

# 사용상의주의사항

## 1 과민반응

과민반응이 보고되었으며, 발진, 전신 소견, 때때로 간 손상을 포함한 장기 기능 이상을 특징으로 하였다. 이러한 사례는 제3상 임상 시험의 DTG 투여군에서 1% 미만으로 보고되었다. 과민반응의 징후 또는 증상이 발생하면 (중증의 발진이나 열을 동반한 발진, 전신 권태감, 피로, 근육통, 관절통, 수포, 박피, 구강수포, 구강병변, 결막염, 안면부종, 간염, 호산구증가증, 혈관부종, 호흡장애를 포함하나 이에 국한되지 않음), 이 약과 다른 의심되는 약물의 투여를 즉시 중단한다. 간 아미노전이효소를 포함한 임상 상태를 모니터링하며, 적절한 치료를 시작한다. 과민반응 발현 후 이 약 또는 다른 의심되는 약물의 투여 중단이 지연되면 생명을 위협하는 반응이 유발될 수 있다. 이 약은 이 약에 함유된 성분에 과민반응을 경험한 적이 있는 환자에게는 사용이 금지된다.

## 2 간독성

DTG를 포함한 요법을 받은 환자에서 중증의 간 이상 사례가 보고되었다. B형 또는 C형 간염과 동시 감염된 환자에서 이 약을 복용한 경우 아미노전이효소의 증가를 유발하거나 악화시킬 수 있다. 몇몇의 경우, 아미노전이효소의 상승은 면역 재구성 증후군 또는 간염 치료를 중단한 환자에서의 B형 간염 재 활성화와 함께 관찰되었다. 혈청의 간 생화학검사치 상승, 간염, 급성 간 부전을 포함한 간 독성의 경우, 기저 간 질환 또는 다른 인식 가능한 위험인자가 없는 환자가 DTG를 포함한 요법으로 치료를 받았을 때 보고되었다. 약물로 인해 발생한 간이식으로 이어지는 간 손상은 트리멕<sup>®</sup> (아바카비르, DTG, 3TC)에 대해 보고되었다. 간독성에 대한 모니터링이 권장된다.

## 3 배-태아 독성

관찰 연구의 초기데이터를 통해 수정 시점 및 초기 임신 단계에서 이 약의 성분인 DTG를 복용했을 때 신경관 결손의 위험 증가와 관련 있음이 확인되었다. DTG 투여와 연관된 신경관 결손에 대해 보고된 바는 제한적이며 수정 시점이 정확하게 결정되지 않을 수 있으므로 수정 시점부터 임신 제1삼분기에 이 약의 투여를 피한다.

이 약을 통한 치료 중에 임신을 할 계획이 있거나 임신 제1삼분기에 임신이 확인된 경우 가능하다면 대체 요법으로 변경한다.

이 약을 통한 치료 전 임신 가능성이 있는 청소년이나 성인에게 임신 검사를 해야하며 임신 제1삼분기에 이 약의 투여를 피해야한다.

임신 가능성이 있는 청소년이나 성인은 효과적인 피임법을 지속적으로 사용해야한다.

#### 4 약물 상호작용에 의한 이상반응 또는 바이러스반응의 상실

이 약과 다른 약물의 병용 투여 시 다음을 포함한 약물상호작용을 일으킬 수 있다:

이 약의 치료효과 상실 및 내성 발생

병용 약물의 과도한 노출로 인해 발생 가능한 임상적으로 중대한 이상반응

확립되거나 이론적인 약물상호작용에 대해 투여 권장사항을 포함한 예방 및 관리 방법은 표 5를 참고한다. 이 약을 통한 치료 전 및 치료 중에 약물상호작용의 가능성을 고려해야하며 병용 약물에 대해 검토하고 관련된 이상반응을 모니터링해야한다.

#### 5 면역 재구성 증후군

면역 재구성 증후군은 DTG, 3TC, TDF를 포함한 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자들에서 보고되었다. 항레트로바이러스 병용 치료의 초기 단계에서 면역계가 반응하는 환자는 무증상 혹은 잔류성 기회 감염(예를 들어 조류형 결핵균 감염, 거대세포 바이러스, 주폐포자충 폐렴, 또는 결핵)이 발생할 수 있으며, 추가적인 평가와 치료가 필요할 수 있다.

면역 재구성 되는 동안 자가면역질환(예를 들어, 그레이브스병, 다발성근염, 길랑바레증후군)이 보고된 바 있으나, 발병 시점이 매우 다양하고 치료 시작 수개월 후 발생할 수 있다.

#### 6 B형 간염과의 동시 감염 환자

HIV-1에 감염된 모든 환자는 항레트로바이러스 치료를 시작하기 전에 만성 B형 간염(HBV) 검사를 받아야한다. 이 약은 만성 HBV의 치료를 위해서 승인되지 않았으며 HBV와 HIV-1에 동시 감염된 환자에서는 이 약의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

#### 치료 후 간염의 악화

3TC와 TDF를 포함한 항 HBV 치료의 중단은 간염의 중증 급성 악화와 관련 있을 수 있다. 이 약의 투여를 중단한 HBV 감염 환자는 치료 중단 후에도 최소 수개월간의 임상적, 실험실적 모니터링이 필요하다. 특히 심화된 간 질환이나 간경변이 있는 경우에는 치료 후 간염의 악화가 간 대상부전이나 간부전으로 이어질 수 있기 때문에 항 B형 간염 치료를 재개하는 것이 권고될 수 있다.

#### 라미부딘 내성 HBV의 발생

HIV-1과 HBV 동시 감염 환자의 만성 B형 간염의 치료에 대한 3TC의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 3TC 내성과 관련된 HBV 돌연변이의 발생은 3TC가 포함된 항레트로바이러스 요법을 받은 HBV에 동시에 감염된 HIV-1감염 대상에서 보고되었다. 3TC에 대해서는 제품설명서를 참고한다.

## 7 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증

3TC와 TDF를 포함한 뉴클레오시드 유사체를 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용 요법으로 사용한 경우에 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 이들 사례 대부분은 여성에게서 나타났다. 항레트로바이러스 뉴클레오시드 유사체로 치료받은 환자 중, 비만한 여성이 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증의 위험군일 수 있다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(눈에 띄는 아미노전이효소의 상승 없이 나타나는 간비대증 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 발견이 나타난 환자에 대해서는 치료를 중단해야 한다.

## 8 인터페론 및 리바비린 기반 요법의 사용

In vitro 연구 결과 리바비린은 이 약의 성분인 3TC와 같은 피리미딘 뉴클레오시드 유사체의 인산화를 감소시키는 것이 확인되었다. HIV-1/HCV 동시 감염 환자에서 리바비린과 3TC 병용투여 시 약동학 또는 약력학적 상호작용(예, HIV-1/HCV 바이러스 억제 상실)의 근거는 관찰되지 않았으나, HIV-1/HCV 동시 감염 환자 중 HIV-1 치료를 위한 항레트로바이러스 병용요법과 함께 인터페론 알파를 투여 받은 환자에서 리바비린의 투여 여부와 상관없이 간 대상부전(일부는 치명적)이 발생했다. 리바비린의 투여 여부와 상관 없이 인터페론 알파와 3TC를 복용하는 환자는 약물 독성(특히, 간 대상부전)에 대한 모니터링이 필요하다.

