

스토크린 정

(에파비렌즈)

원료약품 및 분량

1정 (1224 mg) 중

주성분: 에파비렌즈(별규) -----600.0 밀리그램

성상

한 면에 '225'가 있는 황색의 장방형 필름코팅정

효능·효과

HIV-1 감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스약과 병용투여한다.

용법·용량

이 약은 공복에 복용하며, 취침 전에 복용하는 것이 바람직하다. 식사는 이 약의 생체이용률을 증가시켜 부작용 빈도를 증가시킬 수 있다.

이 약의 신경계 이상반응에 대한 내약성을 개선하기 위해 투여 초기 2-4주 동안에는 취침 전에 복용하는 것이 바람직하며 이후에도 신경계 이상반응이 지속되는 경우에는 계속해서 취침 전에 복용한다(사용상의 주의사항 3. 이상반응 참조).

성 인: 이 약은 단백분해효소 억제제(PI) 그리고/또는 뉴클레오시드 유사체 역전사효소 저해제(NRTIs)와 함께 1일 1회 600mg 씩 경구투여한다.

항바이러스 병용요법: 이 약은 다른 항레트로바이러스약과 반드시 병용투여한다 (사용상의 주의사항 5. 상호작용 참조).

청소년 및 소아 (17세 이하): 3세 이상 17세 이하의 환자에서 단백분해효소억제제(PI) 및/또는 뉴클레오시드 유사체 역전사효소 저해제(NRTIs)와 병용시 이 약은 체중이 40 kg 이상이며 정제를 삼킬 수 있는 소아에게 1일 1회 600 mg 경구 투여한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약을 다른 약과 병용투여하는 경우 병용투여하는 약물의 제품설명서를 함께 참조한다. 에파비렌즈를 함유하는 복합제와 이 약의 병용투여는 용량조절을 위하여 필요한 경우(예: 리팜핀과의 병용 시)를 제외하고는 권장하지 않는다.
- 2) NNRTIs를 단독 투여하는 경우 내성 바이러스주가 신속하게 발현된다. 따라서 이 약을 단독투여하거나 이미 실패한 병용요법에 이 약만을 추가 투여해서는 안 된다. 바이러스

교차내성을 고려하여 이 약과 병용투여를 시작할 항바이러스제를 선택한다.

- 3) 항레트로바이러스 병용요법이 약물 불내성으로 인하여 중단되는 경우, 모든 항레트로바이러스약을 동시에 중단하는 것을 심각하게 고려하여야 하며 불내성 증상이 사라진 후 항레트로바이러스약의 투여를 동시에 재시작한다. 항레트로바이러스약의 간헐적 단독투여나 순차적인 재투여는 약물내 내성 바이러스를 유발할 가능성이 있으므로 주의한다.
- 4) 이 약의 주성분인 에파비렌즈를 600mg/day 투여시의 임상혈중농도와 유사한 수준의 용량으로 원숭이에게 투여하였을 때 태자에 기형이 관찰되었다. (6. 임부에 대한 투여 참조) 임부에 대한 적절한 대조임상시험은 실시된 바 없다. 항레트로바이러스약 투여 임부 명단 등록을 통한 시판 후 조사에서 임신 1기에 700명 이상의 임부가 항레트로바이러스 병용요법의 일부 성분으로 이 약에 노출되었으나 특정 기형 양상은 없었다. 후향적으로 등록된 환자를 조사한 결과, 수막척수탈출증 등 신경관 결함 발생이 적은 수로 보고되었으나 인과관계는 확립되지 않았다. 따라서, 임신부는 이 약을 복용해서는 안 되며 이 약을 투여할 때에는 반드시 기구를 이용한 피임방법과 다른 피임방법(예, 경구용 또는 기타 호르몬계 피임약)을 병용하여야 하며 가임기 여성은 이 약을 투여하기 전에 반드시 임신반응검사를 실시한다(5. 상호작용 참조).
- 5) 정신/신경계 증상: 이 약을 투여한 환자에서 중대한 정신계 이상반응이 보고되었다. 정신장애병력이 있는 환자는 이러한 증종의 정신계 이상반응에 대한 위험성이 더 크게 나타난다. 주로 정신질환 또는 약물남용의 병력이 있는 환자에서 망상, 부적절한 행동이 보고되었다 (이 약 투여환자 천명당 약 1-2건). 이 약 투여군과 대조군 모두에서 증종의 급성 우울증(자살관념/시도 포함)이 드물게 보고되었다. 시판 후 조사에서 자살로 인한 사망, 망상, 정신병성 행동, 긴장증에 대한 몇몇 사례가 보고되었으나, 이러한 이상반응과 이 약의 인과관계는 밝혀지지 않았다. 정신계 이상반응이 나타나면 이러한 증상과 이 약의 관련성 여부와 이 약 사용의 위험도가 유익성을 상회하는지를 평가하기 위해 즉각적으로 의사와 상담한다(3. 이상반응 참조).

이 약을 투여한 환자의 52%에서 중추신경계 및 정신계 증상이 보고되었다. 이와 같은 증상으로 어지러움, 집중력 저하, 기면, 비정상적인 꿈, 불면증 등 (이러한 증상에만 국한되는 것은 아니다)이 있었다. 대조 임상시험에서 이 약 600 mg 1일 1회 투여군의 경우 2.0%, 대조군의 경우 1.3%에서 이러한 증상이 증종으로 보고되었다. 임상시험에서 이 약 투여군의 2.1%가 신경계 증상으로 치료를 중단하였다. 이러한 증상은 일반적으로 투여 후 1~2일에 시작되어 대체로 치료 2~4주 후에 사라진다. 이러한 증상들은 이 약의 지속적인 투여로 완화될 수 있으며 이것이 정신계 증상 발현의 전조가 아님을 환자에게 알린다. 취침 전 복용은 이러한 증상에 대한 내약성을 개선시킬 수 있으므로 치료를 시작하는 처음 몇 주 동안 및 이러한 증상 발현이 계속되는 환자에서는 이 약을 취침 전에 복용하는 것이 바람직하다 (3. 이상반응 참조). 이 약을 복용중인 환자에게 알코올이나 정신 신경계 약물과 병용하는 경우 상가적인 중추신경계 효과를 일으킬 가능성이 크다는 것을 알려주어야 한다.

이 약은 어지러움, 집중력 저하, 졸림을 유발할 수 있다. 이러한 이상반응이 나타난 환자들은 운전이나 기계작동 등의 위험한 일을 피한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 성분에 과민성을 나타내는 환자
- 2) 이 약의 주성분인 에파비렌즈는 CYP3A4에 경쟁적으로 작용하여 테르페나딘(terfenadine), 아스테미졸(astemizole), 시사프리드(cisapride), 미다졸람(midazolam), 트

리아졸람(triazolam), 피모지드(pimozide), bepridil, 맥각유도체 등의 대사를 저하하여 중대한 또는 치명적인 이상반응(예, 심부정맥, 지속적인 진정작용 또는 호흡기계 억제)을 일으킬 우려가 있으므로 병용하지 말 것.

- 3) 에파비렌즈는 보리코나졸(voriconazole)의 혈중농도를 유의하게 감소시키는 반면 보리코나졸은 에파비렌즈의 혈중농도를 유의하게 증가시키므로 보리코나졸의 표준용량과 병용하지 말 것 (5. 상호작용 참조).
- 4) St. John's wort (*Hypericum perforatum*): 에파비렌즈를 투여하고 있는 환자가 St. John's wort (*Hypericum perforatum*)을 함유하는 제품을 사용할 경우 에파비렌즈의 혈장농도를 감소시키는 결과를 가져올 수 있기 때문에 사용해서는 안 된다. 이러한 효과는 CYP3A4의 유도작용으로 인한 것으로 치료효과의 감소와 내성을 초래할 수 있다.
- 5) 중증의 간부전환자 (Child Pugh Grade C)
- 6) 3개월 미만의 소아
- 7) 에파비렌즈는 엘바스비르(elbasvir) 및 그라조프레비르(grazoprevir)와 병용하지 말 것(5. 상호작용 참조).
- 8) 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 안 된다.

3. 이상반응

임상시험에서 이 약은 대체로 내약성이 우수하였다. 이약은 9,000명 이상의 환자에서 연구되었다. 대조임상시험을 통하여 이 약과 단백질분해 저해제 그리고/또는 NRTIs를 병용투여 받은 1,008명의 환자에서, 가장 빈번하게 보고된 약물관련 이상반응(환자의 5% 이상이고 중등도 이상)은 발진(11.6%), 어지러움(8.5%), 구역 (8.0%), 두통 (5.7%), 피로감 (5.5%) 이었다. 구역은 대조군에서 더 빈번하게 보고되었다. 이 약을 투여한 환자에서 가장 두드러진 이상반응은 피부발진, 신경계 증상 및 정신 증상이었다. 식사와 함께 이 약을 투여하면 에파비렌즈의 노출량이 증가하여 바람직하지 않은 영향이 더 빈번하게 나타날 수 있다 (4. 일반적 주의 참조)

전체 임상시험에서, 보고된 빈도가 낮으나 임상적으로 유의한 약물 관련 기타 이상반응은 다음과 같다. 알러지 반응, 비정상적 협동운동, 운동실조, 혼돈, 혼미, 현기, 구토, 설사, 간염, 집중력 저하, 불면, 불안, 비정상적인 꿈, 기면, 우울, 비정상적 사고, 초조, 기억상실, 섬망, 감정적 불안정, 쾌감, 환각, 정신병, 긴장증.

