간장애가 나타날 수 있으므로 치료기간 중 지속적으로 환자를 자주 모니터링 해야 한다. 항역전사바이러스치료법을 실시할 때 일반적으로 약물투여 전에 ALT나 AST 검사수치가 정상 상한치의 2.5배를 초과하거나/하고 간염(B형 및/또는 C형)이 있는 환자의 경우 간에 대한 이상반응이 나타날 위험성이 높으며 이는 이 약을 포함하는 약물치료법이나 위약군에 있어서도 마찬가지이다. 흔히 발진을 동반하는 간장애의 발현률은 남성에게서 보다 여성에게서 세배 더 높은 것으로 나타났으며(여성 5.8%,남성 2.2%) 특히 이 약의 치료시작시 CD4 수치가 높았던 환자에게서 간장애가 발현할 위험성이 더 높다. 과거의 임상시험을 되돌아 보면, 여성의 경우 CD4 수치가 250cells/mm³ 초과일 때가 250cells/mm³ 미만일 때보다 간장애가 발현할 위험성이 12배 더 높게 나타났고(11.0% 대 0.9%), 남성의 경우도 CD4 수치가 400cells/mm³ 초과일 때가 400cells/mm³미만일 때보다 그 위험률이 증가한 것으로 조사되었다.(6.3% 대 1.2%) B형간염 및 C형 간염에 감염되어 있지 않은 환자에게 이 약을 1년간 투여한 경우 간에 대한 이상반응이 나타날 확률은 2% 미만이다. 의사는 환자들에게 이 약과 연관된 주요 독성중 하나가 간독성이라는 것을 알려주어야 하고 환자는 간염의 증후가 나타나면 즉시 의사에게 알려야만 한다. 간염은 발진을 동반하고 나타날 수 있으며, 전신증후도 같이 나타날 수 있다.
- 약물투여 초기 몇주 동안에 간기능 검사치 이상(AST, ALT, GGT, 총빌리루빈, ALP 등 간기능 검사치 상승)이 보고된 바 있다. 가장 흔히 나타나는 것은 무증후성 간효소수치 상승인데, 이 때 이 약의 투여를 중단할 필요는 없다. 무증후성 GGT상승시에도 이 약의 투여를 중단할 필요는 없다. 특히 처음 8-12주 동안은 환자의 임상상태에 비추어 가능한 한 자주 간기능 검사를 실시하는 것이 좋으며 그 이후에는 검사빈도를 낮출 수 있다. 만일 치료 전이나 치료 기간중 AST나 ALT가 정상 상한치의 2.5배 이상 증가하면 간기능 검사를 더 자주 실시하고 투여전 AST/ALT이 정상상한치의 5배를 초과한 경우에는 AST/ALT가 정상상한치의 5배 미만으로 안정화 될때 까지 이 약을 투여하지 말아야 한다 만일 AST나 ALT가 정상상한치의 5배 이상 증가하면 이 약의 투여를 즉시 중단하고 수치가 정상으로 돌아오고 간염의 임상적 증후나 진단이 없거나 다른 기원의 기능성적인 지속적인 증후나 소견이 보이지 않는다면 임상적인 필요와 판단에 기초해 경우에 따라서 이 약의 투여를 다시 시작할 수 있다. 이때 임상병리 수치를 고려하여 재투여 해야 하며 재투여시 시작용량은 200mg/일로 14일간 투여하고 이후 400mg/일로 증량한다. 만약 간기능 검사치 이상이 다시 빠르게 나타나면 이 약의 투여를 영원히 중단한다.
- 의사와 환자는 식욕부진, 구역, 구토, 황달, 빌리루빈노증, 알코올성 변(alcoholic stool), 간비대, 간암증, 중등증-중증의 간기능 검사치이상(GGT제외)과 같은 임상검사소견 등의 간염의 전조증후나 소견을 주의하여 관찰하여야 한다. 환자는 이러한 증상이 발생하면 바로 의사에게 상의해야만 한다. 만약 임상적으로 간염이 발생하면 이 약의 투여를 영원히 중단해야 한다.
- 아직 허가받지 못한 효능·효과인 사후예방(post exposure-prophylaxis: PEP)효과 평가를 위한 임상시험에서 이 약을 다회 투여받은 HIV 미감염 피험자에서 심각한 간독성(간이식이 필요한 간부전 포함)이 보고된 바 있다.
- 아나필락시양 증상(발진, 두드러기, 맥관부종 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 발진과 간기능 검사치이상 이외에 모든 임상시험을 통하여 이 약과 관련해서 가장 흔하게 나타나는 이상반응은 구역, 피로, 열감, 두통, 구토, 설사, 복통과 근육통이다. 매우 드물게 빈혈과 호중구 감소증 증례가 이 약과 관련가능성이 있었다. 이 약이 포함된 처방을 받은 환자에서 매우 드물게 관절통이 단독으로 보고된 바 있다.

