

사용상의주의사항

1. 경고

1) 아바카비르를 함유한 약으로 치료를 시작하기 전에, 인종에 관계없이 어떠한 HIV-감염 환자에 대해서도 HLA-B*5701 대립유전자의 보유 여부를 스크리닝해야 한다. HLA-B*5701 대립유전자를 보유한 것으로 알려진 환자에게는 아바카비르를 사용해서는 안 된다.

2) 과민반응

아바카비르와 돌루테그라비르 모두 과민반응 위험성과 관련이 있으며, 발열 및/또는 발진과 같은 몇 가지 공통된 특징과 함께 여러 장기가 관여되었음을 시사하는 다른 증상을 공유한다. 임상적으로 이 약으로 인한 과민반응이 아바카비르 또는 돌루테그라비르에 의한 것인지 판정하는 것은 불가능하다. 과민반응은 아바카비르에서 더 흔하게 관찰되었는데, 이 중 일부는 생명을 위협하였고 적절히 치료되지 못한 경우 드물게 치명적이었다. HLA-B*5701 대립유전자 검사에서 양성인 환자에서는 아바카비르 과민반응이 일어날 위험성이 높다. 그러나 이 대립유전자를 가지고 있지 않은 환자에서는 아바카비르 과민반응이 낮은 빈도로 보고되었다.

따라서, 항상 다음 사항을 준수해야 한다:

- 아바카비르 치료를 시작하기 전에, 그리고 이전에 아바카비르를 복용한 경험이 있지만 HLA-B*5701 체질을 모르는 환자들을 대상으로 아바카비르를 재투여 하기 전에 HLA-B*5701 체질 시험이 고려되어야 한다.
- 이 약은 HLA-B*5701 대립유전자를 지닌 환자들, 또는 HLA-B*5701 체질과 상관없이 다른 아바카비르 함유 약물(예: 키넥사, 지아겐)들을 투여받는 동안 아바카비르 과민반응으로 의심이 되어왔던 환자들에게 권장되지 않는다.
- 환자들에게 이 약과 함께 들어있는 제품설명서를 읽도록 주의시키고, 제품설명서에 포함되어 있는 경고 카드를 항상 소지하도록 한다.
- 이 약을 투여받는 모든 환자들에서 과민반응으로 의심되는 임상적 진단은 여전히 임상적 의사결정의 기초가 되어야 한다. 주목할 만한 점은 임상적으로 과민반응이 의심되는 환자들 중 일부는 HLA-B*5701 대립유전자를 가지지 않았다.
- HLA-B*5701 대립유전자가 없는 경우에도, 과민반응이 의심되는 경우에는 이 약의 투여를 지체 없이 중단해야 한다. 과민반응이 발현된 후 이 약의 투여 중단을 지체하면 즉각적이고 생명을 위협하는 반응이 초래될 수 있다. 간 아미노전이효소 및 빌리루빈을 포함한 임상적 상태를 모니터해야 한다.
- 과민반응이 의심되어 이 약의 투여를 중단한 후에는, 절대로 이 약이나 아바카비르 또는 돌루테그라비르를 함유한 다른 의약품으로 투여를 재개해서는 안 된다.

- 아바카비르 과민반응이 의심된 후에 아바카비르를 포함한 약으로 투여를 재개한 경우에는 수 시간 내에 신속하게 증상이 다시 나타날 수 있다. 이러한 재발은 보통 처음 증상보다 더 심각하며, 생명을 위협하는 저혈압이나 사망을 초래할 수도 있다.

- 아바카비르 및 돌루테그라비르의 투여 재개를 피하기 위해, 과민반응을 경험한 환자에게는 이 약의 남은 정제를 폐기하도록 지시해야 한다.

[과민반응에 대한 임상적 기술]

임상 연구에서는 돌루테그라비르를 포함한 인테그레이스 억제제에서 과민반응이 보고되었고, 발진과 전신 소견, 때때로 간 손상을 포함한 장기 기능 이상을 특징으로 하였다.

아바카비르 과민반응은 임상 연구와 시판 후 추적조사를 통해 특성이 잘 규명되었다. 이들 반응은 치료 기간 동안 어느 시점에라도 일어날 수 있으나, 증상은 보통 아바카비르 치료를 시작한 지 6주 이내에 나타났다(발현 시점 중앙값 11일).

아바카비르에 대한 거의 모든 과민반응에는 발열 및/또는 발진이 포함될 것이다. 아바카비르 과민반응의 일환으로 관찰된 다른 징후 및 증상은 '3. 이상반응' 항에 기술되어 있으며 호흡기 및 위장관 증상이 포함된다. 중요한 점으로, 이러한 증상은 과민반응을 호흡기질환(폐렴, 기관지염, 인두염)이나 위장염으로 오진하도록 할 수도 있다. 본 과민반응과 관련된 증상은 치료를 계속함에 따라 악화되고 생명을 위협할 수 있다. 이러한 증상은 보통 아바카비르 투여를 중단하면 해소된다.

과민반응이 배제된다면, 환자는 이 약의 재투여를 시작할 수도 있다. 드물게, 과민반응 증상 이외의 사유로 아바카비르 투여를 중단한 환자도 아바카비르 치료를 재개했을 때 수 시간 이내에 생명을 위협하는 반응을 경험한 바 있다(3. 이상반응 참조). 환자들은 이 약 또는 아바카비르를 포함한 약물(지아겐, 키백사)의 재투여는 과민반응을 일으킬 수 있다는 것을 숙지하여야 한다. 이러한 환자에게는 의료처치가 준비된 상황에서 아바카비르 투여를 재개해야 한다.

3) 젖산 산증

아바카비르 및 라미부딘을 포함한 뉴클레오시드 유사체의 단독 또는 병용 사용에 의하여 일반적으로 간비대 및 간지방증과 연관이 있는 젖산 산증이 보고되었다. 이들 사례의 대부분은 여성에게서 보고되었다. 초기 증상(증후성 고젖산 혈증)은 오심 · 구토 · 복통과 같은 소화기계 증상, 비특이적인 권태감, 식욕부진, 원인을 알 수 없는 급격한 체중 감소, 호흡기계 증상(호흡곤란 및 빠른 호흡) 또는 신경계 증상(운동 �약 포함)을 포함한다.

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

고젖산 혈증, 대사성/젖산 산증, 진행성 간비대, 급속한 아미노전이효소의 수치 상승을 보이는 경우 뉴클레오시드 유사체의 투여를 중단해야 한다. 젖산 산증 또는 현저한 간독성(트랜스아미나제의 상승 없는 지방증과 간비대 포함)으로 의심되는 임상 증상이나 실험실적 검사 이상을 나타낸 환자에 대해서는 이 약의 투약을 중지한다.

간비대, 간염 또는 간질환과 간 지방증(특정 약물 또는 알코올 포함)에 대해 알려진 다른 위험인자가 있는 환자(특히 비만 여성)들은 뉴클레오시드 유사체 투여시 반드시 주의를 기울여야 한다. 알파인터페론과 리바비린을 병용투여받고 있는 C형 간염에도 감염된 환자의 경우 특별한 위험이 발생할 수 있다. 위험이 증가된 환자들은 주의 깊게 관찰해야 한다.

4) 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 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 돌루테그라비르, 아바카비르, 라미부딘 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 도페틸라이드, 필시카이니드, 또는 팜프리딘(달팜프리딘으로도 알려짐)을 포함하여 유기양이온수송체2(OCT2)의 기질이고 좁은 치료역을 갖는 의약품과 병용투여해서는 안 된다.
- 3) 중등도 또는 중증의 간장애 환자
- 4) 말기 신장애 환자

3. 이상반응

- 1) 안전성 프로파일 요약

이 약에 대한 임상적 안전성 자료는 제한적이다. 돌루테그라비르 및 아바카비르/라미부딘과 연관되었을 가능성이 크거나 있다고 간주되는 이상반응으로서 가장 빈번하게 보고된 것은 [제IIb상~제IIIb상 임상시험에서 이 복합제를 투여받은 항레트로바이러스제 치료 경험이 없는 피험자 679명으로부터 얻은 종합자료] 구역(12%), 불면(7%), 어지러움(6%), 두통(6%)이었다.