임상적으로 필요한 경우 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 간 대상부전(예, Child-Pugh 지수가 6이상)을 포함하는 임상적 독성 악화가 관찰되는 경우, 인터페론 알파 및/또는 리바비린의 용량 감량 또는 중단이 고려되어야 한다. 인터페론과 리바비린에 대해서는 제품설명서를 참고한다.

## 9 췌장염

항레트로바이러스 뉴클레오시드에 노출된 경험이 있거나 췌장염 발생 경험 또는 췌장염 발생 위험 인자가 있는 소아 환자에서는 이 약의 성분인 3TC에 대한 투여가 신중하게 이루어져야 한다. 췌장염으로 의심되는 임상학적 징후, 증상 또는 실험실적 수치 이상이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다.

## 10 신장장애 발생 또는 악화

이 약은 고정용량 복합제로 용량 및 돌루테그라비르, 라미부딘, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 각 성분의 복용 간격을 조절할 수 없기 때문에 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만인 환자는 복용이 권장되지 않는다.

이 약의 성분인 TDF는 주로 신장에서 배설된다. TDF의 사용으로 급성 신부전 및 판코니 증후군 (중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장장애 사례들이 보고되었다.

이 약을 통한 치료를 시작하기 전 및 치료를 받는 동안 임상적으로 적절하게 모든 환자의 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율 추정치, 요당 및 요단백을 측정하는 것이 권장된다. 만성 신장병 환자의 경우 혈청 인산 또한 측정한다.

신독성이 있는 약물 (예, 고용량 또는 여러 번의 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) 사용)을 복용 중이거나 최근에 복용한 경우 이 약의 복용을 피한다. 신기능 장애 위험인자를 가진 HIV 감염 환자 중 TDF에 안정적인 것으로 보였으나 NSAIDs를 고용량 또는 여러 번 투여하기 시작한 후 급성 신부전이 보고된 사례가 있었다. 신기능 장애 위험이 있는 환자에서는 필요 시 NSAIDs의 대안이 고려되어야 한다.

지속되거나 악화되는 뼈의 통증, 사지 통증, 골절 및/또는 근육통 또는 약화는 근위세뇨관증의 징후일 수 있으며, 신기능 장애 위험이 있는 환자의 신기능을 즉시 평가해야 한다.

## 11 뼈에 미치는 영향

### 골밀도

HIV-1 감염 성인 대상의 임상시험에서 TDF는 조금 더 높은 수준의 골밀도(BMD) 감소와 대조약 대비 골 전환(bone turnover) 의 상대적 증가를 나타내는 골 대사 생화학 표지자의 상승과 연관된 것으로 나타났다. 혈청 부갑상선 호르몬 수치와 1,25 비타민D 수치 또한 TDF를 투여 받은 군에서 더 높게 나타났다.

소아를 대상으로 TDF의 영향을 평가하는 임상시험이 진행되었다. 일상적인 경우 소아환자에서 골밀도는 빠르게 증가한다. 2세 이상 18세 미만의 HIV-1 감염환자에서 뼈에 대한 영향은 성인 환자에서 관찰된 것과 유사했으며 골 전환의 증가를 나타냈다. TDF로 치료받은 HIV-1 감염 소아 환자군에서의 총 신체 골밀도 증가는 대조군에 비해 적었다.

성인 및 2세 이상의 소아에서 TDF와 연관된 골밀도 및 생화학적 표지자의 변화가 장기적인 뼈의 건강 및 향후 골절 위험에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 요추 및 총 신체 골밀도 감소가 소아환자의 골격 성장에 미치는 장기적인 영향, 특히 장기적이고 지속적인 노출에 의한 영향은 알려지지 않았다.

칼슘 및 비타민 D 보조제의 효과는 연구되지 않았지만, 이러한 보조제는 도움이 될 수 있다. 병리적 골절의 위험이 있거나 골다공증 또는 골 손실에 대한 위험이 있는 성인 및 소아 환자는 골밀도 측정을 고려해야 한다. 골 이상이 의심되는 경우 적절한 진찰을 받아야 한다.

### 무기질화 결합

TDF 복용으로 인한 근위세뇨관증과 연관된 골연화증이 보고되었으며, 이는 뼈의 통증 또는 사지 통증으로 증상이 나타나며 골절에도 영향을 미칠 수 있다. 근위세뇨관증 사례에서 관절통과 근육통 또는 약화 역시 보고되었다. TDF를 포함하는 약물 투여 중 지속적이거나 악화된 뼈 또는 근육 증상을 보이는 신기능 장애 고위험 환자에서는 근위세뇨관증에 따른 이차적인 저인산혈증 및 골연화증이 고려되어야 한다.

12 다음 환자에게는 투여하지 말 것

이 약은 다음의 환자군에서는 사용을 금지한다:

이 약에 함유된 성분에 과민증이 있는 환자.

도페틸라이드 복용 환자 (도페틸라이드 혈장 농도를 증가시킬 수 있으며, 돌루테그라비르와 병용 투여 시 생명을 위협하는 독성이 유발될 수 있음)

13 이상반응

다음의 이상반응은 사용상의 주의사항에 포함되어있다:

과민반응

간독성

면역 재구성 증후군

B형 간염의 중증 급성 악화

유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증

HIV-1/HCV 동시 감염 환자들의 간 대상부전

췌장염

신장애 발생 또는 악화

뼈에 미치는 영향

13.1 임상시험

임상 시험은 광범위하고 다양한 조건에서 진행되므로 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율을 다른 약물의 임상시험에서의 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율이 반영되지 않을 수도 있다.

## 돌루테그라비르, 라미부딘, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염

### 심각한 돌루테그라비르 과민반응

임상시험에서 이 약의 성분인 DTG에 대해 과민반응이 보고되었다. 이러한 과민반응은 발진, 전신 소견, 때때로 간 손상을 포함한 장기 기능 이상을 특징으로 한다.

### 치료 경험이 없는 환자군

SINGLE 연구에 참여한 833명 성인 환자군 중 무작위 배정을 통해 419명의 환자가 최소 1회 투여량의 DTG 50 mg과 함께 고정용량 아바카비르 및 3TC를 각각 1일 1회 투여 받았다 (치료는 96주간 맹검, 96주에서 144주간 공개로 진행됨). 144주 동안 DTG와 고정 용량 에파비렌즈/엠트리시타빈/TDF를 투여한 환자군의 4%, 고정용량 에파비렌즈/엠트리시타빈/TDF를 1일 1회 투여한 환자군의 14%가 이상반응으로 인해 치료를 중단했다.

SINGLE 연구 각 환자군 중 2% 이상 관찰된 중등도 내지 중증의 치료 관련 약물이상반응은 표 2에 제시되어 있다.

