

# 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, 전신권태감, 피로, 근육통, 관절통, 수포, 구강 병변, 결막염, 안면부종, 호산구증가증, 혈관 부종을 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 알레르기반응이 유발될 수도 있다.

2) 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) 이 약 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(5. 상호작용 참조).

## 3. 이상반응

### 1) 안전성 프로파일 요약

안전성 프로파일은 치료 경험이 없는 환자 980명, 치료 경험이 있으나 인테그레이스 억제제에 노출되지 않은 환자 357명, 인테그레이스 억제제를 포함하여 치료에 실패한 환자(인테그레이스 계열에 내성이 있는 환자 포함) 234명을 대상으로 수행한 제2b상 및 제3상 임상시험의 통합 자료에 근거한 것이다. 각 환자에서 가

장 중증으로 관찰된 이상반응은 과민반응이었으며, 발진 및 중증의 간 효과를 포함했다. 가장 흔하게 관찰된 투여 후 이상반응은 구역(15%), 설사(16%) 및 두통(14%)이었다.

안전성 프로파일은 상기 언급한 각각의 투여 모집단에서 유사하였다.

## 2) 이상반응

적어도 돌루테그라비르와 관련성이 있을 것으로 판단된 이상반응을 발현계/발현기관 및 빈도에 따라 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. 이상반응

면역계 이상	흔하지 않게	과민반응
	흔하지 않게	면역재구성증후군
정신계 이상	흔하게	불면증
	흔하게	비정상적인 꿈
	흔하게	우울증
	흔하게	불안
	흔하지 않게	자살관념*, 자살시도* *특히 우울증 또는 정신질환 병력이 있는 환자
	드물게	자살
신경계 이상	매우 흔하게	두통
	흔하게	어지러움
위장관계 이상	매우 흔하게	구역
	매우 흔하게	설사
	흔하게	구토
	흔하게	고창
	흔하게	상복부 통증
	흔하게	복통
	흔하게	복부 불쾌감
간담도 이상	흔하지 않게	간염
피부 및 피하조직 이상	흔하게	발진
	흔하게	가려움증
전신 이상 및 투여 부위 반응	흔하게	피로
검사치	흔하게	ALT 및/또는 AST 상승
	흔하게	CPK 상승

## 3) 실험실 생화학검사치의 변화

이 약을 투여한 첫 4주 이내에 혈청 크레아티닌의 상승이 관찰되었고 24-48주 동안 안정적으로 유지되었다. 치료 48주 후에 관찰된 기저치로부터의 평균 변화는  $9.96\mu\text{mol/L}$ (범위:  $-53\sim 54.8\mu\text{mol/L}$ )이었다. 크레아티닌의 상승은 다양한 기저 요법 투여 시와 유사하였다. 이러한 변화는 사구체여과율의 변화를 나타내지 않으므로

로 임상적으로 연관된 것으로 판단되지 않는다. 임상적 황달이 없는 총 빌리루빈 수치의 상승이 돌루테그라비르와 라테그라비르(에파비렌즈는 아님)군에서 관찰되었다. 이 변화들은 돌루테그라비르와 비결합 빌리루빈의 공통 소실 경로(UGT1A1)에 대한 경쟁을 반영한 것으로 보인다.

#### 4) B형 또는 C형 간염과의 동시 감염

제3상 임상시험에서 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 동시 감염되지 않은 환자에서 관찰된 바와 유사하였다. 이 약의 치료 시작 시 B형 및/또는 C형 간염에 동시 감염된 일부 환자, 특히 B형 간염 치료제의 투여를 중단한 환자에서 면역재구성증후군과 일치하는 간화학검사치 상승이 관찰되었다.

#### 5) 면역재구성증후군

항레트로바이러스 병용요법(CART, combination antiretroviral therapy) 시작 시점에서 중증의 면역결핍이 있는 HIV 감염 환자들은 무증상 혹은 잔류성 기회감염에 대한 염증반응이 일어날 수 있고 이는 중대한 임상 상태 또는 증상의 악화를 유발할 수 있다. 이러한 반응들은 전형적으로 항레트로바이러스 병용요법(CART)을 시작한 첫 몇 주 또는 첫 몇 달 이내에 관찰되었다. 자가면역질환(예를 들어, 그레이브스병)이 발생했다고 보고된 바 있으나, 보고된 발병 시점이 매우 다양하고 치료 시작 수개월 후 발생할 수 있다.