이 약과의 관련성은 확립되지 않았지만, 몇몇 채장염 사례가 보고되었다.

소아에 대한 이상반응의 종류 및 발현율은 성인환자의 경우와 대체로 유사하였으나 발진 발현율은 더 높고 그 정도가 심하였다.

- 1) 피부발진: 임상시험에서, 대조군에서의 17%에 비하여 이 약을 투여받은 환자의 26%에서 피부발진이 나타났다. 이 약을 투여받은 환자의 18%에서 약물과 관련된 피부발진이 보고되었다. 이약을 투여받은 환자의 1% 미만에서 중증의 발진이 나타났으며, 1.7%가 발진으로 치료를 중단하였다. 다형홍반 또는 스티븐스-존슨증후군의 발현율은 0.14%이었다. 생명을 위협하는 피부반응 (예, 스티븐스-존슨 증후군)을 경험한 환자에서 에파비렌즈의 사용은 권장되지 않는다. 123주의 중간값을 가지는 3건의 임상시험에서 에파비렌즈를 투여받은 182명의 소아환자 중 59명(32%)에서 발진이 보고되었다. 발진은 6명의 소아에서 중증이었다. 소아 환자에서 발진이 발병하기까지 시간의 중간값은 28일(3

- 1642일 범위)이었다. 소아 환자에게 이 약을 투여하기 전에 적절한 항히스타민제를 예방목적으로 고려할 수 있다. 일반적으로 이 약의 투여를 시작한 후 첫 2주안에 경증 내지 중등도의 반점구진성 피부 발진이 발생하나 대부분의 시험자는 투여를 계속하는 동안 1개월 이내에 완화된다. 발진으로 투여를 중단한 경우 재투여를 시작할 수 있다. 재투여시 적절한 항히스타민제 그리고/또는 부신피질스테로이드제의 사용을 고려한다(4. 일반적 주의 참조). 다른 NNRTIs 계열의 항레트로바이러스약을 중단한 환자에게 이 약을 투여하였을 때의 임상경험은 제한적이다. 발진으로 네비라핀(nevirapine)을 중단한 19명의 시험자에게 이 약을 투여했을 때, 이 중 9명의 환자에서 경증 내지 중등도의 발진이 나타났고, 2명은 발진으로 투여를 중단하였다. 피부발진은 이 약을 투여받은 성인보다 소아에서 더 빈번하게 보고되었다.

- 2) 정신계 증상: 이 약을 투여한 환자에서 중증의 정신계 이상반응이 보고되었다. 대조임상시험 (대상: 평균 1.6년 동안 에파비렌즈를 포함한 처방을 받은 1,008명의 환자와 평균 1.3년 동안 대조처방을 받은 635명의 환자)에서 이 약 투여군과 대조군에서 나타난 중증의 정신계 이상반응의 발현빈도는 각각 다음과 같다 중증의 우울증(1.6%, 0.6%), 자살관념(0.6%, 0.3%), 치명적이지 않은 자살시도(0.4%, 0%), 공격적 행동(0.4%, 0.3%), 편집반응(0.4%, 0.3%), 조증반응(0.1%, 0%). 정신장애병력이 있는 환자에서는 이러한 중증의 정신계 이상반응에 대한 위험성이 더 크게 나타났는데, 조증반응의 경우 0.3%부터 중증 우울증과 자살관념의 경우 2.0%까지 이른다. 시판 후 보고에서 자살로 인한 사망, 망상, 정신병성 행동, 긴장증에 대한 사례가 나타났는데, 이러한 이상반응과 이 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.
- 3) 신경계 증상: 임상시험에서 에파비렌즈 600 mg을 매일 투여받은 군이 어지러움, 불면증, 집중력 저하, 기면, 비정상적인 꿈 등의 (이러한 증상에만 국한되는 것은 아니다) 증상을 자주 보고하였다. 이 약 1일 1회 600 mg과 다른 항레트로바이러스약을 투여한 대조 임상시험에서, 대조군의 9%에 비하여 이 약 투여군의 19.4%가 중등도-중증의 신경계 증상을 경험하였다. 이러한 증상은 이 약 600 mg 투여환자의 2.0%에서 중증으로 나타났다(대조군에서는 1.3%). 이 약 600 mg 투여군의 2.1%가 신경계 증상으로 치료를 중단하였다 (1. 경고 참조). 신경계 증상은 일반적으로 투여 후 1~2일에 시작되어 대체로 치료 2~4주후에 사라졌다. 한 임상시험에서 치료 4주에서 48주 사이에 중등도 이상의 신경계 이상반응을 가진 환자의 비율은 이 약 투여군에서 5-9%, 대조군에서 3-5%이었다. 비감염 지원자를 대상으로 한 연구에서, 대표적인 신경계 증상의 발현시점 중간값은 약물 복용 후 1시간이었고, 작용시간 중간값은 3시간이었다. 이 약의 취침전 복용은 이러한 신경계 증상에 대한 내약성을 개선시킬 수 있으므로, 치료를 시작하는 처음 몇 주 동안 및 이러한 증상 발현이 계속되는 환자에서는 이 약을 취침 전에 복용하는 것이 바람직하다(용법용량 참조). 용량 감소와 하루 용량의 분할 복용은 유익성이 확인되지 않았으므로 바람직하지 않다. 장기 안전성 자료 (이 약 + 지도부딘(zidovudine) + 라미부딘(lamivudine), 이 약 + 인디나비르(indinavir), 인디나비르(indinavir) + 지도부딘(zidovudine) + 라미부딘(lamivudine) 을 투여한 군에 대한 추적조사기간(중양값)은 각각 180주, 102주, 76주임)를 분석한 결과 치료기간이 24주를 초과하였을 때 이 약으로 치료한 환자들에서 나타난 신경계 증상 발현율은 대조군과 전반적으로 유사하였다.
- 4) 3개의 대조임상시험에서 환자의 2% 이상이 중등증 또는 중증의 강도로 보고된 약물 관련 임상적 이상반응¹을 아래 표에 나타내었다.

표1. 임상시험006, ACTG364 및 020에서 중등증 또는 중증의 강도로 보고한 2% 이상의 환자에서 보고한 약물관련¹ 임상적 이상반응

이상반응	임상시험 006			임상시험 ACTG 364			임상시험 020	
	LAM, NNRTI 및 단백질분해효소저해제 치료경험 없는 환자			NRTI 경험 있으나 NNRTI 및 단백질분해효소저해제 치료경험 없는 환자			NRTI 경험 있으나 NNRTI 및 단백질분해효소저해제 치료경험 없는 환자	
	이 약 ² + ZDV/LAM (N=412)	이 약 ² + indinavir (N=415)	indinavir + ZDV/LAM (N=401)	이 약 ² +Nelfinavir (N=64)	이 약 ² + NRTIs (N=65)	Nelfinavir + NRTIs (N=66)	이 약 ² +Indinavir (N=154)	Indinavir + NRTIs (N=168)
전신								
피로 (364에서 무력증, 권태감 포함)	7%	5%	8%	0%	2%	3%	5%	1%
무력증	1%	1%	2%	-	-	-	0%	1%
통증 (허리통증, 요통 포함)	1%	1%	5%	13%	6%	17%	4%	3%
발열	0%	1%	0%	2%	0%	8%	0%	1%
부종 (364에서 비대/붓기, 006에서 다리부종, 020에서 말초부종 포함)	0%	0%	0%	5%	0%	3%	0%	1%
심혈관계								
심혈관계 기능이상	0%	1%	0%	2%	2%	3%	1%	0%
중추신경계								
어지러움 (364에서 어질어질함/실신 포함)	8%	8%	2%	2%	6%	6%	6%	1%
두통	7%	4%	4%	5%	1%	3%	5%	4%
불면 (364에서 꿈/수면문제 포함)	4%	5%	2%	0%	0%	2%	1%	0%
집중력 저하	5%	2%	0%	-	-	-	3%	1%
기면	2%	2%	1%	-	-	-	2%	2%
비정상적인 꿈	2%	1%	0%	-	-	-	2%	1%
감각이상 (364에서 무감각/저림 포함)	0%	0%	0%	3%	3%	3%	1%	1%

신경계 기능이상	-	-	-	0%	0%	3%	-	-
위장관계								
구역 (364에서 구역/구토, 구토 포함)	10%	6%	22%	2%	6%	2%	10%	8%
구토	5%	3%	12%	-	-	-	5%	5%
설사	3%	4%	4%	14%	3%	9%	9%	2%
복통 (364에서 서혜부 및 골반 통증 포함)	1%	2%	4%	3%	3%	3%	3%	1%
소화불량	3%	3%	5%	-	-	-	3%	1%
식욕부진	1%	0%	1%	0%	2%	2%	5%	1%
변비	0%	0%	2%	2%	0%	0%	1%	0%
가스참	0%	1%	2%	-	-	-	0%	1%
대사 및 영양계								
체중감소 (364에서 종말증/소모증 포함)	-	-	-	2%	0%	2%	2%	1%
정신신경계								
신경과민 (364에서 흥분/과잉행동)	2%	2%	0%	2%	0%	2%	1%	0%
우울증	2%	1%	0%	3%	0%	5%	2%	0%
불안	1%	3%	0%	-	-	-	2%	1%
약물남용	0%	1%	0%	-	-	-	1%	2%
호흡기계								
울혈/삼출	-	-	-	0%	0%	6%	-	-
기침	0%	0%	0%	0%	0%	6%	-	-
호흡곤란	0%	0%	0%	0%	0%	2%	1%	0%
피부 및 부속기계								
발진	13%	20%	7%	9%	5%	6%	10%	6%
가려움증	0%	1%	1%	0%	2%	5%	2%	1%
발한증가	2%	1%	0%	-	-	-	1%	0%
두드러기 (364에서 알러지성발진/부풀어오름/두드러기성 구진 포함)	0%	2%	0%	3%	0%	2%	1%	1%
발적/적열/염증	-	-	-	3%	2%	5%	-	-
물집/궤양/병변	-	-	-	2%	2%	2%	-	-
피부건조	0%	2%	1%	-	-	-	0%	1%
특수감각계								