아래 표 1에 있는 이상반응 다수는 아바카비르 과민반응이 있는 환자에서 흔하게 일어나는 것이다(구역, 구토, 설사, 발열, 기면, 발진). 따라서, 이들 증상이 있는 환자는 본 과민반응 여부에 대해 주의 깊게 평가해야 한다(1. 경고 참조). 이러한 증상을 경험하여 투여를 중단한 환자에게 아바카비르를 함유한 약물을 재투여시에는 의사의 직접적인 감독 하에 이루어져야 한다. 아바카비르 과민반응을 배제할 수 없는 경우에서 매우 드물게 다형홍반, Stevens-Johnson 증후군 또는 독성표피괴사가 보고된 바 있다. 이러한 경우에는 아바카비르를 함유한 의약품 사용을 영구 중단해야 한다.

개별 환자에서 나타난 것으로서 돌루테그라비르 및 아바카비르/라미부딘 치료와 연관 가능성이 있는 가장 중증의 이상반응은 발진을 포함한 과민반응과 중증의 간 효과였다(1. 경고 및 아래의 3) 선별된 이상반응에 대한 기술 참조).

2) 이상반응

임상 연구 및 시판 후 사용 경험으로부터 이 약의 성분을 사용한 치료와 적어도 관련 가능성이 있다고 판단된 이상반응을 발현계/발현기관 및 빈도에 따라 표 1에 제시하였다. 빈도에 대한 정의는 다음과 같다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$ 및 $< 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$).

제IIb상~제IIIb상 임상시험의 종합자료 분석 내용에서, 돌루테그라비르+아바카비르/라미부딘 병용 요법에서 관찰된 이상반응은 돌루테그라비르, 아바카비르, 라미부딘 개별 성분에 대한 이상반응 프로파일과 대체로 일치하였다.

관찰된 어떤 이상반응에 대해서도 강도 면에서 복합제와 개별 성분 간에 차이가 없었다.

표 1. 제IIb상~제IIIb상 임상시험 또는 시판 후 사용 경험의 종합자료 분석 내용에서 돌루테그라비르+아바카비르/라미부딘 병용 요법과 관련된 이상반응과, 임상 연구 및 시판 후 사용 경험에서 다른 항레트로바이러스제와 함께 사용했을 때 돌루테그라비르, 아바카비르 및 라미부딘 치료에 대한 이상반응의 도표 요약

빈도	이상반응
혈액 및 림프계 이상	
흔하지 않게	호중구감소증 ¹ , 빈혈 ¹ , 혈소판감소증 ¹
매우 드물게	진정 적혈구계 무형성증 ¹

면역계 이상	
흔하게	과민반응(1. 경고 참조)
흔하지 않게	면역재구성증후군(1. 경고 참조)
대사 및 영양 이상	
흔하게	식욕부진 ¹ (1. 경고 3) 절산 산증 참조)
흔하지 않게	고중성지방혈증, 고혈당증(4. 일반적 주의 1) 지방이상증 참조)
드물게	절산 산증 ¹
정신계 이상	
매우 흔하게	불면증
흔하게	비정상적인 꿈, 우울, 불안 ¹ , 악몽, 수면장애
흔하지 않게	자살관념 또는 자살시도(특히 우울증 또는 정신질환 병력이 있는 환자)
드물게	자살
신경계 이상	
매우 흔하게	두통
흔하게	어지러움, 졸음, 기면 ¹
매우 드물게	말초신경병증 ¹ , 이상감각 ¹
호흡, 흉부, 종격 이상	
흔하게	기침 ¹ , 코증상 ¹
위장관 이상	
매우 흔하게	구역, 설사
흔하게	구토, 고창, 복통, 상복부통증, 복부팽만, 복부 불편감, 위식도 역류질환, 소화불량
드물게	췌장염 ¹
간담도 이상	
흔하지 않게	간염
드물게	급성 간부전 ¹
피부 및 피하조직 이상	
흔하게	발진, 가려움증, 탈모 ¹
매우 드물게	다형홍반 ¹ , Stevens-Johnson 증후군 ¹ , 독성표피괴사 ¹
근골격 및 연조직 이상	
흔하게	관절통 ¹ , 근육 이상 ¹ (근육통 포함 ¹)
드물게	횡문근융해 ¹
전신 이상 및 투여부위 반응	
매우 흔하게	피로
흔하게	무력, 발열 ¹ , 권태 ¹

검사치	
흔하게	CPK 상승, ALT/AST 상승, 체중 증가 ¹
드물게	아밀라제 상승 ¹
¹ 본 이상반응은 이 약(돌루테그라비르+아바카비르/라미부딘)이나 돌루테그라비르에 대한 제3상 임상 연구에서는 확인되지 않았으나, 임상연구 또는 시판 후 사용 경험에서 돌루테그라비르, 아바카비르 또는 라미부딘을 다른 항레트로바이러스제와 사용했을 때, 또는 이 약의 시판 후 사용 경험에서 확인된 것임.	

3) 선별된 이상반응에 대한 기술

① 과민반응: 아바카비르와 돌루테그라비르 모두 과민반응 위험성과 연관이 있으며, 아바카비르에서 가장 흔하게 관찰되었다. (아래 기술된) 이들 의약품 각각에 대한 과민반응은 여러 기관과 관련되었음을 암시하는 발열 및/또는 발진과 같은 몇 가지 공통 특징을 공유하고 있다. 아바카비르에 대한 반응은 치료 기간 동안 어느 시점에라도 일어날 수 있으나, 발현시간은 아바카비르 및 돌루테그라비르 관련 반응 모두에서 보통 10~14일이었다. 임상적 배경에서 과민반응을 배제할 수 없는 경우에는 이 약의 투여를 지체 없이 중단해야 하며, 절대적으로 이 약이나 아바카비르 또는 돌루테그라비르를 함유한 다른 의약품으로 투여를 재개해서는 안 된다(이 약에 대한 과민반응 의심사례에서의 환자 관리에 대한 상세 내용은 1. 경고 참조).

돌루테그라비르 과민반응: 증상으로는 발진과 전신 소견, 때때로 중증 간반응을 포함한 장기 기능 이상이 있었다.

아바카비르 과민반응: 본 과민반응의 징후 및 증상은 아래에 있다. 이는 임상 연구 또는 시판 후 약물감시에서 확인되었다.

과민반응을 일으킨 거의 모든 환자에서 증상의 일환으로 발열 및/또는 발진(보통 거대구진성 또는 두드러기성)을 나타낼 것이나, 발진 또는 발열이 없이 발생한 반응도 있다. 다른 주요 증상으로는 위장관 증상, 호흡기 증상, 기면 및 권태감 같은 전신 증상이 있다.

피부	발진* (보통 거대구진성 또는 두드러기성)
위장관도	구역*, 구토*, 설사*, 복통*, 구강궤양
호흡기도	호흡곤란*, 기침*, 인후통, 성인 호흡곤란 증후군, 호흡부전
기타	발열*, 기면*, 권태감*, 피로*, 부종, 림프절병증, 저혈압, 결막염, 아나필락시스
신경/정신	두통*, 이상감각
혈액학	림프구감소증
간/췌장	간기능 검사치 상승*, 간염, 간부전
근골격	

	근육통*, 드물게 근육해, 관절통, 크레아틴 인산활성효소 상승
비뇨기	크레아티닌 상승, 신부전
* 과민반응을 나타낸 환자의 10% 이상에서 보고된 것	

본 과민반응과 관련된 증상은 치료를 계속함에 따라 악화되고 생명을 위협할 수 있으며 드물게 치명적이었다.

아바카비르 과민반응이 일어난 이후에 아바카비르 투여를 재개하면 수 시간 이내에 신속하게 증상이 재발한다. 이러한 재발은 보통 처음 증상보다 더 심각하며, 생명을 위협하는 저혈압이나 사망을 초래할 수도 있다. 아바카비르 투여를 중단하기 전에 주요 과민반응 증상 중 단 한 가지만을 나타낸 환자에서도 (상기 내용 참조) 유사한 반응이 일어났으며, 매우 드문 경우로 이전에 과민반응 증상을 나타낸 적 없이 치료를 재개한 환자 (즉, 아바카비르 내약성이 있다고 간주된 환자)에서도 나타난 바 있다.