#### 6) 소아에 대한 투여

청소년(체중 40kg 이상의 만12세~만18세 미만)에 대한 제한된 자료에 근거할 때, 성인 환자군에서 관찰된 것 이외의 추가적인 이상반응 유형은 없었다.

#### 7) 시판 후 자료 이상반응

표 2. 시판 후 이상반응

간담도 이상	드물게	급성 간부전*
근골격계 및 결합 조직 이상	흔하지 않게	관절통
	흔하지 않게	근육통
검사치	흔하게	체중 증가
* 급성 간부전은 돌루테그라비르를 포함하는 요법에서 보고되었다. 이들 사례에서 돌루테그라비르의 기여는 확실하지 않다.		

#### 8) 국내 시판 후 조사결과

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. 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
	각종 정신 장애	불면	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	부종

#### 4. 일반적 주의

1) 인테그레이스 계열에 내성이 있는 경우 G140A/C/S, E138A/K/T, L74I의 Q148+>2 이차 돌연변이가 있는 바이러스주에 대해 돌루테그라비르의 활성이 상당히 약화됨을 고려하여 이 약의 사용을 결정해야 한다. 인테그레이스 계열에 내성이 있는 이러한 경우 이 약이 어느 정도의 효과를 부가할지는 불분명하다.

##### 2) 면역재구성증후군

이 약을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에게서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기 단계에서 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 잔류성 기회감염(조류형 결핵균 감염, 거대세포바이러스망막염, 전신 및/또는 국소 마이코박테리아 감염 및 사람폐포자충(*Pneumocystis carinii*) 폐렴 또는 결핵 등)에 대한 염증으로 발전할 수 있으며, 어떠한 염증성 증상일지라도 지체 없이 평가하고, 필요시 치료를 시작하여야 한다. 또한 면역 재구성이 진행되는 동안 자가면역질환(그레이브스병, 다발근육염, 길랑바레증후군 등)이 보고되었다. 그러나, 발병 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있다. 때때로 비전형적일 수 있다.

이 약의 치료 시작 시 B형 및/또는 C형 간염에 동시 감염된 일부 환자에서 면역재구성증후군과 일치하는 간생화학검사치 상승이 관찰되었다. B형 및/또는 C형 간염에 동시 감염된 환자에서는 간생화학검사치 모니터링이 권장된다. B형 간염에 동시 감염된 환자에서 돌루테그라비르에 기반을 둔 요법을 시작할 때는 효과적인 B형 간염 치료의 시작이나 유지에 특히 주의해야 한다.

##### 3) 기회감염

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

#### 4) 뼈괴사

비록 병인은 다인성(코르티코스테로이드 투여, 비스포네이트, 알코올 소비, 중증 면역억제, 더 높은 신체질량지수 포함)으로 여겨지고 있으나, 진행성 HIV 질환 환자 및/또는 항레트로바이러스제 병용요법(CART)에 장기간 노출된 환자에서 뼈괴사의 사례가 보고되었다. 관절통, 관절 경직을 경험하거나 움직이기 어려운 경우 의료 상담을 받도록 환자에게 알려야 한다.

5) 이 약이 운전 또는 기계조작 능력에 미치는 영향은 연구된 바 없다. 그러나 이 약을 투여하는 동안 어지러움이나 보고되었음을 환자에게 알려야 한다. 환자의 운전 또는 기계조작 능력을 고려할 때는 환자의 임상적 상태와 이 약의 이상반응 프로파일을 염두에 두어야 한다.

### 5. 상호작용

병용 투여하는 다른 약물들(처방과 비처방 약물 모두)은 돌루테그라비르의 노출을 변화시킬 수도 있으며, 또는 돌루테그라비르에 의해 노출이 변화될 수도 있음을 주의해야 한다.

인테그레이스 계열에 내성이 있는 경우 돌루테그라비르의 노출을 감소시키는 모든 요인을 피해야 한다. 이는 돌루테그라비르 노출을 감소시키는 약물(예를 들어, 마그네슘/알루미늄을 함유하는 제산제, 철분 및 칼슘 보충제, 종합비타민제, 유도제, 티프라나비르/리토나비르, 리팜피신, 일부 항전간제)과의 병용투여를 포함한다 (표 4 참조).