미각도착	0%	1%	1%	-	-	-	1%	2%
비뇨기계								
혈뇨	0%	0%	2%	-	-	-	1%	1%
신장결석	0%	0%	3%	-	-	-	1%	4%
신장통	0%	0%	3%	-	-	-	-	-

1 임상시험 006 및 020은 연구약과 적어도 관련 가능성이 있거나 연관성이 알려지지 않은 이상반응을 포함하였고 ACTG364는 연구약과의 연관성과 관계없이 모든 이상반응을 나타내었다.

2 스토크린정은 600 mg 1일 1회 투여하였다.

5) 이 약(에파비렌즈), 넬피나비르(nelfinavir) 및 하나 이상의 NRTI를 투여받은 57명의 소아 환자(3세-16세)에서 11% 이상 발생한 임상적 이상반응은 다음과 같다.: 발진(46%), 설사/연변(39%), 발열(21%), 기침(16%), 어지러움/어질어질함/실신(16%), 동통/통증/불편감(14%), 구역/구토(12%), 두통(11%). 신경계 증상발현율은 18%(10/57)이었다. 한 환자에서 Grade 3 발진, 두 환자에서 Grade 4 발진이 나타났으며 5명은 발진으로 인해 치료를 중단하였다 (8. 소아에 대한 투여 참조).

6) 북미확장사용프로그램을 포함하여 모든 2상/3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 중 2% 미만의 발생율로 중증 및 중등증의 강도로 보고된 이상반응을 기관계별로 아래 정리하였다. 이 이상반응은 연구약과 적어도 관련 가능성이 있거나 연관성이 알려져 있지 않다.:

- 전신: 알코올불내성, 알러지 반응, 무력증, 발열, 홍조, 권태감, 인플루엔자유사증상, 통증, 말초부종, 실신
- 중추 및 말초신경계: 조화운동불능, 식욕증가, 혼돈, 경련, 비정상적 협동운동, 발기부전, 성욕증가, 성욕감소, 편두통, 신경통, 감각이상, 말초신경장애, 언어장애, 진전, 현기
- 위장관계: 위염, 위장관염, 위식도역류, 입안건조, 궤양
- 청각 및 전정기관계: 이명
- 심혈관계: 홍조, 심계항진, 빈맥, 혈전정맥염
- 간 및 담도계: 간염
- 대사영양계: 체중 증가, 체중 감소
- 근골격계: 관절통, 근육통
- 정신계: 우울증 악화, 흥분, 기억상실, 불안, 무감각, 감정적 불안정, 쾌감, 환각, 정신병
- 호흡기계: 천식, 부비강염, 상기도 감염
- 피부 및 부속기계: 여드름, 탈모, 습진, 모낭염, 지루, 피부탈락, 두드러기
- 특수감각기계: 비정상적 시야, 복시증, 후각이상, 미각도착

7) 지방이상증 및 대사이상: 항레트로바이러스 병용요법은 말초 및 안면피하지방감소, 복부내 및 내장지방 증가, 유방비대, 등경부지방축적(들소형 비대) 등 HIV 감염 환자의 체지방 재분배(지방이상증)와 관련이 있다. 항레트로바이러스 병용요법은 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 인슐린 저항성과 고혈당증, 고젖산혈증과 같은 대사 이상과 관련이 있다.

8) 시판후 정보: 시판 후 조사에서 다음과 같은 추가 이상반응이 보고되었다.:

- 시각 장애: 시야 흐림

- 청각 및 전정기관계: 이명
- 위장관 장애: 복통, 궤양
- 간담도 장애: 간부전 (외국의 간부전에 의한 시판후 보고 중 몇몇은 간질환의 병력이나 다른 위험인자가 없는 환자의 경우도 포함하며, 전격성으로는 일부는 이식이나 사망에 이른 것으로 보고되었다.)
- 심혈관계: 흉조
- 신경계 장애: 경련, 소뇌협동 및 균형 장애, 진전
- 정신계 장애: 신경증, 편집반응
- 생식기계 및 유방 장애: 유방이상비대
- 피부 및 부속조직 장애: 가려움증, 광알러지성피부염, 뒷목/가슴/복부/복막뒤 공간과 같은 곳의 지방 재분배/축적

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 717명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 34.31%(246/717명, 총 446건)로 보고되었다. 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.81%(13/717명, 총 28건)로 두통, 면역재구성 증후군, 어지러움, 조절되지 않는 당뇨병, 항문생식기사마귀 각 0.28%(2/717명, 2건), 잔류형 정신분열병 0.14%(1/717명, 2건), 간염, 감각저하, 급성신부전, 기관지확장증, 대상포진, 림프절염, 매독, 백색질뇌병, 서혜부농양, 소장결장염, 우울증, 이명, 자살, 진균 감염, 패혈증, 폐렴 각 0.14%(1/717명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 0.42%(3/717명, 총 6건)로 두통, 어지러움 각 0.28%(2/717명, 2건), 간염, 이명 각 0.14%(1/717명, 1건)가 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 13.53%(97/717명, 총 150건)로 보고되었으며, 비인두염 2.51%(18/717명, 20건), 콧물 0.84%(6/717명, 6건), 빈혈 0.70%(5/717명, 5건), 몽롱상태, 백혈구수감소, 입인두통증, 혈중빌리루빈증가 각 0.56%(4/717명, 4건), 구강칸디다증, 백혈구감소증, 백혈구수증가, 피부염 각 0.42%(3/717명, 3건), 위장장애 0.28%(2/717명, 3건), 감각저하, 고지질혈증, 당뇨병, 대상포진, 매독, 비염, 잠복매독, 조절되지 않는 당뇨병, 항문생식기사마귀, 혈중크레아티닌증가, 혈당증가, 호중구감소증, 헤모글로빈감소 각 0.28%(2/717명, 2건), 잔류형 정신분열병 0.14%(1/717명, 2건), 가래증가, 가슴불편감, 간지방증, 갈증, 경동맥 협착, 고혈압, 과다긴장방광, 관절염, 골감소증, 급성신부전, 급성편도염, 구강진균감염, 급성중이염, 기관지염, 기관지확장증, 눈꺼풀성형술, 눈통증, 다한증, 단순포진, 당뇨병성망막병증, 당뇨신장병증, 림프절염, 말라리아, 발백선증, 백색질뇌병, 백혈구증가증, 상복부통증, 서혜부농양, 서혜부백선증, 소장결장염, 시각장애, 시력감소, 약물내성, 양성전립선비대증, 얼굴성형술, 요도장애, 오한, 운동성 호흡곤란, 음낭농양, 인플루엔자, 잇몸부기, 잇몸출혈, 재채기, 제7뇌신경 마비, 중이염, 진균감염, 측두염 간질, 치루, 침샘염, 쿠싱양증후군, 토끼눈증, 통풍, 패혈증, 폐렴, 혈변, 혈압상승, 혈중요소 이상, 호중구수감소, 흉막통증, 흉통 각 0.14%(1/717명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응은 3.21%(23/717명, 총 26건)으로 보고되었으며, 몽롱상태 각 0.56%(4/717명, 4건), 위장장애 0.28%(2/717명, 2건), 고지질혈증, 백혈구수감소, 가슴불편감, 갈증, 고혈압, 당뇨병, 말라리아, 백혈구수증가, 비인두염, 빈혈, 시각장애, 약물내성, 양성전립선비대증, 잇몸부기, 헤모글로빈감소, 혈압상승, 흉통 각 0.14%(1/717명, 1건)이 보고되었다.