(아바카비르에 대한 과민반응 의심사례에서의 환자 관리에 대한 상세 내용은 1. 경고 참조).

② 젖산 산증: 보통 간비대 및 간지방증과 연관되었으며 때로는 치명적인 젖산 산증이 뉴클레오시드 유사체 사용에 의해 보고된 바 있다(1. 경고 참조).

③ 지방이상증: HIV 환자에서 항레트로바이러스제 병용 요법(CART, combination antiretroviral therapy)은 말초 및 안면 피하지방 소실, 복부내 지방 및 내장지방의 증가, 유방 비대, 후경부 지방축적(buffalo hump), 혈청 지질 및 혈당 상승을 포함한 체지방의 재분포(지방이상증)/축적이 개별적으로 또 동시에 관찰되었다. 이러한 이상반응의 발생 빈도는 특정 항레트로바이러스제 병용 요법을 포함한 복합적인 요인에 의해 좌우된다.

④ 대사 이상: 항레트로바이러스제 병용 요법(CART, combination antiretroviral therapy)는 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 인슐린 내성, 고혈당증, 고젖산 혈증과 같은 대사이상과 연관되어왔다.

⑤ 뼈 괴사: 특히 진행성 HIV 질환 환자 또는 항레트로바이러스제 병용 요법(CART, combination antiretroviral therapy)에 장기간 노출된 환자에서 주로 보고되었으나, 빈도수는 알려지지 않았다(4. 일반적 주의 7) 뼈괴사 참조).

⑥ 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. 일반적 주의 4) 면역재구성증후군 참조).

4) 실험실 화학 검사치의 변화

돌루테그라비르를 투여한 첫 4주 이내에 혈청 크레아티닌의 상승이 관찰되었고 96주까지 안정적으로 유지되었다. SINGLE 연구에서는 치료 96주 후에 관찰된 기저치로부터의 평균 변화는 12.6μmol/L 이었다. 이러한 변

화는 사구체 여과율의 변화를 나타내지 않으므로 임상적으로 연관된 것으로 판단되지는 않는다. 주로 운동과 관련된 무증상 크레아틴 인산활성효소(CPK) 상승도 돌루테그라비르 치료 시 보고된 바 있다. 임상적 황달이 없는 총 빌리루빈 수치의 소폭 상승이 돌루테그라비르와 랄테그라비르(에파비렌즈는 아님) 군에서 관찰되었다. 이 변화들은 돌루테그라비르와 비결합 빌리루빈의 공통 소실 경로(UGT1A1)에 대한 경쟁을 반영한 것으로 보이므로, 임상적인 관련은 없는 것으로 여겨진다.

5) B형 간염 또는 C형 간염과의 동시 감염

돌루테그라비르 제III상 연구에서 간화학검사치의 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 동시감염 되지 않은 환자에서 관찰된 바와 유사하였다.

6) 소아에 대한 투여

소아 환자군에서의 이 약의 효과에 대한 임상자료는 없다. 개별 성분은 청소년(12~17세)에서 조사되었다. 청소년(12~17세)에게 돌루테그라비르 단일물질을 다른 항레트로바이러스제와 병용투여한 제한적인 유효 자료에 근거할 때, 성인 환자군에서 관찰된 것 이외의 추가적인 이상반응 유형은 없었다. ART 치료 경험이 없거나 ART 치료 경험이 있는 HIV 감염 소아환자(3개월 미만 유아에서의 아바카비르 및 라미부딘 사용에 대한 유효 자료는 제한적임) 치료에 있어 아바카비르 및 라미부딘 개별 제제는 따로, 이중 뉴클레오시드 골격 요법으로서, 그리고 항레트로바이러스제 병용 요법으로서 연구되었다. 성인 환자군에 대한 특성 이외에 추가적인 이상반응 유형은 관찰된 바 없다.

7) 국내 시판 후 조사 결과

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 656명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상 사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 59.45%(390/656명, 총 893건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표 2에 나열하였다.

표 2. 이 약 국내 시판 후 조사 결과

	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.30%(2/656명, 2 건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.68%(11/656명, 11건)
	각종 위장관 장애	오심	변비, 위염
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상	단백뇨

흔하지 않게 ($\geq 0.1\%$ 이고 < 1%)	감염 및 기생충 감염		모낭염
	피부 및 피하 조직 장애		두드러기, 피부염, 홍반
	전신 장애 및 투여 부위 병태		열감
	각종 정신 장애		공황장애, 기분 요동

※ 돌루테그라비르나트륨 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 139명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상 사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 66.19%(92/139명, 179건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표 3에 나열하였다.

표 3. 돌루테그라비르나트륨 국내 시판 후 조사 결과

	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중 대한 약물이상반응 1.44%(2/139명, 2건)	인과관계를 배제할 수 없는 예 상하지 못한 약물이상반응 2.88%(4/139명, 4건)
흔하게 ($\geq 1\%$ 이고 <10%)	각종 신경계 장애	-	졸림
흔하지 않게 ($\geq 0.1\%$ 이 고 <1%)	감염 및 기생충 감염	위장염	위장염
	각종 정신 장애	불면	-
	전신 장애 및 투여 부위 병 태	-	부종

4. 일반적 주의

1) 지방이상증: 항레트로바이러스제 병용치료(CART, combination antiretroviral therapy)를 받는 HIV 환자에서 체지방의 재분배(지방이상증)와 관련 있는 증상이 나타났는데 이들 증상의 장기적인 결과는 현재 알려져 있지 않으며, 작용 기전도 명확하게 밝혀지지 않았다. 내장지방증과 단백질분해효소 저해제(Pis: protease inhibitors) 및 지방위축증과 뉴클레오시드 역전사효소 저해제(NRTIs: nucleoside reverse transcriptase inhibitors) 간의 상관관계가 가설로 제시되어 있다. 또한 지방이상증의 높은 위험은 고령과 같은 개인적인 인자 및 항레트로바이러스의 장기 치료 및 관련 대사 장애 등과 같은 약물 관련 인자와 관계가 있다. 임상적 평가에는 지방 재분배와 관련된 신체 증상 평가가 포함되어야 한다. 혈청 지질 및 혈당 측정을 고려하여야 하며 지방 이상은 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.

단백질분해효소 저해제 및 뉴클레오시드 역전사효소 저해제 계열의 약물이 일반적으로 지방이상증으로 불리는 이들 이상 반응과 관련이 있으며, 각 치료제 계열의 개별 간에 위험성의 차이가 있음이 나타났다. 또한 지방이상증은 HIV 질병 상태, 고령, 장기간의 항레트로바이러스 치료 등이 중요한 역할을 하며, 상가 작용을 할 수도 있는 다인자 병인론으로 설명할 수 있다(3. 이상반응 참조).

2) 간질환: 이미 확실한 간질환이 있는 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 입증되지 않았다. 이 약은 중등도~중증 간장애가 있는 환자에게는 권장되지 않는다.

만성 활동성 간염을 포함하여 이미 간 기능 장애가 있는 환자들은 항레트로바이러스제를 병용 투여하는 동안 간 기능 이상 빈도가 증가하므로 표준 진료에 따라 반드시 모니터링해야 한다. 만약 그러한 환자들에게서 간 질환 악화의 소견을 보이면 반드시 치료의 중단을 고려해야 한다.

3) 만성 B형 간염 또는 C형 간염 환자: 만성 B형 또는 C형 간염 환자에 대하여 항레트로바이러스제를 병용 투여할 경우 심각한, 잠재적으로 치명적인 간 이상반응의 위험이 증가한다.

B형 또는 C형 간염 환자에게 항바이러스제를 병용투여할 경우에 투여 약물들의 관련 정보를 참조해야 한다.