이 약은 메트포르민의 농도를 증가시켰다. 혈당 조절을 위하여 돌루테그라비르와 메트포르민 병용 요법을 시작 또는 중단할 때, 메트포르민의 용량 조절을 고려하여야 한다.

#### 1) 다른 약물이 돌루테그라비르의 약동학에 미치는 영향

① 인테그레이스 계열에 내성이 있는 경우 돌루테그라비르의 노출을 감소시키는 모든 요인을 피해야 한다.

② 돌루테그라비르는 UGT1A1에 의한 대사를 통해 주로 제거된다. 돌루테그라비르는 UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, BCRP의 기질이기도 하다; 따라서 이들 효소 또는 수송체를 유도하는 약물은 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시켜 돌루테그라비르의 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 이들 효소 또는 수송체를 억제하는 약물과 이 약의 병용투여는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다(표 4 참조).

③ In vitro에서, 돌루테그라비르는 사람 유기음이온수송운반체(OATP)1B1, OATP1B3, 또는 OCT1의 기질이 아니므로, 단독으로 이러한 수송체를 조절하는 약물들이 돌루테그라비르 혈장농도에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

④ 일부 제산제는 돌루테그라비르의 흡수를 감소시킨다(표 4 참조).

⑤ 에파비렌즈, 네비라핀, 리팜피신, 티프라나비르와 리토나비르, 카르바마제핀과 병용투여 시, 돌루테그라비르의 혈장 농도를 각각 유의하게 감소시키므로 이 때 이 약은 1회 50mg씩, 1일 2회 투여한다. 에트라비린의 영향은 CYP3A4 억제제인 로피나비르/리토나비르, 다루나비르/리토나비르와의 병용투여로 인해서 완화되고, 아타자나비르/리토나비르에 의해서도 완화된다. 그러므로, 에트라비린이 로피나비르/리토나비르, 다루나비르/리토나비르 혹은 아타자나비르/리토나비르와 함께 투여될 때, 돌루테그라비르의 용량 조절은 필요하지 않다. 다른 유도제인, 포삼프레나비르와 리토나비르의 병용투여는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시켰으나 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 병용 요법을 인테그레이스 계열에 내성이 있는 환자들에게 투여시 임상적인 모니터링이 권장되며, 주의가 필요하다. UGT1A 억제제인 아타자나비르와 약물 상호작용 연구에서 돌루테그라비르는 임상적으로 의미 있는 혈장 농도 증가를 보이지 않았다.

그러므로 테노포비르, 로피나비르/리토나비르, 다루나비르/리토나비르, 릴피비린, 보세프레비르, 텔레프레비르, 프레드니손, 리파부틴, 다클라타스비르, 오메프라졸은 돌루테그라비르의 약동학에 영향이 없거나 최소한의 영향을 준다. 따라서, 이 약의 용량 조절은 필요 없다.

## 2) 돌루테그라비르가 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

① In vitro에서 돌루테그라비르는 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1, UGT2B7, Pgp 수송체, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 또는 MRP4에 대해 직접 억제를 나타내지 않거나 약한 억제(IC<sub>50</sub>>50μM)를 나타내었다. In vitro에서 돌루테그라비르는 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. In vivo에서 돌루테그라비르는 CYP3A4의 probe인 미다졸람에 영향을 미치지 않는 것으로 보이지만 현재로서는 약한 억제를 배제할 수 없다. 이러한 자료에 근거할 때, 돌루테그라비르는 이들 효소나 수송체의 기질인 약물의 약동학에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다(예. 역전사효소 억제제, 단백질 분해 효소 억제제, 아바카비르, 지도부딘, 마라비록, 마약성 진통제, 항우울제, 스타틴 제제, 아졸계 항진균제, 프로톤펌프 억제제, 발기부전 치료제, 아시클로버, 발라시클로비르, 시타글립틴, 아데포비어).

