설명서작성년월일: 2023.07.14

설명서개정년월일: 2025.02.27

전문의약품

팍스로비드 TM 정 (니르마트렐비르, 리토나비르)

PAXLOVID TM Tablets (nirmatrelvir/ritonavir)

[원료약품의 분량]

니르마트렐비르 1 정(772.500 mg) 중,

- 유효성분: 니르마트렐비르 (별규) ……150.000 mg
- 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이 분홍색(05B140011), 유당수화물, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨

리토나비르 1 정(700.075 mg) 중,

- 유효성분: 리토나비르 (EP) ……100.000 mg
- 첨가제: 소르비탄라우레이트, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이 흰색(20C58634), 인산수소칼슘, 코포비돈, 콜로이드성이산화규소

[성상]

이 약은 니르마트렐비르와 리토나비르가 함께 포장된 제품임

- 니르마트렐비르: 분홍색의 타원형 필름코팅정제
- 리토나비르: 흰색에서 거의 흰색의 장방형 필름코팅정제

[효능·효과]

입원이나 사망을 포함한 중증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)로 진행될 위험이 높은 성인에서 경증 및 중등증 코로나바이러스 감염증-19(COVID-19)

<사용 제한>

- 이 약은 COVID-19 의 노출 전 또는 노출 후 예방효과에 대해 허가되지 않았음

[용법·용량]

1. 중요 용법·용량 정보

- 이 약은 니르마트렐비르 정과 리토나비르 정이 함께 포장되어 있다.
- 니르마트렐비르는 리토나비르와 함께 투여되어야 한다. 만약 리토나비르와 동시에 병용투여되지 않을 경우, 니르마트렐비르의 치료적 효과를 위해 필요한 혈중 농도에 충분히 도달하지 못한다.
- 처방 시 이 약 각 유효성분의 복용 용량이 명시되어야 한다('2. 권장 용량' 및 '3. 특수 환자군' 항 참조). 바이러스 제거를 최대화하고 SARS-CoV-2 의 전파를 최소화하기 위해 5 일 간의 전체 치료 과정을 완료하고 공중 보건 권고에 따라 격리를 유지하는 것이 중요하다.
- 이 약은 코로나-19 양성 진단을 받고 가능한 빨리, 그리고 베이스라인에서 코로나-19 증상이 경증이더라도 증상 발현 후 5 일 이내에 투여가 시작되어야 한다. 환자가 이 약으로 치료를 시작한 후 중증 또는 치명적인 코로나-19 로 인한 입원이 필요한 경우에도 전체 5 일 간의 치료 과정을 완료해야 한다.
- 이 약의 복용을 잊은 경우, 복용 해야 할 시간으로부터 8 시간이 경과하지 않았다면 즉시 예정된 용량을 복용하고 정상투여 일정을 재개한다. 만약 복용 해야 할 시간으로부터 8 시간이 경과한 경우 놓친 용량은 복용하지 않고, 그 다음번의 복용 예정 시간에 정해진 용량을 복용한다. 잊은 복용량을 보충하기 위해 예정된 복용량을 두 배로 늘려서 복용하지 않아야 한다.
- 이 약(니르마트렐비르 및 리토나비르 정제 모두)은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.
- 이 약은 통째로 삼켜야 하며 씹거나, 깨트리거나, 부수지 않아야 한다.

2. 권장 용량

이 약은 니르마트렐비르 300 mg(150 mg 2 정)과 리토나비르 100 mg(100 mg 1 정) 총 3 정을 함께 1 일 2 회로 5 일 동안 경구투여한다.

3. 특수 환자군

1) 신장애 환자 용량

경증의 신장애 환자(eGFR ≥60 - <90 mL/min)에서 용량조절은 필요하지 않다.

중등도의 신장애 환자(eGFR ≥30 - <60 mL/min)에서, 이 약의 용량은 니르마트렐비르 150 mg(150 mg 1 정)과 리토나비르 100 mg(100 mg 1 정)의 총 2 정을 동시 복용하며, 1 일 2 회 5 일 간 투여한다. 처방 시에는 이 약 각 유효성분의 복용량을 명확히 해야 한다. 의료전문인은 환자에게 신장애 관련 투여방법에 대해 설명을 해야 한다.

이 약은 향후 충분한 자료가 확보될 때까지 중증 신장애(eGFR <30 mL/min) 환자에게 권장되지 않는다. 중증 신장애 환자에서 적절한 투여용량은 확립되지 않았다.

2) 간장애 환자

경증(Child-Pugh A 등급) 또는 중등도(Child-Pugh B 등급) 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 중증(Child-Pugh C 등급) 간장애 환자에서 니르마트렐비르 또는 리토나비르의 사용과 관련한 약동학적 자료나 안전성 자료는 없다. 따라서 이 약은 중증 간장애 환자에게 사용이 권장되지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 이 약과의 중대한 약물 상호작용

- 이 약은 강력한 CYP3A 억제제인 리토나비르가 포함되어 있어, 특정 병용약물의 체내 노출을 증가시켜 잠재적으로 심각하거나, 생명을 위협하거나, 치명적인 사례를 초래할 수 있다(‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’, ‘4. 일반적 주의’, ‘5. 약물 상호작용’ 참조).
- 이 약을 처방하기 전에: 1) 환자가 복용하는 모든 약물을 검토하고 이 약과 같은 강력한 CYP3A 억제제와의 잠재적인 약물-약물 상호작용을 평가하여 2) 병용약물의 용량 조절, 중단 및/또는 추가 모니터링이 필요한지 결정한다(‘5. 약물 상호작용’ 참조).
- 입원 및 사망 감소에 있어 이 약 투여의 이점과 개별 환자에서 잠재적인 약물-약물 상호작용 위험을 적절히 관리할 수 있는지 고려한다(‘4. 일반적 주의’, ‘5. 약물 상호작용’, ‘11. 전문가를 위한 정보’ 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 유효성분(니르마트렐비르 또는 리토나비르)이나 첨가제에 임상적으로 중대한 과민반응(예: 독성 표피 괴사 용해(TEN), 스티븐스-존슨 증후군)의 병력이 있는 자.

2) 이 약은 주로 CYP3A 에 의해 대사되고 약물 농도가 크게 상승할 경우 중대하거나 생명을 위협하는 반응과 관련이 있는 약물과 니르마트렐비르 또는 리토나비르의 혈장 농도를 현저히 감소시켜 바이러스 반응의 손실 및 내성(resistance)이 생길 가능성이 있는 강력한 CYP3A 유도제인 약물과의 투여는 금기이다. 이 약과 병용투여를 피해야 하거나, 병용투여 시 용량 조절, 중단 또는 치료 모니터링이 권장되는 특정 다른 약물이 있다. 아래에 제시된 약물은 예시(guide)로서 이 약과의 병용투여 금기인 모든 약물로 간주되면 안 된다. 이 약과 같은 강력한 CYP3A 억제제와의 병용투여 또는 모니터링에 대한 전체적인 정보를 위해, 약물상호작용에 대한 처방정보와 같은 다른 적절한 자료를 참고해야 한다('5. 약물 상호작용' 항 참조).

3) 주로 CYP3A 에 의해 대사되고 약물농도가 높아지면 중대하거나 및/또는 생명을 위협하는 반응과 관련된 약물('5. 약물 상호작용' 참조):

- 알파 1-아드레날린 수용체 길항제: 알푸조신
- 항협심증약: 라놀라진
- 항부정맥약: 아미오다론, 드로네다론, 플레카이니드, 프로파페논, 퀴니딘
- 항통풍약: 콜키신(신장애 및/또는 간장애 환자의 경우(표 1, '5. 약물 상호작용' 참조))
- 항정신병약: 루라시돈, 피모짓
- 양성 전립선 비대증약: 실로도신
- 심혈관계약: 에플레레논, 이바브라딘
- 맥각 유도체: 디히드로에르고타민, 에르고타민, 메틸에르고노빈
- HMG-CoA 환원효소 억제제: 로바스타틴, 심바스타틴(팍스로비드 사용을 위해 일시적으로 이러한 약물을 중단할 수 있다(표 1, '5. 약물 상호작용' 참조)
- 면역 억제제: 보클로스포린
- 마이크로솜 중성지방 전달 단백질 억제제: 로미타피드

- 편두통약: 엘레트립탄, 우브로게판트
- 미네랄 코르티코이드 수용체 길항제: 피네레논
- 아편유사제 길항제: 날록세골
- PDE5 억제제: 폐동맥 고혈압 치료에 사용되는 실데나필(레바티오®)
- 진정제/수면제: 트리아졸람, 경구용 미다졸람
- 세로토닌 수용체 1A 작용제/세로토닌 수용체 2A 길항제: 플리반세린
- 바소프레신 수용체 길항제: 톨밥탄

4) 니르마트렐비르/리토나비르의 혈장 농도가 현저히 감소하여 바이러스 반응의 손실 및 내성(resistance)의 가능성이 있는 강력한 CYP3A 유도제인 약물. 이 약은 최근 중단된 CYP3A 유도제의 지연된 효과(offset)로 인해 다음 약물 중 하나를 중단한 직후에는 시작할 수 없다.

- 항암제: 아팔루타마이드, 엔잘루타마이드
- 항경련제: 카르바마제핀, 페노바르비탈, 프리미돈, 페니토인
- 항미코박테리아제: 리팜피신, 리파펜틴
- 낭성 섬유증 막관통 전도도 조절제 강화제: 루마카프토/이바카프토
- 생약 제제: 세인트 존스 워트(*hypericum perforatum*)

5) 유당

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

1) 임상시험 경험

임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에, 한 임상시험에서 관찰된 이상반응의 비율은 다른 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율과 직접적으로 비교될 수

없으며, 실제 관찰된 비율을 반영하지 않을 수 있다.

이 약의 안전성은 실험실적으로 SARS-CoV-2 감염이 진단된 만 18 세 이상 유증상 성인을 대상으로 한 2 건의 제 2/3 상 무작위 배정, 위약대조 시험에 기반한다. 두 시험의 대상자는 증상 발병 후 5 일 내에 경증 및 중등증의 코로나-19 치료를 위해 이 약(니르마트렐비르/리토나비르 300 mg/100 mg) 또는 위약을 5 일 동안 매 12 시간마다 투여 받았다.

- 임상시험 C4671005(EPIC-HR)에는 중증 질환으로 진행될 고위험 대상자가 등록되었다.
- 임상시험 C4671002(EPIC-SR)에는 중증 질환으로 진행될 표준 위험 대상자가 등록되었다(이전에 백신을 미접종한 표준 위험 대상자 또는 백신접종을 완전히 완료했으며 중증 질환으로 진행될 위험인자가 최소 1 개 이상인 대상자)

이상반응은 대상자가 시험약물을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 28 일까지 보고된 것이다.