이 약은 B형 간염에 대해 활성을 가지는 라미부딘을 함유하고 있다. 아바카비르와 돌루테그라비르에는 이러한 활성이 없다. 라미부딘 단일요법은 B형 간염 내성 발생 위험성이 높기 때문에 일반적으로 B형 간염에 대한 적절한 치료법으로 간주되지 않는다. 따라서, 이 약을 B형 간염에 동시 감염된 환자에게 사용하는 경우에는 보통 추가적인 항바이러스제가 필요하다. 치료 가이드라인을 참고해야 한다.

B형 간염에 동시 감염된 환자에서 이 약으로 치료를 시작할 때, 효과적인 B형 간염 치료의 시작이나 유지에 특히 주의해야 한다. 임상 연구 및 시판된 라미부딘의 사용에서, 일부 만성 B형 간염 환자는 라미부딘 투여 중단 시, 간염 재발의 임상적 또는 실험실적 증거를 경험할 수 있고, 이는 대상부전성 간질환(decompensated liver disease) 환자에서 더 심각한 결과를 가져올 수 있는 것으로 나타났다. B형 간염에 동시 감염된 환자에서 이 약의 치료를 중단하는 경우에는, 라미부딘 투여 중단으로 간염의 급성악화가 일어날 수 있으므로 간 기능검사와 HBV 복제 표지자 모두에 대해 주기적으로 모니터링할 것이 권장된다.

아바카비르와 리바비린은 동일한 인산화경로를 공유하므로, 페그인터페론과 리바비린으로 치료받는 C형 간염 환자에서 이들 의약품 간의 세포 내 상호작용 가능성으로 인해 리바비린의 세포 내 인산화 대사체가 감소되고 이로써 가능한 결과로 C형 간염(HCV)에 대한 지속적인 바이러스학적 반응(SVR)이 감소될 가능성이 있다고 상정된 바 있다. 문헌에서는 병용투여 시 아바카비르와 리바비린 간에 상충된 임상소견이 보고된다. 일부 자료에서는 아바카비르를 함유한 ART로 치료 중인 HIV/HCV 동시 감염 환자에서 페그인터페론/리바비린 요법에 대한 반응률이 낮아질 위험성이 있을 수 있음을 제시하였다. 아바카비르 함유 의약품과 리바비린 함유 의품을 병용투여할 때는 주의를 기울여야 한다(5. 상호작용 참조).

4) 면역재구성증후군: 항레트로바이러스제 병용 요법(CART, combination antiretroviral therapy) 시작 시점에서 HIV에 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 거대세포바이러스망막염, 전신 및/또는 국소 마이코박테리아 감염 및 폐포자충 폐렴(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, 종종 PCP로 불림)이 있다. 어떠한 염증성 증상일지라도 지체 없이 평가하고, 필요시 치료를 시작하여야 한다. 면역 재구성 증후군 환자에서 자가면역장애(그레이브스병, 다발근육염, 길랭-바레증후군과 같은)의 발생 또한 보고되었다. 발병 시기는 다양하며 치료 시작 몇 달 후 발생할 수도 있고 때때로 비정형적일 수 있다.

B형 및/또는 C형 간염에 동시 감염된 일부 환자에서 돌루테그라비르 요법 시작 시 면역재구성증후군과 일치하는 간화학검사치 상승이 관찰되었다. B형 및/또는 C형 간염에 동시감염된 환자에서는 간화학검사치를 모니터링할 것이 권장된다(상기 3) B형 간염 또는 C형 간염 환자 및 3. 이상반응 참조).

5) 미토콘드리아 기능 장애: 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 유사체는 in vitro 와 in vivo 상에서 미토콘드리아 기능에 다양한 정도로 영향을 미칠 수 있다. 자궁 내 또는 출생 후에 뉴클레오시드 유사체에 노출되었던 HIV-음성인 유아에게서 미토콘드리아 기능 장애가 나타났다는 보고가 있었다. 보고된 주요 이상반응은 혈액학적 이상(빈혈, 호중구감소증) 및 대사 이상(고젖산 혈증, 고리파아제혈증)이며 이들 반응은 종종 일과성이었다. 몇몇 후기 발병 신경학적 이상(과다근육긴장증, 경련, 비정상적 행동)도 드물게 보고되었다. 이러한 신경학적 장애가 일시적인 것인지, 영구적인 것인지는 아직까지 알려지지 않았다. HIV-음성일지라도 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 HIV의 수직감염을 예방하기 위하여 임부에게 현재 권고하고 있는 항레트로바이러스 치료요법에 영향을 미치지 않는다.

6) 심근경색: 몇 건의 관찰적 역학 연구에서 심근경색의 위험성과 아바카비르 사용의 상관관계를 보고하였다. 무작위 배정 대조 임상시험들에서 심근경색의 제한된 수만 보였으며 위험성의 적은 증가를 배제할 수 없었다. 전체적으로, 관찰적 연구와 무작위 배정 대조 임상시험으로부터 얻은 자료는 일치하지 않으며, 따라서 아바카비르 투여와 심근경색 위험성 간의 인과 관계에 관한 결론에 이르지 못하였다. 위험 증가 가능성을 설명할 수 있는 확립된 생물학적 메커니즘은 아직 알려지지 않았다. 아바카비르를 포함하는 항레트로바이러스제 요법을 처방할 때 일반적 주의사항으로서 관상동맥 심질환의 잠재적인 위험을 고려하여야 하며, 조절 가능한 모든 위험 요소(예: 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연)를 최소화하기 위한 조치를 취하여야 한다.

7) 뼈괴사: 비록 병인은 다인성(코티코스테로이드 사용, 비스포스포네이트, 알콜 소비, 중증 면역억제, 더 높은 신체질량지수를 포함하여)으로 여겨지고 있으나, 뼈괴사의 사례는 진행성 HIV 질환 환자 및/또는 항레트로바이러스제 병용 요법(CART, combination antiretroviral therapy)에 장기간 노출된 환자에서 주로 보고되었다. 관절통, 관절 경직을 경험하거나 움직이기 어렵다면, 의료 상담을 받도록 권고하여야 한다.

8) 기회감염: 이 약 또는 다른 항레트로바이러스제가 HIV 감염을 치유하는 것은 아니며 여전히 기회감염이나 HIV 감염에 의한 다른 합병증이 발생할 수도 있음을 환자에게 알려야 한다. 따라서 이러한 관련 HIV 질환 치료에 경험이 있는 의사가 계속해서 환자의 임상상태를 면밀하게 관찰해야 한다.

9) 환자에게 돌루테그라비르로 치료하는 동안 어지러움이 보고된 바 있다고 알려야 한다. 환자의 운전 또는 기계조작 능력을 고려할 때는 환자의 임상적 상태와 이 약의 이상반응 프로파일을 염두에 두어야 한다.

10) 약물 상호작용

이 약의 노출에 변화를 줄 수 있는 약물 또는 돌루테그라비르, 아바카비르, 라미부딘의 노출에 변화를 줄 수 있는 약물(처방약 및 비처방약)과 병용 투여 시 신중하여야 한다.

에파비렌즈, 네비라핀, 리팜피신 및 티프라나비르/리토나비르, 카르바마제핀과 병용투여 때의 돌루테그라비르 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회이다. 환자가 이 약을 아타자나비르+리토나비르(ATV+RTV), 로피나비르+리토나비르(LPV+RTV) 또는 다루나비르+리토나비르(DRV+RTV)와 함께 에트라비린(ETR)을 병용 투여하고 있으면 돌루테그라비르의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 다가 양이온을 함유하는 제산제와 병용 투여해서는 안 된다. 이 약은 이들 약물을 투여하기 2시간 전이나 투여 6시간 후에 투여할 것이 권장된다. 이 약은 칼슘 또는 철분 보충제를 투여하기 2시간 전이나 투여 6시간 후에 투여하거나, 대체법으로서 음식과 함께 투여할 것이 권장된다. 이 약은 메트포르민의 농도를 증가시켰다. 치료받는 동안 환자를 모니터해야 하며, 혈당 조절을 유지하기 위하여 돌루테그라비르와 메트포르민 병용 요법을 시작 또는 종료 시, 메트포르민의 용량 조절이 고려되어야 한다. 라미부딘과 클라드리빈의 병용 요법은 권장되지 않는다. 이 약은 돌루테그라비르, 아바카비르, 라미부딘 또는 엠트리시타빈을 함유하는 다른 의약품과 함께 투여해서는 안 된다.