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

② In vitro에서 돌루테그라비르는 OCT2(Organic Cation Transporter 2)(IC<sub>50</sub> = 1.93μM) 및 MATE-1 (Multidrug And Toxin Extrusion Transporter-1)(IC<sub>50</sub> = 6.34μM) 그리고 MATE-2(IC<sub>50</sub> = 24.8 μM)을 억제하였다. In vivo에서 돌루테그라비르의 노출 시, in vivo에서 MATE2-K 기질의 수술에 영향을 미칠 가능성은 낮았다. In vivo에서는 환자에서 크레아티닌 클리어런스가 10~14% 감소(분비율은 OCT2 및 MATE-1 수술에 의존적임)하는 것으로 관찰되었다. In vivo에서 돌루테그라비르는 배설이 OCT2 또는 MATE-1에 의존하는 약물(예를 들어, 도페틸라이드, 필시카이니드, 팜프리딘(달팜프리딘으로도 알려짐), 메트포르민)의 혈장농도를 증가시킬 수 있다(표 4 참조).

③ In vitro에서 돌루테그라비르는 OAT1(Organic Anion Transporter1)(IC<sub>50</sub> = 2.12μM) 및 OAT3 (IC<sub>50</sub> = 1.97μM)를 억제하였다. OAT의 기질인 테노포비르의 in vivo 약동학에 영향을 미치지 않았음에 근거할 때, in vivo에서 OAT1을 억제할 가능성은 적다. In vivo에서 OAT3의 억제는 연구된 바 없다. 돌루테그라비르는 배설이 OAT3에 의존하는 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있다.

표 4에 돌루테그라비르와 선별된 항레트로바이러스제 및 비-항레트로바이러스제 등 병용약물에 대해 확립되거나 이론적인 약물 상호작용을 제시하였다(↑=증가; ↓=감소; ↔=변화 없음; AUC=농도-시간 곡선하 면적; C<sub>max</sub>=최고 농도 관측치; C<sub>τ</sub>=투여 간격 종료 시의 농도).

표 4: 약물 상호작용

치료 영역별 약물	상호작용 기하평균변화(%)	병용투여 관련 권장사항
HIV-1 항바이러스제		
비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제		
에트라비린	<p>돌루테그라비르↓ AUC↓71% C<sub>max</sub>↓52% C<sub>τ</sub>↓88%</p> <p>에트라비린↔ (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)</p>	에트라비린은 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시켰으며, 이는 바이러스 반응의 소실이나 돌루테그라비르에 대한 내성 가능성을 유발할 수도 있다. 아타자나비르/리토나비르, 다루나비르/리토나비르 또는 로피나비르/리토나비르를 병용투여하지 않고 이 약을 에트라비린과 병용투여해서는 안 된다.
에파비렌즈	<p>돌루테그라비르↓ AUC↓57% C<sub>max</sub>↓39% C<sub>τ</sub>↓75%</p> <p>에파비렌즈↔ (과거대조군) (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)</p>	에파비렌즈는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시킨다. 에파비렌즈와 병용투여 시 이 약의 권장용량은 1회 50mg(1정), 1일 2회 투여이다. 인테그레이스 계열에 내성이 있는 경우 에파비렌즈를 포함하지 않은 대체 병용 요법을 고려해야 한다.
네비라핀	돌루테그라비르↓	네비라핀과의 병용투여는 효소 유도 때문에 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시킬 가능성이 있으며, 연구되지는 않았다. 네비라핀의 돌루테그라비르 노출에 대한 영향은 에파비렌즈와 비슷하거나 적을 것으로 보인다.