※ 재심사 유해사례 분석평가 결과

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

- 간 및 담도계 질환 : 빌리루빈혈증
- 백혈구, RES 장애 : 백혈구증가증

4. 일반적 주의

- 1) QTc 연장 : 이 약의 투여 시, QTc 연장이 관찰되었다(5. 상호작용 항 참조). Torsade de Pointes의 위험성이 알려진 약과 병용투여하거나 Torsade de Pointes의 발생 위험성이 높은 환자에게 투여할 시, 이 약의 대체를 고려하여야 한다.
- 2) 피부발진: 이 약의 임상시험에서 경증 내지 중등도의 발진이 발생하였으나 일반적으로 투여를 계속하는 동안 완화되었다. 적절한 항히스타민제 그리고/또는 부신피질스테로이드제의 사용 시 내약성이 개선되고 발진의 치료시간이 빨라질 수 있다. 수포, 습윤성 표피박리증, 궤양을 동반하는 중증의 발진이 발생하는 경우는 이 약으로 치료받은 환자의 1% 미만이었다. 다형홍반 또는 스티븐-존슨 증후군의 발현율은 0.14% 이었다. 수포, 표피박리, 점막이상, 발열을 동반한 중증의 발진을 나타내는 경우 이 약의 투여를 중단한다. 이 약의 투여를 중단한 경우 약물 내성 바이러스의 발현을 피하기 위해 다른 항레트로바이러스약의 투여 중단을 고려한다. 12주의 중간값을 가지는 3건의 임상시험에서 에파비렌즈를 투여한 182명의 소아 중 59명(32%)에서 발진이 보고되었다. 발진은 6명의 환자에서 중증(발열을 동반한 융합성 발진 또는 다형홍반)이었다. 소아 환자에서 발진이 발병하기까지 시간의 중간값은 28일(3 - 1642일 범위)이었다. 소아 환자에게 이 약의 투여를 시작하기 전에 적절한 항히스타민제의 예방적 투여를 고려한다.
- 3) 간질환: 이 약의 주성분인 에파비렌즈는 cytochrome P450-효소계에 의해 광범위하게 대사되고 만성 간질환 환자에서의 임상경험이 제한적이므로 간질환 환자에게는 신중히 투여한다. 경증 또는 중등증의 간질환 환자는 이 약의 통상 권장량을 투여할 수 있다. 환자의 이상반응에 대해 주의깊게 모니터링하여야 하며 간질환 평가를 위해 검사실 검사를 정기적으로 실시하여야 한다. B형 또는 C형 간염 병력이 있거나 의심되는 환자 및 간독성이 있는 다른 약물을 투여 받은 환자에 대해서 간기능 검사를 실시한다. 혈청 트랜스아미나제가 정상 상한치의 5배 이상 지속적으로 상승한 경우에는 이 약의 지속적인 투여에 의한 치료상의 유익성이 잠재적 간독성의 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 이 약을 투여한다 (10. 임상검사치에의 영향 참조). B형 또는 C형 만성 간염이 있는 환자가 항레트로바이러스 병용요법 투여를 받을 경우 중대하고 치명적일 수 있는 간 이상반응 발생 위험성이 증가한다. 외국의 간부전에 대한 시판 후 보고 중 몇몇은 기존의 간질환 병력이나 다른 위험인자가 없는 환자에서도 발생하였다. 간기능 이상의 병력이나 다른 위험인자가 없는 환자에서도 간기능 검사 실시가 고려되어야 한다.
- 4) 신질환: 에파비렌즈의 약동학은 신부전 환자에서 연구되지 않았다. 그러나 에파비렌즈 투여량의 1% 미만이 뇨에서 대사되지 않고 배설되므로 에파비렌즈 배설에 있어서 신손상의 영향은 최소이다. 중증의 신부전 환자에서의 경험은 없으며 이러한 환자군에서

는 주의깊은 안전성 모니터링이 권장된다.

- 5) 발작: 일반적으로 발작 병력이 있는 성인 및 소아 환자에서 이 약을 투여받은 경우 경련이 드물게 관찰되었다. 이약과 간에서 주로 대사되는 항경련제 (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital 등)를 병용투여 받은 환자는 혈장농도의 정기적 모니터링이 필요할 수 있다 (5. 상호작용 참조). 발작 병력이 있는 환자는 주의를 요한다.
- 6) 음식의 영향: 식사와 함께 이 약을 투여하면 에파비렌즈의 노출량이 증가하여 바람직하지 않은 영향이 더 빈번하게 나타날 수 있다. 이 영향은 경질 캡슐제보다 정제에서 더 뚜렷하게 나타났다. 이 약은 취침 전 공복에 복용하는 것이 권장된다.
- 7) 지질: 이 약을 투여하는 환자에 대하여 지질 치 측정을 고려한다(10. 임상검사치에의 영향 참조).
- 8) 지방이상증 및 대사이상: 항레트로바이러스 병용요법은 말초 및 안면피하지방감소, 복부내 및 내장지방 증가, 유방비대, 등경부지방축적(들소형 비대) 등 HIV 감염 환자의 체지방 재분배(지방이상증)와 관련이 있다. 항레트로바이러스 병용요법은 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 인슐린 저항성과 고혈당증, 고젖산혈증과 같은 대사 이상과 관련이 있다. 임상검사에 지방재분배에 대한 신체징후 평가가 포함되어야 하며 공복시 혈청 중 지질 및 혈당 측정이 고려되어야 한다. 지질 이상은 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.
- 9) 면역 재구성 증후군 : 이 약을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기 단계에서 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 잔류성 기회감염(조류형 결핵균 감염, 거대세포바이러스, 주폐포자충 폐렴, 또는 결핵 등)에 대한 염증으로 발전할 수 있으며, 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있다.
또한 면역 재구성이 진행되는 동안 자가면역질환(그레이브스병, 다발성근염, 길랑바레 증후군 등)이 보고되었다. 그러나, 발병 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있다.

5. 상호작용

- 1) 이 약의 주성분인 에파비렌즈는 in vivo에서 CYP3A4와 CYP2B6 효소를 유도하는 것으로 나타났다. 따라서 CYP3A4 또는 CYP2B6에 의해 대사되는 다른 약을 병용투여하는 경우 병용투여한 약의 혈장 농도가 감소할 수 있다. 혈장에서 관찰되는 에파비렌즈 농도 범위에서 in vitro 시험 결과 에파비렌즈는 2C9, 2C19 그리고 3A4 동종효소를 저해하는 것으로 나타났다. 이러한 동종효소에 의해 주로 대사되는 약물을 에파비렌즈와 함께 투여하면 병용투여한 약물의 혈장농도가 변화할 수 있으므로 적절한 용량 조절이 필요할 수 있다. 테르페나딘, 아스테미졸, 시사프리드, 미다졸람, 트리아졸람 및 맥각유도체와의 잠재적 상호작용이 연구된 바는 없으나, 에파비렌즈는 CYP3A4에 경쟁적으로 작용하므로 이 약물들의 대사를 감소시켜 중대한 또는 생명을 위협하는 이상반응을 야기할 수 있다. 따라서, 이러한 약물들과 함께 이 약을 투여해서는 안 된다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).

표2. 이 약과의 병용이 금기인 약물

약물군	약물군 내에서 이 약과의 병용이 금기인 약물
항히스타민제	아스테미졸(astemizole), 테르페나딘(terfenadine)
벤조디아제핀	미다졸람(midazolam), 트리아졸람(triazolam)

장관운동계 약물	시사프리드(cisapride)
항편두통 약물	맥각유도체
항진균제	보리코나졸(voriconazole)
항바이러스제	엘바스비르/그라조프레비르(elbasvir/grazoprevir)

표3. 이 약과 병용투여 시 용량조절이 요구되는 약물

약물군	용량 증가가 요구되는 약물
항 HIV 단백질분해효소억제제	- 인디나비르(indinavir) 매 8시간마다 800 mg에서 1000 mg으로 용량 증가 - 로피나비르(lopinavir)/리토나비르(ritonavir) 1일 2회 400/100 mg (3개 연질캡슐)에서 1일 2회 533/133 mg (4개 연질캡슐)으로 33.3% 용량 증가

표4. 이 약과 병용투여 시 임상적으로 유의한 약물 상호작용을 나타낼 가능성이 있는 약물

항응고제: Warfarin	이 약에 의해 혈장농도 및 효과가 증가하거나 감소할 수 있다.
항 HIV 단백질분해효소억제제: 사퀴나비르(Saquinavir) Amprenavir	이 약에 의해 혈장농도가 감소한다. 따라서 단백질분해효소 저해제로 사퀴나비르를 단독과 이 약을 병용투여해서는 안된다. 이 약에 의해 혈장농도가 감소하나 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.
항균제: 클래리트로마이신(Clarithromycin) 리파부틴(Rifabutin) 리팜피신(Rifampicin)	이 약에 의해 혈장농도가 감소하나 임상적 유의성은 알려져 있지 않다. 이 약에 의해 혈장농도는 감소하고 청소율은 증가하였다. 에파비렌즈 혈장농도가 감소한다.
에스트로겐: Ethinyl Estradiol	이 약에 의해 혈장농도가 증가하나 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

CYP3A4 활성을 유도하는 약물 (예. phenobarbitone, rifampicin, phenytoin)은 이 약의 청소율을 증가시켜 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

2) QT 연장 약물

이 약과 QTc 간격을 연장시키는 약을 병용투여 시 약동학적 상호작용 가능성에 대한 정보는 제한적이다. 이 약의 투여 시 QTc 연장이 관찰되었다. Torsade de Pointes의 위험성이 알려진 약과 병용투여 시 이 약의 대체를 고려하여야 한다.

3) 항바이러스제

- (1) Amprenavir: HIV 감염환자에게 이 약과 병용투여 시 amprenavir (1200 mg, 12시간마다투여)의 Cmax, AUC, Cmin이 각각 33%, 24%, 43% 감소하였다. Amprenavir농도 감소의 임상적 유의성은 아직 확립되지 않았으나, 병용투여 시 약동학적 상호작용을

고려한다.

