안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2009 년 7 월 23 일

담당자	연구관	과 장
허윤주	김영림	정혜주

종류 : 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국엠에스디(주)	② 문서번호	20090024542(2009.03.12)
③ 제 품 명	이센트레스정(랄테그라빌칼륨)	④ 구분	수입, 전문(629)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(894.9mg) 중 랄테그라빌칼륨 434.4밀리그램		
⑥ 성 상	한 면에 '227'이 있는 분홍색의 타원형 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	3 계열의 항레트로바이러스제(단백분해효소억제제(PI), 뉴클레오시드유사체역전사효소저해제(NRTIs),비뉴클레오시드유사체역전사효소저해제(NNRTIs)) 치료경험이 있는, 각 계열에서 적어도 한 가지 이상의 의약품에 실패한 HIV 감염 성인환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와 병용요법 이 약의 유효성은 임상적으로 진행된, HIV-1 복제의 증거가 있는 치료경험(NRTIs, NNRTIs 및 PIs)이 있는 성인 환자를 대상으로 수행한 2 건의 임상시험에서의 혈장 HIV RNA 레벨에 대한 **48주간** 분석에 근거한다.		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 400 mg씩 복용한다. **리팜핀과 병용 시 이 약의 권장 용량은 식사와 관계없이 1일 2회 800 mg씩 이다**		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	제조일로부터 30개월, 밀폐용기, 실온보관(1-30℃)		
⑩ 기원 및 개발경위	-		
⑪ 약리작용기전	Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) 에 대한 HIV integrase strand transfer 저해제		
⑫ 국내외 사용현황	FDA 허가사항 제출		
⑬ 관련조항	제25조 제2항 제7호		
⑭ 검토결과	시정적합		
<참고사항> 최초허가일자 : 2008.06.23			

<붙임 1-1> 시정사항 - 이센트레스정, 한국엠에스디(주)

Ⅰ. 용법용량 및 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정해주시기 바랍니다.

□ 용법·용량

이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 400mg씩 복용한다.

~~리팜핀과 병용시 이약의 권장 용량은 식사와 관계없이 1일 2회 800mg이 아다.~~

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 면역 재구성 증후군

치료 초기에 항레트로바이러스 치료요법에 반응한 피험자에서 무활동 또는 잔여 기회 감염(조류형결핵균복합체, 거대세포바이러스, Pneumocystis jiroveci 폐렴, 결핵균(Mycobacterim tuberculosis) 또는 varicella zoster 바이러스의 재활성 등)으로 인한 염증반응이 나타날 수 있다. 이러한 경우 추가적인 평가와 치료가 필요할 수 있다.

2) 약물 상호작용

리팜핀의 강력한 uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 유도로 인해, 이 약을 리팜핀과 병용할 경우 이 약의 용량을 1일 2회 800mg으로 증량하는 것을 고려할 수 있다. UGT 1A1의 다른 강력한 유도제를 이 약과 병용투여하는 경우 랄테그라빌의 혈장농도가 감소하므로 주의하여야 한다 ('상호작용' 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약에 함유된 다른 성분에 과민증이 있는 환자

3. 이상반응

(1) 임상시험에서 보고된 이상반응

통상적으로 임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되므로 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생율과 직접적으로 비교할 수 없으며 이 비율이 실제 의료환경에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

치료 경험이 있는 환자를 대상으로 한 임상시험

치료 경험이 있는 환자에 대한 이 약의 안전성 평가는 항레트로바이러스 치료요법을 받은 적이 있는 HIV-1 감염 성인 피험자를 대상으로 한 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험인 BENCHMRK 1 및 BENCHMRK 2 (Protocols 018 및 019)로부터 보고된 안전성 자료를 함께 분석한 결과에 근거하였다. 위 임상시험에서 최적의 기본요법 (optimized background therapy; OBT)과 이 약의 권장량 (400 mg 1일 2회)을 병용 투여한 군(462명)과 OBT와 위약을 병용 투여한 군(237명)을 비교하였다. 위 임상시험에서 투약기간의 중간값은 이 약 투여군에서 48주, 위약 투여군에서 38주였다. 총 노출 추적기간은 이 약에 대해 387 환자년(patient-years), 위약에 대해 156 환자년(patient-years)이었다. 이상반응으로 인해 치료를 중단한 비율은 이 약 투여군의 경우 2%, 위약 투여군의 경우 3%이었다.