5. 일반적주의

- 이 약을 단독으로 투여하면 내성 바이러스가 확일적으로 빠르게 생긴다. 그러므로 이 약은 반드시 병용 투여되어야만 한다. 또 병용 투여되는 항역전사바이러스 치료제에 대해서는 추천용량을 지켜야 하며 계속적인 모니터링을 한다.
- 이 약을 투여하기 전에 간기능 검사를 포함하는 임상화학검사를 실시해야만 하며 약물치료기간 중에도 적당한 간격으로 계속 실시한다.

- 이 약을 투여한다고 해서 성접촉이나 혈액을 통해서 다른 사람에게 HIV-1을 감염시킬 위험이 줄어들지는 않는다.
- 자동차나 기계조작능력에 대한 임상시험은 실시되지 않았다.
- 이 약은 HIV-1감염의 치료제가 아니므로 환자가 계속적으로 기회감염을 포함하여 감염진행으로 인한 고통을 받을 수 있으며 환자는 HIV감염치료를 행한 적이 있는 의사에게서 계속적으로 임상 증후를 관찰 받아야 한다. 현재 이 약을 장기간 투여했을 때의 효과에 대해서는 알려진 바 없다.
- 이 약의 투여는 1일 200mg으로 시작해서 1일 400mg을 유지량으로 하여 증량하고, 발진이 발생되는 경우에는 발진이 완치될 때까지 이 약의 투여량을 늘리지 않는다.
- 면역재발증후군 : 항바이러스 병용요법을 실시할 때 중증의 면역 결핍이 있는 HIV감염 환자에서는 무증상성 병원균 또는 잔류성 기회 병원균으로 인한 염증반응이 일어날 수 있고 중증의 임상적 상황 또는 징후의 악화를 야기할 수 있다. 대체로 이러한 반응은 항바이러스 병용요법의 시작 초기 몇 주 또는 몇 달안에 관측되었다. 관련예로는 사이토메갈로바이러스 망막염, 병발성/병소성의 마이코박테리아 감염 및 뉴머시스티스 카리니(Pneumocystis carinii) 폐렴 등이 있다. 모든 염증성 징후는 평가되어야 하고 필요한 경우 치료가 실시되어야 한다.

6. 상호작용

이 약은 cytochrome P450 간대사효소(CYP3A, CYP2B)의 유도제인 것으로 나타났다. 따라서 CYP3A나 CYP2B에 의해 주로 대사되는 약물과 병용 투여시 병용약물의 혈중농도가 감소될 수 있으므로 CYP3A나 CYP2B에 의해 대사되는 약물을 지속적으로 투여 받고 있던 환자에게 이 약 투여를 시작하려면 용량을 변경할 필요가 있다.