- (2) Fosamprenavir calcium: Fosamprenavir 및 리토나비르와 삼제병용투여시 Fosamprenavir calcium의 제품정보를 참고한다.
- (3) 아타자나비르(Atazanavir): 이 약은 아타자나비르의 노출량을 감소시킨다. 이 약과 아타자나비르 병용투여시 아타자나비르의 제품정보를 참고한다.
- (4) 넬피나비르(Nelfinavir): 비감염 지원자에게 이 약과 병용투여시 넬피나비르 (750 mg, 8시간 마다 투여)의 AUC 및 C_{max}가 각각 20%, 21% 증가하였으나, 병용요법은 대체로 내약성이 우수하였고 넬피나비르의 용량조절은 필요하지 않다.
- (5) 인디나비르(indinavir): 비감염 지원자에게 이 약(600mg, 1일 1회)과 인디나비르(1000 mg, 8 시간 마다 투여)을 병용투여 하였을 때, 인디나비르 (800 mg, 8 시간 마다 투여) 단독 투여한 경우와 비교하여 AUC와 C_{trough}가 각각 약 33-46 %, 39-57 % 감소하였다. HIV-감염자를 대상으로한 시험에서도 AUC 및 C_{max}에서의 유사한 차이가 나타났다. 이 약과 인디나비르 병용 투여 시, 인디나비르의 적정 용량은 알려져 있지 않다. 인디나비르의 용량을 1000 mg으로 증량하여 매 8 시간 마다 투여하여도 이 약으로 인한 인디나비르의 대사 증가를 상쇄하지 못한다. HIV-1 감염 환자에게 (n=6) 이 약(600mg, 1일 1회)과 인디나비르/리토나비르(800/100 mg, 1일 2회)을 병용 투여 하였을 때, 인디나비르와 에파비렌즈의 약동학은 이러한 비감염 지원자에서와 일반적으로 유사하였다.
- (6) 마라비록(Maraviroc): 마라비록 단독 투여시보다 이 약(600mg, 1일 1회)과 병용 투여 시, 마라비록 (100mg, 1일 2회 투여)의 AUC₁₂ 및 C_{max}가 각각 45%, 51% 감소하였다. 이 약과 병용투여시 마라비록의 제품정보를 참고한다.
- (7) 리토나비르(Ritonavir): 비감염 지원자에게 이 약 600mg (1일 1회 취침전 투여)과 리토나비르 500mg (12시간 마다 투여)을 병용투여시 이상반응(예: 어지러움, 구역, 감각이상) 및 임상검사상 이상(간효소 상승)의 발현이 증가하였다. 이약과 리토나비르를 병용하는 간기능검사를 실시하는 것이 바람직하다.
- (8) 사퀴나비르(Saquinavir): 비감염 지원자에게 이 약과 사퀴나비르 연질캡셀 (1200 mg, 8시간 마다 투여)을 병용투여 시 사퀴나비르의 AUC 및 C_{max}가 각각 62%, 45-50% 감소하였다. 따라서 이 약과 단백분해효소 저해제로 사퀴나비르를 단독으로 병용투여하는 것은 바람직하지 않다.
- (9) 사퀴나비르(Saquinavir)/리토나비르(Ritonavir): 이 약과 사퀴나비르 및 리토나비르의 병용투여시 잠재적인 상호작용에 대한 자료는 없다.
- (10) 로피나비르/리토나비르(Lopinavir/Ritonavir): 로피나비르/리토나비르 병용으로 단독 투여한 경우와 비교하여 로피나비르/리토나비르와 이 약을 병용투여 하였을 때, 로피나비르 C_{min}의 유의한 감소가 나타났다. 이 약과 병용투여 할 경우에는 로피나비르/리토나비르 정제를 500/125 mg까지 용량을 증가하여 1일 2회 음식물과 함께 복용하는 것을 고려하여야 한다. 이 약과 병용시 로피나비르/리토나비르 정제의 제품정보를 참고한다.
- (11) 다루나비르(Darunavir)/리토나비르(Ritonavir): 다루나비르/리토나비르(1일 1회 900/100 mg)과 이 약을(1일 1회 600 mg) 병용하였을 때, 다루나비르의 혈중최저농도는 감소하였다(C_{min}↓57%). 이 약을 다루나비르/리토나비르와 병용투여 할 경우, 다루나비르/리토나비르 600/100 mg 1일 2회 요법을 사용한다. 이 약과 병용 시의 지침에 대해서는 다루나비르/리토나비르의 제품정보를 참고한다.
- (12) 테노포비르(Tenofovir): 이 약과 테노포비르의 약물상호작용에 대한 연구 결과 임상

적으로 유의한 약동학적 상호작용은 없었다.

- (13) 랄테그라비르(Raltegravir): 에파비렌즈(600 mg 1일 1회)와 병용하였을 때, 랄테그라비르(400 mg 단회투여)의 AUC, Cmax 및 Cmin은 랄테그라비르 단독투여와 비교하여 각각 36%, 36%, 21% 감소하였다. 이러한 상호작용은 에파비렌즈에 의한 UGT1A1 효소 유도에 기인한 것이다. 랄테그라비르의 용량 조절은 필요하지 않다.
- (14) 뉴클레오시드 유사체 역전사효소 억제제(NRTIs): HIV-환자에서 이 약과 지도부딘(zidovudine) 및 라미부딘(lamivudine)을 병용 투여한 임상시험결과 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약과 다른 NRTIs와의 약동학적 상호작용에 대한 별도의 연구는 실시되지 않았으나 이 약과 NRTIs는 동일한 대사효소 및 배설과정에 상경적으로 작용하지 않고 각기 다른 경로를 통해 대사되므로 유의한 상호작용은 거의 나타나지 않는 것으로 판단된다.
- (15) 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제(NNRTIs): 이 약과 다른 NNRTIs와의 병용투여에 대한 연구는 진행되지 않았다.
- (16) 엘바스비르/그라조프레비르(Elbasvir/Grazoprevir): 엘바스비르/그라조프레비르와 이 약의 병용투여 시 엘바스비르/그라조프레비르의 바이러스학적 반응을 감소시킬 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

4) HCV 단백질분해효소 억제제

- (1) 보세프레비르(Boceprevir): 이 약(1일 1회 600mg)과 보세프레비르(1일 3회 800 mg)를 함께 복용하였을 때 보세프레비르의 혈장농도가 감소하였다(Cmin ↓44%). 이러한 상호작용은 CYP3A 유도에 기인한 것이다. 이러한 감소에 대한 임상적 결과는 직접적으로 평가되지 않았다.
- (2) Telaprevir: Telaprevir와 에파비렌즈의 병용투여는 telaprevir와 에파비렌즈의 정상상태 노출량을 감소시켰다. Telaprevir 1125 mg을 매 8시간마다 투여하면서 에파비렌즈 600 mg 1일 1회와 병용하였을 때, telaprevir의 AUC, Cmax 및 Cmin은 telaprevir 750 mg을 매 8시간마다 단독투여했을 때와 비교하여 각각 18%, 14%, 25% 감소하였고, 에파비렌즈의 AUC, Cmax 및 Cmin 역시 각각 18%, 24%, 10% 감소하였다. 이러한 telaprevir와의 상호작용은 에파비렌즈에 의한 CYP3A 유도에 기인한 것이다. 이 약과 병용 시의 지침에 대해서는 telaprevir의 제품정보를 참고한다.
- (3) Simeprevir: Simeprevir와 에파비렌즈의 병용투여 시 에파비렌즈에 의한 CYP3A 유도로 인해 simeprevir의 혈장농도를 현저히 감소시키고, 그 결과로 simeprevir의 치료 효과를 없앨 수 있다. 이 약과 simeprevir의 병용투여는 권장되지 않는다. 추가 정보는 simeprevir의 제품정보를 참고한다.

5) 항균제와의병용

(1) 리파마이신(Rifamycins)

- 리팜피신(Rifampicin): 12명의 비감염 지원자를 대상으로 한 임상시험 결과 리팜피신(rifampicin)은 이 약의 AUC 및 Cmax를 각각 26%, 20% 감소시켰다. 따라서 50 kg 이상의 환자에서 리팜피신을 이 약과 병용 시 이 약의 용량을 800mg으로 증량하나 리팜피신의 용량 조절은 필요하지 않다.
- 리파부틴(Rifabutin): 비감염 지원자를 대상으로 한 한 연구에서 에파비렌즈는 리파부틴(rifabutin)의 Cmax 및 AUC를 각각 32%, 38 % 감소시켰고, 리파부틴 청소율을 높였다. 리파부틴은 에파비렌즈의 약동학에는 유의한 영향을 미치지 않았다. 따라서

리파부틴을 이 약과의 병용투여시 하루 용량을 50% 증량하며, 리파부틴을 이 약과 병용하여 1주에 2-3회 투여 시에는 처방용량의 2배로 증량할 수 있다.

(2) 마크로리드계 항생제

- 아지트로마이신(Azithromycin): 이 약을 연속투여한 비감염 지원자에 대해 아지트로마이신을 1회 투여한 결과 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았으며 병용투여 시 아지트로마이신의 용량 조절도 필요하지 않았다.
- 클래리트로마이신(Clarithromycin): 이 약 400mg 을 1일 1회 투여하면서 클래리트로마이신 500 mg을 12시간 마다 7일간 병용할 때 이 약은 클래리트로마이신의 약동학에 유의한 영향을 주어 클래리트로마이신 AUC 및 Cmax 가 각각 39%, 26% 감소하였고 클래리트로마이신 대사물 중 수산화물의 AUC 및 Cmax 는 각각 34%, 49% 증가하였다. 이와 같은 클래리트로마이신의 혈장농도 변화의 임상적 유의성은 확실하지 않다. 이 약과 클래리트로마이신을 병용투여 한 비감염 지원자 중 46%에서 피부 발진이 보고되었다. 클래리트로마이신과 병용투여 할 때 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 클래리트로마이신의 대용약을 고려하는 것이 바람직하다.
- 에리트로마이신(Erythromycin) 등 다른 마크로리드계 항생제와의 병용투여에 관한 연구는 실시된 바 없다.