임상적 이상약물반응은 연구자에 의해 이 약 + OBT 또는 위약 + OBT와 연관성이 있다고 판단되었다. 이 약 투여 피험자의 2% 이상에서 발생하고 위약에 비해 높은 노출보정율(exposure adjusted rate)로 발생하는 중등증 및 중증의 임상적 이상약물반응을 표 1에 나타내었다.

표 1: 이 약 투여 시 치료 경험이 있는 성인 피험자의 2% 이상에서 발생하고 위약에 비해 높은 노출보정율로 발생하는 중등증 및 중증†의 이상약물반응*
(48주 분석, 노출보정발생율(Exposure Adjusted Incidence Rates))

기관계별, 이상반응	무작위 배정 임상시험 (P018, P019)	
	이 약 (400mg 1일 2회) + OBT (n = 462)‡	위약 + OBT (n = 237)‡
	100 환자년 (patient-years) 당 비율	100 환자년 (patient-years) 당 비율
신경계		
두통	3	1
위장관계		
구역	2	1
전신 및 투여부위		
무력	2	1
피로	2	1

* 최소한 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 매우 관련이 있는 것으로 판단한 이상반응을 포함

† 강도의 정의: 경증 (징후 또는 증상을 자각하나 쉽게 견딜 수 있음); 중등증 (일상활동에 방해가

될 정도로 불편함); 중증 (일을 하거나 일상활동을 할 수 없음).
‡ n = 치료군별 총 피험자수

① 흔하지 않게 발생한 이상약물반응

이 약과 OBT 병용 치료군에서 피험자의 2% 미만에서 발생한 이상약물반응은 아래와 같다. 이러한 이상약물반응들은 위약에 비해 이 약 투여군에서의 중증도 및 빈도증가, 또는 연구자의 잠재적인 연관성 평가를 근거로 포함되었다.

- 위장관계: 복통, 위염
- 간담도계: 간염
- 면역계: 과민
- 감염 (infections and infestations): 성기포진, 대상포진
- 신경계: 어지럼증
- 신장 및 비뇨기계: 신부전

② 이상반응

약물의 연관성과 관련 없이 보고된 이상반응

이 약 및 OBT 투여를 시작한 치료경험이 있는 피험자에서 암이 보고되었으며 몇몇의 피험자는 재발한 경우였다. 특정암의 유형과 비율은 심한 면역결핍환자에서 예측되는 것들이었다. (많은 환자에서 CD4+ 세포수는 50 cells/mm^3 미만이었고 대부분 이전에 에이즈 진단을 받았다.) 암의 종류는 카포시육종, 림프종, 편평세포암종, 간세포암종, 항문암 등이었다. 대부분의 피험자에서 흡연, 유두종바이러스와 활성 B형 간염바이러스 감염 등 기타 암 발생 위험인자를 갖고 있었다. 암진단과 이 약의 연관성은 알려져 있지 않다.

이 약 투여 피험자에서 2에서 4등급에 해당하는 크레아틴키나아제 (creatine kinase) 검사실적 이상반응이 관찰되었다 (표2 참조). 근육병증과 횡문근융해증도 보고되었으나 이 이상반응과 이 약과의 연관성은 알려져 있지 않다. 근육병증과 횡문근융해증의 위험성이 높은 환자 (예. 이를 일으키는 것으로 알려진 약물을 병용투여하는 환자 등)에 투여 시 주의하여야 한다.

③ 검사실적 이상

임상시험(P018, P019)에서 이 약(400 mg, 1일 2회) 또는 위약을 투여 받은 성인 피험자 중 기저치보다 상태가 악화됨을 나타내는 2등급에서 4등급에 해당하는 검사실적 이상반응을 나타낸 성인피험자의 백분율은 표 2와 같다.