- 뉴클레오사이드 유사체 : 이 약은 지도부딘, 디다노신 또는 잘시타빈과 병용 투여할 때에 용량을 조절할 필요는 없다. 지도부딘을 투여 받던 환자에게 이 약 400mg/일만을 추가 투여하거나 200-300mg/일의 디다노신 또는 0.375-0.75mg/일의 잘시타빈을 함께 병용 투여한 2가지 임상시험에서(환자수=33) 이 약이 지도부딘의 AUC를 13% 감소시키나 유의하지 않은 것으로 나타났고 Cmax치를 5.8% 증가시키지만 역시 유의하지 않은 것으로 나타났다. 2가지 시험 결과, 지도부딘 역시 네비라핀의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러므로 지도부딘은 이 약의 약동학에 영향이 없는 것으로 나타났다. 한 교차시험에서 이 약은 디다노신(환자수=18) 또는 잘시타빈(환자수=6)의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

HIV감염환자(환자수=22)에게 이 약, 넬피나비르(750mg, 1일 3회 투여)와 스타부딘(30-40mg, 1일 2회 투여)을 28일간 병용 투여한 결과, 스타부딘의 AUC와 Cmax에는 통계학적으로 유의한 변화는 없었다. 또한, 이 약, 위약 중 하나와 라미부딘을 투여받은 90명의 환자를 대상으로 한 모집단 체내동태연구에서 라미부딘의 결보기 청소율과 분포량은 변화가 없었으며 이로써 네비라핀이 라미부딘의 청소율에 대한 유도 작용이 없다는 것을 알 수 있다.

- 비뉴클레오사이드 유도제: 임상시험결과(n=17), 에파비렌즈를 이 약과 병용 투여하여도 이 약의 평형상태의 약동학 인자에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

그러나 에파비렌즈의 혈중농도는 AUC가 28%, Cmin이 32% 감소하여 유의하게 감소하는 것으로 나타났다. 이 약과 병용 투여시 적절한 용량은 정해져 있지 않다.

- 단백분해 효소억제제: 이 약은 경도 또는 중증도의 간효소 CYP3A 유도 작용이 있다. 그러므로 이 약을 단백질분해 효소억제제와 병용투여하면 서로간의 혈중농도를 변화시킬 수 있다. 다음의 시험들에서는 처음 2주 동안 이 약을 하루 한번 200mg 투여하고 이어 4주 동안 200mg을 하루 2번 투여하였다.

- 세퀴나비르: HIV감염환자 23명에게 이 약과 세퀴나비르(경질캡슐 600mg 1일 3회 투여)를 병용 투여한 임상시험 결과 세퀴나비르의 AUC가 평균 38% 감소하였고 이 약의 혈중농도는 유의한 변화가 없었다. 이러한 상호작용의 임상적 유의성은 알려진 바 없으나 이 약과 상호작용에 의해 세퀴나비르의 혈장 농도가 감소할 수 있으므로 세퀴나비르의 용량증가가 필요할 수도 있다.

세퀴나비르 연질캡슐(1일 용량)과 리토나비르 100mg을 병용 투여한 또 다른 임상시험(n=20)이 실시되었다. 모든 환자에게 이 약을 병용 투여하였다. 이 시험 결과를 과거대조군(historical control)과 비교할 때, 세퀴나비르 연질 캡슐과 리토나비르 100mg을 병용 투여하여도 이 약의 약동학 인자에는 거의 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 리토나비르와 병용 투여되는 세퀴나비르 연질 캡슐의 약동학에 대한 이 약의 영향은 역시 미미하며 임상적으로 유의하지 않다.

- 리토나비르: 이 약을 리토나비르와 병용 투여할 때에 용량을 변경할 필요는 없다. HIV 감염환자 18명에게 이 약과 리토나비르[600mg 1일 2회 투여(점차 용량을 증가하는 투여방법을 택하였다.)]를 병용 투여한 임상시험에서 두 약물의 혈중농도에 있어 유의한 변화는 없었다.

- 인디나비르: HIV 감염환자 19명에게 이 약과 인디나비르(800mg 8시간 마다 1회 투여)를 병용 투여시 인디나비르의 AUC는 평균 28%(p<0.01) 감소하였고 이 약의 혈중농도에는 유의한 변화가 없었다. 이 약과 인디나비르의 병용 투여시 잠재적인 영향에 대하여는 아직 명확한 결론은 없다. 인디나비르를 이 약(200mg 1일 2회 투여)과 병용 투여할 때에는 인디나비르의 용량을 8시간마다 1회씩 1000mg으로 증량하는 것을 고려한다. 어쨌든 현재 이 약과 인디나비르 1000mg을 8시간 마다 1회씩 병용 투여하는 것과 800mg으로 8시간 마다 1회씩 병용 투여하는 것이 장단기적으로 항바이러스 효과가 얼마나 다를 지에 대해서는 입증된 데이터가 없다.