5. 상호작용

이 약은 돌루테그라비르, 아바카비르, 라미부딘을 함유하고 있으므로 이들 약물에 대해 개별적으로 확인된 상호작용은 이 약과도 관련이 있다. 대사 및 소실의 경로가 다르므로, 돌루테그라비르, 아바카비르, 라미부딘 사이에서는 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 예측되지 않는다.

1) 다른 약물이 돌루테그라비르, 아바카비르, 라미부딘의 약동학에 미치는 영향

① 돌루테그라비르는 주로 UGT1A1에 의한 대사를 통해 제거된다. 또한 돌루테그라비르는 UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-당단백질(Pgp), 유방암저항단백질(BCRP)의 기질이기도 하다. 따라서 이 약을 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 및/또는 Pgp를 억제하는 다른 약물과 병용투여하면 돌루테그라비르의 혈장 농도가 상승된다. 이들 효소나 수송체를 유도하는 약물은 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시킬 수 있어 돌루테그라비르의 효과가 감소된다(표 4).

② In vitro에서, 돌루테그라비르는 사람 유기음이온수송운반체(OATP)1B1, OATP1B3, 또는 유기양이온수송체1(OCT1)의 기질이 아니므로, 단독으로 이러한 수송체를 조절하는 약물들이 돌루테그라비르 혈장 농도에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

③ 특정 제산제에 의해 돌루테그라비르의 흡수가 감소된다(표 4).

④ 아바카비르는 UDP-글루쿠로닐전이효소(UGT) 및 알코올 탈수소효소에 의해 대사되므로, UGT의 유도제 또는 억제제와 병용투여하거나 알코올 탈수소효소를 통해 제거되는 화합물과 병용투여 시 아바카비르 노출량이 변화될 수 있다.

⑤ 라미부딘은 신장으로 제거된다. 라미부딘의 뇨 중 능동적 신장 분비는 유기양이온수송체(OCT2) 및 다중 약물 및 독소배출 수송체(MATE-1 및 MATE-2K)를 통해 매개된다. 라미부딘을 OCT 및 MATE 억제제와 병용투여하면 라미부딘 노출량이 증가될 수 있다. 돌루테그라비르는 OCT 및 MATE의 억제제이나, 교차 연구 분석에 기초할 때 라미부딘 농도는 돌루테그라비르와 병용투여한 경우와 병용투여하지 않은 경우에 유사하여, 돌루테그라비르가 in vivo에서 라미부딘의 노출량에 영향을 미치지 않음을 시사한다.

⑥ 아바카비르와 라미부딘은 CYP 효소에 의해 유의적으로 대사되지 않는다.

⑦ 아바카비르 및 라미부딘의 대사 상호작용 가능성은 낮다. 아바카비르와 라미부딘은 CYP 효소에 의해 주요하게 대사되지 않는다. 아바카비르 대사의 일차 경로는 알코올 탈수소효소 및 글루쿠로니데이션에 의해 5'-carboxylic acid 및 5'-glucuronide가 되고 이는 복용량의 약 66%로 설명된다. 이러한 대사체는 소변으로 배출된다. 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 상호작용하고, 특히 주 배설 경로가 신장인 약물과의 상호작용의 가능성을 고려해야 한다.

2) 돌루테그라비르, 아바카비르, 라미부딘이 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

① In vitro에서 돌루테그라비르는 효소인 시토크롬 P450(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A와, 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(IC₅₀>50μM)를 나타내었다. In vitro에서 돌루테그라비르는 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. In vivo에서 돌루테그라비르는 CYP3A4의 probe인 미다졸람에 영향을 미치지 않는 것으로 보였으나, 약한 억제를 일으킬 수 배제할 수 없다. 이러한 자료에 근거할 때, 돌루테그라비르는 이들 효소나 수송체의 기질이 되는 의약품의 약동학에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

② 약물 상호작용 연구에서, 돌루테그라비르는 다음 약물들의 약동학에 대하여, 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않았다: 테노포비르, 리토나비르, 메타돈, 에파비렌즈, 로피나비르, 아타자나비르, 다루나비르, 에트라비린, 포삼프레나비르, 릴피비린, 보세프레비르, 텔라프레비르, 다클라타스비르, 에티닐에스트라디올 및 노르게스티메이트를 함유하는 경구용 피임제

③ In vitro에서 돌루테그라비르는 신장 수송체인 OCT2($IC_{50} = 1.93\mu M$)와 MATE-1($IC_{50} = 6.34\mu M$) 및 MATE2-K($IC_{50} = 24.8\mu M$)을 억제하였다. In vivo에서 돌루테그라비르의 노출 시, in vivo에서 MATE2-K 기질의 수송에 영향을 미칠 가능성은 낮았다. In vivo에서는 환자에게서 크레아티닌 클리어런스가 10~14% 감소(분비율은 OCT2 및 MATE-1 수송에 의존적임)하는 것으로 관찰되었다. In vivo에서 돌루테그라비르는 배설이 OCT2 또는 MATE-1에 의존하는 약물(예: 도페틸라이드, 필시카이니드, 팜프리딘(달팜프리딘으로도 알려짐) 또는 메트포르민)의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다(표 4 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).

④ In vitro에서 돌루테그라비르는 신장재흡수 유기음이온수송체 (OAT)1($IC_{50} = 2.12\mu M$) 및 OAT3($IC_{50} = 1.97\mu M$)을 억제하였다. OAT의 기질인 테노포비르 및 파라아미노히푸레이트의 in vivo 약동학에 대한 뚜렷한 효과가 없었다는 점에 근거할 때, OAT 수송체 억제를 통한 약물 상호작용을 일으킬 가능성은 낮다. In vivo에서 OAT3 억제는 연구된 바 없다. 돌루테그라비르는 배설이 OAT3에 의존하는 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

⑤ In vitro 연구에서 아바카비르가 CYP1A1을 저해할 가능성이 있음이 관찰되었고, CYP3A4에 의해 매개되는 대사를 저해할 가능성은 적다. 라미부딘은 CYP3A4를 저해하거나 유도하지 않는다. 아바카비르와 라미부딘은 다른 CYP 효소(CYP2C9 또는 CYP2D6 등)를 억제하거나 유도하지 않는다. In vitro 자료에서는 장 수준에서 아바카비르에 의한 Pgp 및 BCRP의 억제를 배제할 수 없는 것으로 나타난다.

⑥ 선별된 항레트로바이러스제 및 비-항레트로바이러스성 약물에 대해 확립되거나 이론상 성립되는 상호작용은 아래 표 4와 같다. 돌루테그라비르, 아바카비르, 라미부딘과 병용투여 의약품 간의 상호작용이 표 4에 나타나있다(증가는 "↑"로, 감소는 "↓"로, 변화 없음은 "↔"로 표시하고, 농도 대 시간 곡선하면적은 "AUC"로, 최대 관찰 농도는 " C_{max} "로, 투여 간격 종료 시의 농도는 " C_T "로 나타내었다). 표가 완벽한 것은 아니지만 연구된 약물군을 대표한다.

