

사용상의주의사항

1. 경고

1) 과민반응: 돌루테그라비르 투여 시 과민반응이 보고되었는데, 발진과 전신 소견, 때때로 중증의 간 반응을 포함한 장기 기능 이상을 특징으로 하였다. 과민반응의 징후 또는 증상이 발생하면(중증의 발진이나 간 효소의 상승을 수반한 발진, 발열, 전신 권태감, 피로, 근육통, 관절통, 수포, 구강 병변, 결막염, 안면부종, 호산구 증가증, 혈관부종을 포함하나 이에 국한되지는 않음), 이 약과 다른 의심되는 약물의 투여를 즉시 중단해야 한다. 간 아미노전이효소 및 빌리루빈을 포함한 임상 상태를 모니터링해야 한다. 과민반응 발현 후 이 약 또는 다른 의심되는 약물의 투여 중단이 지연되면 생명을 위협하는 알레르기 반응이 유발될 수도 있다.

2) B형 간염 바이러스 동시 감염: 이 약은 B형 간염에 대해 활성을 갖는 라미부딘을 함유한다. 돌루테그라비르는 이러한 활성이 없다. 라미부딘 단일요법은 B형 간염 내성 발생 위험이 높기 때문에 일반적으로 B형 간염에 대한 적절한 치료법으로 간주되지 않는다. 라미부딘을 포함한 항레트로바이러스 치료와 관련된 라미부딘-저항성 B형 간염 바이러스 출현이 보고되었다. 따라서 이 약을 B형 간염에 동시 감염된 환자에게 사용하는 경우에는 보통 추가적인 항바이러스제가 필요하며, 그렇지 않은 경우 대체 요법을 고려해야 한다(치료 가이드라인 참고).

라미부딘의 임상 시험 및 시판 후 경험에 따르면 만성 B형 간염에 동시 감염된 환자에서 라미부딘의 투여를 중단하는 경우 재발성 간염의 임상적 또는 실험실적 증상이 나타날 수 있고, 이는 대상부전성 간질환(decompensated liver disease) 환자에서 더 심각한 결과를 가져올 수 있다. 따라서, B형 간염에 동시 감염된 환자가 이 약을 중단하는 경우, 간기능 검사와 HBV 복제 표지자 모두에 대해 주기적으로 모니터링할 것이 권장된다.

3) 간독성

만성 활성 간염을 포함하여 이미 간기능 장애가 있는 환자들은 항레트로바이러스 병용 요법을 받는 동안 간기능 이상의 빈도가 증가하며 표준 진료에 따라 반드시 모니터링해야 한다. 만약 그러한 환자들에게서 간질환 악화의 증거가 있으면 반드시 치료의 일시적 중단 또는 치료 중지를 고려해야 한다.

돌루테그라비르를 포함하는 요법을 투여받은 기존의 간질환 또는 식별되는 다른 위험인자가 없는 환자에서 혈청 간 생화학검사치 증가, 간염 및 급성 간부전을 포함하는 간독성 증례가 보고되었다. 트리멕(아바카비르/돌루테그라비르/라미부딘 함유)을 투여했을 때 간 이식을 해야 하는 약물 유발 간 손상이 보고된 바 있다.

4) 젖산 산증

라미부딘을 포함한 뉴클레오사이드 유사체를 단독 또는 병용 사용하였을 때 치명적인 사례를 포함하여, 지방증을 동반한 중증 간 비대증 및 젖산 산증이 보고되었다. 이들 사례의 대부분은 여성에게서 보고되었다. 젖산 산증의 발병을 나타낼 수 있는 임상적 특징에는 신경계 증상(전신 쇠약 포함), 비특이적인 권태감, 식욕 부진, 원인을 알 수 없는 급격한 체중 감소, 위장관 증상 및 호흡기계 증상(호흡곤란 및 빠른 호흡)을 포함한다.

젖산 산증은 사망률이 높고 췌장염, 간부전, 신부전과 관련이 있다. 젖산 산증은 일반적으로 투약 몇 달 후에 발생한다.

이 약을 간 질환에 대한 위험 인자가 알려진 사람(특히 비만 여성)에게 투여할 시 주의하고 면밀히 모니터링해야 한다. 젖산 산증 또는 현저한 간독성을 시사하는 임상 증상이나 실험실적 검사 이상(아미노 전이 효소의 뚜렷한 증가가 없는 경우에도 간 비대증 및 지방증을 포함할 수 있다)이 나타날 경우 이 약의 투약을 중지한다.

알파인터페론과 리바비린을 병용투여받고 있는 C형 간염에도 감염된 환자의 경우 특별한 위험이 발생할 수 있다. 위험이 증가된 환자들은 주의 깊게 관찰해야 한다.

5) 태아 독성: 태아에 대한 신경관 결손 발생 위험이 있으므로, 이 약을 투여하는 동안 임신 계획이 있거나 임신 첫 3개월 이내인 것으로 확인된 경우, 다른 항레트로바이러스 요법으로 전환하는 것 대비 이 약의 투여 지속에 대한 위험성과 유익성을 환자와 논의하여야 한다. 전환 가능성, 내약성, 바이러스 억제를 유지할 수 있는 능력, 실제 임신 주 수, 영아로의 전파 위험성 및 이 약과 다른 항레트로바이러스 약물에 대한 신경관 결손 및 기타 임신 결과의 잠재적 위험성에 대한 가용 데이터와 같은 요인들을 고려해야 한다. 임신 중에는 임부에 기대되는 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 투여해야 한다.

임신 가능한 여성에게 신경관 결손에 대한 이 약의 잠재적 위험성을 알려야 하며 효과적인 피임법의 사용에 대해 조언하여야 한다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 임신 검사를 하는 것이 권고된다(6. 임부 및 수유부에 대한 투여 항목 참고).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 돌루테그라비르, 라미부딘 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 도페틸라이드, 필시카이니드, 또는 팜프리딘(달팜프리딘으로도 알려짐)을 포함하여 유기양이온수송체 2(OCT2)의 기질이고 좁은 치료역을 갖는 의약품과 병용투여해서는 안 된다.