- 넬피나비르: HIV 감염환자(환자수=23)에게 이 약, 넬피나비르(750mg, 1일 3회 투여)와 d4T (30-40mg 하루 2회 투여)를 36일간 병용 투여한 결과 넬피나비르의 약동학에는 통계학적으로 유의한 변화가 없었다(AUC +4%, Cmax +14%, Cmin -2%). 역학대조군과 비교했을 때 이 약의 혈중농도도 변화가 없었다. 그러나 모화합물과 대등한 활성을 지닌 넬피나비르의 주 대사산물인 M8은 평균적으로 AUC 가 62% Cmax 가 59% Cmin가 66% 감소했다. 이 약과 병용할 때 안정성과 유효성이 확립된 넬피나비르의 사용량은 정해지지 않았다.

- 제코나비르/리토나비르: HIV양성 환자에게 이 약과 로피나비르/리토나비르 400/100mg(3캡슐)을 1일 2회 병용 투여한 결과 로피나비르의 평균 AUC가 27% 감소하였고 Cmax, Cmin이 각각 22%, 55%가 감소하였다. 비록 이러한 임상적인 관련성이 완전히 확립되지 않았을지라도 이 약과 병용시 로피나비르/리토나비르를 각각 533/133mg(4캡슐 1일 2회)씩 증량하여 음식과 함께 투여하는 것이 권장된다. 소아환자에서의 약동학시험 결과는 성인에서의 결과와 일치하였다. 이 약을 병용투여하는 동안 로피나비르의 평균 AUC는 약 22% 감소했고 로피나비르의 평균 Cmin은 55% 감소한 것으로 나타났다.

특히 기원력과 임상검사치를 통해 로피나비르/리토나비르에 대한 감수성 감소가 의심되는 6개월부터 12세까지의 환자에게 이 약을 병용투여할 경우 로피나비르/리토나비르의 용량을 7kg 이상 15kg미만 : 13/3.25mg/kg, 15kg이상 45kg이하 : 11/2.75mg/kg, 45kg초과인 경우는 최대용량을 533/133mg/kg 1일 2회까지 증량하는 것을 고려할 수 있다.

- 티피라나버: 이 약을 낮은 용량의 리토나비어, 티프라나버와 병용 투여 했을때 유의한 상호작용은 발견되지 않았다. 그러므로, 용량조절은 필요하지 않다.

- 이 약을 단백질분해 효소억제제와 병용 투여하여도 안전성에 관한 문제가 증가하지는 않는다.

- 케토코나졸: 케토코나졸(400mg 1일 1회 투여)과 이 약(200mg 1일 2회)을 병용투여하면 케토코나졸의 AUC가 72%, Cmax가 44%까지 유의하게 감소하는 것으로 나타났으며 같은 연구에서(n=21) 역학대조군과 비교할 때, 이 약 혈중농도는 15-28% 증가하는 것으로 나타났다. 그러므로 케토코나졸과 이 약은 병용투여하지 않는다. 이트라코나졸에 대한 이 약의 영향은 알려진 바 없다.

- 플루코나졸: 이 약과 플루코나졸의 병용투여 결과 이 약을 단독으로 투여 했을때의 이전 자료와 비교해 볼때 이 약의 노출이 거의 100%증가하는 것으로 나타났다. 이 약의 노출 증가의 위험 때문에 이 약물들이 병용 투여되는 것은 신중해야하고 투여된 환자들은 긴밀히 모니터링 되어야 한다. 이 약과 플루코나졸의 임상적인 관련성은 없다.

- 항응고제: 실험실상에서 이 약과 항혈전제인 와파린과의 상호작용은 복합적이다. 이 약들이 병용 투여된 결과 혈중 와파린농도는 응고시간의 증가나 감소를 수반하며 변할 수 있다. 상호작용에 따른 모든 효과는 병용투여 첫주 동안에 변할 수도 있고 이 약의 중단 시점에서도 나타날 수 있다. 이 약과 와파린이 병용투여 되었을 때는 프로트롬빈 시간을 자주 모니터링해야 한다.