임상시험 C4671005(EPIC-HR)에서 1,038 명의 대상자가 이 약을 투여 받았고, 1,053 명의 대상자가 위약을 투여 받았다. 가장 흔한 이상반응(이 약 투여군에서 1% 이상 발생하고, 위약군보다 더 높은 빈도로 발생)은 미각이상(시험군 5%, 위약군 1% 미만) 및 설사(시험군 3%, 위약군 2%)이었다.

임상시험 C4671002(EPIC-SR)에서 백신접종을 완료했거나 미접종한 표준 위험 대상자 또는 완전히 백신접종을 완료했고 중증 질환으로 진행될 위험인자가 1 개 이상인 대상자 중에서, 654 명이 이 약을 투여 받았고 634 명이 위약을 투여 받았다. 관찰된 이상반응은 EPIC-HR 에서 관찰된 것과 일치했다.

2) 코로나-19 감염 대상자의 긴급사용승인 후 경험

이 약의 긴급사용승인 후 사용에서 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 아래 이상반응 목록은 '3. 이상반응 1) 임상시험 경험' 항목에서 포함되지 않았던 이상반응을 포함한다.

- 면역계: 아나필락시스, 과민반응('4. 일반적 주의' 항 참조)
- 피부 및 피하 조직: 독성 표피 괴사용해, 스티븐스-존슨 증후군('4. 일반적 주의' 참조)
- 신경계: 두통
- 혈관: 고혈압

- 위장관: 복통, 구역, 구토
- 전신 및 투여 부위: 권태

4. 일반적 주의

1) 약물 상호작용으로 인한 중대한 이상반응의 위험

CYP3A 에 의해 대사되는 약물을 투여받는 환자에서 강력한 CYP3A 억제제인 리토나비르가 포함된 이 약의 사용을 시작할 경우, 또는 이미 이 약을 투여하고 있는 환자에서 CYP3A 에 의해 대사되는 약물의 사용을 시작할 경우에는 CYP3A 에 의해 대사되는 약물의 혈장 농도가 증가할 수 있다.
CYP3A 를 유도하는 약물은 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 이와 같은 상호작용은 아래의 결과를 유발할 수 있다.

- 병용약물의 체내 노출의 증가로 인한 잠재적으로 심각하거나, 생명을 위협하거나 또는 치명적인 임상적으로 중대한(Significant) 이상반응
- 이 약의 치료 효과의 상실 및 바이러스 내성(viral resistance)의 가능성

이 약을 투여받은 환자에서 약물 상호작용으로 인한 중증, 생명을 위협하는 및 치명적인 이상반응이 보고되었다. 중대한 이상반응을 초래하는 가장 흔하게 보고된 병용약물은 칼시뉴린 억제제(예: 타크로리무스, 사이클로스포린)였으며, 그 다음으로는 칼슘채널 차단제였다.

이 약을 처방하기 전에, 환자가 복용하는 모든 약물을 검토하여 잠재적인 약물 간 상호작용을 평가하고 병용약물의 용량 조절, 중단 및/또는 추가 모니터링(예: 칼시뉴린 억제제)이 필요한지 판단한다(‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’ 및 ‘5. 약물 상호작용’ 참조). 금기 약물을 포함하여 임상적으로 중대한 약물 상호작용은 표 1 을 참조한다. 표 1 의 약물목록은 예시로서(guide) 이 약과 상호작용할 수 있는 가능성이 있는 모든 약물로 간주되면 안 된다.

입원과 사망 감소에 있어 이 약 투여의 이점과 개별 환자에서 잠재적인 약물-약물 상호작용 위험이 적절히 관리될 수 있는지 고려한다(‘5. 약물 상호작용’, ‘11. 전문가를 위한 정보’ 참조).

2) 과민반응

이 약에서 아나필락시스, 중대한 피부반응(독성 표피 괴사용해 및 스티븐스-존슨 증후군 포함) 및 기타 과민반응이 보고되었다('3. 이상반응' 참조). 임상적으로 중대한 과민반응 또는 아나필락시스의 증상 및 징후가 발생하는 경우, 즉시 이 약을 중단하고 적절한 약물 및/또는 지지요법을 시작한다.

3) 간 독성

리토나비르를 투여 받은 환자에서 간 트랜스아미나제의 상승, 임상적 간염(clinical hepatitis) 및 황달이 발생했다. 따라서 기존에 간 질환, 간 효소 이상 또는 간염이 있는 환자에게 이 약을 투여할 때에는 주의해야 한다.

4) HIV-1 내성 발현의 위험

니르마트렐비르는 리토나비르와 병용하여 투여되기 때문에 조절되지 않거나 진단되지 않은 HIV-1 감염이 있는 사람에서 HIV 프로테아제 억제제에 대한 내성이 발생할 위험이 있다('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 및 '5. 약물 상호작용' 항 참조).

5. 약물 상호작용

1) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

이 약(니르마트렐비르/리토나비르)은 CYP3A 의 강력한 억제제이며 CYP2D6, P-gp 및 OATP1B1 의 억제제이다. CYP3A 와 CYP2D6 에 의해 주로 대사되거나 P-gp 또는 OATP1B1 에 의해 수송되는 약물과 이 약을 병용 투여하면, 해당 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있고 이상반응 위험이 증가할 수 있다. 체내 제거 시 CYP3A 에 크게 의존하고, CYP3A 에 의해 약물 농도가 크게 상승할 경우 중대하거나 생명을 위협하는 반응이 있는 약물은 이 약과 병용 금기이다('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 및 '5. 약물 상호작용' 항 표 1 참조). CYP3A 의 기질과의 병용투여시에는 표 1 과 같이 용량 조절 또는 추가적인 모니터링이 필요할 수 있다.

2) 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성

이 약(니르마트렐비르/리토나비르)은 CYP3A 의 기질이다. 따라서 CYP3A 를 유도하는 약물은 이 약의 혈장 농도와 치료 효과를 감소시킬 수 있다('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 및 '5. 약물 상호작용' 항 표 1 참조).

3) 확립된 및 기타 잠재적으로 중대한 약물 상호작용

표 1 은 병용투여 금기약물('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 및 '4. 일반적 주의' 항 참조)을 포함하여 임상적으로 중대한 약물 상호작용을 포함한다. 표 1 에 제시된 약물 목록은 예시로서 이 약과 상호작용할 수 있는 모든 약물로 간주되면 안 된다. 의료전문인은 처방 정보 등 다른 적절한 자료를 통해 리토나비르와 같은 강력한 CYP3A 억제제와의 병용투여 또는 모니터링에 대한 전체적인 상호작용 약물 정보를 확인해야 한다.

표 1: 확립된 상호작용 및 기타 잠재적으로 중대한 약물 상호작용

약물 계열	성분명	농도에의 영향	임상적 견해(Clinical Comments)
알파1-아드레날린 수용체 길항제	알푸조신	↑알푸조신	·저혈압의 가능성으로 인해 병용투여 금기
	탐스로신	↑탐스로신	·이 약과 병용투여를 피할 것
항협심증약	라놀라진	↑라놀라진	·중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응의 가능성으로 병용투여 금기
항부정맥약	아미오다론 드로네다론 플레카이니드 프로파페논 퀴니딘	↑항부정맥약	·심장 부정맥의 가능성으로 인해 병용투여 금기
	리도카인(전신투여) 디소피라미드	↑항부정맥약	·주의하여 투여해야 하며, 가능한 경우 항부정맥약의 치료 농도 모니터링이 권장됨
항암제	아팔루타마이드 엔잘루타마이드	↓니르마트렐비르/리토나비르	·바이러스 반응의 손실 및 내성 발현의 잠재적인 가능성으로 인해 병용투여 금기
	아베마시클립 세리티닙 다사티닙 엔코라페닙 이브루티닙 아이보시데닙 네라티닙 닐로티닙 베네토클락스 빈블라스틴 빈크리스틴	↑항암제	·엔코라페닙 또는 아이보시데닙은 QT 간격 연장과 같은 중대한 이상반응의 잠재적 위험으로 인해 병용투여는 권장되지 않음 ·네라티닙, 베네토클락스 또는 이브루티닙의 병용투여는 권장되지 않음 ·빈블라스틴과 빈크리스틴의 병용은 중대한 혈액학적 또는 위장관 부작용을 유발할 수 있음 ·추가적인 정보는 해당 항암제의 허가사항을 참고할 것

약물 계열	성분명	농도에의 영향	임상적 견해(Clinical Comments)
항응고제	와파린	↑↓와파린	·와파린과의 병용투여가 필요한 경우 국제 표준화 비율(INR)을 모니터링 할 것
	리바록사반	↑리바록사반	·출혈 위험의 증가로 인해 병용투여를 피할 것
	다비가트란[a]	↑다비가트란	·다비가트란과 병용투여 시 출혈 위험 증가 가능성이 있음. 다비가트란 적응증 및 신기능에 따라 다비가트란 투여용량을 감소시키거나 병용투여를 피할 것. 추가적인 정보는 다비가트란의 허가사항을 참고할 것
	아픽사반	↑아픽사반	·P-gp와 강력한 CYP3A 억제제 병용투여 시 아픽사반 혈중 농도를 증가시키고 출혈 위험을 증가시킨다. 이 약과 아픽사반 병용투여의 권장용량은 아픽사반 투여용량에 따른다. 추가적인 정보는 아픽사반의 허가사항을 참고할 것
항경련제	카르바마제핀[a] 페노바르비탈 프리미돈 페니토인	↓니르마트렐비르/ 리토나비르	·바이러스 반응의 손실 및 내성 발현의 잠재적인 가능성으로 인해 병용투여 금기
	클로나제팜	↑항경련제	·이 약과 병용투여 시 클로나제팜의 용량 감소가 필요할 수 있으며 임상 모니터링이 권장됨
항우울제	부프로피온	↓부프로피온 및 활성대사체인 히드록시-부프로피온	·병용투여 시 부프로피온에 대한 임상적 반응을 모니터링 할 것