6) 항진균제와의 병용

- (1) 보리코나졸(Voriconazole): 비감염 지원자에게 이 약 (400 mg, 1일 1회)과 보리코나졸 (200 mg, 12시간마다 투여)을 경구로 병용투여한 결과 양방향으로 약물상호작용이 나타났다. 보리코나졸의 정상상태 AUC와 Cmax는 각각 77%, 61%가 감소된 반면 이 약의 정상상태 AUC와 Cmax는 각각 44%, 38%가 증가되었다. 이 약은 보리코나졸 표준용량과 병용 투여하지 않는다 (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). 비감염 지원자에게 이 약 (300 mg, 1일 1회 경구)과 보리코나졸 (300 mg, 1일 2회)을 병용투여한 결과 보리코나졸의 경우 보리코나졸 200 mg 1일 2회 단독투여 시에 비해 AUC와 Cmax가 각각 55%, 36% 감소하였다. 이 약의 약동학적 파라미터는 이 약 600 mg을 1일 1회 단독투여 하였을 때에 비해 AUC는 동등하였으나 Cmax는 14% 감소하였다. 비감염 지원자에게 이 약 (300 mg, 1일 1회 경구)과 보리코나졸 (400 mg, 1일 2회)을 병용투여한 결과 보리코나졸의 경우 보리코나졸 200 mg 1일 2회 단독투여시에 비해 AUC는 7% 감소하였으나 Cmax는 23% 증가하였다. 이 차이는 임상적으로 유의하게 여겨지지 않는다. 이 약의 경우, 이 약 600 mg을 1일 1회 단독투여 시에 비해 AUC는 17% 증가하였으나 Cmax는 동등하였다. 이 약과 보리코나졸을 병용투여할 때 보리코나졸의 유지용량은 400 mg 1일 2회로 증가하고 이 약은 용량을 50% 낮추어야 한다 (예. 300 mg 1일 1회). 보리코나졸 투여를 중단하는 경우 이 약의 초회량은 다시 복원시켜야 한다.
- (2) 이트라코나졸(Itraconazole): 비감염 지원자에게 이 약 (600 mg, 1일 1회 경구)과 이트라코나졸 (200 mg, 매 12시간마다 경구투여)을 병용투여한 결과 이트라코나졸을 단독투여한 경우와 비교하였을 때 이트라코나졸의 정상상태 AUC, Cmax, Cmin은 각각 39%, 37%, 44% 감소하였고 hydroxyitraconazole은 각각 37%, 35%, 43% 감소하였다. 이 약의 약동학은 영향을 받지 않았다. 이트라코나졸과 이 약의 병용투여시 권장용량은 설정되어 있지 않으므로 다른 항진균제 투여를 고려하여야 한다.
- (3) 플루코나졸(Fluconazole): 비감염 지원자에게 이 약과 플루코나졸을 병용투여하는 경우 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았으며 두 약의 용량조절도

필요하지 않다. 이 약과 ketoconazole 등 다른 이미다졸계 항진균제와의 잠재적 상호작용에 대해서는 연구된 바 없다.

- (4) 포사코나졸(Posaconazole): 포사코나졸 단독 투여시보다 이 약(400mg, 1일 1회 투여)과 병용 투여시, 포사코나졸 (400mg, 1일 2회 투여)의 AUC 및 Cmax가 각각 50%, 45% 감소하였다. 환자에게 유익성이 위험도를 상회하지 않는다면, 이 약과 포사코나졸의 병용투여는 피해야 한다.

7) 항말라리아 치료제

- (1) 아토바쿠온(atovaquone)과 프로구아닐염산염 (proguanil hydrochloride): 이 약(1일 1회 600 mg)과 아토바쿠온/프로구아닐 (단회 용량 250/100 mg)을 병용투여시 아토바쿠온의 AUC와 Cmax가 75%와 44% 프로구아닐의 AUC가 43% 감소하였다. 이 약과 아토바쿠온/프로구아닐의 병용은 가능한 피하도록 한다.
- (2) Artemether/lumefantrine: 에파비렌즈 (1일 1회 600 mg)와 artemether 20 mg/lumefantrine 120 mg 정제(3일간 1일 2회 4정씩)와 병용투여 시 artemether, dihydroartemesinin (artemether의 활성대사체) 및 lumefantrine의 노출(AUC)이 각각 약 51%, 46%, 21%씩 감소하였다. 에파비렌즈의 노출에는 유의한 영향이 없었다. Artemether, dihydroartemesinin, lumefantrine의 농도 감소는 항말라리아 효과의 감소를 초래할 수 있으므로, 이 약과 artemether/lumefantrine 정제를 병용할 경우 주의할 것이 권장된다.

8) 지질저하약과의 병용

비감염 지원자에 대해 아토르바스타틴(atorvastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 심바스타틴(simvastatin)과 같은 HMG-CoA 환원효소억제제를 이 약과 함께 투여시 statin계 약물의 혈중 농도가 감소하였다. 따라서 콜레스테롤 수치를 정기적으로 모니터링하여야 한다. Statin계 약물의 용량 조절이 필요할 수 있다.

- (1) 아토르바스타틴(Atorvastatin): 비감염 지원자에게 아토르바스타틴 (경구 1일 1회 10 mg)과 이 약 (경구 1일 1회 600 mg)을 병용투여한 후 아토르바스타틴 단독투여 시와 비교하였을 때 아토르바스타틴의 정상상태 AUC와 Cmax는 각각 43%, 12% 감소, 2-hydroxy 아토르바스타틴은 각각 35%, 13% 감소, 4-hydroxy 아토르바스타틴은 각각 4%, 47% 감소하여 총 활성이 있는HMG-CoA 환원효소억제제의 정상상태 AUC와 Cmax는 각각 34%, 20% 감소하였다.
- (2) 프라바스타틴(Pravastatin): 비감염 지원자에게 프라바스타틴 (경구 1일 1회 40 mg)과 이 약 (경구 1일 1회 600 mg)을 병용투여한 후 프라바스타틴 단독투여 시와 비교하였을 때 프라바스타틴의 정상상태 AUC와 Cmax는 각각 40%, 18% 감소하였다.
- (3) 심바스타틴(Simvastatin): 비감염 지원자에게 심바스타틴 (경구 1일 1회 40 mg)과 이 약 (경구 1일 1회 600 mg)을 병용투여한 후 심바스타틴 단독투여 시와 비교하였을 때 심바스타틴의 정상상태 AUC와 Cmax는 각각 69%, 76% 감소, simvastatin acid는 각각 58%, 51% 감소하여 총 HMG-CoA 환원효소억제제의 정상상태 AUC와 Cmax는 각각 60%, 70% 감소하였다.

아토르바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴 각각과 이 약을 병용투여하였을 때 이 약의 AUC 및 Cmax 값은 영향을 받지 않았다. 따라서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

9) 항응고제

- (1) 와파린(Warfarin)/Acenocoumarol: 이 약에 의해 혈장농도 및 효과가 증가하거나 감소할 수 있다.

10) 항경련제

- (1) 카르바마제핀(Carbamazepine): 비감염 지원자에게 이 약 (경구 1일 1회 600 mg)과 카르바마제핀 (1일 1회 400 mg)을 병용투여 한 결과 양방향으로 약물 상호작용이 나타났다. 카르바마제핀의 정상상태 AUC, Cmax 및 Cmin은 각각 27%, 20%, 35% 감소되었고 이 약의 정상상태 AUC, Cmax 및 Cmin은 각각 36%, 21%, 47% 감소되었다. 활성이 있는 carbamazepine epoxide 대사체의 AUC, Cmax 및 Cmin은 변화가 없었다. 카르바마제핀 혈중 농도는 정기적으로 모니터링되어야 한다. 각 약물에 대해 시험된 용량 이상으로 병용투여를 실시한 자료는 없으므로 병용 투여시 권장용량에 대한 정보는 없으며 대체 항경련제로의 치료를 고려하여야 한다.
- (2) 기타 항경련제: 이 약과 phenytoin, 페노바르비탈(phenobarbital) 또는 CYP450 동종효소의 기질인 다른 항경련제와의 잠재적 상호작용에 대한 자료는 없다. 이 약과 위와 같은 약물을 병용투여할 때 각각의 혈중 약물농도가 감소하거나 증가할 가능성이 있으므로 혈장 농도를 정기적으로 모니터링하여야 한다.