	(연구된 바 없음, 효소 유도 에 의해 에파비렌즈 투여 시 관찰된 바와 유사한 노 출 감소가 예상됨)	네비라핀과 병용투여 시 이 약의 권장용량은 1회 50mg(1정), 1일 2회 투여이다. 인테그레이스 계열에 내성이 있는 경우 네비라핀을 포함하지 않은 대체 병용 요법을 고려해야 한다.
릴피비린	돌루테그라비르↔ AUC↑12% C <sub>max</sub> ↑13% C <sub>T</sub> ↑22%  릴피비린↔	용량 조절은 필요하지 않다.
뉴클레오시드 역전사효소 억제제		
테노포비르	돌루테그라비르↔ AUC↑1% C <sub>max</sub> ↓3% C <sub>T</sub> ↓8%  테노포비르↔ AUC↑12% C <sub>max</sub> ↑9% C <sub>T</sub> ↑19%	테노포비르는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 임상적 연관이 있을 만한 범위까지 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
단백질분해효소 억제제		
아타자나비르	돌루테그라비르↑ AUC↑91% C <sub>max</sub> ↑50% C <sub>T</sub> ↑180%  아타자나비르↔ (과거대조군) (UGT1A1 및 CYP3A 효소 를 억제)	아타자나비르는 돌루테그라비르 혈장 농도를 증가시켰 다. 용량 조절은 필요하지 않다.
아타자나비르/ 리토나비르	돌루테그라비르↑ AUC↑62% C <sub>max</sub> ↑34% C <sub>T</sub> ↑121%  아타자나비르↔ 리토나비르↔ (UGT1A1 및 CYP3A 효소 를 억제)	아타자나비르/리토나비르는 돌루테그라비르 혈장 농도 를 증가시켰다. 용량 조절은 필요하지 않다.
티프라나비르/ 리토나비르	돌루테그라비르↓ AUC↓59% C <sub>max</sub> ↓47% C <sub>T</sub> ↓76% (UGT1A1 및 CYP3A 효소 를 유도)	티프라나비르/리토나비르는 돌루테그라비르 혈장 농도 를 감소시킨다. 티프라나비르/리토나비르와 병용투여 시 이 약의 권장용량은 1회 50mg(1정), 1일 2회 투여 이다. 인테그레이스 계열에 내성이 있는 경우 본 병용 요법은 피해야 한다.
포삼프레나비르/ 리토나비르	돌루테그라비르↓ AUC↓35% C <sub>max</sub> ↓24% C <sub>T</sub> ↓49% (UGT1A1 및 CYP3A 효소 를 유도)	포삼프레나비르/리토나비르는 돌루테그라비르 혈장 농 도를 감소시킨다. 그러나 제한적인 자료에 따르면, 3상 시험에서 효과의 감소를 나타내지는 않았다. 인테그레 이스 계열에 내성이 없는 경우 용량 조절은 필요하지 않 다. 인테그레이스 계열에 내성이 있는 경우 포삼프레나비 르/리토나비르를 포함하지 않은 대체 병용 요법을 고려 해야 한다.
넬피나비르	돌루테그라비르↔ (연구된 바 없음)	넬피나비르와의 상호작용은 연구되지 않았다. CYP3A4 억제제이지만, 다른 억제제들의 자료를 바탕 으로 증가는 없을 것이라 예상된다. 용량 조절은 필요 하지 않다.



다루나비르/ 리토나비르	돌루테그라비르↓ AUC↓22% C <sub>max</sub> ↓11% C <sub>24</sub> ↓38% (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	용량 조절은 필요하지 않다.
로피나비르/ 리토나비르	돌루테그라비르↔ AUC↓4% C <sub>max</sub> ↔0% C <sub>24</sub> ↓6%	로피나비르/리토나비르는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 임상적 연관이 있을만한 범위까지 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
단백질분해효소 억제제와 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제의 병용 요법		
로피나비르/ 리토나비르+에트라비린	돌루테그라비르↔ AUC↑11% C <sub>max</sub> ↑7% C <sub>T</sub> ↑28%  로피나비르↔ 리토나비르↔	로피나비르/리토나비르와 에트라비린의 투여는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 임상적으로 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
다루나비르/ 리토나비르+에트라비린	돌루테그라비르↓ AUC↓25% C <sub>max</sub> ↓12% C <sub>T</sub> ↓36%  다루나비르↔ 리토나비르↔	다루나비르/리토나비르와 에트라비린의 투여는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 임상적 연관이 있을 만한 범위까지 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
기타 항바이러스제		
텔라프레비르	돌루테그라비르↑ AUC↑25% C <sub>max</sub> ↑19% C <sub>T</sub> ↑37%  텔라프레비르↔ (과거대조군) (CYP3A 효소를 억제)	용량 조절은 필요하지 않다.
보세프레비르	돌루테그라비르↔ AUC↑7% C <sub>max</sub> ↑5% C <sub>T</sub> ↑8%	용량 조절은 필요하지 않다.
기타 약물		
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.
항부정맥제		
도페틸라이드 필시카이니드	도페틸라이드↑ (연구된 바 없음, OCT2 수송체 억제에 의해 증가 가능성이 있음)	병용투여는 연구되지 않았으나, 도페틸라이드 또는 필시카이니드의 혈장 농도를 OCT2 수송체 억제를 통하여 증가시킬 수 있다. 고농도의 도페틸라이드 또는 필시카이니드에 의해 생명을 위협하는 독성이 유발될 가능성이 있기 때문에 이 약은 도페틸라이드 또는 필시카이니드와 병용투여해서는 안 된다.
항경련제		
카르바마제핀	돌루테그라비르↓ AUC↓49% C <sub>max</sub> ↓33%	카르바마제핀은 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시킨다. 카르바마제핀과 병용투여시 이 약의 권장용량은