약물 계열	성분명	농도에의 영향	임상적 견해(Clinical Comments)
	트라조돈	↑트라조돈	·트라조돈을 리토나비르와 병용투여할 때 구역, 현기증, 저혈압 및 실신의 이상반응이 관찰된 바, 트라조돈의 용량을 낮추는 것을 고려해야 함 ·추가적인 정보는 트라조돈의 허가사항을 참고할 것
항진균제	보리코나졸 케토코나졸 이사부코나조늄황산염 이트라코나졸[a]	↓보리코나졸 ↑케토코나졸 ↑이사부코나조늄황산염 ↑이트라코나졸 ↑니르마트렐비르/리토나비르	·보리코나졸과의 병용투여는 피할 것 ·추가적인 정보는 해당 항진균제의 허가사항을 참고할 것 ·니르마트렐비르/리토나비르의 용량 감소는 필요하지 않음
항통풍약	콜키신	↑콜키신	·신장 및/또는 간 장애가 있는 환자에서 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응의 가능성으로 병용투여 금기
항-HIV 프로테아제 억제제	아타자나비르 다루나비르 티프라나비르	↑프로테아제 억제제	·추가적인 정보는 해당 프로테아제 억제제의 허가사항을 참고할 것 ·리토나비르 또는 코비시스타트-함유 HIV 요법을 투여 중인 환자는 처방에 따른 투여를 지속할 것. 이 약 또는 프로테아제 억제제의 이상반응 증가 여부를 모니터링 할 것
항-HIV 약물	에파비렌즈 마라비록 네비라핀 지도부딘 빅테그라비르/엠트리시타빈/테노포비르	↑에파비렌즈 ↑마라비록 ↑네비라핀 ↓지도부딘 ↑빅테그라비르/↔엠트리시타빈/↑테노포비르	·추가적인 정보는 해당 항-HIV 약물의 허가사항을 참고할 것
항생제 (Anti-infective)	클래리스로마이신 에리스로마이신	↑클래리스로마이신 ↑에리스로마이신	·항생제의 용량조절은 해당 항생제의 허가사항을 참고할 것
항미코박테리아제 (Antimycobacterial)	리팜피신 리파펜틴	↓니르마트렐비르/리토나비르	·바이러스 반응의 손실 및 내성 발현의 잠재적인 가능성으로 인해 병용투여 금기 ·리파부틴과 같은 다른 항미코박테리아제로의 대체를 고려할 것

약물 계열	성분명	농도에의 영향	임상적 견해(Clinical Comments)
	베다퀼린 리파부틴	↑베다퀼린 ↑리파부틴	·추가적인 정보는 베다퀼린의 허가사항을 참고할 것 ·리파부틴의 용량감량은 리파부틴의 허가사항을 참고할 것
항기생충제	알벤다졸	↓알벤다졸	·리토나비르로 인해 알벤다졸 및 그 활성대사체의 혈장 농도가 유의하게 감소할 수 있으며 알벤다졸의 유효성 감소 위험이 있을 수 있음. 이 약의 투여 중 및 투여 중단 후, 치료반응에 대한 임상적 모니터링과 알벤다졸의 용량조절이 권장됨
항정신병약	루라시돈 피모짓	↑루라시돈 ↑피모짓	·심장 부정맥과 같은 중대한 및/또는 생명을 위협하는 반응으로 병용투여 금기
	쿠에티아핀 클로자핀	↑쿠에티아핀 ↑클로자핀	·병용투여가 필요한 경우, 쿠에티아핀의 용량을 감량하고 관련 이상반응을 모니터링 할 것 ·추가적인 정보는 쿠에티아핀의 허가사항을 참고할 것 ·병용투여가 필요한 경우, 클로자핀의 용량 감소를 고려하고 이상반응을 모니터링할 것
양성 전립선 비대증약	실로도신	↑실로도신	·기립성 저혈압의 가능성으로 병용투여 금기('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)
칼슘 채널 차단제	암로디핀 딜티아젬 펠로디핀 니카르디핀 니페디핀 베라파밀	↑칼슘 채널 차단제	·주의하여 투여해야 하며, 환자에 대한 임상 모니터링이 권장됨 ·병용투여 시 칼슘 채널 차단제의 용량 감량이 필요할 수 있음 ·추가적인 정보는 해당 칼슘 채널 차단제의 허가사항을 참고할 것

약물 계열	성분명	농도에의 영향	임상적 견해(Clinical Comments)
심장 배당체	디곡신	↑디곡신	·병용투여 시 혈청 디곡신 수치를 모니터링하며 주의하여 투여할 것 ·추가적인 정보는 디곡신의 허가사항을 참고할 것
심혈관계약물	에플레레논	↑에플레레논	·고칼륨혈증의 가능성으로인해, 에플레레논과 병용투여 금기('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)
	이바브라딘	↑이바브라딘	·서맥 또는 전도 장애의 가능성으로 이바브라딘과 병용투여 금기('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)
	알리스키렌 티카그렐러 보라팍사	↑알리스키렌 ↑티카그렐러 ↑보라팍사	·이 약과 병용투여를 피할 것
	클로피도그렐	↓클로피도그렐 활성 대사체	
	실로스타졸	↑실로스타졸	·실로스타졸의 용량조절이 권장됨 ·추가적인 정보는 실로스타졸의 허가사항을 참고할 것
주로 CYP3A로 대사되는 코르티코스테로이드	베타메타손 부데소니드 시클레소니드 덱사메타손 플루티카손 메틸프레드니솔론 모메타손 트리암시놀론	↑코르티코스테로이드	·강력한 CYP3A 억제제에 의해 노출이 유의하게 증가하는 코르티코스테로이드(모든 투여경로)와의 병용투여는 쿠싱증후군 및 부신억제의 위험을 증가시킬 수 있음. 그러나, 강력한 CYP3A 억제제의 단기간 사용과 관련된 쿠싱증후군 및 부신억제의 위험은 낮다. ·베클로메타손, 프레드니손, 프레드니솔론 같은 대체 코르티코스테로이드를 고려해야 한다.

약물 계열	성분명	농도에의 영향	임상적 견해(Clinical Comments)
낭성 섬유증 막관통 전도도 조절제 강화제	루마카프토/이바카프토	↓니르마트렐비르/리토나비르	·바이러스 반응의 소실 및 내성의 가능성으로 인해 병용투여 금기('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)
	이바카프토 엘렉사카프토/테자카프토/이바카프토 테자카프토/이바카프토	↑이바카프토 ↑ 엘렉사카프토/테자카프토/이바카프토 ↑테자카프토/이바카프토	·이 약과 병용투여 시 용량을 감량할 것 ·추가적인 정보는 해당 품목의 허가사항을 참고할 것
디펩티딜 펩티다제4(DPP 4) 억제제	삭사글립틴	↑삭사글립틴	·삭사글립틴의 용량조절이 권장됨. 추가적인 정보는 삭사글립틴의 허가사항을 참고할 것
엔도텔린 수용체 길항제	보센탄	↑보센탄 ↓니르마트렐비르/리토나비르	·이 약의 투여 시작으로부터 최소 36시간 전에 보센탄의 사용을 중단할 것 ·추가적인 정보는 보센탄의 허가사항을 참고할 것
맥각 유도체	디히드로에르고타민 에르고타민 메틸에르고노빈	↑디히드로에르고타민 ↑에르고타민 ↑메틸에르고노빈	·사지 및 중추신경계를 포함하는 기타 조직의 혈관 경련 및 허혈을 특징으로 하는 급성 맥각 독성의 잠재적인 가능성으로 인해 병용투여 금기
직접 작용-HCV 항바이러스제	엘바스비르/그라조프레비르 글레카프레비르/피브렌타스비르 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르 소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르	↑항바이러스제	·증가된 그라조프레비르 농도는 알라닌 아미노전달효소(ALT) 상승을 유발할 수 있음 ·이 약과 글레카프레비르/피브렌타스비르와의 병용투여를 피할 것 ·추가적인 정보는 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르 및 다사부비르의 허가사항을 참고할 것 ·추가적인 정보는 소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르의 허가사항을 참고할 것

약물 계열	성분명	농도에의 영향	임상적 견해(Clinical Comments)
			·리토나비르-함유 HCV 요법을 투여 중인 환자는 처방에 따른 투여를 지속할 것. 병용투여 시 이 약 또는 HCV의 이상반응 증가 여부를 모니터링 할 것
생약 제제	세인트 존스 워트 *(hypericum perforatum)*	↓니르마트렐비르/ 리토나비르	·바이러스 반응의 손실 및 내성 발현의 잠재적인 가능성으로 인해 병용투여 금기
HMG-CoA 환원효소 억제제	로바스타틴 심바스타틴	↑로바스타틴 ↑심바스타틴	·횡문근 융해증을 포함하는 근육병증의 잠재적인 가능성으로 인해 병용투여 금기 ·이 약 투여가 의학적으로 필요한 경우, 이 약 투여 시작의 최소 12시간 전, 이 약 투여 중 5일 동안 및 이 약 투여 완료 후 5일 동안 로바스타틴 및 심바스타틴의 사용을 중단할 것
	아토르바스타틴 로수바스타틴[a]	↑아토르바스타틴 ↑로수바스타틴	·이 약을 투여하는 동안 아토르바스타틴과 로수바스타틴의 일시적인 중단을 고려할 것 ·이 약의 투여 전 또는 완료 후 아토르바스타틴과 로수바스타틴을 일시중단할 필요 없음
호르몬 피임제	에티닐에스트라디올	↓에티닐에스트라디올	·이 약 투여 5일 동안 및 이 약 중단 후 한번의 월경 주기까지 추가적인 비호르몬 피임법을 고려할 것
면역 억제제	보클로스포린	↑보클로스포린	·급성 및/또는 만성 신독성 가능성으로 인해 병용투여 금기('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)

약물 계열	성분명	농도에의 영향	임상적 견해(Clinical Comments)
	칼시뉴린 억제제: 사이클로스포린 타크로리무스	↑사이클로스포린 ↑타크로리무스	·면역억제제 농도를 면밀히 모니터링할 수 없는 경우, 이 약과 칼시뉴린 억제제의 병용투여를 피할 것. 병용투여할 경우, 이 약으로 치료하는 동안 및 치료 후 면역억제제의 용량을 조절하고, 면역 억제제 농도 및 이상반응에 대한 면밀하고 정기적인 모니터링이 권장됨. 이러한 병용투여의 복잡성을 적절하게 관리하기 위해 전문가의 자문을 받을 것('4. 일반적 주의' 참조)
	mTOR 억제제: 에베로리무스 시롤리무스	↑에베로리무스 ↑시롤리무스	·이 약과 에베로리무스 및 시롤리무스와의 병용투여를 피할 것 ·추가적인 정보는 개별 면역억제제 허가사항 및 최신 가이드라인을 참고할 것
야누스 키나제(JAK) 억제제	토파시티닙	↑토파시티닙	·토파시티닙의 용량조절이 권장됨. 추가적인 정보는 토파시티닙의 허가사항을 참고할 것
	유파다시티닙	↑유파다시티닙	·이 약과 유파다시티닙 병용투여 시 권장용량은 유파다시티닙의 적응증에 따름. 추가적인 정보는 유파다시티닙의 허가사항을 참고할 것
지속형 베타-아드레날린 수용제 작용제	살메테롤	↑살메테롤	·이 약과 병용투여를 피할 것. QT 연장, 심계항진, 동성 빈맥(sinus tachycardia)을 포함하여 살메테롤과 관련된 심혈관 부작용의 위험을 증가시킬 수 있음
마이크로솜 중성지방 전달 단백질(MTTP) 억제제	로미타피드	↑로미타피드	·간독성 및 위장관 이상반응의 가능성으로 인해 병용투여 금기('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)