표 2. SINGLE 연구의 치료 경험이 없는 환자군에서 발생한 중등도 이상 (등급 2-4) 및 2% 이상 관찰된 치료 관련 약물이상반응 (144주 연구)

	DTG 50 mg + 아카비르 설페이트 및 3TC 1일 1회 (n = 414)	에파비렌즈/엠트리시타빈/TDF 1일 1회 (n = 419)
정신계 불면증 우울증 비정상적인 꿈	3% 1% <1%	3% 2% 2%
신경계 어지러움 두통	<1% 2%	5% 2%
소화계 구역 설사	<1% <1%	3% 2%
피부 및 피하조직 발진 <sup>a</sup>	<1%	6%
전신 이상 피로	2%	2%
청각계 현기증	0	2%

<sup>a</sup> 다음을 포함한 통합 용어: 발진, 전신성 발진, 황반성 발진, 반점상구진성 발진, 소양성 발진, 약물발진.

### 치료 경험이 있는 환자군

SAILING 연구는 통합효소억제제 치료 경험이 없으며 항레트로바이러스 치료 경험이 있는 성인 대상으로 진행된 국제 이중 맹검 시험이다. 환자군은 무작위 배정을 통해 DTG 50 mg 1일 1회 또는 라테그라비르 400 mg 1일 2회를 연구자가 선택한 기저 요법(최소 하나의 활성성분을 포함하는 두가지 약물로 구성)과 함께 투여 받았다. 48주에 이상반응으로 인해 투여를 중단한 환자 수는 치료 경험이 없는 환자군과 동등하게 나타났다. DTG에 대해서는 제품설명서를 참고한다.

DTG와 함께 고정용량 아바카비르 설페이트 및 3TC를 투여 받은 환자군에서 관찰된 이상반응은 치료 경험이 없는 환자군과 일반적으로 일치했다.

치료 경험이 없는 환자와 치료 경험이 있는 환자에서 드물게 발생한 이상반응

다음의 약물이상반응은 모든 임상시험에서 치료 경험의 유무와 상관없이 병용요법으로 DTG를 투여 받은 환자에서 2% 미만으로 나타났다.

위장관계 이상: 복부 통증, 복부 불편감, 고창, 상복부 통증, 구토.

간담도계 이상: 간염.

근골격계 이상: 근염.

정신계 이상: 자살 관념, 시도, 행동 또는 실현. (특히 우울증 또는 정신질환 병력이 있는 환자), 자살

신장 및 비뇨기 이상: 신장애.

피부 및 피하조직 이상: 가려움증.

실험실적 이상

치료 경험이 없는 환자군

SINGLE 연구 환자군 중 2% 이상 관찰된 실험실적 이상 (등급 2-4, 기저치 대비 악화되거나 가장 높은 등급의 독성 발생)은 표 3에 제시되었다. 지질 수치에 대한 기저치 대비 평균 변화 값은 표4에 제시되었다.

표 3. SINGLE연구의 치료 경험이 없는 환자군에서 선별된 실험실적 이상 (등급 2-4) (144주 연구)

실험실적 이상	DTG 50 mg + 아바카비르 설페이트 및 3TC 1일 1회 (n = 414)	에파비렌즈/엠트리시타빈/TDF 1일 1회 (n = 419)
ALT		
등급 2 (>2.5-5.0 x ULN)	3%	5%
등급 3-4 (>5.0 x ULN)	1%	<1%
AST		
등급 2 (>2.5-5.0 x ULN)	3%	4%
등급 3-4 (>5.0 x ULN)	1%	3%

총 빌리루빈 등급 2 (1.6-2.5 x ULN) 등급 3-4 (>2.5 x ULN)	<1% <1%	<1% <1%
크레아틴 키나아제 등급 2 (6.0-9.9 x ULN) 등급 3-4 (≥10.0 x ULN)	5% 7%	3% 8%
고혈당 등급 2 (126-250 mg/dL) 등급 3 (≥250 mg/dL)	9% 2%	6% <1%
리파아제 등급 2 (>1.5-3.0 x ULN) 등급 3-4 (>3.0 x ULN)	11% 5%	11% 4%
총 호중구 등급 2 (0.75-0.99 x 10 <sup>9</sup> ) 등급 3-4 (<0.75 x 10 <sup>9</sup> )	4% 3%	5% 3%

ULN = 정상 상한치.

표 4. SINGLE연구의 치료 경험이 없는 환자군 중 기저치로부터 공복 지질 수치의 평균 변화 (144주 연구<sup>a</sup>)

지질	DTG 50 mg + 아바카비르 설페이트 및 3TC 1일 1회 (n = 414)	에파비렌즈/엠트리시타빈/TDF 1일 1회 (n = 419)
콜레스테롤 (mg/dL)	24.0	26.7
HDL 콜레스테롤 (mg/dL)	5.4	7.2
LDL 콜레스테롤 (mg/dL)	16.0	14.6
트리글리세리드 (mg/dL)	13.6	31.9

<sup>a</sup> 기저 상태에서 지질 강하제를 투여 중인 피험자는 분석에서 제외되었다 (DTG + 고정 용량 아바카비르 설페이트, 3TC 투여군 (n = 30) 및 고정 용량 에파비렌즈/엠트리시타빈/TDF 투여군 (n = 27)). 72 명의 피험자가 기저 상태 이후 지질 강하제를 투여했으며, 마지막 공복 상태 치료 중 값 (지질 강하제 투여 전)은 약물 치료(DTG + 고정 투여 용량 아바카비르 설페이트, 3TC (n = 36) 및 고정 용량 에파비렌즈/엠트리시타빈/TDF 투여군 (n = 36))의 중단 여부와 관계 없이 사용되었다.

치료 경험이 있는 환자군

SAILING 연구에서 관찰된 실험실적 이상은 치료 경험이 없는 환자군에서 관찰된 것과 대체로 유사했다.

B형 간염 또는 C형 간염 바이러스의 동시 감염

제 3상 연구에서 간 화학검사치의 기저치가 정상치 상한(ULN)의 5배를 초과하지 않는다면 B형 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 유사하였



다. DTG 투여 환자 중 등급 2-4 ALT 이상의 발생률은 B형 및/또는 C형 간염 동시 감염 환자군과 HIV단일 감염된 환자군에서 각각 18%와 3%(50 mg 1일 1회), 13%와 8%(50 mg 1일 2회)로 관찰되었다. 이 약의 치료 시작 시 B형 및/또는 C형 간염에 동시 감염된 일부 환자, 특히 B형 간염 치료제를 투여를 중단한 환자에서 면역 재구성 증후군과 일치하는 간 화학검사치 상승이 관찰되었다.

#### 혈청 크레아티닌의 변화

DTG는 신장 사구체 기능에 영향을 주지 않고 크레아티닌의 세뇨관 분비를 억제하여 혈청 크레아티닌을 상승시킨다. 혈청 크레아티닌 상승은 DTG 투여 후 4주 이내에 관찰되며 96주까지 안정적으로 유지되었다. 치료 경험이 없는 환자에서 96주에 관찰된 기저치 대비 평균 변화 값은 0.15 mg/dL (범위: -0.32 mg/dL 에서 0.65 mg/dL)이었다. 크레아티닌 상승은 NRTIs 기저요법 및 치료 경험이 있는 환자군에서와 유사했다.