3. 이상반응

- 1) 안전성 프로파일 요약

이 약을 사용한 임상적 안전성 자료는 제한적이다. 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 실시한 3상 임상시험(GEMINI-1 및 GEMINI-2)과 항레트로바이러스 치료 경험이 있으며 이 약을 투여받은, 바이러스가 억제된 성인 환자를 대상으로 실시한 3상 임상시험(TANGO)의 통합 분석 자료에서 돌루테그라비르와 라미부딘 병용 요법에서 관찰된 이상반응은 각 개별 성분이 다른 항레트로바이러스제와 병용 투여되었을 때 관찰된 이상반응과 프로파일 및 중증도가 대체적으로 일치하였다. 관찰된 모든 이상반응의 중증도는 복합제와 개별 성분들 간에 차이가 없었다. GEMINI-1 및 GEMINI-2 임상 통합 분석의 각 치료군 중 어느 하나에서 최소 2% 이상의 대상자에서 관찰된 약물 관련 이상반응은 오심, 두통, 설사, 불면, 어지러움이었다. 이 약 투여군에서 관찰된 불면 및 체중 증가는 TANGO 임상의 각 치료군 중 어느 하나에서 최소 2% 이상의 대상자에서 관찰된 유일한 약제 관련 이상반응이었다.

돌루테그라비르 투여와 관련되었을 가능성이 있는 가장 중증의 이상 사례(제2b상 및 제3상 임상시험 통합)는 한 환자에서 관찰된 과민반응이었으며, 이는 발진 및 중증 간 영향을 포함하였다.

2) 이상반응

임상시험 및 시판 후 경험에서 적어도 이 약의 성분인 돌루테그라비르 및 라미부딘 투여와 관련성이 있을 것으로 판단된 이상반응을 MedDRA 기관계 및 빈도에 따라 표 1에 제시하였다. 빈도에 대한 정의는 다음과 같다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$ 및 $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$ 및 $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$ 및 $< 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$).

표 1. 이 약 및 이 약의 개별 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에 근거한 이 약에 대한 이상반응

기관계	빈도	이상반응
혈액 및 림프계 장애	흔하지 않게	중성구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증
	매우 드물게	순수 적혈구 무형성증
각종 면역계 장애	흔하지 않게	과민성, 면역 재구성 증후군
대사 및 영양 장애	매우 드물게	젖산 산증
각종 정신 장애	흔하게	우울증, 불안, 불면증, 이상한 꿈
	흔하지 않게	자살 생각, 자살 시도 *특히 우울증 또는 정신질환 병력이 있는 환자
	드물게	자살
각종 신경계 장애	매우 흔하게	두통
	흔하게	어지러움, 졸림
	매우 드물게	말초 신경 병증, 지각 이상
각종 위장관 장애	매우 흔하게	오심, 설사
	흔하게	구토, 고창, 복통/복부 불편감
	드물게	췌장염
간담도 장애	흔하지 않게	간염
	드물게	급성 간 부전 ¹
피부 및 피하 조직 장애	흔하게	발진, 소양증, 탈모

	드물게	혈관 부종
근골격 및 결합 조직 장애	흔하게	관절통, 근육 장애(근육통 포함)
	드물게	횡문근 용해
전신 장애 및 투여 부위 병태	흔하게	피로
임상 검사	흔하게	CPK 상승, ALT 및/또는 AST 상승, 체중 증가
	드물게	아밀라아제 상승
¹ 본 이상반응은 시판 후 사용 경험에서 돌루테그라비르를 다른 항레트로바이러스제와 사용했을 때 확인되었다. 빈도는 시판 후 보고서를 근거로 하였다.		

3) 선별된 이상반응에 대한 기술

① 실험실 생화학검사치의 변화

돌루테그라비르는 다른 항레트로바이러스제와 사용하였을 때 투여 첫 주에 발생한 혈청 크레아티닌 증가와 관련이 있었다. 돌루테그라비르와 라미부딘을 함께 투여한 후 첫 4주 이내에 혈청 크레아티닌의 상승이 관찰되었고 48주 동안 안정적으로 유지되었다. 임상시험 GEMINI의 통합 분석에서, 치료 48주 후에 관찰된 기저치로부터의 평균 변화는 10.3 µmol/L(범위: -36.3~55.7 µmol/L)이었다.

이 변화들은 사구체 여과율의 변화를 나타내지 않으므로 임상적으로 연관된 것으로 판단되지 않는다.

돌루테그라비르와 라미부딘 병용 시 총 빌리루빈의 소폭 증가(임상적 황달을 수반하지 않음)가 관찰되었다. 이러한 변화는 공통 제거 경로(UGT1A1)에 대한 돌루테그라비르와 비결합 빌리루빈 간의 경쟁을 반영할 가능성이 있으므로 임상적으로 연관된 것으로 판단되지 않는다. 추가적으로, 주로 운동과 관련된 무증상 크레아틴 인산 활성 효소(CPK) 상승이 돌루테그라비르 요법에서 보고되었다.

② B형 간염 또는 C형 간염과의 동시 감염

제3상 돌루테그라비르 단일 임상 연구에서, 베이스라인의 간 화학 수치 검사 결과가 정상 상한치(ULN)의 5배를 초과하지 않는 경우 B형 간염 및/또는 C형 간염에 동시 감염된 환자의 등록이 허용되었다. AST 및 ALT 이상의 발생률이 모든 투여군에서 B형 및/또는 C형 간염에 동시 감염된 하위군에서 더 높았음에도 불구하고, 전반적으로 B형 및/또는 C형 간염에 동시 감염된 환자에서의 안전성 프로파일은 B형 또는 C형 간염에 동시 감염되지 않은 환자에서 관찰된 바와 유사하였다. 돌루테그라비르 요법 시작 시 B형 및/또는 C형 간염에 동시 감염된 일부 환자, 특히 B형 간염 치료를 중단한 일부 시험 대상자에서 면역재구성증후군에 준하는 간화학검사치 상승이 관찰되었다.

③ 대사 이상: 항레트로바이러스제 병용요법(CART, combination antiretroviral therapy)는 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 인슐린 내성, 고혈당증, 고유산혈증과 같은 대사이상과 연관되어왔다.