약물 계열	성분명	농도에의 영향	임상적 견해(Clinical Comments)
편두통약	엘레트립탄 우브로게판트	↑엘레트립탄 ↑우브로게판트	·심혈관 및 뇌혈관 사례를 포함하는 중대한 이상반응 가능성으로, 이 약 투여 후 적어도 72시간 동안 엘레트립탄과 병용투여 금기('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조) ·중대한 이상반응 가능성으로 이 약과 우브로게판트 병용투여 금기('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)
	리메게판트	↑리메게판트	·이 약과 병용투여를 피할 것
미네랄 코르티코이드 수용체 길항제	피네레논	↑피네레논	·고칼륨혈증, 저혈압 및 저나트륨혈증을 포함한 중대한 이상반응의 가능성으로 병용투여 금기('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)
무스카린 수용체 길항제	다리페나신	↑다리페나신	·이 약과 병용투여 시 다리페나신의 1일 용량은 7.5 mg을 초과하지 말 것. 추가적인 정보는 다리페나신의 허가사항을 참고할 것
마약성 진통제	펜타닐 히드로코돈 옥시코돈 페티딘(메페리딘)	↑펜타닐 ↑히드로코돈 ↑옥시코돈 ↑페티딘(메페리딘)	·이 약과 펜타닐, 히드로코돈, 옥시코돈, 페티딘(메페리딘) 병용투여 시 치료 및 이상반응(치명적일 수 있는 호흡억제 포함)에 대한 모니터링이 권장됨. 이 약과 병용투여가 필요한 경우, 마약성 진통제의 용량 감소를 고려하고, 빈번한 간격으로 환자를 면밀하게 모니터링 할 것. 추가적인 정보는 개별 마약성 진통제의 허가사항을 참고할 것

약물 계열	성분명	농도에의 영향	임상적 견해(Clinical Comments)
	메타돈	↓메타돈	·메타돈을 투여 받고 있는 환자를 모니터링하여 메타돈 금단 효과의 여부를 확인하고 그에 따라 메타돈 용량조절을 고려할 것
신경정신과 약물	수보렉산트 아리피프라졸 브렉스피프라졸 카리프라진 일로페리돈 루마테페론 피마반세린	↑수보렉산트 ↑아리피프라졸 ↑브렉스피프라졸 ↑카리프라진 ↑일로페리돈 ↑루마테페론 ↑피마반세린	·이 약과 수보렉산트 병용투여를 피할 것 ·아리피프라졸, 브렉스피프라졸, 카리프라진, 일로페리돈, 루마테페론, 피마반세린의 용량조절이 권장됨. 추가적인 정보는 개별 신경정신과 약물의 허가사항을 참고할 것
아편유사제 길항제	날록세골	↑날록세골	·아편유사제 금단증상 가능성으로 병용투여 금기('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)
폐 고혈압 약 (PDE5 억제제)	실데나필(레바티오®)	↑실데나필	·시각 이상, 저혈압, 발기 시간 지연 및 실신을 포함한 실데나필 관련 이상반응의 가능성으로 인해 폐 고혈압 치료에 사용 시, 이 약과 실데나필 병용투여 금기
	타다라필(애드서카®)	↑타다라필	·폐 고혈압에 이 약과 타다라필 병용투여를 피할 것
폐 고혈압 약 (sGC 자극제)	리오시구앗	↑리오시구앗	·폐 고혈압에 사용하는 경우 리오시구앗의 용량조절이 권장됨. 추가적인 정보는 리오시구앗의 허가사항을 참고할 것
발기부전 약 (PDE5 억제제)	아바나필	↑아바나필	·안전하고 효과적인 아바나필 투여요법이 확립되지 않았으므로 이 약과 아바나필을 병용 투여하지 말 것

약물 계열	성분명	농도에의 영향	임상적 견해(Clinical Comments)
	실데나필 타다라필 바데나필	↑실데나필 ↑타다라필 ↑바데나필	·발기부전에 사용하는 경우, 이 약과 병용투여되는 실데나필, 타다라필 또는 바데나필의 용량조절이 권장됨. 추가적인 정보는 개별약물의 허가사항을 참고할 것
진정제/수면제	트리아졸람 미다졸람(경구용)[a]	↑트리아졸람 ↑미다졸람	·과도한 진정 및 호흡억제의 가능성으로 인해 병용투여 금기
	부스피론 클로라제페이트 디아제팜 에스타졸람 플루라제팜 졸피뎀	↑진정제/수면제	·이 약과 병용투여 시 진정제/수면제의 용량 감량이 필요할 수 있으며 이상반응을 모니터링 할 것
	미다졸람(비경구용)	↑미다졸람	·호흡억제 및/또는 진정의 지연에 대한 임상 모니터링이 가능하고 적절한 의학적 관리가 가능한 환경에서만 병용투여가 가능함 ·1회 이상의 미다졸람 투여가 필요한 경우, 미다졸람의 용량감량을 고려할 것 ·추가적인 정보는 미다졸람의 허가사항을 참고할 것
세로토닌 수용체 1A 작용제/세로토닌 수용체 2A 길항제	플리반세린	↑플리반세린	·저혈압, 실신 및 CNS 저하 가능성으로 병용투여 금기('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)
바소프레신 수용체 길항제	톨밥탄	↑톨밥탄	·탈수, 저혈량증 및 고칼륨혈증 가능성으로 병용투여 금기(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)

a. '11. 전문가를 위한 정보 3) 약동학적 정보 (3) 임상 약물상호작용 시험' 항 참조.

6. 임부 및 수유부에서의 투여

1) 임부

(1) 니르마트렐비르를 임부에게 투여한 후 약물과 관련된 주요 선천적 기형, 유산, 산모 또는 태아에 대한 이상반응을 관찰한 자료는 충분하지 않다. 리토나비르를

임부에게 사용한 관찰 연구에서 리토나비르에 의한 주요 선천적 기형의 위험 증가는 관찰되지 않았다. 리토나비르의 투여와 관련하여 유산의 위험을 확인할 수 있는 충분한 문헌은 없다. 임신 중 치료되지 않은 코로나-19 는 산모 및 태아에 위험이 있다.

임신한 토끼에게 니르마트렐비르를 경구투여한 후 관찰한 배태자 발달 독성시험 결과, 이 약의 승인된 사람 용량에서의 인체 노출도 대비 약 11 배 이상의 전신 노출(AUC)에 해당하는 동물 용량 투여군에서 감소된 태자 체중이 관찰되었다. 이 약의 승인된 사람 용량에서의 인체 노출도 대비 약 3 배 이상의 전신 노출(AUC)에 해당하는 용량이 투여된 동물 생식독성시험에서 니르마트렐비르의 투여와 관련된 발달 독성이 관찰되지 않았다.

리토나비르에 대한 배태자 발달 시험에서, 임신한 랫드 및 토끼에게 리토나비르를 이 약의 승인된 사람 용량에서의 인체 노출도 대비 5 배(랫드) 또는 8 배(토끼) 더 높은 전신노출(AUC)로 경구투여한 후 발달 독성은 관찰되지 않았다.

이 약의 신청 적응증에 대하여 예상되는 주요 선천적 기형 및 유산의 배경 위험은 알려져 있지 않다. 모든 임신에는 선천적 결함, 유산 또는 기타 불리한 결과의 위험이 있다. 미국의 전체 인구에서 임상적으로 인정되는 임신 중 주요 선천적 기형과 유산의 추정 위험은 각각 2-4% 및 15-20%이다.

(2) 임상적 고려사항(질환 관련 산모 또는 태아 위험)

임신 중 코로나-19 의 감염은 자간전증, 자간증, 조산, 조기 양막 파열, 정맥 혈전색전증 및 태아 사망을 포함하는 산모 및 태아 이상반응과 관련이 있다.

(3) 사람에 대한 자료

<리토나비르>

리토나비르-함유 약물에 노출된 출생아(임신 제 1 분기에 노출된 3,500 명 이상, 임신 제 2/3 분기에 노출된 3,500 명 이상 포함)에 대한 항레트로바이러스 임신 레지스트리(Antiretroviral Pregnancy Registry, APR)의 전향적(prospective) 보고서에 따르면, 미국 메트로폴리탄 애틀랜타 선천적 결함 프로그램(MACDP)의 미국기준 인구에서 2.7%의 배경 선천적 결함률과 비교했을 때, 리토나비르의 전체 선천성기형의 비율에는 차이가 없었다. 임신 제 1 분기에 리토나비르-함유 약물에 노출된 후 출생결함의 유병률은 2.4%(95% 신뢰구간(CI): 1.9%-2.9%)였고,

리토나비르 함유요법에 두번째 및 세번째 삼분기 노출 후 2.9%(95% CI: 2.4%-3.5%)이었다. 리토나비르의 태반전달 및 태아에서의 리토나비르 농도는 일반적으로 낮지만, 제대혈 샘플과 신생아 모발에서 검출가능한 수준이 관찰되었다.

(4) 비임상 시험자료

<니르마트렐비르>

배태자 발달 독성시험(EFD)은 기관형성기에 최대 1,000 mg/kg/day 의 경구 니르마트렐비르를 투여한 임신한 랫드와 토끼에서 수행되었다[랫드 임신일(GD) 6−17 일, 토끼 GD 7−19 일]. 랫드 EFD 연구에서 생물학적으로 유의한 발달관련 영향은 관찰되지 않았다. 최고 용량인 1,000 mg/kg/day 에서 랫드의 전신 니르마트렐비르 노출(AUC_{24})은 인체에 승인된 이 약 용량의 임상노출보다 약 9 배 더 높았다. 토끼 EFD 시험에서 1,000 mg/kg/day 에서 유의미한 모체 독성 소견 없이 태자 체중 감소(9% 감소)가 관찰되었다. 1,000 mg/kg/day 에서 토끼의 전신노출(AUC_{24})은 인체에 승인된 이 약 용량의 임상노출보다 약 11 배 더 높았다. 시험된 최고용량인 1,000 mg/kg/day 에서 다른 유의한 발달독성(기형 및 배태자 치사율)은 관찰되지 않았다. 인체에 승인된 이 약 용량에서의 임상노출 보다 약 3 배 높은 전신노출(AUC_{24}) 수준인 300 mg/kg/day 를 토끼에게 투여 시 발달 관련 영향이 관찰되지 않았다. GD 6 일부터 수유일(LD) 20 일까지 최대 1,000 mg/kg/day 의 니르마트렐비르를 경구 투여한 임신한 랫드에 대한 산전/산후 발달(PPND) 시험에서 이상 소견은 없었다. 니르마트렐비르를 투여한 동물과 대조군 동물 태자를 비교하면 출생 시 체중의 차이가 나타나지 않았지만 모체독성 없이 출생 후(PND) 17 일(8% 감소) 및 PND 21 일(최대 7% 감소)에 태자의 체중감소가 관찰되었다. PND 28−56 일까지 관찰된 태자 체중에는 유의한 차이가 없었다. 1,000 mg/kg/day 에서 모체의 전신노출(AUC_{24})은 인체에서 승인된 이 약 용량의 임상노출보다 약 9 배 더 높았다. 300 mg/kg/day 에서는 태자의 체중변화가 관찰되지 않았으며, 결과적으로 모체 전신노출(AUC_{24})은 인체에 승인된 이 약 용량에서의 임상노출보다 약 6 배 더 높았다.