11) 기타 다른 약과의 상호작용

- (1) 제산제/파모티딘(famotidine): 비감염 지원자에 대해 수산화알루미늄/수산화마그네슘 제산제 또는 파모티딘을 이 약과 함께 투여하는 경우 이 약의 흡수율에 영향을 주지 않았다. 즉, 다른 약에 의해 위액의 pH가 변하여도 이 약의 흡수율에는 영향을 미치지 않는다.
- (2) 호르몬성 피임제
- ① 경구용: 이 약(1일 600mg 용량)과 경구용 피임약 (1일 ethinyl estradiol 0.035mg /norgestimate 0.25mg 용량)을 14일 동안 병용투여 시, 이 약은 ethinyl estradiol 농도에 영향을 미치지 않으나, norgestimate 의 활성대사체인 norelgestromin과 levonorgestrel의 혈중농도는 현저하게 감소하였다, (norelgestromin의 AUC, Cmax, Cmin이 각각 64%, 46%, 82%감소 및 levonorgestrel의 AUC, Cmax, Cmin이 각각 83%, 80%, 86%감소.) 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려지지 않았으므로 경구용 피임약과 함께 다른 적절한 기구를 사용하는 피임방법을 이용한다. ethinyl estradiol / norelgestimate에 의해 이 약의 혈중농도는 변동되지 않았다.
 - ② 주사용: 주사용 피임약과 이 약의 약물 상호작용에 대한 정보는 제한적이다. 이 약과 depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA)의 3개월 약물상호작용 시험에서, 모든 피험자에 대한 프로게스테론 혈중 농도는 배란억제 농도로 유지되었다(5 ng/mL이하).
 - ③ 이식용: 이 약은 CYP3A4 효소를 유도하므로 에토노게스트렐의 노출량이 감소할 수 있으며, 이 약에 노출된 환자들의 에토노게스트렐의 피임 실패에 대한 몇몇 사례의 시판 후 보고가 있었다. 따라서 이식용 피임약과 함께 다른 적절한 기구를 사용하는 피임방법을 이용한다.
 - ④ 면역억제제: CYP3A4에 의해 대사되는 면역억제제(예, 사이클로스포린, 타크롤리무스 혹은 시롤리무스)와 이 약을 병용 투여할 때, CYP3A4 유도에 의해 면역억제제의 노출량이 감소할 수 있으며, 면역억제제의 용량 조절이 필요할 수 있다.

이 약의 투여를 시작 혹은 중단 시 최소 2주 (안정한 농도에 도달할 때 까지) 동안, 면역억제제 농도에 대한 주의깊은 모니터링이 권장된다.

- (3) 메타돈(Methadone): 마약 주사제를 사용하는 HIV 감염 환자를 대상으로 한 연구에서 이 약과 메타돈을 병용투여 시, 메타돈의 혈장농도가 감소하고 아편 금단증세가 나타났다. 금단증세의 완화를 위해 메타돈의 용량을 평균 22% 증량하였다. 환자들의 금단증상을 모니터링하고, 금단증세 완화를 위해 메타돈 용량을 필요한 만큼 증량한다.
- (4) St. John's wort (*Hypericum perforatum*): Hypericum추출물은 CYP3A4에 의해 대사되는 에파비렌즈 또는 다른 NNRTIs의 혈장농도를 감소시킬 것으로 예상되며, 이러한 상호작용은 치료효과의 감소와 내성을 초래할 수 있다. 따라서 이 약과 St. John's wort (*Hypericum perforatum*) 또는 St. John's wort를 함유한 제품과의 병용투여는 바람직하지 않다.
- (5) 항우울제: 이 약과 파록세틴(paroxetine)의 병용투여 시 약동학 인자들에 대한 임상적으로 유의한 영향은 없었다. 따라서 두 약물의 병용투여 시 용량조절은 필요하지 않다. 설트랄린(sertraline)은 이 약의 약동학을 유의하게 변동시키지 않았으나, 이 약은 설트랄린의 Cmax, C24, AUC를 28.6-46.3% 감소시켰다. 따라서 이 약과 설트랄린을 병용투여시 이 약에 의한 설트랄린의 대사 증가를 상쇄하기 위해 설트랄린을 증량한다. 설트랄린 증가용량은 임상반응에 따라 조절한다. 이 약과 (1일 1회 600 mg) 부프로피온(bupropion, 150 mg 단회용량, 서방형)을 병용하였을 때, AUC와 Cmax는 각각 55%와 34%로 감소하였다. Hydroxybupropion의 AUC는 변하지 않았으나 Cmax는 CYP2B6 유도에 의해 50% 증가하였다. 부프로피온의 증량은 임상반응에 따라 조절하여야 하지만 최대권장용량을 초과하여서는 안된다. 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.
- (6) 세트리진(Cetirizine): 세트리진은 이 약의 약동학 변수에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. 이 약은 세트리진의 Cmax를 24% 감소시켰으나 AUC는 변화시키지 않았다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않다고 판단된다. 이 약과 세트리진의 병용투여 시 두 약물 모두 용량조절이 필요하지 않다.
- (7) 로라제팜(Lorazepam): 이 약은 로라제팜의 Cmax와 AUC를 각각 16.3%, 7.3% 증가시켰다. 이 약과 로라제팜의 약동학적 상호작용은 임상적으로 유의하지 않으며, 병용투여 시 용량조절이 필요하지 않다.
- (8) 와파린(Warfarin): 이 약에 의해 혈장농도 및 효과가 증가하거나 감소한다.
- (9) 칼슘채널차단제: 비감염 지원자에게 이 약 (600 mg, 1일 1회 경구)과 딜티아젠프(diltiazem) (240 mg, 1일 1회 경구)을 병용투여한 결과 딜티아젠프를 단독투여하였을 때에 비해 딜티아젠프의 정상상태 AUC, Cmax, Cmin은 각각 69%, 60%, 63% 감소하였고 desacetyl diltiazem은 각각 75%, 64%, 62% 감소하였으며 N-monodesmethyl diltiazem은 각각 37%, 28%, 37% 감소하였다. 임상적 반응에 따라 딜티아젠프의 용량을 조절하여야 한다 (딜티아젠프의 제품설명서 참조). 이 약의 약동학적 파라미터는 약간 증가하나 (11% - 16%) 임상적으로 유의하게 여겨지지 않는다. 따라서 딜티아젠프 병용투여시 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. CYP3A4 효소의 기질인 다른 칼슘채널차단제 (예. 베라파밀, 펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀)와 이 약의 잠재적 약물 상호작용에 대한 자료는 없다. 이 약을 위와 같은 칼슘채널차단제와 병용투여할 때 칼슘채널차단제의 혈중 농도가 감소할 가능성이 있으므로 임상적 반응에 따라 용량을 조절하여야 한다 (각 칼슘채널차단제의 제품설명서 참조).

6. 임부에 대한 투여

생식·발생독성시험에서, 에파비렌즈(60mg/kg/day)를 임신한 원숭이에게 임신기간 동안(교미 후 20-150일) 투여하였을 때 태자/신생자 20마리중 3마리에서 기형(무뇌증 및 단안 무안구증, 소안구증, 구개열)이 관찰되었다. 이 용량은 사람에게 1일 600 mg/kg씩 투여 시의 혈중 농도와 유사한 수준의 용량이다 (1. 경고 4)항 참조).

에파비렌즈를 투여한 랫드에서 기형이 관찰되지는 않았으나, 랫드에 에파비렌즈 200 mg/kg/day를 투여시 태자 재흡수의 증가가 관찰되었다. 이 용량은 사람에게 1일 600 mg/kg씩 투여 시 최대 혈장 농도 및 AUC 값과 동등하였다. 임신한 토끼에 75 mg/kg/day 투여 시 에파비렌즈는 최기형 또는 배자독성을 나타내지 않았고, 이 용량은 사람에게 1일 600 mg/kg씩 투여하였을 때 도달하는 최대 혈장 농도와 비슷하고, AUC치는 반정도의 값을 가지는 용량이다.

에파비렌즈는 랫드, 토끼, 원숭이의 태반을 통과하여 태자의 혈중에 모체의 혈중농도와 유사한 수준의 농도로 분포하였다는 보고가 있다.

이 약 투여환자는 반드시 피임하며, 경구용 또는 기타 호르몬계 피임약을 사용시에는 항상 기구를 이용한 피임방법을 병용한다. 이 약 중단 후 12주간은 적절히 피임할 것을 권장한다. 가임기 여성은 이 약 투여하기 전에 임신반응검사를 실시한다. 임부에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 명백하게 상회하며 적합한 대체 치료법이 없는 경우에만 이 약을 투여한다. 임신 1기에 이 약을 복용하거나 이 약을 복용하던 중 임신한 여성에게는 태아에 대한 잠재적 위해성을 알려주어야 한다.

임부에 대한 적절한 대조임상시험은 실시된 바 없다. 항레트로바이러스 약 투여 임부 명단 등록을 통한 시판후 조사에서 임신 1기에 900명 이상의 임부가 항레트로바이러스 병용요법의 일부 성분으로 이 약에 노출되었으나 특정 기형 양상은 없었다. 이 조사에서 3건의 수막척수탈출증을 포함하여 신경관 결함 4건이 후향적으로 보고(임신의 결과가 알려진 후)되었다. 4명의 임부 환자는 모두 임신 1기에 이 약을 포함한 치료요법에 노출되었다. 비록 이 약과의 인과관계가 확립되지는 않았으나 유사한 결함이 에파비렌즈의 비임상시험에서 관찰된 바 있다.