- CYP 동중효소유도제

- 리팜피신의 체내동태에 대한 이 약의 효과를 연구한 공개시험(환자수=14)에서 리팜피신의 Cmax와 AUC에 유의적인 변화는 나타나지 않았으나, 리팜피신은 이 약의 AUC(-58%), Cmax(-50%)와 Cmin(-68%)를 감소시키는 것으로 나타났다. 따라서 리팜피신과 이 약은 병용투여하지 않는 것이 좋다. 동환환으로 마이코박테리아 감염이 있는 환자에게 이 약을 처방할 경우는 리팜피신 대신 리파부틴을 사용을 고려해야 한다.

- 네비라핀과 리파부틴을 병용투여한 약물동역학 연구(n=19) 결과 정상상태에서 리바부틴의 AUC가 17%증가하였고 Cmax가 28%, Cmin이 7% 증가하였다. 또 대사산물인 25-O-데스아세틸-리파부틴은 AUC가 24%까지 증가하였고 Cmax는 29%까지 증가하였다. 환자간 편차가 크기는 하지만 리파부틴 노출시 혈중 농도가 크게 증가했던 몇몇 환자의 결과를 볼때 혈중 농도가 증가하면 리파부틴 독성의 위험이 좀 더 크게 나타날 수 있다. 그러므로 이 약과 리파부틴과의 병용 투여시 주의가 요구된다. 같은 시험에서 네비라핀은 역학대조군과 비교할 때 전신 청소율이 9%나 증가하여 매우 유의적인 증가를 나타내었다. 그러나 이러한 모든 변화는 임상적으로 유의하지 않았다.

- 다른 항역전사바이러스치료제와 병용 투여한 경우에서 보고된 상호작용으로 볼 때, 이 약은 히페리시(학명: Hypericum perforatum) 성분과 병용투여하지 않는 것이 좋다. 이 약을 포함하여 비뉴클레오사이드 역전사효소억제제(NNRTIs)를 히페리시 성분과 병용투여하면 NNRTI의 혈중 농도가 감소될 것으로 예상된다. 결과적으로 이 약의 혈중농도가 최적 농도 이하로 감소하여 항바이러스 효과는 나타내지 못하고 이 약이나 다른 NNRTIs에 대한 내성 바이러스만 출혈하게 할 수도 있다.

- CYP 동중효소저해제: 이 약과 클라리스로마이신의 약물상호작용 연구(환자수=15)결과, 클라리스로마이신의 AUC(-31%), Cmax(-23%)와 Cmin(-56%)의 유의적인 감소가 있었으나, 활성대사산물 14-OH 클라리스로마이신의 AUC(42%), Cmax(47%)는 유의적인 증가가 나타났다. 이 약 Cmin(28%)의 유의적 증가와 AUC(26%), Cmax (24%)의 비유의적 증가가 있었다. 이 결과는 두 제제의 병용 투여시 용량조절이 불필요함을 나타낸다. 이 약에 대한 여러 임상시험으로부터 소집단분석(subpopulation analysis)을 실시한 결과 이 약을 장기투여 받고 있는 환자에게 CYP3A의 저해제로 알려진 시메티딘(환자수 13명, 7%증가)과 마크로리드를 투여하면 이 약의 혈중농도가 상승하는 것으로 나타났다. 그러나, 마이코박테리움 아비움세포내 복합체(mycobacterium avium-intracellular complex)를 가진 환자를 치료할 때는 이 경우에 효과가 없으므로 클라리스로마이신으로 대체 치료를 고려해야 한다.