<리토나비르>

리토나비르는 기관형성 동안(랫드에서 GD 6−17 일과 토끼에서 GD 6−19 일)에 임신한 랫드(0, 15, 35 및 75 mg/kg/day 용량)와 토끼(0, 25, 50 및 110 mg/kg/day 용량)에 경구투여되었다. 인체에 승인된 이 약 용량 보다 약 5 배(랫드)

또는 8 배(토끼) 더 높은 전신노출(AUC)시 랫드와 토끼에서 리토나비르로 인한 기형발생의 증거는 없었다. 인체에 승인된 이 약 용량 보다 10 배 더 높은 전신노출(AUC) 시 랫드에서의 모체독성은 조기 재흡수, 골화지연 및 발달변이의 발생률 증가와, 태자 체중감소로 관찰되었다. 토끼의 경우 인체에 승인된 이 약 용량의 노출보다 8 배 높은 전신 노출의 모체독성 용량에서 재흡수, 한배새끼의 크기 감소 및 태자 체중감소가 관찰되었다. 랫드를 대상으로 한 PPND 시험에서, 인체에 승인된 이 약 용량의 노출보다 10 배 높은 리토나비르 전신 노출로 GD 6 일부터 PND 20 일까지 0, 15, 35 및 60 mg/kg/day 리토나비르를 투여한 결과 발달독성이 나타나지 않았다.

2) 수유부

임상약동학 시험에서 산후 최소 12 주가 경과한 8 명의 건강한 수유부에게 300 mg/100 mg 니르마트렐비르/리토나비르를 3 회투여(항정상태 투여)하였다. 니르마트렐비르 및 리토나비르는 모유 속에 소량 분비되었으며 모유 대 혈장 AUC 비율은 각각 0.26 및 0.07 이었다. 추정 1 일 영아용량(평균 모유 섭취량을 150 mL/kg/day 로 가정)은 모체 용량의 1.8% 및 0.2%이었다.

니르마트렐비르 또는 리토나비르가 수유받는 신생아/영아 또는 모유생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 신생아/영아에서의 위험성은 배제할 수 없다. 이 약을 투여하는 동안 그리고 이 약의 투여를 완료한 48 시간 내에는 모유 수유를 중단해야 한다. 코로나-19 에 감염된 모유 수유자는 영아가 코로나-19 에 노출되지 않도록 임상지침에 따라야 한다.

3) 여성 및 남성에서의 수태능(피임)

리토나비르의 사용은 복합 호르몬 피임제의 유효성을 감소시킬 수 있다. 복합 호르몬 피임제를 사용하는 환자에게 효과적인 대체 피임법 또는 추가적인 차단 피임법을 사용하도록 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 최적용량은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 만 65 세 이상 대상자를 포함하며, 이들 자료는 전체 안전성 및 유효성 평가에 기여한다. 이 약에 무작위 배정된 EPIC-HR 및 EPIC-SR 로 구성된 통합자료의 총 대상자(N=1,578) 중, 165 명(10%)이 만 65 세 이상이었고 39 명(2%)이 만 75 세 이상이었다. 이들 대상자와 젊은 대상자 간의 전반적인 안전성 차이는 관찰되지 않았으며, 그 외 보고된 임상경험에서 고령자와 젊은 환자 간의 안전성 차이는 확인되지 않았으나, 일부 고령자에서 더 큰 민감도를 배제할 수 없다.

9. 과량투여시의 처치

이 약 과량투여에 대한 처치는 환자의 활력징후 모니터링과 임상상태 관찰을 포함한 일반적 지지요법으로 이루어져야 한다. 이 약 과량투여에 대한 특정 해독제는 없다.

10. 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 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

니르마트렐비르는 중증 급성 호흡기증후군 코로나바이러스-2(SARS-CoV-2) 항바이러스제이다(‘4) 미생물학’ 참조).

리토나비르는 HIV-1 단백질분해효소 억제제이지만 SARS-CoV-2 M^{pro} 에 대해서는 활성이 아니다. 리토나비르는 니르마트렐비르의 CYP3A 매개대사를 억제한 결과 니르마트렐비르의 혈장 농도를 증가시킨다.

2) 약력학적 정보

(1) 심장 전기생리학

권장 용량에 따른 항정상태 최대 혈장 농도(C_{max})의 3 배에서 니르마트렐비르는 QTc 간격을 임상적으로 관련된 정도로 연장하지 않는다.

3) 약동학적 정보

니르마트렐비르/리토나비르의 약동학은 건강한 대상자와 경증에서 중등증 코로나-19 대상자에서 유사했다.

리토나비르 100 mg 과 병용투여 시, 니르마트렐비르의 AUC 는 250 mg-750 mg(승인된 권장용량의 0.83-2.5 배)의 단회투여 범위와 75 mg-500 mg(승인된 권장용량의 0.25-1.67 배)의 다회투여 범위에서 용량비례 방식보다 적게 증가했다. 니르마트렐비르 항정상태는 승인된 권장용량 투여 후 2 일째에 도달했으며, 평균 축적비율은 약 2 배였다.

니르마트렐비르/리토나비르의 약동학적 특성은 표 2 에 있다.

표 2: 건강한 대상자에서 니르마트렐비르 및 리토나비르의 약동학적 특성

	니르마트렐비르 (리토나비르와 함께 투여 시)	리토나비르
흡수		
T_{max}(hr), 중앙값 [a]	3.00	3.98
음식물의 영향	니르마트렐비르의 보정된 기하평균 AUC_{inf} 및 C_{max} 의 시험약/대조약(식후/공복) 비율(90% CI)은 각각 119.67(108.75, 131.68) 및 161.01(139.05, 186.44)이었다.[b]	
분포		
% 사람 혈장 단백질 결합	69%	98-99%
혈액-혈장비 [d]	0.60	0.14[d]
V_z/F(L), 평균 [c]	104.7	112.4
소실		
주요 소실 경로	신 제거	간 대사
반감기($T_{½}$)(hr), 평균 [a]	6.05	6.15
경구 청소율(CL/F)(L/hr), 평균 [c]	8.99	13.92
대사		
대사 경로	니르마트렐비르는 CYP3A 기질이지만 리토나비르와 함께 투여하면, 대사 청소율이 최소화된다.	주요 CYP3A, 경미 CYP2D6
배설		
% 분변 내 약물 관련 물질	35.3%[e]	86.4%[f]
% 분변으로 배설되는 총량 (대사되지 않은 약물)	27.5%[e]	33.8%[f]
% 소변 내 약물 관련 물질	49.6%[e]	11.3%[f]
% 소변으로 배설되는 총량 (대사되지 않은 약물)	55.0%[e]	3.5%[f]

CL/F=겉보기 청소율; hr=시간; L/hr=시간 당 리터; $T_{½}$=최종소실 반감기; T_{max}=C_{max} 에 도달시간; V_z/F=겉보기 분포용적.
a. 건강한 대상자에서 리토나비르 정 100 mg 과 함께 니르마트렐비르 300 mg(2 정 x 150 mg)를 단회 투여한 후의 자료.

b. 식후(고지방 및 고칼로리 음식) 또는 공복 상태에서 니르마트렐비르 300 mg 의 1 회 경구투여의 -12 시간, 0 시간 및 12 시간 시점에 리토나비르 100 mg 의 추가 투여.
c. 니르마트렐비르 300 mg(경구 현탁액제)를 리토나비르 100 mg(정제)와 함께 3 일 동안 1 일 2 회로 투여.
d. 적혈구 대 혈장 비율.
e. -12 시간, 0 시간, 12 시간 및 24 시간에 리토나비르 100 mg 으로 증강하고 0 시간에 니르마트렐비르 300 mg 경구 현탁액 투여 후 ^{19}F-NMR 분석으로 확인
f. ^{14}C 리토나비르 경구용액 600 mg 처리 후 ^{14}C 분석으로 결정(승인된 리토나비르 용량의 6 배).

EPIC-HR 에서 이 약으로 치료받은 경증에서 중등증 코로나-19 성인 대상자의 예측된 5 일 차 니르마트렐비르 노출 매개변수는 표 3 에 나와 있다.

표 3: 경증에서 중등증 코로나-19 환자에게 니르마트렐비르/리토나비르 300 mg/100 mg 1 일 2 회 투여 후 예측된 5 일 차 니르마트렐비르 노출 매개변수

약동학적 매개변수(단위)[a]	니르마트렐비르[b]
C_{max}(μg/mL)	3.43(2.59, 4.52)
AUC_{tau}(μg*hr/mL)[c]	30.4(22.9, 39.8)
C_{min}(μg/mL)	1.57(1.16, 2.10)

C_{max}=예측 최대 농도; C_{min}=예측 최소 농도(C_{trough}).
a. 자료는 기하평균(10 번째 및 90 번째 백분위수)으로 표시됨.
b. 사후 PK 매개변수가 있는 1,016 명의 대상자에 기반함.
c. AUC_{tau}=1 일 2 회 투여 시 0 에서 12 시간까지의 예측된 AUC.

(1) 음식물의 영향

건강한 대상자에게 고지방 음식(800-1000 칼로리, 50% 지방)을 투여한 후, 니르마트렐비르의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

(2) 특수 집단

연령(만 18-86 세), 성별 또는 인종/민족에 따른 니르마트렐비르의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

<소아 환자>

만 18 세 미만 환자에 대한 니르마트렐비르/리토나비르의 약동학은 확립되지 않았다.

<신장애 환자>

니르마트렐비르 100 mg(승인된 권장용량의 0.33 배) 단회 경구용량과 리토나비르 100 mg 을 병용투여한 후 신장애 환자에서의 약동학은 표 4 와 같다. 신장애가 없는 건강한 대조군에 비해, 경증 신장애 환자에서 니르마트렐비르의 C_{max} 와 AUC 는 30% 및 24% 더 높았으며, 중등도 신장애 환자에서는 38% 및 87% 더 높았고, 중증

신장애 환자에서는 각각 48% 및 205% 더 높았다.

표 4: 신장애가 니르마트렐비르/리토나비르 약동학에 미치는 영향

	정상 신기능 (n=10)	경증 신장애 (n=8)	중등도 신장애 (n=8)	중증 신장애 (n=8)
C_{max}(μg/mL)	1.60(31)	2.08(29)	2.21(17)	2.37(38)
AUC_{inf}(μg*hr/mL)	14.46(20)	17.91(30)	27.11(27)	44.04(33)
T_{max}(hr)	2.0(1.0 - 4.0)	2.0(1.0 - 3.0)	2.50(1.0 - 6.0)	3.0(1.0 - 6.1)
$T_{½}$(hr)	7.73 ± 1.82	6.61 ± 1.53	9.95 ± 3.42	13.37 ± 3.32

AUC_{inf}=시간 0 에서 무한대 시간까지의 외삽된 AUC; C_{max}=관찰된 최대 농도; CV=변동계수; SD=표준편차; T½=최종소실 반감기; T_{max}=C_{max} 에 도달 시간.
값은 T_{max} 에 대한 중앙값(범위)과 $T_{½}$에 대한 산술평균 ± SD 이외에는 기하평균(기하학적 % CV)으로 나타냄.