#### 소아에 대한 임상 결과

IMPAACT P1093은 진행중인 다기관, 비-비교, 공개 임상으로 4주 이상 18세 미만의 HIV-1감염 소아 환자 약 160명과 HIV-1치료 경험이 있으나 통합효소억제제 치료 경험이 없는 6세 이상 18세 미만의 HIV-1 감염 소아 환자 46명이 등록되었다.

이상반응 양상은 성인과 유사하게 나타났다. 1명 이상에서 발생한 2등급의 이상반응으로 호중구 수 감소 (n=3) 와 설사 (n=2)가 보고되었다. 3등급 및 4등급의 약물 관련 이상반응은 보고되지 않았다. 이상반응으로 인한 치료 중단은 발생하지 않았다.

1명 이상에서 발생한 3등급 및 4등급의 실험실적 이상으로 빌리루빈 수치 상승(n=3)과 호중구 수 감소 (n=2)가 보고되었다. 평균 혈청 크레아티닌 변화는 성인에서 관찰된 바와 유사했다.

#### 체장염

3TC단독 또는 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용하여 치료 받은 항레트로바이러스 뉴클레오시드 의약품 치료 경험이 있는 소아 환자에서 치명적인 사례를 포함한 체장염이 관찰되었다. 공개 용량 증가 임상 (NUCA2002)에서 3TC단일 투여 받은 14명의 환자(14%)에서 체장염이 발생했다. 두번째 공개 임상 (NUCA2005)에서 12명의 환자(18%)에서 체장염이 발생했다. ACTG300 임상에서 3TC와 지도부딘 투약 군에 무작위 배정된 236명의 환자에서 체장염은 보고되지 않았다. 공개 임상에서 디다노신 단독 투여를 중단한 후 3TC와 함께 지도부딘과 리토나비르를 병용 투여 받은 1명의 환자에서 체장염이 보고되었다.

#### 테노포비르 디소프록실 푸마르산염

#### HIV-1 감염 성인 환자에 대한 임상시험

임상시험과 접근성 확대 프로그램(expanded access program)을 통해 12,000명 이상의 환자가 TDF 단독 또는 기타 항레트로바이러스 의약품과 병용하여 28일에서 215주까지 치료를 받았다. 총 1,544명의 환자가 임상시험에서 1일 1회 TDF 300mg을 투여 받았으며, 11,000명 이상의 환자가 접근성 확대 프로그램을 통해 TDF를 투여 받았다.

세 건의 대규모 대조 임상 시험에서 확인된 가장 흔한 이상반응(발병률 10% 이상, 등급 2-4)은 발진, 설사, 두통, 통증, 우울증, 무력증 및 구역질이였다.

#### 골밀도 변화

903임상시험 중 144주의 결과 분석에 의하면 HIV-1 감염 성인 환자의 요추에서 관찰된 골밀도의 기저수치 대비 평균 감소율은 스타부딘과 3TC를 투여 받은 피험자( $-2.2\% \pm 3.9$ )와 비교했을 때 TDF+3TC+에파비렌즈를 투여 받은 피험자( $-1.0\% \pm 4.6$ )에서 더 높게 나타났다. 고관절 골밀도의 변화는 두 치료군 간에 유사했다 (TDF투여군:  $-2.8\% \pm 3.5$ , 스타부딘 투여군:  $-2.4\% \pm 4.5$ ). 두 치료군 모두 골밀도의 감소는 대부분 24-48주에 발생했으며 144주까지 지속되었다. TDF 치료군의 28%와 스타부딘 치료군의 21%는 척추에서 최소 5%의 골밀도 감소가 발생했으며, 고관절에서 최소 7%의 골밀도 감소가 발생했다. 임상적으로 관련된 골절(손가락과 발가락 제외)은 TDF 치료군 중 4명, 스타부딘 치료군 중 6명에서 보고되었다. 또한 골 대사 생화학 표지자(혈청 골 특이적 알칼리성 포스파타아제, 혈청 오스테오칼신, 혈청 C텔로펩타이드 및 요로 N텔로펩타이드)와 혈청 부갑상선 호르몬 수치, 1.25 비타민D 수치는 스타부딘 치료군에 비해 TDF 치료군에서 유의하게 상승했다. 그러나 골 특이적 알칼리성 포스파타아제를 제외한 변화 수치는 정상 범위 내에 있었다.

#### 13.2 시판 후 조사

임상시험에서 보고된 이상 반응에 더불어, 이 약의 각 성분 (DTG, 3TC, TDF)에 대해 다음의 이상반응이 시판 후 사용 중 확인되었다. 이러한 반응들은 불확실한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 항상 확실하게 빈도를 추정하거나 약물에 대한 인과관계를 확립하는 것이 가능하지 않을 수 있다. 이러한 반응은 심각성, 보고의 빈도 또는 DTG, 3TC, TDF에 대한 잠재적인 인과관계를 종합하여 결과에 포함되었다.

#### 돌루테그라비르

간담도 이상: 급성 간부전, 간독성.

신진대사: 체중 증가.

근골격계: 관절통, 근육통.

정신계: 불안증.

#### 라미부딘

전신: 체지방 재분포 및 축적.

내분비 및 대사: 고혈당.

일반: 허약.

혈액 및 림프: 빈혈 (적혈구 형성부전과 치료가 필요한 심각한 빈혈 포함).

간 및 췌장: 유산증 및 지방증, 치료 후 B형 간염 악화.

과민반응: 아나필락시스, 두드러기.

근골격계: 근력 저하, 크레아티닌 인산효소 증가, 횡문근융해증.

피부: 탈모증, 소양증.

테노포비르 디소프록실 푸마르산염

면역계 장애: 알레르기 반응 (혈관부종 포함).

대사 및 영양 장애: 유산증, 저칼륨증, 저인산혈증.

호흡계, 흉부 및 종격 장애: 호흡곤란.

위장 장애: 췌장염, 아밀라아제 증가, 복부 통증.