④ 뼈 괴사: 특히 진행성 HIV 질환 환자 또는 항레트로바이러스제 병용 요법

(CART, combination antiretroviral therapy)에 장기간 노출된 환자에게서 주로 보고되었으나, 빈도수는 알려지지 않았다.

⑤ 면역재구성증후군: 항레트로바이러스제 병용 요법(CART, combination antiretroviral therapy) 시작 시점에 중증의 면역결핍증이 있는 HIV 감염 환자의 경우 무증상 또는 잔류성 기회감염에 대한 염증반응이 일어날 수 있다. 자가면역질환(예를 들어, 그레이브스병)이 발생했다고 보고된 바 있으나, 보고된 발병 시점이 매우 다양하고 치료 시작 수개월 후 발생할 수 있다.

4) 소아에 대한 투여

소아 환자군에서 이 약의 효과에 대한 임상시험 자료는 없다. 이 약의 개별 성분은 청소년(12~17세)에서 연구된 바 있다. 청소년(12~17세)에게 돌루테그라비르 단일제 또는 라미부딘 단일제를 다른 항레트로바이러스제와 병용투여한 제한적인 유효 자료에 근거할 때, 성인 환자군에서 관찰된 것 이외의 추가적인 이상반응 유형은 없었다.

5) 국내 시판 후 조사결과

※ 돌루테그라비르나트륨 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 139명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 66.19%(92/139명, 179건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표 2에 나열하였다.

표 2. 돌루테그라비르나트륨 국내 시판 후 조사결과

	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 1.44%(2/139명, 2건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 2.88%(4/139명, 4건)
흔하게 (≥1%이고 <10%)	각종 신경계 장애	-	졸림
흔하지 않게 (≥0.1%이고 <1%)	감염 및 기생충 감염	위장염	위장염
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	부종
	각종 정신 장애	불면	-

4. 일반적 주의

1) 약물 상호작용으로 인한 이상반응 또는 바이러스 반응 소실 위험: 이 약과 다른 약물과의 병용 투여로 알려져 있거나 잠재적으로 유의한 약물 상호작용이 일어날 수 있으며, 이 중 일부는 아래와 같은 사항을 야기할 수 있다.

- 이 약의 치료 효과 상실 및 내성 발생 가능성
- 병용 투여 약물의 노출 증가로 인한 임상적으로 유의한 이상 반응 가능성

권장 용량을 포함하여, 이러한 발생 가능성이 있고 알려져 있는 유의한 약물 상호작용을 예방하거나 관리하기 위한 조치는 표 3을 참조한다. 이 약을 투여하기 전 및 투여하는 동안 잠재적인 약물 상호작용을 고려하고 이 약을 투여하는 동안 병용 투여하는 약물을 검토하고, 병용 투여되는 약물과 관련된 이상 반응을 모니터링한다.

2) 체중 및 대사 파라미터: 항레트로바이러스제 요법 중 체중과 혈중 지질 및 혈당 수치가 증가할 수 있다. 이러한 변화는 부분적으로 질병 관리 및 생활 습관과 연결될 수 있다. 지질의 경우 일부 사례에서 치료 효과에 대한 증거가 있는 반면, 체중 증가의 경우 특정 치료와의 연관성에 대한 확실한 근거는 없다. 혈중 지질 및 혈당 모니터링에 대해서는 확립된 HIV-1 치료 지침을 참조한다. 지질 장애는 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.

3) 면역재구성증후군: 항레트로바이러스제 병용 요법(CART, combination antiretroviral therapy)을 시행할 때 HIV-1에 감염된 중증의 면역결핍 환자들은 무증상 혹은 잔류성 기회감염 병원체에 대한 염증반응이 일어날 수 있고 이는 중대한 임상 상태 또는 증상의 악화를 유발할 수 있다. 이러한 반응들은 전형적으로 CART를 시작한 후 첫 몇 주 또는 첫 몇 달 이내에 관찰되었다. 관련 예로는 거대세포바이러스 망막염, 전신 및/또는 국소 마이코박테리아 감염 및 폐포자충 폐렴(*Pneumocystis jiroveci* pneumonia, 종종 PCP로 불림)이 있다. 어떠한 염증성 증상일지라도 지체 없이 평가하고, 필요시 치료를 시작하여야 한다. 면역재구성증후군 환자에서 자가면역장애(그레이브스병, 다발근육염, 길랭-바레증후군과 같은)의 발생 또한 보고되었으나, 보고된 발병 시기는 다양하며 치료 시작 몇 달 후 발생할 수도 있고 때때로 비정형적 일 수 있다.

B형 및/또는 C형 간염에 동시 감염된 일부 환자에서 돌루테그라비르 요법 시작 시 면역재구성증후군에 준하는 간화학검사치 상승이 관찰되었다. B형 및/또는 C형 간염에 동시 감염된 환자에서는 간화학 검사치를 모니터링할 것이 권장된다('1. 경고 2) B형 간염 바이러스 동시 감염' 항 및 '3. 이상반응' 항 참조).

4) 미토콘드리아 기능 장애: 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 유사체는 in vitro 와 in vivo 상에서 미토콘드리아 기능에 다양한 정도로 영향을 미칠 수 있으며, 이는 스타부딘, 디다노신 및 지도부딘에서 가장 두드러진다. 자궁 내 및/또는 출생 후에 뉴클레오시드 유사체에 노출되었던 HIV-음성인 유아에게서 미토콘드리아 기능 장애가 나타났다는 보고가 있었고, 이는 주로 지도부딘을 포함하는 요법과 관련되었다. 보고된 주요 이상 반응은 혈액학적 이상(빈혈, 호중구감소증) 및 대사 이상(고유산혈증, 고리파아제혈증)이며 이들 반응은 중

중 일과성이었다. 몇몇 후기 발병 신경학적 이상(과다근육긴장증, 경련, 비정상적 행동)도 드물게 보고되었다. 이러한 신경학적 장애가 일시적인 것인지, 영구적인 것인지는 아직까지 알려진 바 없다.