<간장애 환자>

중등도(Child-Pugh B 등급) 간장애 환자에서 니르마트렐비르의 약동학은 리토나비르 100 mg 과 니르마트렐비르 100 mg(승인된 권장용량의 0.33 배)을 단회 경구투여한 후 건강한 대상자와 비교하여 유사했다. 중증 간장애(Child-Pugh C 등급)환자의 니르마트렐비르 또는 리토나비르의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

(3) 임상 약물상호작용 시험

표 5 는 다른 약물이 니르마트렐비르의 C_{max} 및 AUC 에 미치는 영향이 기술되어 있다.

표 5: 다른 약물이 니르마트렐비르의 약동학 매개변수에 미치는 영향

병용 약물	용량(투여 계획)		N	니르마트렐비르 약동학 매개변수의 백분율 [a] (병용약물과 병용투여/단독투여) (90% CI) 무영향=100	
	병용약물	니르마트렐비르/ 리토나비르		C_{max}	AUC[b]
카르바마제핀 [c]	300 mg 1 일 2 회 (16 회 투여)	300/100 mg 1 일 1 회 (2 회 투여)	10	56.82 (47.04, 68.62)	44.50 (33.77, 58.65)
이트라코나졸	200 mg 1 일 1 회 (8 회 투여)	300/100 mg 1 일 2 회 (5 회 투여)	11	118.57 (112.50, 124.97)	138.82 (129.25, 149.11)

AUC_{tau}=투여간격인 시간 0 에서 시간 tau(τ) 까지의 AUC

a. 시험약(즉, 니르마트렐비르/리토나비르와 카르바마제핀 또는 이트라코나졸의 병용투여)/대조약(즉, 니르마트렐비르/리토나비르 단독투여)의 백분율.
b. 카르바마제핀의 경우 AUC=AUC_{inf}, 이트라코나졸의 경우 AUC=AUC_{tau}.
c. 카르바마제핀은 8 일에서 15 일까지 1 일 2 회 최대 300 mg 까지 적정되었다(예: 1 일부터 3 일까지 100 mg 을 1 일 2 회, 4 일부터 7 일까지 200 mg 을 1 일 2 회).

표 6 에는 니르마트렐비르/리토나비르가 다른 약물의 C_{max} 및 AUC_{inf} 에 미치는 영향이 기술되어 있다.

표 6: 니르마트렐비르/리토나비르가 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

병용약물	용량(투여 계획)		N	기하평균의 시험약/대조약 백분율 [a](90% CI); 무영향=100	
	병용약물	니르마트렐비르/리토나비르		C_{max}	AUC_{inf}
미다졸람 [b]	2 mg (1 회 투여)	300 mg/100 mg 1 일 2 회 (9 회 투여)	10	368.33 (318.91, 425.41)	1430.02 (1204.54, 1697.71)
다비가트란 [b]	75 mg (1 회 투여)	300 mg/100 mg 1 일 2 회 (4 회 투여)	24	233.06 (172.14, 315.54)	194.47 (155.29, 243.55)
로수바스타틴 [b]	10 mg (1 회 투여)	300 mg/100 mg 1 일 2 회 (3 회 투여)	12	212.44 (174.31, 258.90)	131.18 (115.89, 148.48)

AUC_{inf}=시간 0 에서 무한대까지의 AUC; CI=신뢰구간; C_{max}=관찰된 최대 농도; CYP3A4=사이토크롬 P450 3A4; OATP1B1= 유기 음이온수송 폴리펩티드 1B1; P-gp=p-당단백질
a. 시험약(즉, 니르마트렐비르/리토나비르와 미다졸람, 다비가트란 또는 로수바스타틴의 병용투여)/대조약(즉, 미다졸람, 다비가트란 또는 로수바스타틴의 단독투여)의 백분율.
b. 미다졸람의 경우, 시험약=니르마트렐비르/리토나비르+미다졸람, 대조약=미다졸람. 미다졸람은 CYP3A4 의 지표 기질이다. 다비가트란의 경우, 시험약=니르마트렐비르/리토나비르+다비가트란, 대조약=다비가트란. 다비가트란은 P-gp(p-glycoprotein)의 지표 기질이다. 로수바스타틴의 경우, 시험약=니르마트렐비르/리토나비르+로수바스타틴, 대조약=로수바스타틴. 로수바스타틴은 OATP1B1 의 지표 기질이다.

<*In Vitro* 시험>

시토크롬 P450(CYP) 효소:

- 니르마트렐비르는 CYP3A 의 가역적이고 시간 의존적인 억제제이지만, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6 억제제는 아니다. 니르마트렐비르는 CYP2B6, 2C8, 2C9 및 3A4 의 유도제이지만, 제안된 치료 용량에서 이러한 CYP 효소의 유도로 인해 발생하는 약동학적 상호작용의 위험은 최소 수준이다.
- 리토나비르는 CYP2D6 및 CYP3A 의 기질이다. 리토나비르는 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 및 CYP3A 의 유도제이다.

<운반체>

니르마트렐비르는 P-gp 및 OATP1B1 의 억제제이다. 니르마트렐비르는 P-gp 의 기질이지만, BCRP, MATE1, MATE2K, NTCP, OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, PEPT1, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 또는 OATP4C1 의 기질은 아니다.

4) 미생물학

(1) 작용기전

니르마트렐비르는 SARS-CoV-2 주요 단백질분해효소(M^{pro})의 펩타이드모방분자 억제제이며, 3C 유사 단백질분해효소($3CL^{pro}$) 또는 비구조단백질5(nsp5) 단백분해효소로도 지칭된다. SARS-CoV-2 M^{pro}가 억제되면 바이러스 다단백질 pp1a 및 pp1ab를 처리할 수 없게 되어 바이러스 복제가 방지된다. 니르마트렐비르는 K_i 값 3.1 nM, IC_{50}값 19.2 nM으로 생화학적 분석에서 재조합체 SARS-CoV-2 M^{pro}의 활성을 억제했다. X선 결정학에서 니르마트렐비르는 SARS-CoV-2 M^{pro} 활성부위에 직접 결합하는 것으로 나타났다.

(2) 항바이러스 활성

<세포배양 항바이러스 활성>

니르마트렐비르는 약물 노출 3 일 이후, 분화된 정상 사람 기관지 상피세포인 dNHBE 세포의 SARS-CoV-2(USA-WA1/2020 분리주) 감염에 대해 항바이러스 활성 각각 EC_{50} 및 EC_{90} 값 62 nM(31 ng/mL) 및 181 nM(90 ng/mL)을 나타냈다.

오미크론 하위 변이체 BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.4.6, BA.5, BF.7, BQ.1, BQ.1.11, XBB.1.5, EG.5 및 JN.1 에 대한 니르마트렐비르의 항바이러스 활성이 P-gp 억제제가 있는 Vero E6-TMPRSS2 세포에서 평가되었다. 오미크론 하위 변이체에 대한 니르마트렐비르의 EC_{50} 의 중앙값은 88 nM(범위: 39-146 nM)였으며, 이는 USA-WA1/2020 분리주에 비해 EC_{50} 값의 ≤1.8 배 변화를 반영한다.

또한 Vero E6 P-gp 넉아웃 세포(knockout cells)에서 SARS-CoV-2 알파, 베타, 감마, 델타, 람다, 뮤 및 오미크론 BA.1 변이체에 대한 니르마트렐비르의 항바이러스 활성이 평가되었다. 니르마트렐비르의 EC_{50} 의 중앙값은 25 nM(범위: 16-141 nM)이었다. 베타 변이체는 USA-WA1/2020 에 비해 EC_{50} 값 변화가 3.7 배로 가장 감수성이 낮은 시험 변종이었다. 다른 변이체의 EC_{50} 값은 USA-WA1/2020 에 비해 ≤1.1 배 변화를 보였다.

(3) 임상 항바이러스 활성

임상시험 EPIC-HR 에서 SARS-CoV-2 델타 변이에 주로 감염된 대상자가 등록되었으며, 이 약의 치료는 5 일까지 비인두 샘플에서 바이러스 RNA 배출 수치 중앙값 0.83 log_{10} copies/mL 의 더 큰 감소와 관련이 있었다(mITT1 분석군, 베이스라인에서 코로나-19 치료용 단클론항체(mAb) 투여를 받지 않았거나 받을 것으로 예상되지 않았으며, 증상 발현이 5 일 이내인 모든 치료 대상자). 유사한 결과가 mITT2 분석군에서도 관찰되었다(증상 발현이 5 일 이내인 모든 치료 대상자). EPIC-SR 임상시험에서, SARS-CoV-2 델타(79%) 또는 오미크론(19%) 변이에 감염된 대상자가 포함되었으며, 이 약의 치료는 5 일까지 비인두 샘플에서 바이러스 RNA 배출 수치 중앙값 1.05 log_{10} copies/mL 의 더 큰 감소와 관련이 있었고, 유사한 감소가 델타 또는 오미크론 변이에 감염된 대상자에서도 관찰되었다. 이 약 투여 5 일 후 위약에 비해 바이러스 RNA 수준의 감소 정도는 EPIC-HR 에서 백신 미접종 고위험군과 EPIC-SR 에서 백신접종 고위험군 간에 유사했다.

(4) 항바이러스 내성

<세포배양 및 생화학적 분석>

SARS-CoV-2 내성 선별, M^{pro} 치환이 있는 재조합 SARS-CoV-2 에 대한 바이러스 시험, 아미노산 치환을 포함하는 재조합 SARS-CoV-2 M^{pro} 에 대한 생화학적 분석을 포함한 다양한 방법을 사용하여 니르마트렐비르 내성과 잠재적으로 관련된 SARS-CoV-2 M^{pro} 잔기를 확인했다. 표 7 은 세포배양에서 니르마트렐비르 선별 SARS-CoV-2 에서 관찰된 M^{pro} 치환 및 M^{pro} 치환의 조합을 나타낸다. 단독으로 발생했는지 또는 다른 M^{pro} 치환과 함께 발생했는지 여부에 상관없이, 개별 M^{pro} 치환이 나열되어 있다. 참고로 M^{pro} S301P 및 T304I 치환은 M^{pro} 의 C-말단에 위치한 nsp5/nsp6 절단부위의 P6 및 P3 위치와 겹친다. 다른 M^{pro} 절단부위에서의 치환은 세포배양 내 니르마트렐비르 내성과 연관되지 않았다. 이러한 치환의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다.