표 2 : 치료 경험이 있는 피험자에서 보고된 2등급에서 4등급에 해당하는 검사실적 이상

(48주 분석)

검사실 파라미터 (Unit)	한도	무작위 배정 임상시험 (P018, P019)	
		이 약 (400 mg 1일 2회) + OBT (N = 462)	위약 + OBT (N = 237)
혈액학			
절대호중구수 (10^3/μL)			
2 등급	0.75 - 0.999	3%	5%
3 등급	0.50 - 0.749	3%	3%
4 등급	<0.50	1%	<1%
헤모글로빈 (gm/dL)			
2 등급	7.5 – 8.4	1%	3%
3 등급	6.5 – 7.4	1%	<1%
4 등급	<6.5	<1%	0%
혈소판수 (10^3/μL)			
2 등급	50 – 99.999	3%	5%
3 등급	25 – 49.999	1%	<1%
4 등급	<25	1%	<1%
혈액화학			
공복 (비-무작위) 혈청포도당 시험 (mg/dL)			
2 등급	126 – 250	8%	5%
3 등급	251 – 500	2%	1%
4 등급	>500	0%	0%
총 혈청 빌리루빈			
2 등급	1.6 - 2.5 x ULN	5%	3%
3 등급	2.6 - 5.0 x ULN	2%	2%
4 등급	>5.0 x ULN	1%	0%
혈청 아스파르트 아미노전이효소			
2 등급	2.6 - 5.0 x ULN	8%	6%
3 등급	5.1 - 10.0 x ULN	3%	3%
4 등급	>10.0 x ULN	<1%	1%
혈청 알라닌 아미노전이효소			
2 등급	2.6 - 5.0 x ULN	7%	8%
3 등급	5.1 - 10.0 x ULN	3%	2%
4 등급	>10.0 x ULN	1%	2%
혈청 알칼리 인산분해효소			
2 등급	2.6 - 5.0 x ULN	2%	<1%
3 등급	5.1 - 10.0 x ULN	<1%	1%
4 등급	>10.0 x ULN	1%	<1%
혈청 췌장성 아밀라아제 시험			

2 등급	1.6 – 2.0 x ULN	2%	1%
3 등급	2.1 – 5.0 x ULN	3%	3%
4 등급	>5.0 x ULN	<1%	0%
혈청 지질분해효소(lipase) 시험			
2 등급	1.6 – 3.0 x ULN	4%	3%
3 등급	3.1 – 5.0 x ULN	1%	<1%
4 등급	>5.0 x ULN	0%	0%
혈청 크레아틴키나아제 (creatine kinase)			
2 등급	6.0 – 9.9 x ULN	2%	2%
3 등급	10.0 – 19.9 x ULN	3%	3%
4 등급	≥20.0 x ULN	2%	1%
ULN (Upper limit of normal range) = 정상 범위의 상한선			

④ 동반 질환이 있는 피험자

B형 간염 및/또는 C형 간염 바이러스에 동시 감염된 피험자

임상시험 (P018, P019)에서, 간기능 검사결과 기저치가 정상 상한(ULN)의 5배를 넘지 않는 피험자에 한하여 만성 활성 B형 간염 및/또는 C형 간염바이러스 동시감염 피험자 (N = 114/699, 16%)의 등록을 허용하였다. 비록 AST와 ALT의 비정상수치는 B형 간염 및/또는 C형 간염바이러스 동시감염 소그룹의 두 개의 투여군 모두에서 높게 나타났다. 전반적으로 B형 간염 및/또는 C형 간염바이러스 동시감염 피험자의 이 약 안전성 프로파일은 B형 간염 및/또는 C형 간염바이러스가 없는 피험자와 유사하였다. 이 약을 투여한 동시감염 환자에서 AST, ALT 또는 총 빌리루빈의 등급이 기저치에 비해 악화되었음을 나타내는 검사실적 이상반응이 2등급 이상으로 나타난 비율이 각각 25%, 31%, 12%이었던 반면 이 약을 투여한 다른 환자에서는 8%, 7%, 8%로 나타났다.

(2) 시판 후 이상반응

다음은 이 약의 시판 후 추가로 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.