	$C_T \downarrow 73\%$	1회 50mg(1정), 1일 2회 투여이다. INI 내성환자에 대하여, 가능한 경우 카르바마제핀의 대체제가 사용되어야 한다.
옥스카르바제핀 페니토인 페노바르비탈	돌루테그라비르↓ (연구된 바 없음, UGT1A1 및 CYP3A 효소 유도에 의해 감소가 예상 됨)	이러한 대사 유도제들과의 병용투여는 효소유도로 인하여 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시킬 가능성이 있으나 연구된 바 없다. 이들 효소 유도제와의 병용투여는 피해야 한다.
아졸계 항진균제		
케토코나졸 플루코나졸 이트라코나졸 포사코나졸 보리코나졸	돌루테그라비르↔ (연구된 바 없음)	용량 조절은 필요하지 않다. 다른 CYP3A4 억제제에 대한 자료에 근거할 때 현저한 증가가 예상되지는 않는다.
생약제제		
St. John's wort	돌루테그라비르↓ (연구된 바 없음, UGT1A1 및 CYP3A 효소 유도에 의해 감소가 예상 됨)	St. John's wort와의 병용투여는 강력히 금지된다.
제산제 및 보충제		
마그네슘/알루미늄 을 함유하는 제산제	돌루테그라비르↓ AUC↓74% C <sub>max</sub> ↓72% (다가 이온과의 복합 결합)	다가양이온을 함유하는 제산제와의 병용투여는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시켰다. 마그네슘/알루미늄을 함유하는 제산제는 돌루테그라비르의 복용과 충분한 시간 간격을 두고 복용해야 한다 (제산제 복용 2시간 전이나 6시간 후).
칼슘 보충제	돌루테그라비르↓ AUC↓39% C <sub>max</sub> ↓37% C <sub>24</sub> ↓39% (다가 이온과의 복합 결합)	칼슘 보충제, 철분 보충제는 돌루테그라비르의 복용과 충분한 시간 간격을 두고 복용해야 한다(칼슘 또는 철분 보충제 복용 2시간 전이나 6시간 후). 음식과 함께 복용할 경우, 이 약은 칼슘 및 철분 보충제와 동시에 투여할 수 있다.
철분 보충제	돌루테그라비르↓ AUC↓54% C <sub>max</sub> ↓57% C <sub>24</sub> ↓56% (다가 이온과의 복합 결합)	
종합비타민제	돌루테그라비르↓ AUC↓33% C <sub>max</sub> ↓35% C <sub>24</sub> ↓32% (다가 이온과의 복합 결합)	종합비타민제 복용과 충분한 시간 간격을 두고 복용해야 한다(종합비타민제 복용 최소한 2시간 전이나 6시간 후).
코르티코스테로이드		
프레드니손	돌루테그라비르↔ AUC↑11% C <sub>max</sub> ↑6% C <sub>T</sub> ↑17%	용량 조절은 필요하지 않다.
당뇨병치료제		
메트포르민	메트포르민↑  돌루테그라비르 50mg QD와 병용투여시: 메트포르민 AUC↑79% C <sub>max</sub> ↑66% 돌루테그라비르 50mg BID와 병용투여시:	이 약과의 병용투여는 메트포르민의 혈장 농도를 증가시켰다. 혈당조절을 유지하기 위하여, 메트포르민을 투여받는 환자에게 돌루테그라비르 투여를 시작 또는 종료 시 메트포르민의 용량 조절이 고려되어야 한다. 유효성 및 안전성을 주의 깊게 모니터링할 것이 권장된다.