표 7: 세포배양 내 니르마트렐비르 선별 SARS-CoV-2 M^{pro} 아미노산 치환

단일 치환 (EC_{50} 값 배수 변화)	T21I(1.1-4.8), L50F(1.5-4.2), P108S(ND), T135I(ND), F140L(4.1), S144A(2.2-5.3), C160F(ND), E166A(3.3), E166V(25-288), L167F(ND), T169I(ND), H172Y(ND), A173V(0.9-1.7), V186A(ND), R188G(ND), A191V(ND), A193P(ND), P252L(5.9), S301P(ND) 및 T304I(1.4-5.5).
2 개 이상 치환 (EC_{50} 값 배수 변화)	T21I+S144A(9.4), T21I+E166V(83), T21I+A173V(3.1-8.9), T21I+T304I(3.0-7.9), L50F+E166V(34-175), L50F+T304I(5.9), T135I+T304I(3.8),

	F140L+A173V(10.1), H172Y+P252L(ND), A173V+T304I(20.2), T21I+L50F+A193P+S301P(28.8), T21I+S144A+T304I(27.8), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I(28.5), T21I+A173V+T304I(15) 및 L50F+F140L+L167F+T304I(54.7).

ND=자료 없음.

아미노산 치환을 포함하는 재조합 SARS-CoV-2 M^{pro}를 사용한 생화학적 분석에서, 다음의 SARS-CoV-2 M^{pro} 치환은 니르마트렐비르의 활성을 3 배 이상 감소(K_i 값 기준 배수 변화)시켰다: Y54A(25), F140A(21), F140L(7.6), F140S(230), G143S(3.6), S144A(46), S144E(480), S144T(170), H164N(6.7), E166A(35), E166G(6.2), E166V(7,700), P168del (9.3), H172Y(250), A173S(4.1), A173V(16), R188G(38), Q192L(29), Q192P(7.8), V297A(3.0). 또한 다음 M^{pro} 치환 조합은 니르마트렐비르 활성을 3 배 이상 감소시켰다: T21I+S144A(20), T21I+E166V(11,000), T21I+A173V(15), L50F+E166V(4,500), T135I+T304I(5.1), F140L+A173V(95), S144A+T304I (28), E166V+L232R (5,700), P168del+A173V (170), H172Y+P252L(180), A173V+T304I(28), T21I+S144A+T304I(51), T21I+A173V+T304I(55), L50F+E166A+L167F(180), T21I+L50F+A193P+S301P(7.3), L50F+F140L+L167F+T304I(190), T21I+C160F+A173V+V186A+T304I(28). 다음과 같은 치환 및 치환 조합이 세포배양에서 나타났지만 생화학적 분석에서 니르마트렐비르 활성은 3 배 미만으로 감소했다: T21I(1.6), L50F(0.2), P108S(2.9), T135I(2.2), C160F(0.6), L167F(1.5), T169I(1.4), V186A(0.8), A191V(0.8), A193P(0.9), P252L(0.9), S301P(0.2), T304I(1.0), T21I+T304I(1.8), L50F+T304I(1.3). 이러한 치환의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다.

<임상시험>

임상시험 EPIC-HR/SR 에서, 베이스라인 및 베이스라인 후 방문의 이용가능한 서열데이터를 사용하여 대상자(이 약 투여군 n=907, 위약군 n=946)에서 투여 후 발현된 치환이 평가되었다. SARS-CoV-2 M^{pro} 아미노산 변화가 위약군과 비교하여 3 명 이상의 이 약 투여군에서 동일한 아미노산 위치에서 발생했고, 2.5 배 이상 더 흔한 경우 SARS-CoV-2 M^{pro} 아미노산 변화는 이 약 투여 후 발현된 치환으로 분류되었다. 이 약 투여 후 발현된 M^{pro} 치환이 다음과 같이 관찰되었다: T98I/R/del(n=4), E166V(n=3), W207L/R/del(n=4). M^{pro} 절단부위 내에서, 이 약 투여 후 발현된 치환은 A5328S/V(n=7) 및 S6799A/P/Y(n=4)였다. 해당 절단부위 치환은 특정 M^{pro} 치환의 동시 발생과 관련되지 않았다.

M^{pro} 또는 M^{pro} 절단부위에서 위에 나열된 투여 후 발현된 치환은 입원을 경험한 이 약 투여 대상자에서 발생하지 않았다. 따라서 이 치환의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

(5) 바이러스 RNA 반동(코로나-19 증상 유무와 상관없이) 및 투여 후 발현된 치환

EPIC-HR 및 EPIC-SR 은 코로나-19 반동을 평가하도록 설계되지 않았다. 이 약의 사용과 바이러스 RNA 배출 수준의 반동 또는 자가보고된 코로나-19 증상 간의 관계를 평가하기위해 탐색적 분석을 수행했다.

임상시험 EPIC-HR 및 EPIC-SR 에서, 코로나-19 증상과 관계없이 투여후 이 약 및 위약 투여의 하위군에서 10 일 및/또는 14 일 시점에서 채취한 비인두 샘플에서 SARS-CoV-2 RNA 배출 수치의 증가가 관찰되었다. 투여 후 바이러스 RNA 반동의 검출빈도는 평가 기준에 따라 다양했으나, 전반적으로 이 약 및 위약 투여군에서 유사하게 관찰되었다. 모든 시점(치료 및 치료 후 기간을 포함)의 비인두 샘플에서 정량 한계 하한 미만(LLOQ)의 바이러스 RNA 결과는 이 약 투여군 대비 위약 투여군에서 유사하거나 더 낮게 관찰되었다.

EPIC-HR 에서 투여 후 바이러스 RNA 반동과 이용 가능한 바이러스 서열 자료로 확인된 59 명의 이 약 투여군 중, M^{pro} 에서 잠재적으로 니르마트렐비르 활성을 감소시키는 투여 후 발현된 치환이 2 명(3%) 대상자에서 검출되었으며, E166V 1 명과 T304I 대상자 1 명이 포함되었다. 두 대상자 모두 14 일까지 바이러스 RNA 배출수준이 LLOQ 미만이었다.

투여 후 바이러스 RNA 반동과 주요 임상결과(이 약의 단일 5 일 치료과정부터 28 일 차까지 코로나-19 관련 입원 또는 모든 원인에 의한 사망)의 연관성은 관찰되지 않았다. 이 약 또는 위약 투여 후 관찰된 바이러스 RNA 증가의 임상적 연관성은 알려져 있지 않다.

바이러스 RNA 결과와 상관없이, 28 일까지 증상 반동의 빈도는 이 약과 위약 투여군 간에 유사했다. 바이러스 RNA 반동과 증상 반동의 통합 빈도는 대부분의 증상 반동 에피소드가 14 일(SARS-CoV-2 RNA 수준이 일상적으로 평가된 마지막 날) 이후에 발생했기 때문에 완전히 평가할 수 없었다.

(6) 교차 내성

니르마트렐비르와 렘데시비르 또는 다른 항 SARS-CoV-2 제제는 작용기전에 차이가 있으므로 교차 내성은 예상되지 않는다(즉, M^{pro} 억제제가 아닌 제제).

5) 임상시험

(1) 중증 코로나-19 로 진행될 위험이 높은 대상자에서의 유효성(EPIC-HR)

EPIC-HR(NCT04960202)은 SARS-CoV-2 감염이 확진된 입원하지 않은 유증상 성인 대상자를 대상으로 한 제 2/3 상, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험이었다. 임상시험 대상자는 당뇨병, 과체중(BMI >25), 만성 폐질환(천식 포함), 만성 신장질환, 현재 흡연자, 면역억제성 질환 또는 면역억제 치료, 심혈관계 질환, 고혈압, 겸상적혈구 질환, 신경발달 장애, 활동성 암, 의학관련 기술의존성 상태 등의 중증 질환으로의 진행 가능성 위험인자를 한가지 이상 가지고 있는 만 18 세 이상의 성인이거나, 이런 동반 질환에 관계없는 만 60 세 이상의 고령 환자이었다. 코로나-19 증상 발병 후 5 일 이내 대상자가 시험에 포함되었다. 대상자는 무작위 배정되어(1:1) 5 일 동안 매 12 시간마다 이 약(니르마트렐비르 300 mg/리토나비르 100 mg) 또는 위약을 경구투여했다. 이전 코로나-19 감염 또는 백신접종의 이력이 있는 사람은 이 임상시험에서 제외되었고 이 약과 임상적으로 중대한 약물 상호작용이 있는 약물을 복용하는 대상자도 제외되었다. 1 차 유효성 평가변수는 제 28 일까지의 코로나-19 관련 입원 또는 사망(원인 불문) 환자의 비율이었다. mITT 분석군(베이스라인에서 코로나-19 치료용 단클론 항체(mAb) 치료를 받지 않았거나 받을 것으로 예상되지 않는 증상 발병 후 3 일 내에 모든 치료 대상자), mITT1 분석군(베이스라인에서 코로나-19 치료용 단클론 항체 치료를 받지 않았거나 받을 것으로 예상되지 않는 증상 발병 후 5 일 내에 모든 치료 대상자) 및 mITT2 분석군(증상 발병 후 5 일 내에 모든 치료 대상자)를 대상으로 분석을 수행하였다.

총 2,113 명의 대상자가 이 약 또는 위약에 무작위 배정되었다. 베이스라인에서 평균 연령은 만 45 세였으며, 51%는 남성, 71%는 백인, 15%는 아시아인, 9%는 아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민, 4%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 그리고 1%는 누락 또는 모름이었고, 41%는 히스패닉계 또는 라틴계이었다. 대상자 중 67%는 시험약 투여시작 이전 3 일 이내에 증상 발현이 있었으며, 대상자 중 49%는 베이스라인의 혈청학적 검사에서 음성이었다. 비인두 샘플에서 평균(SD) 베이스라인 바이러스 RNA 는 4.71 log_{10} copies/mL(2.89)이었고, 대상자 중 27%는

베이스라인에서 바이러스 RNA 가 ≥7 log_{10} copies/mL 이었다. 대상자 중 6%는 무작위 배정시 코로나-19 치료용 단클론항체 치료를 받고 있거나 받을 것으로 예상되었으며, mITT 및 mITT1 분석에서 제외되었다.

베이스라인에서의 인구학적 특성과 질병특성은 이 약 투여군과 위약군 간에 균형을 이루었다.

이상반응으로 인해 투여를 중단한 대상자의 비율은 이 약에서 2.0%, 위약군에서 4.3%였다.

표 8 은 mITT1 분석 모집단의 1 차 평가변수 결과이며, 28 일까지 코로나-19 관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망에 대한 위약 대비 이 약의 우월성을 입증하였다. 1 차 평가변수의 경우 위약에 비해 이 약에 대한 mITT1 분석 모집단의 상대적 위험감소는 86%(95% CI: 72%, 93%)이었다.