병인이 알려지지 않은 중증의 임상적 소견, 특히 신경학적 소견을 나타내는, 자궁 내에서 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 유사체에 노출된 소아에 대해서는 이러한 소견이 고려되어야 한다. HIV-1 음성 일지라도 자궁 내에서 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 유사체에 노출된 소아는 임상적, 실험실적 추적 검사를 받아야 하며 관련 증상 또는 징후가 있을 경우 미토콘드리아 기능 이상 가능성 여부에 대해 철저히 검사받도록 해야 한다. 이러한 소견은 HIV-1의 수직감염을 예방하기 위하여 임부에게 현재 권고하고 있는 항레트로바이러스 치료요법에 영향을 미치지 않는다.

5) 뼈괴사: 비록 병인은 다인성(코르티코스테로이드 사용, 비스포스포네이트, 음주, 중증 면역 억제, 높은 신체 질량 지수를 포함)으로 여겨지고 있으나, 진행성 HIV-1 질환 환자 및/또는 항레트로바이러스제 병용 요법(CART, combination antiretroviral therapy)에 장기간 노출된 환자에서 뼈괴사의 사례가 보고된 바 있다. 관절통, 관절 경직을 경험하거나 움직임이 어려운 경우 의사와 상의할 것을 환자에게 알려야 한다.

6) 기회감염: 돌루테그라비르, 라미부딘, 또는 다른 항레트로바이러스제가 HIV-1 감염을 치유하는 것은 아니며 기회감염이나 HIV-1 감염에 의한 다른 합병증이 발생할 수도 있음을 환자에게 알려야 한다. 따라서 관련 HIV-1 질환 치료에 경험이 있는 의사가 계속해서 환자의 임상상태를 면밀하게 관찰해야 한다.

7) 이 약은 약물 상호작용으로 인해 돌루테그라비르의 용량 조절이 필요할 때를 제외하고, 돌루테그라비르 또는 라미부딘을 함유하는 약물과 함께 복용해서는 안 된다.

8) 돌루테그라비르를 투여하는 동안 어지러움이 보고되었음을 환자에게 알려야 한다. 환자의 운전 또는 기계 조작 능력을 고려할 때는 환자의 임상적 상태와 이 약의 이상반응 프로파일을 염두에 두어야 한다.

5. 상호작용

이 약을 사용한 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 돌루테그라비르와 라미부딘을 함유하므로, 이들 약물에 대해 개별적으로 확인된 상호작용은 이 약과도 관련이 있다. 대사 및 제거 경로가 다르기 때문에 돌루테그라비르와 라미부딘 간의 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 예상되지 않는다.

1) 다른 약물이 돌루테그라비르와 라미부딘의 약동학에 미치는 영향

① 돌루테그라비르는 UGT (Uridine diphosphate glucuronosyl transferase) 1A1에 의한 대사를 통해 주로 소실된다. 돌루테그라비르는 UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-당단백질(Pgp), 유방암저항단백질(BCRP)의 기질이기도 하다. 따라서 이들 효소 또는 수송체를 저해하는 약물은 돌루테그라비르의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 이들 효소 또는 수송체를 유도하는 약물과 이 약의 병용은 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시켜 돌루테그라비르의 치료 효과를 감소시킬 수 있다.

② In vitro에서, 돌루테그라비르는 사람 유기음이온수송운반체(OATP)1B1, OATP1B3, 또는 유기음이온수송체1(OCT1)의 기질이 아니므로, 단독으로 이러한 수송체를 조절하는 약물들이 돌루테그라비르 혈장 농도에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

③ 금속 양이온을 함유하는 특정 제산제 및 보충제는 돌루테그라비르의 흡수를 감소시킨다(표 3 참조).

④ 라미부딘은 신장으로 제거된다. 라미부딘의 뇨 중 능동적 신장 분비는 유기 양이온 수송체(OCT)2 및 다중 약물 및 독소 배출 수송체(MATE-1 및 MATE-2K)를 통해 매개된다. 라미부딘을 OCT 및 MATE 억제제와 병용투여하면 라미부딘 노출량이 증가될 수 있다. 트리메토프림(이러한 수송체의 저해제)은 라미부딘의 혈장 농도를 증가시키는 것으로 나타났으나 이로 인한 증가는 임상적으로 유의하지 않았다(표 3 참조). 돌루테그라비르는 OCT 및 MATE1의 저해제이다. 그러나 교차연구 분석에 기초할 때 라미부딘 농도는 돌루테그라비르와 병용투여한 경우와 병용투여하지 않은 경우에 유사하였고, 이는 돌루테그라비르가 in vivo에서 라미부딘의 노출량에 영향을 미치지 않음을 나타낸다.

⑤ 라미부딘은 CYP 효소에 의해 주요하게 대사되지 않는다. 라미부딘의 대사 및 혈장 단백질결합이 제한적이고 거의 대부분이 신장으로 배설되므로, 대사로 상호작용이 있을 가능성은 낮다. 라미부딘은 능동 유기 양이온 분비에 의해 우세하게 배설된다. 병용투여하는 다른 약물과의 상호작용, 특히 주 배설 경로가 신장인 약물과의 상호작용의 가능성을 고려해야 한다.

2) 돌루테그라비르와 라미부딘이 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

① In vitro에서 돌루테그라비르는 효소인 시토크롬 P450 (CYP)

1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A

와, uridine diphosphate glucuronosyl 전이효소(UGT)1A1 또는 UGT2B7, 또는 수송체인 Pgp, BCRP, 담즙산염배출펌프(BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2, MRP4에 대해 직접 억제를 나타내지 않거나 약한 억제($IC_{50} > 50 \mu M$)를 나타내었다. In vitro에서 돌루테그라비르는 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. In vivo에서 돌루테그라비르는 CYP3A4의 probe인 미다졸람에 영향을 미치지 않는 것으로 보였으나, 약한 억제를 일으킴을 배제할 수 없다. 이러한 자료에 근거할 때, 돌루테그라비르는 이들 효소나 수송체의 기질이 되는 의약품의 약동학에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

② In vitro에서 돌루테그라비르는 신장 수송체 OCT2($IC_{50} = 1.93 \mu M$) 및 MATE-1($IC_{50} = 6.34 \mu M$) 및 MATE-2K($IC_{50} = 24.8 \mu M$)을 억제하였다. In vivo에서 돌루테그라비르의 노출 시, in vivo에서 MATE-2K 기질의 수송에 영향을 미칠 가능성은 낮았다. In vivo에서는 환자에서 크레아티닌 청소율이 10~14% 감소(분비율은 OCT2 및 MATE-1 수송에 의존적임)하는 것으로 관찰되었다. In vivo에서 돌루테그라비르는 배설이 OCT2 또는 MATE1에 의존적인 약물(예를 들어, 도페틸라이드, 필시카이니드, 메트포르민)의 혈장농도를 증가시킬 수 있다(표 3 및 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조).