- 피부 및 피하조직계: 발진, 스티븐스-존슨 증후군
- 정신계 장애: (특히 정신질환의 기존 병력이 있는 환자에서) 자살관념 및 행동을 포함한 우울증

4. 일반적 주의

1) 치료경험이 없는 성인 환자 또는 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

2) 간장애 환자에 대한 투여

중등증의 간장애 피험자와 건강한 피험자간에 임상적으로 중요한 약동학적 차이는 관찰되지 않았다. 경증 및 중등증의 간장애 환자의 경우 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중증 간장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 연구된 바 없다.

3) 신장애 환자에 대한 투여

중증의 신장애 피험자와 건강한 피험자간에 임상적으로 중요한 약동학적 차이는 관찰되지 않았다. 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

5. 상호작용

1) 다른 약물의 약동학에 대한 랄테그라빌의 영향

랄테그라빌은 생체외시험에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 또는 CYP3A를 저해하지 않는다 (IC_{50}>100μM). 또한, 랄테그라빌은 생체외 시험에서 CYP3A4를 유도하지 않았다. 미다졸람과의 약물상호작용 임상시험 결과, 민감한 CYP3A4 기질인 미다졸람의 약동학에 랄테그라빌이 영향을 주지 않았다. 따라서 랄테그라빌은 생체내에서 CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 약동학을 변경시킬 가능성이 적은 것으로 확인되었다.

이와 유사하게 랄테그라빌은 시험된 UDP-글루쿠론산전이효소 (UDP-glucuronosyltransferases; UGT) (UGT1A1, UGT2B7)의 저해제(IC_{50}>50 μM)가 아니며 P-glycoprotein을 매개하는 transport도 저해하지 않는다. 따라서, 이 약은 위 효소의 기질 혹은 P-glycoprotein인 약물 (예. 단백분해효소억제제, NNRTIs, 메타돈, 아편유사진통제, 스타틴계 약물, 아졸계 항진균제, 프로톤펌프 저해제, 항발기기능장애제)의 약동학에 영향을 줄 것으로 기대되지 않는다.

약물상호작용에 대한 임상시험 결과, 랄테그라빌은 호르몬성 피임제, 라미부딘 –및 테노포비어 및 에트라비린의 약동학에 임상적으로 의미있는 영향을 주지 않았다.

2) 랄테그라빌의 약동학에 대한 다른 약물의 영향

랄테그라빌은 시토크롬 P450(CYP) 효소의 기질이 아니다.

생체 내외 연구결과, 랄테그라빌은 주로 UGT1A1을 매개하는 glucuronidation 경로를 거쳐 제거된다.

UGT1A1의 강력한 유도제인 리팜핀은 이 약의 혈장 농도를 감소시킨다. 따라서, 리팜핀과 병용투여하는 중에는 이 약을 증량하여야한다 ('경고' 항 참조).

페니토인과 페노바비탈 등 약물대사효소를 유도하는 기타 약물의 UGT1A1에 대한 영향은 알려져 있지 않다.

UGT1A1을 억제하는 약물과 이 약을 병용투여하였을 때 랄테그라빌의 혈장수치가 증가할 수 있다.

일부 약물상호작용을 표 3에 기술하였다.

표 3. 일부 약물상호작용

병용약물의 계열: 약물명	**랄테그라빌의 농도에의 영향**	**임상적 설명**
항-HIV 바이러스제 계열		
아타자나비어 (atazanavir)	↑	UGT1A의 강력한 저해제인 아타자나비어(atazanavir)는 이 약의 혈장 농도를 증가시킨다. 그러나 3상 임상 시험에서 이 약 및 아타자나비어/리토나비어를 병용투여하였을 때 특이한 안전성 징후가 나타나지 않았다. ~~(않았기 때문에, 용량 조절은 권장되지 않는다.)~~
아타자나비어/리토나비어 (atazanavir/ritonavir)	↑	아타자나비어/리토나비어(atazanavir/ritonavir)는 이 약의 혈장 농도를 증가시킨다. 그러나 3상 임상 시험에서 이 약 및 아타자나비어/리토나비어를 병용투여하였을 때 특이한 안전성 징후가 나타나지 않았기 때문에, 용량 조절은 권장되지 않는다.
에파비렌즈 (efavirenz)	↓	에파비렌즈(efavirenz)는 이 약의 혈장 농도를 감소시킨다. 본 약물상호작용에 대한 임상적 유의성은 직접적으로 평가되지 않았다.
에트라비린 (etravirine)	↓	에트라비린(etravirine)은 이 약의 혈장 농도를 감소시킨다. 본 약물상호작용에 대한 임상적 유의성은 직접적으로 평가되지 않았다.
티프라나비어/리토나비어 (tipranavir/ritonavir)	↓	티프라나비어/리토나비어(tipranavir/ritonavir)는 이 약의 혈장 농도를 감소시킨다. 그러나 018과 019의 3상 임상시험에서 티프라나비어/리토나비어와 이 약을 병용투여받은 군의 결과를 티프라나비어/리토나비어를 투여받지 않은