표 4. 약물 상호작용

치료 영역별 약물	상호작용 기하평균변화 (%)	병용투여 관련 권장사항
항레트로바이러스 의약품		
비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제		
	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓71% C_{max} ↓52% C_T ↓88% 에트라비린 ↔	에트라비린은 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시켰으며, 이는 바이러스 반응의 소실이나 돌루테그라비르에 대한 내성 가능성을 유발할 수도 있다. 아타자나비르/리토나비르, 다루나비르/리토나

에트라비린/ 돌루테그라비르	(UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	비르 또는 로피나비르/리토나비르를 병용투여하지 않고서 이 약을 에트라비린과 병용투여해서는 안 된다.
에파비렌즈/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓57% C _{max} ↓39% C _T ↓75% 에파비렌즈 ↔ (역대 대조군) (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	에파비렌즈는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시킨다. 에파비렌즈와 병용투여 시 돌루테그라비르의 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회이다. 이 약은 고정용량 복합제이므로, 이 약 투여 약 12시간 후에 돌루테그라비르 50mg을 추가로 투여해야 한다. 이러한 경우 의사는 돌루테그라비르의 개별 제품 정보를 참조해야 한다.
네비라핀/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ (연구되지 않음. 유도에 의해 에파비렌즈에서 관찰된 바와 유사한 노출량 감소가 나타날 것으로 예측됨)	네비라핀과 병용투여 시 효소유도에 의해 돌루테그라비르의 혈장 농도가 감소될 수 있으며 연구된 바는 없다. 네비라핀이 돌루테그라비르 노출량에 미치는 효과는 아마도 에파비렌즈의 경우와 유사하거나 더 적을 것이다. 네비라핀과 병용투여 시 돌루테그라비르의 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회이다. 이 약은 고정용량 복합제이므로, 이 약 투여 약 12시간 후에 돌루테그라비르 50mg을 추가로 투여해야 한다. 이러한 경우 의사는 돌루테그라비르의 개별 제품 정보를 참조해야 한다.
릴피비린/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑12% C _{max} ↑13% C _T ↑22% 릴피비린 ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NRTIs)		
테노포비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑1% C _{max} ↓3% C _T ↓8% 테노포비르 ↔ AUC ↑12% C _{max} ↑9% C _T ↑19%	테노포비르는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 임상적 연관이 있을 만한 범위까지 변화 시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
엠트리시타빈, 디다노신, 스타부딘, 지도부딘	상호작용이 연구되지 않음.	(이 약 중의) 라미부딘과 엠트리시타빈은 모두 시티딘 유사체이고(즉, 세포 내 상호작용 위험성이 있음), 라미부딘과 엠트리시타빈을 병용투여했을 때, 라미부딘이 엠트리시타빈의 세포 내 인산화를 방해할 수 있다. 또한, 라미부딘과 엠트리시타빈의 내성 기전은 같은 바이러스 역전사 효소 유전자(M184V)의 변이를 통한 것이므로, 이 약물들의 병용투여로 인한 치료 효과는 제한적일 것이다. 이 약과 엠트라시타빈 또는 엠트라시타빈 복합제와 병용투여는 권장되지 않는다.
단백질분해효소 억제제		
	돌루테그라비르 ↑ AUC ↑91% C _{max} ↑50% C _T ↑180% 아타자나비르 ↔ (역대 대조군)	

아타자나비르 /돌루테그라 비르	(UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	아타자나비르는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 증가시켰다. 용량 조절은 필요하지 않다.
아타자나비르 +리토나비르 /돌루테그라 비르	돌루테그라비르 ↑ AUC ↑62% C _{max} ↑34% C _T ↑121% 아타자나비르 ↔ 리토나비르 ↔	아타자나비르/리토나비르는 돌루테그라비르의 혈 장 농도를 증가시켰다. 용량 조절은 필요하지 않 다.
티프라나비르 +리토나비르 /돌루테그라 비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓59% C _{max} ↓47% C _T ↓76% 티프라나비르 ↔ 리토나비르 ↔ (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	티프라나비르/리토나비르는 돌루테그라비르 농도 를 감소시킨다. 티프라나비르/리토나비르와 병용 투여 시 돌루테그라비르의 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회이다. 이 약은 고정용량 복합제이 므로, 이 약 투여 약 12시간 후에 돌루테그라비르 50mg을 추가로 투여해야 한다. 이러한 경우 의사 는 돌루테그라비르의 개별 제품 정보를 참조해야 한다.
포삼프레나비 르+리토나비 르/돌루테그 라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓35% C _{max} ↓24% C _T ↓49% 포삼프레나비르 ↔ 리토나비르 ↔ (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	포삼프레나비르/리토나비르는 돌루테그라비르의 농도를 감소시키나, 제한된 자료에 근거하여 제3 상 연구에서 유효성 감소를 일으키지 않았다. 인테그레이스 계열에 내성이 없는 경우 용량 조절 은 필요하지 않다.
넬피나비르/ 돌루테그라비 르	돌루테그라비르 ↔ (연구되지 않음)	넬피나비르와의 상호작용은 연구되지 않았다. CYP3A4 억제제이지만, 다른 억제제들의 자료를 바탕으로 증가는 없을 것이라 예상된다. 용량 조절 은 필요하지 않다.
로피나비르+ 리토나비르/ 돌루테그라비 르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↓4% C _{max} ↔0% C ₂₄ ↔6% 로피나비르 ↔ 리토나비르 ↔	로피나비르/리토나비르는 돌루테그라비르의 혈 장 농도를 임상적 연관이 있을만한 범위까지 변화 시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
다루나비르+ 리토나비르/ 돌루테그라비 르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓22% C _{max} ↓11% C ₂₄ ↓38% 다루나비르 ↔ 리토나비르 ↔ (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	다루나비르/리토나비르의 투여는 돌루테그라비르 의 혈장 농도를 임상적 연관이 있을 만한 범위까 지 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않 다.

로피나비르+ 리토나비르+ 에트라비린/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑11% C _{max} ↑7% C _T ↑28% 로피나비르 ↔ 리토나비르 ↔ 에트라비린 ↔	로피나비르/리토나비르와 에트라비린의 투여는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 임상적으로 연관이 있을 만한 범위까지 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
다루나비르+ 리토나비르+ 에트라비린/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓25% C _{max} ↓12% C _T ↓36% 다루나비르 ↔ 리토나비르 ↔ 에트라비린 ↔	다루나비르/리토나비르와 에트라비린의 투여는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 임상적 연관이 있을 만한 범위까지 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
기타 항바이러스제		
텔라프레비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↑ AUC ↑25% C _{max} ↑19% C _T ↑37% 텔라프레비르 ↔ (역대 대조군) (CYP3A 효소를 유도)	용량 조절은 필요하지 않다.
보세프레비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑7% C _{max} ↑5% C _T ↑8%	용량 조절은 필요하지 않다.
리바비린/아바카비르	상호작용이 연구되지 않음. 두 약물 모두 구아노신 유사체로, 세포 내 인산화 대사체를 감소시킬 가능성이 있음.	두 약물을 병용투여 시 주의해야 한다.
항감염제		
트리메토프림/ 설파메톡사졸 (코-트리 목사졸)/아바카비르	상호작용이 연구되지 않음.	환자에게 신장장애가 있는 경우가 아니라면 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다(용법·용량 참조).
트리메토프림/ 설파메톡사졸 (코-트리 목사졸)/라미부딘 (160mg)	라미부딘: AUC ↑43% C _{max} ↑7% 트리메토프림: AUC ↔ 설파메톡사졸: AUC ↔ (유기양이온수송체를 억제)	환자에게 신장장애가 있는 경우가 아니라면 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다(용법·용량 참조). 라미부딘은 트리메토프림 또는 설파메톡사졸의 약동학에 영향을 미치지 않는다. 폐포자충(Pneumocystis jiroveci) 폐렴과 독소플라스마병의 치료를 위하여 라미부딘을 고용량의 트리메토프림-설파메톡사졸과 병용투여하는 것은 연구되