7. 수유부에 대한 투여

에파비렌즈는 랫드에서 유즙을 통해 분비되며 사람에서도 유즙을 통해 분비되는 것이 보고되었다. 이 약을 투여받고 있는 환자는 수유를 금한다. HIV에 감염된 환자의 경우 모유를 통한 유아의 HIV감염을 피하기 위해 수유를 금하는 것이 바람직하다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 3개월 미만 또는 체중 3.5 kg 미만의 소아 환자에 대해서는 연구되지 않았다. 에파비렌즈의 안전성, 약동학 프로파일, 바이러스학적 및 면역학적 반응은 3개월 ~ 21세의 HIV-1 감염 소아 환자(항레트로바이러스제의 투여 경험이 있는 경우와 없는 경우)를 대상으로 한 3건의 공개-라벨 임상시험을 통해 평가되었다 (3. 이상반응 및 4. 일반적 주의 참고). 이들 임상시험에서 보고된 이상반응의 빈도는 전반적으로 성인에서 보고된 것과 유사하였으나, 발진(Grade 3 또는 4의 발진을 포함)의 경우 성인에 비해 소아에서 더 높은 빈도로 보고되었다 (4. 일반적 주의 참고).

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 65세 이상의 노인의 수는 충분하지 않았으므로 성인과 다르게 반응하는지는 알 수 없다.

10. 임상검사치에의 영향

- 1) 간효소: 이 약 600 mg을 투여한 피험자 1008명 중 3%에서 AST 및 ALT 치가 정상 상한치의 5배 이상으로 상승하였으며 이는 대조군에서도 비슷하였다 (장기 임상시험 결과 이 약 투여군의 5-8%, 대조군의 5% 환자에서 보고됨). 이 약 600 mg을 투여한 B형 및/또는 C형 간염 혈청양성인 환자 156명 중 각각 7% 및 8%에서 AST 및 ALT 치가 정상 상한치의 5배 이상으로 상승하였다. 대조군의 경우 B형 및/또는 C형 간염 혈청양성인 환자 91명 중 각각 5% 및 4%에서 AST 및 ALT 치가 정상 상한치의 5배 이상으로 상승하였다. 이 약 600 mg을 투여한 모든 환자 중 4%(B형 또는 C형 간염 혈청양성인 환자에서는 10%)에서 GGT 치가 정상 상한치의 5배 이상으로 상승하였다. 대조군에서 상승된 비율은 B형 또는 C형 혈청반응 결과와 관계없이 1.5-2%이었다(장기 임상시험 결과 이 약 투여군의 7%, 대조군의 3% 환자에서 보고됨). 이 약을 투여한 환자에서 GGT만 상승한 경우는 간독성과는 관계없이 효소 유도에 의한 것으로 생각된다 (4. 일반적 주의 참조). 장기 임상시험에서 간이나 담도계의 이상으로 치료를 중단한 환자의 비율은 각 군에서 1%이었다. 장기 임상시험에서 이 약을 포함한 처방을 받은 환자 (치료기간 중앙값: 68주)와 대조 처방을 받은 환자 (치료기간 중앙값: 56주)를 검사한 결과 B형 간염 및/또는 C형 간염 혈청 양성 환자(B형 간염의 경우, 표면항원양성 C형 간염의 경우 C형간염항체양성)는 각각 137명, 84명이었다. 동반 감염된 환자 중 AST가 정상 상한치의 5배 이상으로 상승한 환자의 비율은 이 약 투여군에서 13%, 대조군에서 7%이었다. ALT가 정상 상한치의 5배 이상으로 상승한 환자의 비율은 이 약 투여군에서 20%, 대조군에서 7%이었다. 동반 감염 환자 중 간 또는 담도계 이상으로 치료를 중단한 환자의 비율은 이 약 투여군에서 3%, 대조군에서 2%이었다. 동반 감염 환자 중 이 약으로 치료하다가 중단한 사유로 간효소의 이상이 포함되어 있으나 담즙정체간염, 간부전 또는 지방간으로 인해 본 연구를 중단한 사례는 없었다 (4. 일반적 주의 참조).
- 2) 지질: 이 약을 투여한 일부 비감염 지원자에서 총콜레스테롤치가 10~20% 상승하였다. 비공복 상태에서 총 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤은 이 약과 지도부딘, 라미부딘을 병용 투여한 환자에서 기저치로부터 각각 20%, 25% 상승하였고, 이 약과 인디나비르를 병용투여한 환자에서 각각 40%, 35% 상승하였다. 이 약이 중성지방치 및 LDL 콜레스테롤치에 미치는 영향은 완전히 확립되지 않았다. 또 다른 연구에서 48주간 이 약과 지도부딘, 라미부딘을 병용 투여한 환자에서 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 공복시 LDL 콜레스테롤, 공복 시 중성지방 수치가 기저치로부터 각각 21%, 24%, 18%, 23% 증가하였다. 이러한 결과의 임상적 유의성도 알려져 있지 않다(4. 일반적 주의 참조).
- 3) Cannabinoid 검사: 에파비렌즈는 cannabinoid 수용체와 결합하지 않으나 이 약을 투여 받은 비감염 및 HIV-감염 지원자에서 cannabinoid 뇨검사 시 일부 스크리닝 분석법에서 위양성이 나타났다. 양성 스크리닝 검체에 대해 기체크로마토그래피/질량분석법 (GC/MS)과 같은 더 특이적인 분석법을 이용하여 확증시험을 수행할 것이 권장된다.
- 4) 시판 후 정보 : 아밀라아제 - 이 약 600mg 투여군에서 혈청아밀라아제의 무증상적 상승이 대조군에 비하여 유의하게 높게 보고되었다.

11. 과량투여시의 처치

일부 피험자가 600 mg을 실수로 1일 2회씩 투여한 결과 신경계 증상의 발현이 증가하였으며 1명의 피험자는 불수의적 근육 수축이 나타났다.

이 약의 과량 투여 시의 처치는 활력징후를 측정하고 환자 임상 상태를 관찰하는 것을 포함한 일반적인 방법에 따른다. 활성탄을 투여하여 아직 흡수되지 않은 약물을 제거할 수 있으나 이 약의 과량투여시 특정 해독약은 없다. 이 약은 혈장단백질에 강하게 결합하므로 투석을 이용한 이 약의 제거는 어렵다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

13. 기타

1) 발암성 시험

암컷 마우스에서 간 및 폐의 종양 발현율을 증가시키는 것을 보였다. 에파비렌즈를 투여한 수컷마우스 또는 수컷과 암컷 랫드에서는 어떠한 종양 발현율도 증가하지 않았다. 간종양은 에파비렌즈의 효소유도 효과 때문인것으로 사료된다. 그러나 폐종양의 증가 원인과 이것의 사람과의 연관성은 알려져 있지 않다.

2) 유전독성 시험

이 약은 생체내 및 생체외 유전독성 시험(*S.typhimurium* 및 *E.coli*에서의 박테리아 변이 원성 시험, CHO세포에서의 포유류 변이원성 시험, 사람 말초 혈액 림프구와 CHO 세포에서의 염색체 이상시험, 생체내 마우스 골수 소핵 시험)에서 변이원성이나 유전 독성을 나타내지 않았다.

3) 생식독성 시험

에파비렌즈는 수컷 또는 암컷 랫드의 교미율 또는 수태능을 손상시키지 않았고, 에파비렌즈를 투여한 수컷 랫드의 정자 또는 자손에 영향을 미치지 않았다. 에파비렌즈를 투여한 암컷 랫드에서 태어난 자손의 생식 활동도 영향을 받지 않았다. 랫드에서 에파비렌즈는 신속하게 제거되기 때문에, 이 연구에서 사용된 용량에서 얻을 수 있는 약물 전신 노출은 치료농도의 에파비렌즈를 사람에게 투여했을 때의 노출과 동등하거나 낮았다.

14. 환자를 위한 정보

- 1) 이 약은 HIV 감염을 치료하는 것이 아니며, 이 약 복용시에도 HIV 기회감염과 HIV 질환에 의한 다른 합병증은 계속될 수 있다. 이 약이 다른 사람과의 성적 접촉이나 수혈을 통한 HIV 감염의 위험을 줄일 수 있다는 보고는 아직 없다.
- 2) 이 약을 지시된 사항에 따라 매일 복용하고, 항상 다른 항레트로바이러스 약과 병용투여한다. 의사의 지시없이 용량을 변경하거나 약물 복용을 중단해서는 안된다.
- 3) 이 약 치료가 중단된 경우, 다른 항레트로바이러스 제제를 중단하는 것을 신중히 고려한다. 마찬가지로 동시에 투여되는 항바이러스 치료가 일시적으로 중단되었을 때 이 약의 치료를 중단하여야 한다. 모든 항레트로바이러스 제제는 동시에 재시작한다.
- 4) 에파비렌즈를 투여한 동물의 태자에서 기형이 나타났으므로 이 약을 투여받은 여성은 피임하고 복용 중 임신하는 경우 의사에게 알린다. 경구용 또는 기타 호르몬계 피임약

을 사용시에는 항상 기구를 이용한 피임방법을 병용한다.

- 5) 이 약은 다른 약과 상호작용 할 수 있다. 따라서 환자는 의사에게 이 약 이외에 복용중인 약 또는 생약 제품(특히 St. John's wort)의 사용을 알린다.
- 6) 이 약은 어지러움, 집중력 저하, 졸림을 유발할 수 있다. 이러한 이상반응이 나타난 환자들은 운전이나 기계작동 등의 위험한 일을 피한다.

저장방법

기밀용기, 실온보관(1~30℃)

수입자

한국엠에스디(유)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2018.09.03