		피험자군과 비교한 결과 유사한 유효성이 관찰되었으므로, 용량 조절은 권장되지 않는다.
기타 계열 약물		
오메프라졸 (omeprazole)	↑	높은 pH에서 랄테그라빌의 용해도가 증가하기 때문에, 위의 pH를 높이는 약물(예. 오메프라졸)은 랄테그라빌치를 증가시킬 수 있다. 그러나 3상 임상 시험에서 이 약과 프로톤 펌프 저해제 및 H2 차단제의 병용투여하였을 때 특이한 안전성 징후가 나타나지 않았다.
리팜핀 (rifampin)	↓	UGT1A1의 강력한 유도제인 리팜핀은 랄테그라빌의 혈장 농도를 감소시킨다. 이 약을 리팜핀과 병용할 경우 이 약의 용량을 1일 2회 800mg 으로 증량하는 것을 고려할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부:

임신 중인 경우 태아에 대한 잠재적 위험성이 잠재적 유익성을 상회하는 경우에만 이 약을 사용하여야 한다. 임부를 대상으로 한 적절한 대조 임상시험 결과는 없으며 임신부 환자를 대상으로 약동학 시험도 없다.

토끼에서 경구 1000 mg/kg/일의 용량까지, 랫드에서는 경구 600 mg/kg/일의 용량까지 발생독성시험이 수행되었다. 랫드를 대상으로 한 생식독성시험은 출생전, 출생전후, 출생후 평가가 수행되었다. 이 시험에서 최고용량 투여시 사람권장용량 투여시 나타나는 노출량보다 약 3-4배 높은 전신 노출량을 보였다. 토끼와 랫드 모두에서 배태자 생존율 및 태자 체중에 투여관련 영향은 관찰되지 않았다. 또한, 토끼의 경우 투여와 관련한 외부, 내장 및 골격계 변화가 관찰되지 않았다. 그러나, 랫드의 경우 600 mg/kg/일 투여시 추가적인 늑골 발생율이 대조군에 비해 투여와 관련하여 증가하는 것이 관찰되었다 (사람권장용량의 노출량 3배).

이 약은 랫드와 토끼 두 종 모두에서 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 랫트에서 모체에 600 mg/kg/일을 투여 후 평균약물농도를 분석한 결과, 1시간째 및 24시간째 태자혈장 평균약물농도는 모체보다 각각 약 1.5배 및 2.5배 더 높았다. 토끼에서 모체에 1000 mg/kg/일을 투여 후 평균약물농도를 분석한 결과, 태자혈장 평균약물농도는 투여 후 1시간째 및 24시간째 모두에서 평균 모체혈장농도의 약 2%이었다.

2) 수유부:

이 약을 투여하는 동안 수유는 권장되지 않는다. HIV 감염 모성의 경우 출생 후 영아에 대한 HIV 감염의 위험을 피하기 위해 수유는 권장되지 않는다.

사람의 모유로 랄테그라빌이 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 그러나, 수유중인 랫드의 유즙에서는 랄테그라빌이 분비된다. 랫드에서 모체에 600 mg/kg/일 투여 후, 평균약물농도를 분석한 결과 유즙의 평균약물농도는 모체혈장에 비해 약 3배 더 높았다.

7. 소아에 대한 투여

16세 미만 소아환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 65세 이상의 피험자 수가 충분하지 않으므로 그보다 젊은 피험자와 다르게 반응하는지 여부는 알 수 없다. 기타 보고된 임상적 경험에서도 고령자와 젊은 피험자 사이에 반응차는 확인된 바 없다. 전반적으로 고령자에서 간기능, 신기능 및 심기능이 저하되는 경우가 빈번하고 동반질환이 있거나 병용약물을 투여하는 경우가 많으므로 용량 선택에 신중해야 한다.