- 경구피임약: 이 약(200mg, 1일 2회)을 에치닐에스트라디올(EE) 0.035mg과 노르에친드론(NET) 1.0mg을 함유하는 경구피임약(1일 1회)과 병용 투여하였다. 28일간 네비라핀을 투여한 후 17α-EE의 AUC는 이 약 투여 전과 비교하여 20%(AUC point estimate 0.08: 90% 신뢰구간 0.67-0.97)까지 감소하였다. EE의 잔류시간과 반감기 평균에도 유의한 감소가 있었다. 또한 NET의 AUC는 19% (point estimate 0.91: 0.70-0.93)로 감소하였고 잔류시간과 반감기 평균에는 변화가 없었다. 그러므로 경구피임약을 자궁내막증을 치료하기 위하여 투여하는 등, 피임이외의 목적으로 이 약과 병용 투여할 때에는 적절한 치료효과를 나타내기 위해서는 용량조절이 필요할 수도 있다.

에스트로겐/프로게스테론을 함유하는 경구피임약을 사용할 경우 피임에 실패할 수도 있으므로 임신가능성이 있는 여성이 이 약을 복용하는 경우에는 경구용 피임약 또는 호르몬제만을 유일한 피임방법으로 사용해서는 안된다. HIV의 감염을 막기 위해서 콘돔과 같은 기구피임(barrier contraception)을 사용하는 것이 바람직하다.

또, 이 약의 투여기간 동안 다른 치료목적으로 호르몬 조절이 필요한 경우에는 호르몬 효과에 대한 모니터링이 필요하다.

HIV감염 여성에게 디포메드록시 프로게스테론 아세테이트(DMPA)를 단독투여한 군 (n=16)과 이 약의 유지요법중 DMPA를 병용 투여한 군(n=16)을 비교한 12주간 평행군의 정상상태 연구 결과를 볼때 DMPA 약물동태학적 요소들(AUC, Cmax, Cmin 및 반감기)은 이 약의 투여에 영향을 받지 않았다. 이 약의 병용투여는 DMPA의 배려역제 효과에 영향을 주지 않았다. 이 약의 약물동태학적 요소인 AUC와 Cmax는 DMPA의 투여에 의해 20%까지 증가하였다. 이 변화는 통계학적으로 유의하지만 임상적으로 관련이 있다고 여겨지지는 않는다.

- 사람의 간 마이크로솜을 가지고 시험한 결과 단순, 리파부틴, 리팜피신, 트리메토프름, 설파메톡사졸이 있어도 이 약의 수산화대사물의 생성에는 아무 영향이 없었다. 케토코나졸과 에리스로마이신은 이 약의 수산화대사를 형성을 유의하게 저해한다. 임상시험은 아직 실시되지 않았다.

- CYP3A나 CYP2B6에 의해 대사되는 약물을 이 약과 병용 투여할 경우 약물의 혈중농도가 감소될 수 있다. 이 약과 메타돈을 병용투여 할 경우 이 약은 메타돈의 간대사를 증가시켜 정상 상태에서의 혈장 메타돈 농도(Cmax)가 42% 메타돈의 노출수준(AUC)이 60% 감소하는 것으로 나타났다. 메타돈 유지요법 환자가 이 약을 병용투여시 마약금단증상이 나타났다는 보고가 있다. 따라서, 마약금단증상의발생과 관련하여 메타돈의 복용량을 증가시킬 필요가 있고 반드시 금단증상에 대한 모니터링을 실시한다.

- 이 약은 다른 약물과 상호작용을 나타낼 수 있으므로 환자들은 그들이 사용하는 모든 약물을 의사에게 보고해야 한다.

- 다른 항역전사바이러스 치료제와 병용 투여했을 때 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.: 헤장염, 말초신경장애, 혈소판감소증. 이러한 이상반응은 다른 항역전사바이러스 치료제와 관련하여 흔히 나타나며 그러므로 이들 약물과 이 약을 병용투여할 시에도 나타날 것으로 예상된다. 그러나 이러한 이상반응들이 이 약 때문은 아닌 것으로 보인다.