③ In vitro에서 돌루테그라비르는 신장재흡수 유기음이온수송체(OAT)1(IC₅₀ = 2.12μM) 및 OAT3(IC₅₀ = 1.97μM)를 억제하였다. OAT의 기질인 테노포비르 및 파라아미노히푸레이트의 in vivo 약동학에 영향을 미치지 않았음에 근거할 때, OAT 수송체 억제를 통한 약물 상호작용을 일으킬 가능성은 낮다. In vivo에서 OAT3의 억제는 연구된 바 없다. 돌루테그라비르는 배설이 OAT3에 의존적인 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있다.

④ 라미부딘은 CYP 효소(CYP3A4, CYP2C9 또는 CYP2D6 등)를 억제하거나 유도하지 않는다. In vitro에서 라미부딘은 OCT1 및 OCT2의 저해제로 임상적 결과는 알려져 있지 않다.

3) 상호작용 표

선별된 항레트로바이러스제 및 비-항레트로바이러스제와 확립되거나 이론적인 상호작용을 표 3에 제시하였다. 돌루테그라비르, 라미부딘 및 병용약물 간의 상호작용의 목록을 표 3에 제시하였다(↑=증가; ↓=감소; ↔=변화 없음; AUC=농도-시간 곡선하 면적; C_{max}=최고 농도 관측치; C_{min}=최저 농도 관측치; C_τ=투여 간격 종료 시의 농도; C₂₄ = 투여 24시간 후 농도). 아래 표가 모든 약물 상호작용을 제시하는 것은 아니지만, 연구된 계열 약물을 대표하는 것이다. 이 약은 다른 HIV-1 항바이러스제와 병용하는 약물이 아니며 해당 정보는 참고용으로 제공한다.

표 3. 약물 상호작용

치료영역별 약물	상호작용 기하평균변화(%)	병용투여 관련 권장사항
항레트로바이러스제		
비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제		
에트라비린/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓71% C _{max} ↓52% C _τ ↓88% 에트라비린 ↔ (UGT1A1 및 CYP3A 효소 유도)	에트라비린은 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시켰다. 이는 바이러스 반응의 소실이나 돌루테그라비르에 대한 내성 가능성을 유발할 수도 있다. 이 약을 에트라비린과 병용투여해서는 안 된다.
에파비렌즈/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓57% C _{max} ↓39% C _τ ↓75% 에파비렌즈 ↔ (역대 대조군) (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	에파비렌즈와 병용투여 시 돌루테그라비르의 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회 투여이다. 이 약은 고정 용량 복합 정제이므로, 에파비렌즈와 병용투여하는 기간 동안에는 이 약을 투여하고 약 12시간 후에 돌루테그라비르 50 mg 1정을 추가로 복용해야 한다.
네비라핀/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ (연구되지 않음. 유도에 의해 에파비렌즈에서 관찰된 바와 유사한 노출량 감소가 나타날 것으로 예측됨.)	네비라핀과 병용투여 시 돌루테그라비르의 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회 투여이다. 이 약은 고정 용량 복합 정제이므로, 에파비렌즈와 병용투여하는 기간 동안에는 이 약을 투여하고 약 12시간 후에 돌루테그라비르 50 mg 1정을 추가로 복용해야 한다.
릴피비린/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑12% C _{max} ↑13%	용량 조절은 필요하지 않다.

	C_T ↑22% 릴피비린 ↔	
뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NRTIs)		
테노포비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↔ C_{max} ↓3% C_T ↓8% 테노포비르 ↔	이 약은 테노포비르, 디다노신, 스타부딘 또는 지도부딘과 병용투여할 때 용량 조절이 필요하지 않다. 라미부딘(이 약의 성분)과 엠트리시타빈은 모두 시티딘 유사체로서(즉, 세포 내 상호작용 위험성이 있음), 라미부딘과 엠트리시타빈의 내성 기전은 같은 바이러스 역전사 효소 유전자(M184V)의 변이를 통한 것이므로, 이 약과 엠트리시타빈을 함유하는 제제와의 병용 투여는 권장되지 않는다.
엠트리시타빈, 디다노신, 스타부딘, 지도부딘	상호작용이 연구되지 않음.	
단백분해효소 억제제(PIs)		
아타자나비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↑ AUC ↑91% C_{max} ↑50% C_T ↑180% 아타자나비르 ↔ (역대 대조군) (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	용량 조절은 필요하지 않다.
아타자나비르 +리토나비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↑ AUC ↑62% C_{max} ↑34% C_T ↑121% 아타자나비르 ↔ 리토나비르 ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
티프라나비르 +리토나비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓59% C_{max} ↓47% C_T ↓76% 티프라나비르 ↔ 리토나비르 ↔ (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	티프라나비르/리토나비르와 병용투여 시 돌루테그라비르의 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회 투여이다. 이 약은 고정 용량 복합 정제이므로, 티프라나비르/리토나비르와 병용투여하는 기간 동안에는 이 약을 투여하고 약 12시간 후에 돌루테그라비르 50 mg 1정을 추가로 복용해야 한다.
포삼프레나비르+리토나비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓35% C_{max} ↓24% C_T ↓49% 포삼프레나비르 ↔ 리토나비르 ↔ (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	포삼프레나비르/리토나비르는 돌루테그라비르의 농도를 감소시키나, 제한된 자료에 근거하여 제3상 연구에서 유효성 감소를 일으키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
로피나비르+리토나비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↓4% C_{max} ↔ C_T ↓6% 로피나비르 ↔ 리토나비르 ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
다루나비르+리토나비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓22% C_{max} ↓11% C_T ↓38% 다루나비르 ↔ 리토나비르 ↔ (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	용량 조절은 필요하지 않다.