간담도 이상: 간지방증, 간염, 간 효소 증가(가장 일반적으로 AST 및 ALT 감마 GT)

피부 및 피하조직 장애: 발진

근골격계 및 결합 조직 장애: 횡문근융해, 골연화증(골통으로 나타나며, 골절을 유발할 수 있음), 근육 약화, 근질환

신장 및 비뇨기 장애: 급성 신부전, 신부전, 급성 세뇨관 괴사, 판코니 증후군, 근위 세뇨관증, 간질성 신염(급성인 경우 포함), 신장성 요붕증, 크레아티닌 증가, 단백뇨, 다뇨증

일반 장애 및 투약 부위 병태: 무력증

상기 신체기관 하에 나열된 다음의 이상반응은 근위 신장 세뇨관증의 결과로 발생할 수 있다: 횡문근 융해증, 골연화증, 저칼륨증, 근육 약화, 근질환, 저인산혈증

14 약물상호작용

#### 14.1 돌루테그라비르가 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

In vitro에서 DTG는 신장의 유기 양이온 수송체(OCT)2 ( $IC_{50} = 1.93 \mu M$ )와 MATE-1(Multidrug And Toxin Extrusion Transporter-1) ( $IC_{50} = 6.34 \mu M$ )를 억제하였다. In vivo에서 DTG는 OCT2와 잠재적으로는 MATE1을 억제해서 크레아티닌의 세뇨관 분비를 막는다. DTG는 배설이 OCT2 또는 MATE1에 의존하는 약물(도페틸라이드, 메트포르민)의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

In vitro에서 DTG는 신장 기저부 수송체인 유기 음이온 수송체(OAT)1 ( $IC_{50} = 2.12 \mu M$ )와 OAT3 ( $IC_{50} = 1.97 \mu M$ )를 억제하였다. 그러나, in vivo에서 DTG는 OAT1과 OAT3의 기질인 테노포비르 또는 파라아미노마노산의 혈장 농도를 변화시키지 않았다.

In vitro에서 DTG는 시토크롬 P450(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, 이인산 유리딘(UDP)-글루쿠로노실전이효소(UGT)1A1, UGT2B7, P-glycoprotein(P-gp), 유방암 저항성 단백질(BCRP), 담즙산 배출펌프(BSEP), 유기 음이온 전달 단백질(OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, 다제 내성 단백질(MRP)2 또는 MRP4 대해 직접 억제를 나타내지 않거나 약한 억제( $IC_{50} > 50 \mu M$ )를 나타내었다. 이러한 데이터와 약물상호작용 시험에 근거해, DTG는 이들 효소나 수송체의 기질인 약물의 약동학에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다

약물 상호작용 연구에서, DTG는 다음 약물들의 약동학에 대하여 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않았다: 다클라타스비르, 테노포비르, 메타돈, 미다졸람, 릴피비린, 노렐게스티메이트 및 에티닐 에스트라디올을 함유하는 경구용 피임제. 각 상호작용하는 약물의 전통적인 약동학 데이터에 대한 교차연구 비교에서, DTG는 다음 약물들의 약동학에는 영향이 없었다: 아타자나비르, 다루나비르, 에파비렌즈, 에트라비린, 포삼프레나비르, 로피나비르, 리토나비르, 보세프레비르.

#### 14.2 다른 약물이 돌루테그라비르의 약동학에 미치는 영향

DTG는 UGT1A1에 의한 대사를 통해 주로 제거된다. DTG는 UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, BCRP의 기질이기도 하다; 따라서 이들 효소 또는 수송체를 유도하는 약물은 DTG의 혈장농도를 감소시켜 DTG의 치료효과를 감소시킬 수 있다.

이들 효소를 억제하는 약물과 DTG를 병용투여하면 DTG의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

에트라비린은 병용투여 시, DTG의 혈장 농도를 유의하게 감소시키지만 에트라비린의 영향은 CYP3A4 억제제인 로피나비르/리토나비르, 다루나비르/리토나비르와의 병용 투여로 인해서 완화된다. In vitro에서 DTG는 OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질이 아니다.

다루나비르/리토나비르, 로피나비르/리토나비르, 릴피비린, 테노포비르, 보세프레비르, 다클라타스비르, 프레드니손, 리파부틴, 오메프라졸은 DTG의 약동학에 영향을 주지 않는다.

### 14.3 확립되거나 이론적인 상호작용

돌루테그라비르, 라미부딘, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 고정용량 복합제의 약물-약물간 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

이 약의 각 성분에 대한 잠재적인 약물상호작용 관련 정보는 아래에 제시되어 있다. 이러한 권장사항은 임상으로 확인된 약물상호작용, 예상되는 상호작용 및 치료 유효성을 상실할 수 있는 심각한 잠재적 이상반응에 기반한다.

표 5. 확립되거나 이론적인 약물상호작용: 약물상호작용 연구 또는 예상된 상호작용에 기반해서 복용량이나 요법의 대안이 권장될 수 있음

병용 약물 등급: 약물 이름	농도에 대한 영향 <sup>a</sup>	임상적 의견
HIV-1 항바이러스제		
뉴클레오시드 역전사효소 억제제: 디다노신	↑디다노신	TDF와 디다노신을 처방 받은 환자는 디다노신 관련 이상반응을 면밀하게 모니터링해야 한다. 디다노신 관련 이상반응이 발생한 환자는 디다노신을 중단한다. 디다노신 농도가 증가되면 췌장염 및 신경병증을 포함한 디다노신 관련 이상반응이 발생할 수 있다. 매일 디다노신 400 mg과 함께 TDF를 복용한 환자에게서 CD4+ 세포수가 억제되는 것이 관찰되었다. 체중 60 kg 초과 환자에서 디다노신을 이 약과 병용 투여 시 복용량을 250 mg으로 줄인다. 체중 60 kg 미만의 환자에서 디다노신을 이 약과 병용 투여 시 복용량을 200 mg으로 줄인다. 이 약과 디다노신 장용코팅정을 병용 투여 시, 공복 또는 가벼운 식사 (400 kcal 미만, 20% 지방)와 함께 복용할 수 있다.
비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제: 에트라비린	↓돌루테그라비르	아타자나비르/리토나비르, 다루나비르/리토나비르, 또는 로피나비르/리토나비르를 병용투여 하지 않고 이 약을 에트라비린과 사용하는 것은 권장되지 않는다.
비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제: 에파비렌즈	↓돌루테그라비르	DTG의 복용량은 1일 2회 50 mg이다. 이 약의 복용과 12시간의 간격으로 추가적인 DTG 50 mg이 투여되어야 한다.
비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제: 네비라핀	↓돌루테그라비르	권장 투여량에 대해 충분히 연구되지 않았기 때문에 이 약과의 병용 투여를 피해야 한다.
단백질분해효소 억제제: 포삼프레나비르/리토나비르 티프라나비르/리토나비르	↓돌루테그라비르	DTG의 복용량은 1일 2회 50 mg이다. 이 약의 복용과 12시간의 간격으로 추가적인 DTG 50 mg이 투여되어야 한다.
아타자나비르	↓아타자나비르	이 약과 병용투여 할 때, 아타자나비르 300 mg은 리토나비르 100 mg과 함께 투여해야 한다.
로피나비르/리토나비르 아타자나비르/리토나비르 다루나비르/리토나비르	↑테노포비르	로피나비르/리토나비르, 리토나비르와 아타자나비르 병용, 또는 리토나비르와 다루나비르 병용을 TDF와 병용투여하는 환자들은 TDF 관련 이상반응을 모니터링한다. TDF 관련 이상반응을 보이는 환자는 이 약을 중단한다.
기타 약물		
항부정맥제:	↑도페틸라이드	이 약과 병용투여해서는 안 된다.