9. 과량투여

이 약의 과량 투여시 처치에 대한 특정 정보는 알려진 바 없다. 건강한 지원자에서 단회투여용량으로 1600 mg까지, 반복투여용량으로 800 mg 1일 2회의 용량을 연구한 결과 독성이 나타난 근거는 없었다. HIV-1 감염 환자의 임상시험에서 때때로 1일 1800 mg까지 투여되었는데 독성이 나타난 근거는 없었다.

과량 투여시, 필요한 경우 표준지지요법 (예. 위장관에서 흡수되지 않은 물질을 제거하거나 심전도를 포함한 임상적 모니터링)을 이용하거나 지지치료법을 사용한다. 이 약이 투석되는 정도는 알려져 있지 않다.

10. 기타

1) 발암성 및 유전독성: 마우스에서의 랄테그라빌의 발암성 시험에서 잠재적 발암성은 나타나지 않았다. 최고 용량인 암컷 400 mg/kg/day, 수컷 250 mg/kg/day를 투여했을 때의 전신 노출은 인체 투여량인 400 mg 1일 2회 투여했을 때의 AUC(54 μM●hr)보다 1.8배(암컷) 또는 1.2배(수컷) 높았다. 104주간 300 mg/kg/day 및

600 mg/kg/day의 랄테그라빌을 투여한 암컷 랫드에서 치료와 연관된 코/인두의 편평세포암(squamous cell carcinoma)이 관찰되었다. 이러한 종양은 투여기간 중 국소 침착 및/또는 코/인두 점막의 약물 흡입에 따른 국소자극과 염증에서 기인하였을 수 있다. 150 mg/kg/day (수컷) 및 50 mg/kg/day (암컷)의 용량을 투여한 랫드에서는 코/인두의 종양은 관찰되지 않았으며, 전신 노출은 인체 투여량인 400 mg 1일 2회 투여했을 때의 AUC(54 μM●hr)보다 1.7배(수컷)에서 1.4배(암컷) 높았다.

랄테그라빌은 생체외 복귀돌연변이 시험 및 생체외 DNA alkaline elution 시험과 생체외, 생체내 염색체 이상시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

2) 수정능: 수컷과 암컷 랫드에서 600mg/kg/day(권장 임상 용량 노출의 3배)까지 수정능 손상은 보이지 않았다.

3) 환자를 위한 정보

(1) 이 약은 HIV 감염 또는 AIDS를 치유하는 의약품이 아니며, 이 약을 복용 중이더라도 HIV에 감염되거나 HIV로 인해 흔히 발생하는 상태(기회감염)가 될 수 있다. 또한 현재 이 약의 장기간 유효성에 대해서는 알려진 바 없으므로 이 약으로 치료하는 동안 반드시 의사의 지시를 따르는 것이 중요하다.

(2) 이 약은 성적 접촉, 주사 바늘의 공유 또는 혈액 노출 등을 통해 다른 사람에게 HIV가 전달될 가능성을 감소시키지 않는다. 정액, 질분비액 및 혈액과 같은 체액이 성적 접촉으로 인해 노출될 가능성을 줄이기 위해 라텍스 또는 폴리우레탄 콘돔이나 기타 방어 방법을 이용해야 한다. 또한 주사 바늘의 재사용이나 공유는 반드시 금한다.

(3) 복용을 잊은 경우 기억한 즉시 복용하여야 하며, 다음 복용시점까지 기억하지 못한 경우 빠뜨린 용량은 건너뛰고 다시 정규 스케쥴에 따라 복용하도록 한다. 한 번에 두 정을 복용해서는 안된다.

(4) 의사는 이 약 치료를 시작하기 전에 환자가 이 약의 제품설명서를 읽어 보도록 지시하여야 하며 처방을 받을 때마다 매번 다시 읽어 보도록 하여야 한다. 만일 흔하지 않은 증상이 나타나거나 이미 알려진 증상이 지속 또는 악화되는 경우 의사나 약사에게 알리도록 하여야 한다.