기타 항바이러스 활성 약물		
다클라타스비르/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑33% C _{max} ↑29% C _τ ↑45% 다클라타스비르 ↔	다클라타스비르는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 임상적 연관이 있는 범위까지 변화시키지 않았다. 돌루테그라비르는 다클라타스비르의 혈장 농도를 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
레디파스비르/소포스부비르/라미부딘(아바카비르 병용)	라미부딘 ↔ 레디파스비르 ↔ 소포스부비르 ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
소포스부비르/벨파타스비르/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ 소포스부비르 ↔ 벨파타스비르 ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
리바비린	상호작용 연구되지 않음. 임상적으로 유의한 상호작용이 일어날 가능성이 낮음.	용량 조절은 필요하지 않다.
항감염제		
트리메토프림/설파메톡사졸(코-트리목사졸)/라미부딘(160mg/800mg 1일 1회 5일간/300mg 단회)	라미부딘: AUC ↑40% C _{max} ↑7% 트리메토프림: AUC ↔ 설파메톡사졸: AUC ↔ (유기 양이온 수송체를 억제)	환자에게 신장장애가 있는 경우가 아니라면 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 라미부딘은 트리메토프림 또는 설파메톡사졸의 약동학에 영향을 미치지 않는다. 폐포자충(Pneumocystis jiroveci) 폐렴과 톡소플라스마 병의 치료를 위하여 라미부딘을 고용량의 트리메토프림-설파메톡사졸과 병용투여하는 것은 연구되지 않았다. 이 약은 CrCl < 30 ml/min 인 환자에게는 권장되지 않는다.
항-마이코박테리아제		
리팜피신/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓54% C _{max} ↓43% C _τ ↓72% (UGT1A1 및 CYP3A 효소의 유도)	리팜피신과 병용투여 시 돌루테그라비르의 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회 투여이다. 이 약은 고정 용량 복합 정제이므로, 리팜피신과 병용투여하는 기간 동안에는 이 약을 투여하고 약 12시간 후에 돌루테그라비르 50 mg 1정을 추가로 복용해야 한다.
리파부틴/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↓5% C _{max} ↑16% C _τ ↓30% (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	용량 조절은 필요하지 않다.
항경련제		
카르바마제핀/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓49% C _{max} ↓33% C _τ ↓73%	카르바마제핀과 병용투여 시 돌루테그라비르의 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회 투여이다. 이 약은 고정 용량 복합 정제이므로, 카르바마제핀과 병용투여하는 기간 동안에는 이 약을 투여하고 약 12시간 후에 돌루테그라비르 50 mg 1정을 추가로 복용해야 한다.
페노바르비탈/돌루테그라비르 페니토인/돌루테그라비르 옥скар바제핀/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ (연구되지 않음, UGT1A1 및 CYP3A 효소 유도에 의해 감소가 예상됨. 카르바마제핀에서 관찰된 것과 유사한 노출 감소가 예상됨)	이러한 대사 유도제들과의 병용투여는 효소유도로 인하여 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시킬 가능성이 있으나 연구된 바 없다. 이들 효소유도제와의 병용투여는 피해야 한다.
항히스타민제 (히스타민 H2 수용체 길항제)		

라니티딘	상호작용 연구되지 않음. 임상적으로 유의한 상호작용 이 일어날 가능성이 낮음.	용량 조절은 필요하지 않다.
시메티딘	상호작용 연구되지 않음. 임상적으로 유의한 상호작용 이 일어날 가능성이 낮음.	용량 조절은 필요하지 않다.
세포독성제		
클라드리빈/ 라미부딘	상호작용 연구되지 않음. In vitro에서 라미부딘은 클라드 리빈의 세포 내 인산화를 억제하 여 임상 조건에서 병용투여하 는 경우 클라드리빈의 유효성 이 소실될 위험을 초래한다. 일 부 임상조건도 라미부딘과 클라 드리빈 간의 상호작용 가능성 이 있음을 뒷받침한다.	이 약과 클라드리빈의 병용투여는 권장되지 않는다.
기타		
팜프리딘(달팜 프리딘으로 도 알려짐)	팜프리딘 ↑	돌루테그라비르와의 병용투여는 OCT2 수송체 억제 에 의한 팜프리딘의 혈장 농도의 증가로 인해 발작을 일 으킬 가능성이 있다; 병용투여는 연구되지 않았다. 돌루테그라비르와 팜프리딘 병용 투여해서는 안 된다.
소르비톨		
소르비톨액 (3.2g, 10.2 g, 13.4g)/라 미부딘	라미부딘 경구투여용 액 제 300mg 단위 투여 라미부딘 AUC ↓14%; 32%; 36% C _{max} ↓28%; 52%; 55%	가능하면 이 약과 함께 소르비톨 또는 기타 삼투압 작용 을 하는 다가-알코올 또는 단당류 알코올(예: 자일리 톨, 만니톨, 락티톨, 말리톨)을 함유하는 의약품을 장기 간 병용투여하는 것을 피한다. 그렇지 못할 경우, HIV- 1 바이러스 양을 더 자주 모니터링할 것을 고려한다.
항부정맥제		
도페틸라이드 /돌루테그라 비르	도페틸라이드 ↑ (연구되지 않음, OCT2 수송체 저 해에 의해 증가 가능성이 있음) 필시카이니드 ↑	이 약과 도페틸라이드 또는 필시카이니드의 병용투여 는 고농도의 도페틸라이드 또는 필시카이니드에 의 해 생명을 위협하는 독성이 유발될 가능성이 있기 때문 에 병용투여해서는 안 된다.
필시카이니드 /돌루테그라 비르		
제산제 및 보충제		
다가 양이온 (예: 마그네 슘, 알루미늄) 함유 제산제/돌루테그 라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓74% C _{max} ↓72% (다가 이온과의 복합 결합)	다가양이온을 함유하는 제산제와의 병용투여는 돌루테 그라비르의 혈장 농도를 감소시켰다. 마그네슘/알루미늄 함유 제산제는 이 약의 복용과 충분 한 시간 간격을 두고 복용해야 한다(최소한 2시간 전이 나 6시간 후).
칼슘 보충제/ 돌루테그라비 르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓39% C _{max} ↓37% C ₂₄ ↓39% (다가 이온과의 복합 결합)	칼슘 보충제, 철분 보충제, 또는 종합비타민제와의 병용 투여는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시켰다. 칼슘 보충제, 철분 보충제, 또는 종합비타민제는 이 약 의 복용과 충분한 시간 간격을 두고 복용하여야 한다(최 소한 2시간 전이나 6시간 후).
철분 보충제/ 돌루테그라비 르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓54% C _{max} ↓57% C ₂₄ ↓56% (다가 이온과의 복합 결합)	음식과 함께 복용할 경우, 이 약은 칼슘 및 철분 보충제 와 동시에 투여할 수 있다.
	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓33%	