/800mg 1일 1회 5일간 / 300mg 단회)		지 않았다. 이 약은 CrCl < 30 ml/min 인 환자에게는 권장되지 않는다.
아졸계 항진균제		
케토코나졸 플루코나졸 이트라코나졸 포사코나졸 보리코나졸/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ (연구된 바 없음)	용량 조절은 필요하지 않다. 다른 CYP3A4 억제제에 대한 자료에 근거할 때 현저한 증가가 예상되지는 않는다.
항-마이코박테리아제		
리팜피신/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓54% C _{max} ↓43% C _T ↓72% (UGT1A1 및 CYP3A 효소의 유도)	리팜피신은 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시켰다. 리팜피신과 병용투여 시 돌루테그라비르의 권장 용량은 1회 50mg, 1일 2회이다. 이 약은 고정용량 복합제이므로, 이 약 투여 약 12시간 후에 돌루테그라비르 50mg을 추가로 투여해야 한다. 이러한 경우 의사는 돌루테그라비르의 개별 제품 정보를 참조해야 한다.
리파부틴/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↓5% C _{max} ↑16% C _T ↓30% (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	용량 조절은 필요하지 않다.
항결핵제		
페노바르비탈/돌루테그라비르 페니토인/돌루테그라비르 St. John's wort/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ (연구되지 않음. UGT1A1 및 CYP3A 효소 유도에 의한 감소가 예상됨.)	이러한 대사 유도제들과의 병용투여는 효소유도로 인하여 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시킬 가능성이 있으나 연구된 바 없다. 이들 효소유도제와의 병용투여는 피해야 한다. St. John's wort와의 병용투여는 강력히 금지된다.
카르바마제핀/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓49% C _{max} ↓33% C _T ↓73%	카르바마제핀은 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시킨다. 카르바마제핀과 병용투여 시 돌루테그라비르의 권장용량은 1회 50mg(1정), 1일 2회 투여이다. 이 약은 고정용량 복합제이므로, 이 약 투여 약 12시간 후에 돌루테그라비르 50mg을 추가로 투여해야 한다. 이러한 경우 의사는 돌루테그라비르의 개별 제품 정보를 참조해야 한다.
	돌루테그라비르 ↓ (연구된 바 없음, UGT1A1 및 CYP3A 효소 유도에 의해 감소가 예상됨)	

옥스카르바제 핀/돌루테그 라비르		이러한 대사유도제들과의 병용 투여는 효소 유도 로 인하여 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시 킬 가능성이 있으나 연구된 바 없다. 이들 효소 유 도제와의 병용투여는 피해야 한다.
항히스타민제 (히스타민 H2 수용체 길항제)		
라니티딘	연구되지 않음. 임상적으로 유의한 상호작용이 일어날 가능성이 낮음.	용량 조절은 필요하지 않다.
시메티딘	연구되지 않음. 임상적으로 유의한 상호작용이 일어날 가능성이 낮음.	용량 조절은 필요하지 않다.
세포독성제		
클라드리빈/ 라미부딘	연구되지 않음. In vitro에서 라미부딘은 클라드리빈의 세포 내 인산화를 억제하여 임상 조건에 서 병용투여하는 경우 클라드리빈의 유 효성이 소실될 위험을 초래한다. 일부 임상소견도 라미부딘과 클라드리빈 간 의 상호작용 가능성이 있음을 뒷받침한 다.	이 약과 클라드리빈의 병용투여는 권장되지 않는 다.
아편유사제		
메타돈/아바 카비르 (40~90mg 1일 1회 14 일간 / 600mg 단회 용량 이후 600mg 1일 2회 14일간)	아바카비르: AUC ↔ C _{max} ↓35% 메타돈 ↔ CL/F ↑22%	아바카비르의 약동학적 변화는 임상적으로 연관 성이 있을 것으로 고려되지 않았다. 이러한 메타돈 의 약동학적 변화는 대부분의 환자에서 임상적으 로 관련이 있는 것으로 생각되지는 않았지만, 경우 에 따라 메타돈의 용량 조절이 필요할 수도 있다.
메타돈/돌루 테그라비르	메타돈 ↔ AUC ↓2% C _{max} ↔0% C _t ↓1%	돌루테그라비르는 메타돈 혈장 농도를 임상적 연 관이 있을만한 범위까지 변화시키지 않았다. 돌루 테그라비르와 병용투여시 메타돈의 용량 조절은 필요하지 않다.
C형간염치료제		
	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑33% C _{max} ↑29%	다클라타스비르는 돌루테그라비르의 혈장 농도 를 임상적 연관이 있을만한 범위까지 변화시키지 않았다. 돌루테그라비르는 다클라타스비르의 혈

다클라타스비르/돌루테그라비르	$C_T \uparrow 45\%$ 다클라타스비르 ↔	장 농도를 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
레티노이드		
레티노이드 화합물 (예: 이소트레티노인)	연구되지 않음. 알코올 탈수소효소를 통한 공통 제거 경로를 고려할 때 상호작용 가능성이 있음 (아바카비르 성분).	용량 조절을 권장할 만한 자료가 충분하지 않다.
기타		
팜프리딘(달팜프리딘으로도 알려짐)	팜프리딘 ↑	돌루테그라비르와의 병용투여는 OCT2 수송체 억제를 통한 팜프리딘의 혈장 농도의 증가로 인한 발작을 일으킬 가능성이 있다; 병용투여는 연구되지 않았다. 돌루테그라비르와 팜프리딘을 병용투여해서는 안 된다.
리오시구앗/아바카비르	리오시구앗 ↑	In vitro에서, 아바카비르는 CYP1A1을 저해한다. 이 약을 복용 중인 HIV 감염 환자에게 리오시구앗 0.5mg 단회 투여 시, 리오시구앗의 AUC는 기존에 건강한 지원자에서 보고된 것에 비해 약 3배 증가하였다. 리오시구앗의 감량이 필요할 수 있으며, 적절한 용량은 리오시구앗 제품의 허가사항을 참고한다.
알코올		
에탄올/돌루테그라비르 에탄올/라미부딘 에탄올/아바카비르 (0.7g/kg 단회투여 / 600mg 단회투여)	연구되지 않음(알코올 탈수소효소를 억제) 아바카비르: $AUC \uparrow 41\%$ 에탄올: $AUC \leftrightarrow$	아바카비르의 안정성 프로파일에 따라, 이러한 결론은 임상적으로 유의하지 않다. 용량 조절은 필요하지 않다.
소르비톨		
소르비톨액 (3.2g, 10.2g, 13.4g)/라미부딘	라미부딘 경구투여용액제 300 mg 단회 투여 라미부딘: $AUC \leftrightarrow \downarrow 14\%; 32\%; 36\%$ $C_{max} \downarrow 28\%; 52\%; 55\%$	가능하면 라미부딘과 함께 소르비톨 함유 의약품을 장기간 병용 투여하는 것을 피한다. 그렇지 못할 경우, HIV-1 바이러스 양을 더 자주 모니터링할 것을 고려한다.
항부정맥제		
	도페틸라이드 ↑ 필시카이니드 ↑	

도페틸라이드 /돌루테그라 비르 필시카이니드 /돌루테그라 비르	(연구되지 않음. OCT2 수송체 억제를 통한 증가 가능성이 있음.)	돌루테그라비르와의 병용투여는 연구되지 않았 으나, 도페틸라이드 또는 필시카이니드의 혈장 농도 를 OCT2 수송체 억제를 통하여 증가시킬 수 있 다. 고농도의 도페틸라이드 또는 필시카이니드에 의해 생명을 위협하는 독성이 유발될 가능성이 있 기 때문에 이 약은 도페틸라이드 또는 필시카이니 드와 병용투여해서는 안 된다(2. 다음 환자에는 투 여하지 말 것 참조).
제산제 및 보충제		
마그네슘/알 루미늄 함유 제산제/돌루 테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓74% C _{max} ↓72% (다가이온과의 복합결합)	다가양이온을 함유하는 제산제와의 병용투여는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시켰다. 마그네슘/알루미늄 함유 제산제는 이 약의 복용 과 충분한 시간 간격을 두고 복용해야 한다(제산 제 복용 최소한 2시간 전이나 6시간 후).
칼슘 보충제/ 돌루테그라비 르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓39% C _{max} ↓37% C ₂₄ ↓39% (다가이온과의 복합결합)	칼슘 보충제, 철분 보충제 복용과 충분한 시간 간 격을 두고 복용하는 것이 권장된다(칼슘 또는 철 분 보충제 복용 최소한 2시간 전이나 6시간 후). 대안으로, 음식과 함께 동시에 투여한다.
철분 보충제/ 돌루테그라비 르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓54% C _{max} ↓57% C ₂₄ ↓56% (다가이온과의 복합결합)	
종합비타민/ 돌루테그라비 르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓33% C _{max} ↓35% C ₂₄ ↓32% (다가이온과의 복합결합)	종합비타민 복용과 충분한 시간 간격을 두고 복용 해야 한다(종합비타민 복용 최소한 2시간 전이나 6시간 후).
코르티코스테로이드		
프레드니손/ 돌루테그라비 르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑11% C _{max} ↑6% C _t ↑17%	용량 조절은 필요하지 않다.
당뇨병 치료제		
메트포르민/ 돌루테그라비 르	메트포르민 ↑ 돌루테그라비르 50mg QD 와 병용투 여시: 메트포르민 AUC ↑79% C _{max} ↑66% 돌루테그라비르 50mg BID 와 병용투 여시: 메트포르민 AUC ↑145% C _{max} ↑111%	돌루테그라비르와의 병용투여는 메트포르민의 혈 장 농도를 증가시켰다. 혈당조절을 유지하기 위하 여, 메트포르민을 투여받는 환자에게 돌루테그라 비르 투여를 시작 또는 종료 시 메트포르민의 용 량 조절이 고려되어야 한다. 유효성과 안전성을 주 의 깊게 모니터링할 것이 권장된다. 메트포르민의 용량 조절이 필요할 수 있다.