	메트포르민 AUC↑145% C <sub>max</sub> ↑111%	
항마이코박테리아제		
리팜피신	돌루테그라비르↓ AUC↓54% C <sub>max</sub> ↓43% C <sub>T</sub> ↓72% (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	리팜피신은 돌루테그라비르의 혈장 농도를 감소시켰다. 인테그레이스 계열에 내성이 없는 경우 리팜피신과 병용투여 시 이 약의 권장용량은 1회 50mg(1정) 1일 2회 투여이다. 인테그레이스 계열에 내성이 있는 경우 본 병용투여는 피해야 한다.
리파부틴	돌루테그라비르↔ AUC↓5% C <sub>max</sub> ↑16% C <sub>T</sub> ↓30% (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	용량 조절은 필요하지 않다.
경구피임제		
에티닐에스트라디올 및 노렐게스트로민	돌루테그라비르↔  에티닐에스트라디올↔ AUC↑3% C <sub>max</sub> ↓1% C <sub>T</sub> ↑2%  노렐게스트로민↔ AUC↓2% C <sub>max</sub> ↓11% C <sub>T</sub> ↓7%	돌루테그라비르는 에티닐에스트라디올 및 노렐게스트로민 혈장 농도를 임상적 연관이 있을만한 범위까지 변화시키지 않았다. 돌루테그라비르는 황체형성호르몬, 난포자극호르몬 및 프로게스테론의 약력학에 영향을 미치지 않았다. 이 약과 병용투여 시 경구피임제의 용량 조절은 필요하지 않다.
진통제		
메타돈	돌루테그라비르↔  메타돈↔ AUC↓2% C <sub>max</sub> ↔0% C <sub>T</sub> ↓1%	돌루테그라비르는 메타돈 혈장 농도를 임상적 연관이 있을만한 범위까지 변화시키지 않았다. 두 약물 모두에 대해 용량 조절은 필요하지 않다.
C형간염치료제		
다클라타스비르	돌루테그라비르↔ AUC↑33% C <sub>max</sub> ↑29% C <sub>T</sub> ↑45%  다클라타스비르 ↔	다클라타스비르는 돌루테그라비르의 혈장 농도를 임상적 연관이 있을만한 범위까지 변화시키지 않았다. 돌루테그라비르는 다클라타스비르의 혈장 농도를 변화시키지 않았다. 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 이 약의 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.

이 약의 임신 중 사용은 항레트로바이러스 임신 등록(Antiretroviral Pregnancy Registry, APR)을 통해 2019년 7월 기준으로 600명 이상의 여성에서 평가되었다. 항레트로바이러스 임신 등록으로부터 얻을 수 있

는 데이터는 기존 알려진 발생률 대비 돌루테그라비르에서 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.

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

## 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 비율은 0.033(0.021~0.050)이었다.

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

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

## 3) 수태능

사람에서 이 약이 남성 또는 여성의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 연구에서는 돌루테그라비르가 수컷 또는 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다.

## 7. 소아

만 12세 미만 또는 체중 40kg 미만의 소아에 대해서는 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. 인테그레이스 억제제에 내성이 있는 소아 및 청소년에 대해서는 이 약의 권장용량에 대한 자료가 충분하지 않다. 권장 용법 용량은 결정되지 않았다.

## 8. 고령자

만 65세 이상의 환자에서 이 약을 사용한 자료는 제한적이다. 고령 환자에서 젊은 성인 환자에 비해 용량을 다르게 할 필요가 있다는 증거는 없다.

## 9. 과량투여시의 처치

- 1) 현재 이 약 과량투여에 대한 경험은 제한적이다.
- 2) (건강한 피험자에서 최대 250mg의) 고용량 단회 투여의 제한된 경험에서 이상반응으로 제시된 것 이외의 특정 증상이나 징후는 나타나지 않았다.
- 3) 임상 증상에 따라 추가적인 조치를 취한다. 이 약 과량투여에 대한 특정 치료법은 없다. 과량투여시 지지요법을 실시하고 필요한 경우 적절하게 모니터링한다. 이 약은 혈장단백과 잘 결합하기 때문에 투석으로 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.