종합비타민제 /돌루테그라 비르	C _{max} ↓35% C ₂₄ ↓32% (다가 이온과의 복합 결합)	
프로톤 펌프 저해제		
오메프라졸	돌루테그라비르 ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
코르티코스테로이드		
프레드니손/ 돌루테그라비 르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑11% C _{max} ↑6% C _T ↑17%	용량 조절은 필요하지 않다.
당뇨병치료제		
메트포르민/ 돌루테그라비 르	메트포르민 ↑ 돌루테그라비르 ↔ 돌루테그라비르 50mg 1일 1회 와 병용할 때: 메트포르민 AUC ↑79% C _{max} ↑66% 돌루테그라비르 50mg 1일 2회 와 병용할 때: 메트포르민 AUC ↑145% C _{max} ↑111%	혈당조절을 유지하기 위하여, 메트포르민을 투여받 는 환자에게 이 약 투여를 시작 또는 중단할 때 메트포 르민의 용량 조절이 고려되어야 한다. 중등증 신장장애 환 자에서 메트포르민 농도 증가로 인한 유산 산증 위험 이 증가할 수 있으므로, 이 약을 병용 투여할 때 메트포 르민의 용량 조절을 고려해야 한다.
생약제제		
세인트 존 스 워트/돌루 테그라비르	돌루테그라비르 ↓ (연구되지 않 음, UGT1A1 및 CYP3A 효소 유 도에 의해 감소가 예상됨. 카르바 마제핀에서 관찰된 것과 유사 한 노출 감소가 예상됨)	세인트 존스 워트와의 병용투여는 강력히 금지된다.
경구피임제		
에티닐에스트 라디올 (EE) 및 노렐 게스트로민 (NGMN)/돌 루테그라비르	돌루테그라비르의 영향: 에티닐에스트라디올 ↔ AUC ↑3% C _{max} ↓1% 노렐게스트로민 ↔ AUC ↓2% C _{max} ↓11%	돌루테그라비르는 황체형성호르몬(LH), 난포자극호르 몬(FSH) 및 프로게스테론에 대한 약력학적 효과가 없 다. 이 약과 병용투여 시 경구피임제의 용량 조절은 필 요하지 않다.

4) 소아에 대한 투여: 상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임신 중에 임부에 기대되는 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 투여해야 한
다. 임신 가능한 여성에게 신경관 결손에 대한 돌루테그라비르의 잠재적 위험성을 알려야 하며 효과적인 피임
법의 사용에 대해 조언하여야 한다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 임신 검사를 하는 것이 권고된다.

이 약을 투여하는 동안 임신 계획이 있거나 임신 첫 3개월 이내인 것으로 확인된 경우, 다른 항레트로바이러스 요법으로 전환하는 것 대비 이 약의 투여 지속에 대한 위험성과 유익성을 환자와 논의하여야 한다. 전환 가능성, 내약성, 바이러스 억제를 유지할 수 있는 능력, 실제 임신 주 수, 영아로의 전파 위험성 및 이 약과 다른 항레트로바이러스 약물에 대한 신경관 결손 및 기타 임신 결과의 잠재적 위험성에 대한 가용 데이터와 같은 요인들을 고려해야 한다.

투여 중단에 따른 바이러스 수치 증가 및 태아에 HIV-1 전파 가능성이 있으므로 임의로 항레트로바이러스 요법을 중단해서는 안 된다. B형 간염에 동시 감염되어 이 약과 같이 라미부딘을 함유하는 의약품으로 치료받는 중에 임신하게 된 경우에는, 라미부딘 투여 중단에 따른 간염의 재발 가능성에 대해 고려해야 한다.

보츠와나(Botswana)에서 수행된 출생 관찰 연구에서, 수정 시점에 돌루테그라비르 노출 시 돌루테그라비르를 포함하지 않는 항레트로바이러스 요법 대비 수치적으로는 더 높은 신경관 결손률이 나타났으나, 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 수정 시점에 돌루테그라비르를 포함하는 요법에 노출된 모체에서 태어난 3,591명의 신생아 중에서 7건(0.19%), 돌루테그라비르를 포함하지 않은 요법을 투여받은 모체에서 태어난 19,361명의 신생아 중 21건(0.11%)의 신경관 결손 사례가 보고되었다(유병률 차이 0.09%; 95% 신뢰구간 -0.03, 0.30). 돌루테그라비르를 포함하는 요법에서 보고된 신경관 결손 7건은 뇌류 2건, 무뇌증 1건, 후두공뇌탈출기형 1건, 척수수막류 3건이었다.

동일한 연구에서, 임신 중에 돌루테그라비르의 투여를 시작한 여성에서 신경관 결손의 위험성이 증가하지 않았다. 돌루테그라비르를 임신 중에 시작한 모체에서 태어난 신생아 4,448명 중 2건(0.04%), 돌루테그라비르를 포함하지 않은 요법을 투여받은 모체에서 태어난 6,748명 중 5건(0.07%)의 신경관 결손 사례가 있었다.

이러한 사건과 돌루테그라비르의 사용과의 인과관계는 확립되지 않았다. 전체 인구에서 신경관 결손의 발생 빈도는 출생 1,000 당 0.5~1 사례의 범위를 나타낸다. 대부분의 신경관 결손은 태자 발생의 첫 4주 이내(마지막 월경 주기로부터 약 6주 후)에 일어나므로, 이 잠재적 위험은 수정되는 시점과 임신 초기에 돌루테그라비르에 노출된 여성과 관련이 있을 것이다.