7. 임부에 대한 투여

- 임신한 랫드와 토끼를 대상으로 한 시험결과 기형발생은 보고되지 않았으나 랫드를 이용한 생식독성시험에서 50mg/kg/일 투여(AUC로 볼 때, 사람에서의 추천용량보다 50% 고용량)시 태자의 체중감소가 관찰되었다. 쥐와 토끼에서 모체나 개체발생시의 무해용량은 각각 사람에서의 추천용량과 비슷하거나 약 50% 고용량이었다. HIV 감염을 치료하기 위해 임부에게 이 약을 투여한 적절하고 잘 진행된(well-controlled) 임상시험이 없으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

- HIV-1에 감염된 여성이 분만을 하는 경우, 분만에 의한 생리학적 스트레스 때문에 이 약(200mg 단회투여)의 반감기가 60-70시간으로 연장될 수 있고 경구 청소율이 2.1±1.5L/회 매우 다양해질 수 있다(PACTG 250 임상시험[n=17], HIVNET 006임상시험(n=21)). 네비라핀은 태반을 쉽게 통과하므로 모체에 이 약을 200mg 단회투여한 경우 탯줄에서의 농도는 100ng/mL을 상회하고 탯줄에서의 농도-모체의 혈중농도 비율은 0.84±0.19 (n=36; 범위 0.37-1.22) 이다.

8. 수유부에 대한 투여

산후감염을 예방하기 위하여 HIV에 감염된 여성들은 수유를 하지 않는 것이 권장된다. 2개의 약동학 시험(ACTG250, HIVNET 006) 결과 이 약은 쉽게 태반을 통과하며 모유에서도 발견되는 것으로 나타났다. ACTG250 시험에서 이 약을 100mg 또는 200mg 투여받은 10명의 HIV-1 감염 임부중 3명에서 모유 샘플을 수집한 경우(중간값: 분만전 5.8시간), 모체 혈청 중 약물농도에 대한 모유중 약물농도의 비율 중간값은 76%(54-104%)였다. HIVNET 006 시험(n=20) 결과 이 약 200mg 단회투여 후, 모체 혈장중 약물 농도에 대한 모유중 약물 농도의 비율 중간값은 60.5% (25-122%)였다. 산후감염을 예방하기 위하여 HIV에 감염된 여성들에게 수유를 권장하지 않는 것과 마찬가지로 이 약을 투여하는 수유부는 수유를 중단해야 한다.

9. 과량투여시의 처치

이 약 과량투여에 대한 해독제는 알려진 바 없다. 하루에 800mg-6000mg의 이 약을 15일간 투여받은 과량투여 보고가 있는데 환자들은 부종, 결절성 홍반, 피로, 열감, 두통, 불면, 구역, 폐의 침윤, 발진, 구토, 트랜스아미나제의 증가, 체중감소를 경험하였다. 모든 증상은 이 약 투여를 중단하면 사라졌다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

11. 기타

- 이 약은 마우스(최고용량 750mg/kg/day)와 랫드(최고용량 35mg/kg/day)에서 간중양의 발생률을 증가시킨다. 그러나 이러한 결과는 이 약이 강력한 간효소유도제에 기인한 것으로 판단되며, 유전독성에 의한 것은 아니다.
- 유전독성시험에서, 이 약은 유전자변이 미생물시험을 포함한 시험관내 및 생체시험에서 복귀돌연변이 또는 염색체이상을 나타내지 않았다. 생식독성시험에서, 이 약의 권장 임상적 용량에 해당 하는 양을 투여 받은 암컷 랫드에서 수태능력의 저하가 나타났다

저장방법 : 기밀용기, 실온(1-30℃) 보관

포장단위 : 60정

기타사항

사용기한이 경과되었거나 변질 · 변해 또는 오손된 제품은 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 분사 또는 영업소를 통해 교환하여 드립니다.

의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 이지드럭 (<http://ezdrug.kfda.go.kr>) 의약품 정보를 참조 하십시오.

제조의회사
Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173 55216
Ingelheim am Rhein, Germany

제조사
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Birkendorfer Strasse 65 88397
Biberach an der Riss, Germany

수입자
한국메랑거인겔하임(주)
서울시 중구 남대문로 5가 84-11 연세재단 세브란스빌딩 16층
☎ 080-222-0110

개정연월 : 2008년 09월

VRT-11-

KGMP지정

전문의약품