도페틸라이드		
카르바마제핀	↓돌루테그라비르	DTG의 복용량은 1일 2회 50 mg이다. 이 약의 복용과 12시간의 간격으로 추가적인 DTG 50 mg을 투여해야 한다.
옥스카르바제핀 페니토인 페노바르비탈 St. John's wort (하이페리쿰 퍼포라툼)	↓돌루테그라비르	권장 투여량에 대해 충분히 연구되지 않았기 때문에 이 약과의 병용 투여를 피해야 한다.
다가양이온(예, Mg 또는 Al)을 함유하는 약: 양이온을 함유하는 제산제 또는 완하제 수크랄페이트 완충제	↓돌루테그라비르	다가양이온을 함유한 약의 복용 2시간 전 또는 6 시간 이후에 이 약을 투여한다.
경구용 칼슘 및 철분 보충제 (칼슘 또는 철을 함유한 종합비타민제를 포함)	↓돌루테그라비르	칼슘 보충제 또는 철분 보충제 복용 2시간 전 또는 6 시간 이후에 이 약을 투여한다. 음식과 함께 복용할 경우, 칼슘 및 철분 보충제와 동시에 복용 할 수 있다.
메트포르민	↑메트포르민	병용 투여 시, 메트포르민 또는 이 약의 투여를 시작할 때 메트포르민의 일용량을 1,000 mg으로 제한한다. 이 약의 투여를 중지할 때, 메트포르민의 투여량 조절이 필요할 수 있다. 이 약의 병용 투여 시작 또는 종료 후, 혈당 모니터링이 권장된다.
리팜핀	↓돌루테그라비르	DTG의 복용량은 1일 2회 50 mg이다. 이 약의 복용과 12시간의 간격으로 추가적인 DTG 50 mg을 투여해야 한다.
C형 간염 치료제: 소포스부비르/벨파타스비르 소포스부비르/벨파타스비르/ 복실라프레비르	↑테노포비르	이 약을 소포스부비르/벨파타스비르 또는 소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르와 병용투여하는 환자들은 TDF 관련 이상반응을 모니터링한다.
레디파스비르/소포스부비르		이 약을 HIV-1 단백질 분해효소 억제제/리토나비르 또는 HIV-1 단백질 분해효소 억제제/코비시스타트 복합제 없이 레디파스비르/소포스부비르와 병용 투여하는 경우, TDF 관련 이상반응에 대해 환자를 모니터링한다. 이 약을 HIV-1 단백질 분해효소 억제제/리토나비르 또는 HIV-1 단백질 분해효소 억제제/코비시스타트 복합제와 함께 레디파스비르/소포스부비르와 병용 투여하는 경우, 상승된 테노포비르 농도의 안전성이 확립되지 않았으므로 대안적인 HCV 또는 항레트로바이러스 치료제를 고려한다. 만약 병용투여가 필요한 경우에는 TDF 관련 이상반응을 모니터링한다.

<sup>a</sup> ↑= 증가, ↓= 감소

#### 14.4 유기 양이온 수송체 억제 약물

이 약의 성분인 3TC는 활성화된 유기 양이온 수송체에 의해서 대부분 소변으로 배설된다. 특히 주 배설 경로가 신장의 유기 양이온 수송 시스템인 경우(예, 트리메토프림), 병용 투여되는 다른 약물과의 상호작용 가능성을 고려해야 한다. 3TC와 유사한 신장 청소율 메커니즘을 가진 다른 약물과의 상호작용에 관련된 데이터는 없다.

#### 14.5 소르비톨

3TC와 소르비톨을 단회 병용 투여한 경우, 소르비톨 농도에 의존적으로 3TC 노출량이 감소했다. 가능한 경우, 소르비톨을 함유 의약품을 3TC 함유 의약품과 함께 사용하는 것을 피한다.

#### 14.6 신장 기능에 영향을 주는 약물

테노포비르는 주로 신장에서 배설되기 때문에 능동적 세뇨관 분비에 의해 제거되는 약물과 병용투여 시 테노포비르 및/또는 병용투여 약물의 농도를 증가시킬 수 있다. 이에 대한 예로 아시클로비르, 시도포비르, 간시클로비르, 발라시클로비르, 발간시클로비르, 아미노글리코사이드(예, 젠타마이신) 및 고용량 또는 반복적인 NSAIDs 등이 있으나 이에 국한되지는 않는다. 신장 기능을 감소시키는 약물은 테노포비르의 농도를 증가시킬 수 있다.

#### 15 특정 환자에 대한 투여

##### 15.1 임신

##### 임신 중 노출 등록

임신 중 이 약에 노출된 개인의 임신 결과를 모니터링하는 임신 중 노출 등록이 있다. 의료인은 1-800-258-4263으로 전화해서 ‘항레트로바이러스 임신 등록(APR)’에 환자 등록이 권장된다.

##### 위험 요약:

##### 돌루테그라비르

출생 관찰 연구의 예비 분석 결과, 수정 시점에서 DTG를 포함하는 요법을 진행한 경우 DTG를 포함하지 않는 항레트로바이러스 요법과 비교해서 신경관 결손의 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 신경관 결손은 임신의 첫 6주 이내에 발생하므로, 그 시기에 DTG에 노출된 배아는 잠재적인 위험이 있다. DTG 투여에 의한 것으로 나타난 4건의 선천적결손증 중 2건(뇌낭류와 대후두공뇌탈출기형)은 신경관 결손으로 불리지만, 해당 결손증은 임신의 첫 6주인 수정 기간 이후 임신 제1삼분기 이전의 신경관이 닫히는 시점 이후 발생 하기도 한다. DTG 투여와 연관된 신경관 결손에 대한 보고 자료는 제한적이며, 수정 시점이 정확하게 예측되기 어려우므로 수정 시점부터 임신 제1삼분기에 이 약의 투여를 피한다. 임신 제1삼분기 이후 DTG 투약을 시작한 모체에서 태어난 신생아 중에는 신경관 결손이 보고되지 않았다.

만약 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 가능성이 있거나 임신 제1삼분기에 임신이 확인되는 경우, 가능하다면 다른 요법으로 변경한다. 임신한 청소년 및 성인에게 수정 시점부터 임신 제1삼분기에 약에 노출된 배아의 잠재적인 위험에 대해 알린다.

임신기간동안 이 약의 사용에 대한 약물과 관련된 선천적결손증 및 유산의 위험을 명확하게 평가할 수 있는 사람 대상 임상 자료는 충분하지 않다. 연관된 인구집단에서 주요 선천성 결손증의 기저 위험성은 알려져 있

지 않다. 미국의 일반 인구집단에서 임상적으로 알려진 주요 선천적결손증 및 유산에 대해 추정되는 기저 비율은 각각 2%에서 4%, 15%에서 20%였다.

동물 생식 연구에서, 토끼는 DTG의 최대 권장 인간 투여량(MRHD)보다 적은 양, 랫드는 MRHD의 약 27배의 양에 전신 노출(AUC) 시켰을 때 발달 이상의 증후는 관찰되지 않았다.