현재까지 항레트로바이러스 임신 등록, 임상시험 및 시판 후 자료를 포함하는 다른 출처의 분석 자료는 돌루테그라비르의 신경관 결손 위험을 다루기에 충분하지 않다. 임신한 여성에서 제2, 3분기에 노출로부터 얻은 1,000건 이상의 결과는 유해한 출생 결과의 위험성이 증가한다는 증거가 없음을 나타낸다. 라미부딘에 대해서는 다수의 자료(첫 삼분기에 노출된 때부터 3,000건 이상의 결과)에서 기형독성을 암시하는 바가 없다.

일반적으로, 임부의 HIV-1 감염을 치료하여 신생아에 대한 HIV-1 수직감염 위험성을 감소시키고자 항레트로바이러스제 사용을 결정할 때는 동물 자료와 함께 임부에 대한 임상경험 자료를 고려해야 한다.

돌루테그라비르 및 라미부딘의 임신 중 사용은 항레트로바이러스 임신 등록

(Antiretroviral Pregnancy Registry, APR)을 통해 2019년 7월 기준으로 각각 600명 및 12,500명 이상의 여성에서 평가되었다. 항레트로바이러스 임신 등록으로부터 얻을 수 있는 데이터는 기존 알려진 발생률 대비 돌루테그라비르 및 라미부딘에서 주요 선천적 결손의 위험성 증가를 나타내지 않았다.

돌루테그라비르는 사람 태반을 쉽게 통과한다. HIV에 감염된 치료 경험이 없는 임부에게 산후 2주까지 돌루테그라비르 기반 요법을 투여한 공개 무작위 배정 연구에서 돌루테그라비르의 태아 탯줄 농도 대 모체 혈장 농도 비율은 1.279(1.209~1.281)이었다.

신생아에 미치는 돌루테그라비르의 영향에 대한 정보는 충분하지 않다.

돌루테그라비르를 사용한 동물 생식독성 연구에서, 신경관 결손을 포함하여 유해한 발생 결과는 나타나지 않았다. 동물에서도 돌루테그라비르가 태반을 통과하는 것으로 나타났다.

라미부딘은 동물 생식독성 연구의 유소견과 관련이 있었다. 라미부딘은 세포의 DNA 복제를 억제하기도 한다. 이들 소견의 임상적 연관성은 알려져 있지 않다.

미토콘드리아 기능 이상:

뉴클레오시드 유사체 및 뉴클레오티드 유사체는 in vitro 및 in vivo에서 다양한 정도의 미토콘드리아 손상을 일으키는 것으로 나타났다. HIV-1 음성이면서 자궁 내 또는 출생 전/후 뉴클레오시드 유사체에 노출된 신생아 및 영아에서 경미한 일시적 혈청 유산 수치 상승이 보고되었는데, 이는 미토콘드리아 기능 이상에 기인한 것으로 보인다. 혈청 유산 수치의 일시적 상승의 임상적 연관성은 알려져 있지 않다. 또한 발달 지연, 발작, 기타 신경계 질환이 매우 드물게 보고되었으나, 이러한 사례들과 자궁 내 혹은 분만 전후의 NRTI 노출 간의 인과적 관계성은 확립되어 있지 않다. 이러한 소견은 HIV-1의 수직감염을 예방하기 위하여 임부에게 현재 권고하고 있는 항레트로바이러스 치료요법에 영향을 미치지 않는다.

2) 수유부

돌루테그라비르는 모유로 소량 분비된다. HIV에 감염된 치료 경험이 없는 임부에게 산후 2주까지 돌루테그라비르 기반 요법을 투여한 공개 무작위 배정 연구에서 돌루테그라비르의 모유 농도 대 모체 혈장 농도 비율은 0.033(0.021~0.050)이었다.

라미부딘은 혈청에서 발견되는 바와 유사한 농도로 사람의 유즙으로 분비된다.

동물 독성 자료에서는 돌루테그라비르가 유즙으로 분비되는 것으로 관찰되었다. 분만 후 10일째에 50 mg/kg을 단회 경구투여한 수유기 랫드에서 유즙 돌루테그라비르의 농도가 혈중농도보다 일반적으로 높게 검출되었다.

HIV-1에 대해 치료를 받은 모자 200쌍 이상에 기반하여, 모유 수유한 영아의 라미부딘 혈청 농도는 매우 낮고(모체 혈청 농도의 4% 미만), 영아의 연령이 24주가 되었을 때 측정되지 않을 수준까지 점점 감소한다. 3개월 미만의 유아에 대한 라미부딘 투여의 안전성 자료는 없다.

HIV-1 전파를 방지하기 위하여 HIV-1에 감염된 여성은 어떠한 경우에도 수유하지 않을 것이 권장된다.

3) 수태능

사람에서 돌루테그라비르 또는 라미부딘이 남성 또는 여성의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 연구에서는 수컷 또는 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

7. 소아에 대한 투여

만 12세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 환자에서 이 약을 사용한 자료는 제한적이다. 고령 환자에서 젊은 성인 환자와 용량을 다르게 할 필요가 있다는 증거는 없다. 이 연령 군에서는 신장 기능 감소 및 혈액학적 파라미터의 변화와 같이 연령과 관련된 변화로 인해 주의가 필요하다.

9. 과량투여시의 처치

현재 돌루테그라비르 또는 라미부딘의 과량투여 경험은 제한적이다. 고용량 (건강한 피험자에서 최대 250mg의) 단회 투여 시 돌루테그라비르의 제한적인 경험 또는 라미부딘의 급성 과량투여 후 이상 반응으로 제시된 것 이외의 특정 증상이나 징후는 나타나지 않았다.

임상 증상에 따라 추가적인 조치를 취한다. 이 약 과량투여에 대한 특정 치료법은 없다. 과량투여시 지지요법을 실시하고 필요한 경우 적절하게 모니터링한다. 라미부딘은 투석이 가능하므로 지속적인 혈액투석이 과량 투여의 치료로 사용될 수 있으나, 연구된 바는 없다. 돌루테그라비르는 혈장 단백질과 잘 결합하기 때문에 투석으로 활성 물질이 유의하게 제거될 가능성이 적다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.