표 8: 코로나-19 감염으로 입원하지 않은 성인의 28 일까지 코로나-19 관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망(mITT1 분석군): EPIC-HR

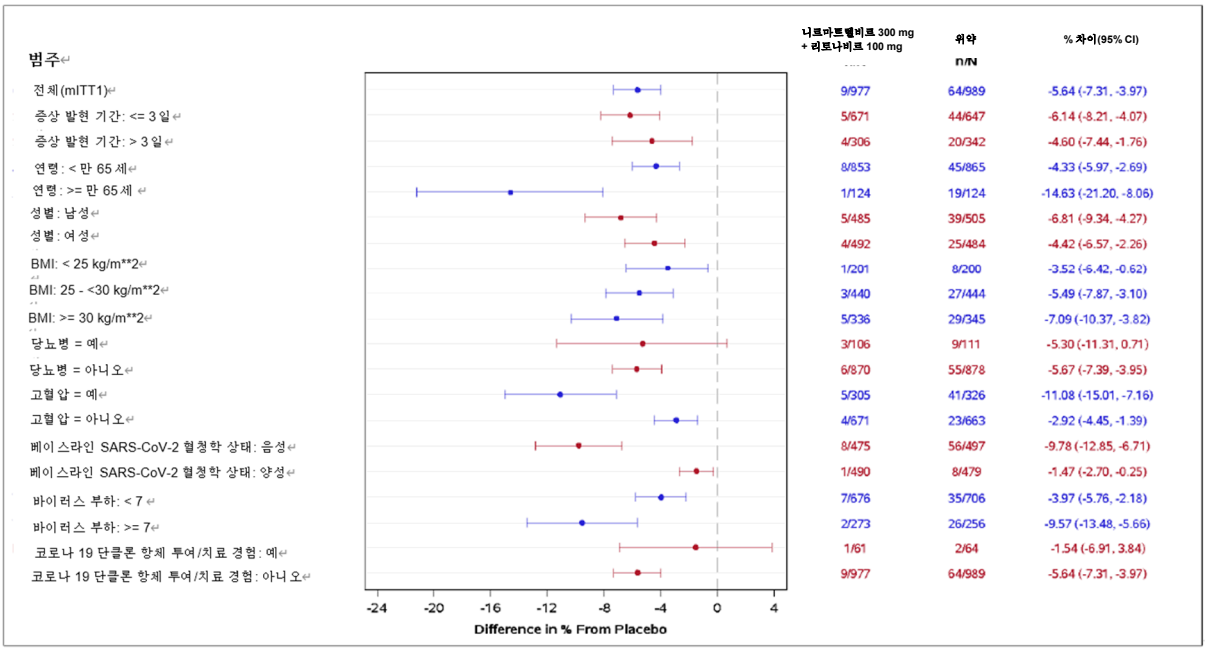
	이 약 (N=977)	위약 (N=989)
28 일 차까지 코로나-19 관련 입원 또는 모든 원인의 사망		
n(%)	9(0.9%)	64(6.5%)
위약 대비 감소[a](95% CI), %	-5.6(-7.3, -4.0)	
28 일 차까지 코로나-19 관련 입원, %	9(0.9%)	63(6.4%)
28 일 차까지 모든 원인의 사망, %[b]	0	12(1.2%)

mITT1=수정된 intent-to-treat1(베이스라인에서 코로나-19 치료용 단클론항체 투여를 받지 않았거나 받을 것으로 예상되지 않으며, 증상발병의 5 일 이내에 모든 치료 대상자).
a. 제 28 일까지 입원 또는 사망한 대상자의 추정 누적 비율은 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 각 치료군에 대해 계산했으며, 여기서 제 28 일까지의 입원 및 사망 상태가 아닌 대상자는 시험 중단 시점에 제외했다.
b. 24 주까지 모든 원인으로 인한 사망의 2 차 평가변수의 경우, 이 약과 위약군에서 각각 0 건 및 15 건(1%)의 사례가 있었다.

mITT 및 mITT2 분석 모집단에서 일관된 결과가 관찰되었다.

대상자 하위집단에서 유사한 경향이 관찰되었다(그림 1 참조).

그림 1: 성인에서 코로나-19 증상 발병 후 5 일 이내에 이 약을 투여 했을 때, 28 일차까지의 코로나-19 관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망의 하위군 분석: EPIC-HR



BMI=체질량 지수; mITT=수정된 intent-to-treat; SARS-CoV-2=중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2
N=분석군 범주의 대상자 수.
모든 범주는 mITT2 모집단을 기반으로 하는 코로나-19 mAb 치료를 제외한 mITT1 모집단을 기반으로 한다.
Elecsys 항 SARS-CoV-2 S 또는 Elecsys 항 SARS-CoV-2(N) 분석 결과가 양성인 경우 혈청반응 양성으로 정의했다.
자료의 정규근사를 기반으로 하는 2 개의 치료군 및 95% 신뢰 구간의 비율 차이를 표시했다.

베이스라인에서 SARS-CoV-2 혈청 양성반응이었던 대상자 중, 8/479 명(1.7%)의 위약군 대비 1/490 명(0.2%)의 이 약 투여군이 28 일차까지 코로나-19 관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망의 일차 평가변수를 충족했다[위약 대비 -1.47% 감소(-2.70%, -0.25%)].

(2) 중증 코로나-19 로 진행될 위험인자가 없는 백신접종을 받지 않은 대상자 또는 중증 코로나-19 로 진행될 인자가 1 개 이상 있는 백신접종을 완료한 대상자에서의 시험(EPIC-SR)

이 약은 중증 코로나-19 로 진행될 위험 인자가 없는 환자의 코로나-19 치료에 사용되지 않는다.

EPIC-SR(NCT05011513)은 실험실에서 SARS-CoV-2 감염이 진단된 입원하지 않은 유증상 성인을 대상으로 한 제 2/3 상, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 시험이다. 임상시험 대상자는 만 18 세 이상의 코로나-19 증상이 발병 후 5 일 이내이며, 중증 질환으로 진행될 표준 위험이 있었다. 이 시험에는 중증 질환으로

진행될 위험인자가 없고 이전에 백신을 접종하지 않은 대상자 또는 EPIC-HR 에 정의된 중증 질환으로 진행될 위험인자가 1 개 이상인 코로나-19 백신접종을 완료한 대상자(즉, 기초접종 완료)가 포함되었다. 총 1,296 명이 무작위 배정되어(1:1) 이 약 또는 위약을 5 일 동안 매 12 시간마다 경구투여했다. 이 중 49%는 베이스라인에서 중증질환으로 진행될 위험인자가 최소 1 개 이상이었고, 백신접종을 완전히 완료했다.

이 임상시험의 일차 평가변수인 이 약 대 위약 투여군 사이에 28 일까지 모든 표적 코로나-19 징후 및 증상의 지속적 완화까지의 시간 차이는 충족되지 않았다.

중증 질환으로 진행될 위험인자가 1 개 이상 있는 백신접종을 완전히 완료한 하위군의 탐색적 분석에서, 28 일까지 코로나-19 관련 입원 또는 모든 원인으로 인한 사망의 이차 평가변수에 대해 위약 대비 통계적으로 유의미하지 않은 수치상 감소가 관찰되었다.

6) 독성시험정보

(1) 발암성, 변이원성, 수태능 장애

<니르마트렐비르>

니르마트렐비르는 발암성에 대해 평가되지 않았다.

니르마트렐비르는 *S. typhimurium* 및 *E. coli* 를 사용한 Ames 박테리아 복귀돌연변이시험, 인간 림프모구 TK6 세포를 사용한 *in vitro* 소핵시험 및 *in vivo* 랫드 소핵시험에서 돌연변이 또는 염색체 이상 활성에 대해 음성이 나왔다.

수태능 및 초기 배아발달 연구에서, 교미 14 일 전부터 짝짓기 단계 전반에 걸쳐 니르마트렐비르 60, 200 또는 1,000 mg/kg/day 용량이 수컷 및 암컷 랫드에게 경구 투여되었으며, 암컷은 임신 제 6 일까지, 수컷은 총 32 회 투여되었다. 이 약의 승인된 사람 용량에서의 노출보다 약 5 배 더 높은 전신노출(AUC_{24})인 최대 1,000 mg/kg/day 용량까지 수태능, 생식능력 또는 초기 배자발달에 미치는 영향은 없었다.

<리토나비르>

리토나비르에 대한 마우스와 랫드 발암성 시험이 수행되었다. 수컷 마우스의 50, 100 또는 200 mg/kg/day 수준에서 간에서의 샘종과 결합 샘종 및 암종의 발병률이 용량 의존적으로 증가했다. AUC 측정치를 기준으로, 고용량에서의 노출은 인체에 승인된 이 약 용량에서의 사람 노출보다 약 25 배 더 높았다. 암컷에서는 시험된

최고 용량까지 발암성이 관찰되지 않았으며, 그 결과 전신노출(AUC_{24})은 인체에 승인된 이 약 용량에서의 사람 노출보다 약 25 배 더 높았다. 7, 15 또는 30 mg/kg/day 수준으로 랫드에서 발암성이 없었다. 이 시험에서 고용량의 노출은 인체에 승인된 이 약 용량에서의 사람 노출보다 약 5 배 더 높았다.

리토나비르는 *S. typhimurium* 및 *E. coli* 를 이용한 Ames 박테리아 복귀돌연변이시험, 마우스 림포마시험, 마우스 소핵시험 및 사람 림프구 내 염색체이상시험 등 다양한 *in vitro* 및 *in vivo* 시험에서 변이성 또는 염색체이상유발성에 음성으로 확인되었다.

리토나비르는 이 약의 인체에 승인된 용량에서 사람 노출보다 약 18 배(수컷) 및 27 배(암컷) 더 높은 약물 노출 시 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다.

[포장단위]

30 정/상자 ({(니르마트렐비르정 4 정 + 리토나비르 2 정)/블리스터 1 개} x 블리스터 5 개)

[저장방법]

기밀용기, 실온보관(1-30℃)

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오.

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

설명서작성년월일: 2023.07.14

설명서개정년월일: 2025.02.27

2. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.

3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.>

* 의약품 부작용 신고 및 피해구제 상담: 1644-6223, 피해구제 상담: 14-3330 제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

[제조자]

제조자:

니르마트렐비르 정제 및 팍스로비드 포장:

① **Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH**

Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

② **Pfizer Italia S.r.L**

Localita Marino Del Tronto, Ascoli Piceno, 63100, Italy

리토나비르 정제:

① **Hetero Drugs Limited**

Unit-IX, Plot No.1, Hetero Infrastructure Ltd.- SEZ, N. Narasapuram Village, Nakkapalli (Mandal), Anakapalli District-531081, Andhra Pradesh, India

② **Hetero Labs Limited**

Unit-III, 22-110, Industrial Development Area, Jeedimetla, Hyderabad-500055, Telangana, India

수입자:

한국화이자제약

설명서작성년월일: 2023.07.14

설명서개정년월일: 2025.02.27

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5 층, 6 층