#### 라미부딘

APR의 선천적결손증에 대한 3TC의 종합적인 위험성 자료는 대조 집단(Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, MACDP) 기준 인구의 선천적결손증에 대한 기저 비율인 2.7%와 비교해서 차이가 없었다. APR은 MACDP를 일반적 인구에서의 선천적결손증에 대한 미국 기준 인구로 사용했다. MACDP는 제한된 지역에서 여성과 아기에 미치는 영향을 평가했으며, 임신 20주 미만의 신생아에 대한 결과는 포함하지 않았다. APR에는 유산의 비율이 포함되지 않았다. 미국의 일반 인구집단에 대해 임상적으로 추정된 유산 비율은 15-20%였다. 관련된 인구에서 주요 선천성 결손증 및 유산의 기저 위험성은 알려져 있지 않다.

동물 생식 연구에서, 임신한 토끼에게 기관 발생기 동안 3TC를 경구 투여한 결과, 권장 임상적 투여량과 비슷한 전신 노출(AUC)에서 배아치사성(embryo lethality)이 나타났다. 그러나, 임신한 랫드에게 기관 발생기 동안 3TC를 경구 투여한 결과, 권장 임상적 투여량의 35배인 혈장 농도( $C_{max}$ )에서 발달상의 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.

#### 테노포비르 디소프록실 푸마르산염

APR의 데이터는 임신 제1삼분기에 TDF에 노출되었을 때 주요 선천적결손증에 대한 종합적인 위험(2.1%)이 대조 집단(Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, MACDP) 기준 인구의 선천적결손증에 대한 기저 비율인 2.7%와 비교해서 증가하지 않음을 보여준다. 개별 약물에 대한 유산의 기저 비율은 APR에서는 보고되지 않았다. 미국의 일반 인구집단에 대해, 임상적으로 추정된 유산 비율은 15-20%였다.

동물 생식 연구에서, TDF가 TDF 권장 일일 복용량의 14배(TDF), 2.7배(테노포비르)로 투여/노출 되었을 때 발달상의 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.

#### 데이터

##### 사람데이터

##### 돌루테그라비르

보츠와나에서 진행중인 출생 관찰 연구 결과, 수정 시점에 DTG를 포함한 요법에 노출된 모체에서 태어난 426명의 신생아 중 4건의 신경관 결손 사례가 보고되었다(2018년 5월). 신경관 결손의 유병률은 DTG를 포함하지 않는 부문에서는 0.12% (14/11,300), HIV에 감염되지 않은 부문에서는 0.09% (61/66,057)였



다. DTG에 대해 4건의 보고된 사례는 각각 뇌낭류, 무뇌증, 척수수막탈출증, 대후두공뇌탈출기형을 포함했다. 임신 도중 DTG 투여를 시작한 여성으로부터 태어난 신생아에서는 신경관 결손이 보고되지 않았다(n=2, 812).

APR, 임상시험, 시판 후 데이터를 포함하여 현재까지 얻어진 데이터는 DTG와 관련된 신경관 결손의 위험을 다루기에는 불충분하다.

#### 라미부딘

APR의 예비보고서에 따르면, 임신기간 동안 3TC에 노출된 후 분만을 한 11,000명의 여성(이 중 4,500명은 임신 제1삼분기에 노출되었음)에서 선천적결손증에 대한 3TC의 종합적인 위험이 MACDP 미국 기준 인구에서 나타나는 선천적결손증에 대한 기저 비율인 2.7%와 비교해서 차이 없다. 정상 출산에서 결손증의 유병률은 임신 첫 삼분기 동안 3TC 포함 요법에 노출된 경우 3.1%(95% CI: 2.6% to 3.6%), 임신 제 2,3 분기 동안 3TC 포함 요법에 노출된 경우 2.8%(95% CI: 2.5% to 3.3%)였다.

3TC 약동학은 남아프리카 공화국에서 수행된 임산부 대상의 임상시험 2건에서 연구되었다. 임신 36주차 임산부 16명에게 3TC 150 mg과 지도부딘을 1일 2회, 임신 38주차 임산부 10명에게 3TC 150 mg과 지도부딘을 1일 2회, 임신 38주차 임산부 10명에게 다른 항레트로바이러스제 없이 3TC 300 mg 만을 1일 1회 투여해서 약동학을 평가했다. 이러한 시험은 유효성 정보를 제공을 목적으로 설계 및 진행되지 않았다. 일반적으로 3TC 농도는 모체, 신생아, 탯줄 혈청 샘플에서 유사했다. 환자군의 하위집단에서 양수 시료는 막의 자연스러운 파열을 통해 채취되었으며, 사람에서 3TC가 태반을 통과하는 것이 확인되었다. 출산에 대한 제한된 데이터에 기초하면 3TC의 중간값(범위) 양수 농도는 모체 혈청 농도와 비교해서 3.9(1.2에서 12.8)배 높았다(n=8).

#### 테노포비르 디소프록실 푸마르산염

APR의 예비보고서에 따르면, 임신기간 동안 TDF가 포함된 요법에 노출된 후 분만을 한 경우(3,342건은 임신 첫 삼분기에 노출, 1,475건은 임신 제 2,3 분기 내에 노출)의 선천적결손증에 대한 3TC의 종합적인 위험이 MACDP 미국 기준 인구에서 나타나는 선천적결손증에 대한 기저 비율인 2.7%와 비교해서 차이가 없다. 임신 제1삼분기에 TDF 포함 요법에 노출된 경우 정상 출산에서 주요 선천적결손증의 유병률은 2.3%(95% CI: 1.8% to 2.8%), 임신 제 2,3 분기 동안 TDF 포함 요법에 노출된 경우 유병률은 2.1%(95% CI: 1.4% to 3.0%)였다.

APR에 보고된 임신 중 TDF에 노출된 경우의 주요 선천적결손증에 대한 보고서가 미국의 기저 선천적결손증 비율과 비교되었다. APR의 방법론적 한계는 MACDP를 외부 비교집단으로 사용하는 것을 포함한다. 외부 비교집단을 사용하는 것의 한계는 방법론 및 인구의 차이와 근본적인 질환으로 인해 혼란이 생기는 것을 포함한다.

## 동물데이터

### 돌루테그라비르

DTG는 임신한 랫드와 토끼에게 각각 임신 6-17일째, 임신 6-18일째에 최대 1,000 mg/kg 경구 투여 되었다. 또한 임신 6일째부터 산후 20일째 모유 수유기의 랫드에도 동일한 양이 투여 되었다. 최대 용량까지 투여 했을 때까지 배-태아 발달(임신한 랫드와 토끼) 또는 산 전후(랫드) 발달에 대한 이상반응이 관찰되지 않았다. 기관 발생기 동안, DTG에 대한 토끼의 전신 노출(AUC)은 MRHD보다 적었으며, 랫드는 MRHD의 약 27 배였다. 랫드의 산 전후 발달 연구에서, 모체 독성 용량(MRHD의 약 27배)일 때 모유 수유 기간 동안 발달중인 자손의 체중감소가 관찰되었다.