경구피임제		
에티닐에스트라디올 (EE) 및 노르게스트로민 (NGMN)/돌루테그라비르	돌루테그라비르의 효과: EE ↔ AUC ↑3 % C _{max} ↓1 % C _T ↑2 % 돌루테그라비르의 효과: NGMN ↔ AUC ↓2 % C _{max} ↓11 C _T ↓7 %	돌루테그라비르는 에티닐에스트라디올 및 노르게스트로민 혈장 농도를 임상적 연관이 있을만한 범위까지 변화시키지 않았다. 돌루테그라비르는 황체형성호르몬(LH), 난포자극호르몬(FSH), 프로게스테론의 약력학에 영향을 미치지 않았다. 이 약과 병용투여 시 경구피임제의 용량 조절은 필요하지 않다.

3) 소아에 대한 투여

상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

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 돌루테그라비르의 잠재적 위험성을 알려야 하며 효과적인 피임법의 사용에 대해 조언하여야 한다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 임신 검사를 하는 것이 권고된다.

투여 중단에 따른 바이러스 수치 증가 및 태아에 HIV-1 전파 가능성이 있으므로 임의로 항레트로바이러스 요법을 중단해서는 안 된다.

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 제1삼분기에 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 않으며, 임신한 여성에서 제2, 3분기에 노출로부터 얻은 1,000건 이상의 결과는 유해한 출생 결과의 위험성이 증가한다는 증거가 없음을 나타낸다. 아바카비르와 라미부딘 개별 약물을 병용하여 복용한 임부에 대한 약간의 자료는 기형독성을 암시하는 바가 없다(임신 첫 삼분기에 노출된 때부터 400건 이상의 결과). 라미부딘에 대해서는 다수의 자료(첫 삼분기에 노출된 때부터 3,000건 이상의 결과)에서 기형독성을 암시하는 바가 없다. 아바카비르에 대해서는 약간의 자료에서 기형독성을 암시하는 바가 없다(임신 첫 삼분기에 노출된 때부터 600건 이상의 결과).

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

돌루테그라비르, 아바카비르 및 라미부딘의 임신 중 사용은 항레트로바이러스 임신 등록(Antiretroviral Pregnancy Registry, APR)을 통해 2019년 7월 기준으로 각각 600명, 2,500명 및 12,500명 이상의 여성에서 평가되었다. 항레트로바이러스 임신 등록으로부터 얻을 수 있는 데이터는 기존 알려진 발생률 대비 돌루테그라비르, 아바카비르 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 알려졌다.

라미부딘과 아바카비르는 동물 생식 시험에서의 소견과 관련이 있었다. 아바카비르와 라미부딘은 세포의 DNA 복제를 억제하기도 하며 아바카비르는 동물모델에서 발암성인 것으로 나타났다. 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 음성이면서 자궁 내 및/또는 출생 전/후 뉴클레오시드 유사체에 노출된 신생아 및 영아에서 경미한 일시적 혈청 젖산 수치 상승이 보고되었는데, 이는 미토콘드리아 기능 이상에 기인한 것으로 보인다. 혈청 젖산 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 HIV의 수직감염을 예방하기 위하여 임부에게 현재 권고하고 있는 항레트로바이러스 치료요법에 영향을 미치지 않는다(4. 일반적 주의 5) 미토콘드리아 기능 장애 참조).

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. 아바카비르에 대해서는 사람에서 확인된 바는 없으나 동물 자료에 기초할 때 사람의 유즙으로 분비될 것으로 예측된다.

HIV 전파를 방지하기 위하여 HIV에 감염된 여성은 어떠한 경우에도 수유하지 않을 것이 권장된다.

3) 수태능

돌루테그라비르, 아바카비르 또는 라미부딘이 남성 또는 여성의 수태능에 미치는 효과에 대한 자료는 없다. 동물연구에서는 돌루테그라비르, 아바카비르 또는 라미부딘이 수컷 또는 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다.

7. 소아에 대한 투여

12세 미만의 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 유효 자료는 없다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에서 돌루테그라비르, 아바카비르, 라미부딘을 사용한 자료는 제한적이다. 고령 환자에서 젊은 성인 환자에 비해 용량을 다르게 할 필요가 있다는 증거는 없다. 이 연령군에서는 신기능 감소나 혈액학적 파라미터의 변화와 같이 연령과 관련된 변화로 인해 특별한 주의가 필요하다.

9. 과량투여시의 처치

- 1) 현재 돌루테그라비르 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. (건강한 피험자에서 최대 250 mg의) 고용량 단회 투여의 제한된 경험에서 이상반응으로 제시된 것 이외의 특정 증상이나 징후는 나타나지 않았다.
- 2) 아바카비르 또는 라미부딘의 급성 과량투여 후, 이상반응으로 보고된 것 이외의 특별한 증상이나 징후는 확인된 바 없다.
- 3) 임상 증상에 따라 추가적인 조치를 취한다. 이 약 과량투여에 대한 특정 치료법은 없다. 과량투여 시 지지요법을 실시하고 필요한 경우 적절하게 모니터링한다. 라미부딘은 투석 가능하기 때문에, 이에 대해 연구된 바는 없으나 과량투여의 치료에 지속적 혈액투석이 사용될 수 있었다. 아바카비르가 복막투석이나 혈액투석으로 제거될 수 있는지는 알려져 있지 않다. 돌루테그라비르는 혈장단백과 잘 결합하기 때문에 투석으로 유효하게 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.
- 3) 습기로부터 보호하기 위해 원래의 포장 용기에서 보관한다. 뚜껑을 단단히 닫아 보관한다. 방습제(desiccant)를 제거하지 않는다.

11. 기타

- 1) 마우스와 랫드에 대하여 아바카비르를 경구투여한 발암성 시험에서 악성 및 비-악성종양의 발생율을 증가시키는 것으로 나타났다. 두 종 모두에서 암컷의 음핵 샘 및 수컷의 음경꺼풀샘 및 암컷 랫드의 간, 방광, 림프절 및 피하조직에서 악성 종양이 발생하였다.

이러한 종양들의 대부분은 마우스에서 330mg/kg/day 및 랫드에서 600mg/kg/day인 아바카비르 최고 용량에서 발생하였다. 이러한 용량은 사람에서 돌루테그라비르 및 라미부딘과 아바카비르를 병용 투여할 때 예

상되는 전신 노출의 7 ~ 28배이다. 예외적으로 마우스에서 음경꺼풀샘암은 110mg/kg의 용량에서 발생하였다. 사람에서 발암 가능성은 알려지지 않았으나, 이러한 자료는 사람에 대한 발암성의 위험보다 잠재적 임상 이익이 더 크다는 것을 시사한다.

2) 아바카비르를 2년 동안 투여한 마우스와 랫드의 심장에서 가벼운 심근변성이 관찰되었다. 이러한 전신노출은 사람에서 아바카비르를 돌루테그라비르 및 라미부딘과 병용 투여할 때, 600mg에서의 사람 노출의 7-28배이다. 이러한 소견의 임상적 연관성은 밝혀지지 않았다.