### 라미부딘

3TC는 임신한 랫드(90, 600, 4,000 mg/kg/일)와 토끼(90, 300, 1,000 mg/kg/일 및 15, 40, 90 mg/kg/일)에게 각각 임신 7-16일째, 임신 8-20일째의 기관 발생기 동안 경구 투여 되었다. 사람의 일일 권장량에서 보다 약 35배 높은 혈장 농도( $C_{max}$ )까지 도달할 수 있는 용량을 복용한 랫드와 토끼에서 3TC로 인한 태아 기형의 근거는 관찰되지 않았다.

사람에서 관찰된 것과 유사한 전신 노출(AUC)의 토끼에서 초기 배아치사성의 근거가 나타났지만, 사람의 일일 권장량에서 보다 약 35배 높은 혈장 농도( $C_{max}$ )의 랫드에서 이러한 효과의 징후는 없었다. 임신한 랫드에 대한 연구는 3TC가 태반을 통과해 태아로 이동하는 것을 나타냈다. 랫드의 수태능/산 전후 발달연구에서, 3TC는 90, 600, 4,000 mg/kg/일(짜짓기 전부터 산후 20일까지)로 경구투여 되었다. 이 연구에서 생식력 및 번식 능력을 포함한 자손의 발달은 3TC의 모체 투여에는 영향 받지 않았다.

### 테노포비르 디소프록실 푸마르산염

TDF는 임신한 랫드(0, 50, 150, 450 mg/kg/일)와 토끼(0, 30, 100, 300 mg/kg/일)에게 각각 임신 7-17일째, 임신 6-18일째의 기관 발생기 동안 경구 투여 되었다. 체표면적 비교에 기초해 랫드에서는 사람 복용량의 14배까지, 토끼에서는 사람 복용량의 19배까지의 TDF를 사용해 수행된 배-태아 독성학 연구에서, 유효한 독성학적 효과는 관찰되지 않았다. 랫드의 산 전후 발달 연구에서 TDF는 최대 용량 600 mg/kg/일로 수유기 동안 경구 투여 되었다; 사람의 TDF 일일 권장량 보다 약 2.7배 높은 양의 테노포비르에 노출된 자손에서 이상반응은 관찰되지 않았다.

## 15.2 수유

질병관리예방센터는 출생 후 HIV-1 전파를 방지하기 위하여 HIV-1에 감염된 산모는 모유 수유하지 않을 것을 권장한다.

돌루테그라비르: DTG가 사람의 모유에서 검출되는지, 모유 생산에 영향을 주는지, 또는 모유 수유 받은 유아에게 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다. 수유기 랫드에 투여했을 때, DTG는 유즙에서 검출되었다.

#### 데이터

동물데이터: DTG는 수유중인 랫드의 수유 10 일째에 50 mg/kg 단회 경구 투여했을 때, 주요 약물 관련 성분으로 랫드의 유즙으로 분비되었으며, 투여 한지 8 시간 후 관찰된 DTG의 농도는 모체 혈장 농도의 최대 약 1.3 배였다.

라미부딘: 3TC는 사람의 모유에서 검출되었다. 3TC가 모유 수유 받은 유아나 모유 생산에 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다.

테노포비르 디소프록실 푸마르산염: 발표된 자료에 따르면, 테노포비르는 인간의 모유에서 검출되었다. 테노포비르가 모유 생산에 영향을 주거나 모유 수유 받은 유아에게 영향이 있는지는 알려져 있지 않다.

#### 데이터

모유 수유 중인 HIV에 감염되지 않은 50명의 여성들에게 산후 1주에서 24주 사이(중간값 13주)에 TDF를 포함한 요법을 수행한 연구에서, 산모에 투여한 지 7일이 지난 후 대부분 유아의 혈청에서 테노포비르가 검출되지 않았다. 산모나 유아 모두 심각한 이상반응은 없었다.

HIV 음성 유아에서 HIV-1 전파 및 바이러스 내성의 발생, 그리고 모유 수유 받은 유아에서 나타나는 성인과 비슷한 이상반응의 가능성 때문에, 이 약을 복용하는 산모는 모유 수유 하지 않을 것을 권장한다.

### 15.3 여성과 남성의 수태능

#### 임신 검사

임신 가능성이 있는 청소년 및 성인은 이 약의 투여를 시작하기 전 임신 검사를 해야 한다.

#### 피임

임신 가능성이 있는 청소년 및 성인은 수정 시점부터 임신 제1삼분기에 신경관 결손의 잠재적인 위험이 있으므로 이 약의 투여를 피한다. 임신 가능성이 있는 청소년 및 성인은 치료하는 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

### 15.4 소아에 대한 투여

이 약의 고정 용량 제형으로서의 안전성과 유효성은 HIV-1에 감염된 40kg 이상 소아 환자에서 각 성분(DTG, 3TC, TDF)을 사용한 임상 시험에 기반해서 확립되었다.

### 15.5 고령자에 대한 투여

DTG, 3TC, TDF의 임상 시험에서는 젊은 대상자와 다르게 반응하는지 판단할 수 있을 만큼 충분한 수의 65세 이상 대상자를 조사하지 못했다. 일반적으로 노인 환자에게 이 약을 투여 시 간, 신장, 또는 심장 기능저하, 동반 질환 또는 기타 약물치료의 빈도가 더 많아진다는 것을 유념해야 한다.

### 15.6 간장애 환자에 대한 투여

중등도의 간장애를 가진 환자군과 건강한 환자군에서 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 없었다. 경증 또는 중등도 간장애(Child-Pugh Score A 또는 B) 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. DTG의 약동학에 대한 중증 간장애(Child-Pugh Score C)의 영향은 연구되지 않았다. 그러므로 이 약을 중증 간장애 환자에게 투여하는 것은 권장되지 않는다.

### 15.7 신장애 환자에 대한 투여

이 약은 고정용량 복합제로 투여량을 조절할 수 없기 때문에 신장애 환자 (크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만) 및 투석이 필요한 말기 신질환 (ESRD) 환자의 경우 투여가 권장되지 않는다.

### 16 과량투여

과량투여 발생시, 독성 증상과 관련하여 환자를 모니터링해야 하고 필요한 경우 표준 보조 치료법을 실시한다.

돌루테그라비르: DTG의 과량투여에 대한 특정 치료법은 없다. DTG는 혈장 단백질과 잘 결합하기 때문에 투석으로 유의하게 제거될 가능성이 적다.

라미부딘: 3TC의 과량투여에 대한 특정 치료법은 없다. 혈액투석(4시간)을 통해 제거된 3TC는 무시할 수 있는 양이기때문에, 지속적인 혈액투석이 3TC 과량 투여에 대해 임상적 이점으로 작용할지는 알려져 있지 않다.

테노포비르 디소프록실 푸마르산염: 테노포비르는 혈액 투석을 통해 효율적으로 제거된다(약 54%의 추출 계수). TDF 300 mg 복용 후 4시간 동안 혈액투석을 통해 투여된 테노포비르 복용량의 약 10%가 제거되었다.