



송)이 이전에 치료를 받지 않은 성인 환자를 대상으로 한 임상 시험(CNA30024)에서와 유사한 빈도로 관찰되었다. 성인환자들(CNA30024)에 비해 지아겐을 투여 받은 소아 환자들(CNA3005)에서 경미한 혈소판 증가가 더 자주 발생하였다. 5) 이전에 치료를 받은 3개월이 있는 성인 환자들 : 이 약 300mg(1일 1회) 투여과 라미부딘 1500mg(1일 2회 투여), 에피비렌조 600mg(1일 1회 투여)를 병용 투여한 군과 지도부딘 300mg(1일 2회), 라미부딘 1500mg(1일 2회 투여), 에피비렌조 600mg(1일 1회) 투여를 병용 투여한 군을 비교한 임상 시험 CNA30024에서 치료 기간 동안 5% 이상의 빈도로 발생한 치료가 필요한 이상 반응들(연구자가 중등도 또는 중증으로 평가함)을 다음 표에 나타내었다. 6) 이전에 치료를 받지 않은 성인 환자(CNA30024)에서 48주 간의 치료 기간 동안 나타난 치료가 필요한 중등도 이상(2~4등급, 빈도 5% 이상의 이상 반응 (모든 인과관계))

이상 반응	지아겐+라미부딘 +에피비렌조(n=324)	지도부딘+라미부딘 +에피비렌조(n=325)
골수면역 장애	10%	10%
악열	9%	1%
두통/두통성	7%	11%
구역	7%	11%
피로/권태	7%	10%
설사	7%	6%
발진	6%	12%
복통/위염/위장관 손상 및 징후	6%	8%
우울증	6%	6%
어지럼증	6%	6%
근골격계 통증	6%	5%
기관지염	6%	5%
구토	2%	9%

* 이 시험은 의심되는 과민반응에 대한 이중맹검 확정 시험을 사용하였다. 이 시험의 이중 맹검기간 동안 아바카비어 군 환자 324명 중 9%, 지도부딘 군 환자 325명 중 3%에서 아바카비어에 대한 것으로 의심되는 과민반응이 연구자에 의해 보고되었다. 1) 악열 과민반응으로 의심되는 사례 10건 (3%)이 이후 맹검 해제 기간 중에 아바카비어에 의해 갖기 아닌 것으로 재분류 되었다. 이 약 300mg(1일 2회 투여)과 라미부딘 1500mg(1일 2회 투여), 지도부딘 300mg(1일 2회)를 병용 투여한 군과 인디나비어 800mg(1일 3회), 라미부딘 1500mg(1일 2회)를 병용 투여한 군과 인디나비어 800mg(1일 3회), 라미부딘 1500mg(1일 2회)를 병용 투여한 군과 비교한 임상 시험 CNA3005에서 치료 기간 동안 5% 이상의 빈도로 발생한 치료가 필요한 임상적 이상 반응들(연구자가 중등도 또는 중증으로 평가함)을 다음 표에 나타내었다. 6) 이전에 치료를 받지 않은 성인 환자(CNA3005)에서 48주 간의 치료 기간 동안 나타난 치료가 필요한 중등도 이상(2~4등급, 빈도 5% 이상의 이상 반응 (모든 인과관계))

이상 반응	지아겐+라미부딘 (지도부딘)(n=262)	인디나비어+라미부딘 (지도부딘)(n=264)
구역	19%	17%
두통	13%	9%
피로 및 권태	12%	12%
구역 및 구토	10%	10%
과민반응	8%	2%
설사	7%	5%
발열 및/또는 오한	6%	3%
우울증	6%	4%
근골격계 통증	5%	7%
피부 발진	5%	4%
귀/코/인후 감염	5%	4%
바이러스성 호흡기 감염	5%	5%
설사	5%	3%
통증(두위/복/비특이적)	1%	5%

임상시험 CNA3005에서 이 약을 투여 받은 환자 5명에 이전에 알고 있던 우울증이 악화되는 것만 관찰되었으나, 인디나비어 투여군에서는 이러한 현상이 없었 다. 시험 시작 시 우울증을 알고 있던 환자의 비율은 두 시험군 간에 유사하였다. 6) 이전에 치료 1일 1회 용법과 1일 2회 용법 비교 (CNA30021) : 지아겐 600mg 1일 1회 용법 또는 300mg 1일 2회 용법을 라미부딘 300mg 1일 1회 용법 및 에피비렌조 600mg 1일 1회 용법과 병용하여 투여한 임상 시험 CNA30021에서 치료 기간 동안 5% 이상의 빈도로 발생한 치료 응급 이상 반응 (연구자가 최소 중등도 이상으로 평가함)은 두 군 간에 비슷하였다. 과민반응의 경우 지아겐 1일 1회 용법을 투여 받은 환자들의 9%에서, 지아겐 1일 2회 용법을 투여 받은 환자들의 7%에서 나타났다. 그러나 지아겐 300mg을 1일 2회 투여 받은 환자들에 비해 지아겐 600mg을 1일 1회 투여 받은 환자들에서 중증의 악열 과민반응 및 중증 설사의 발생률이 유의하게 높았다. 지아겐 300mg을 1일 2회 투여 받은 환자의 2%, 지아겐 600mg을 1일 1회 투여 받은 환자의 5%가 중증의 악열 과민반응을 경험하였다. 지아겐 600mg을 1일 1회 투여 받은 환자의 2%가 중증 설사를 경험한 반면, 지아겐 300mg을 1일 2회 투여 받은 환자 중 중증 설사를 경험한 환자는 없었다. 7) 이전에 치료를 받은 경험이 있는 소아 환자들 : 이 약 8mg/kg(1일 2회 투여)과 라미부딘 4mg/kg(1일 2회 투여), 지도부딘 180mg/m²(1일 2회 투여)를 병용 투여한 군과 라미부딘 4mg/kg(1일 2회 투여)과 지도부딘 180mg/m²(1일 2회 투여)를 병용 투여한 군을 비교한 임상 시험 CNA3006에서 치료 기간 동안 5% 이상의 빈도로 발생한 치료가 필요한 임상적 이상 반응들(연구자가 중등도 또는 중증으로 평가함)을 다음 표에 나타내었다. 6) 이전에 치료를 받은 적이 있는 소아 환자(CNA3006)에서 16주 간의 치료 기간 동안 나타난 치료가 필요한 중등도 이상(2~4등급, 빈도 5% 이상의 이상 반응 (모든 인과관계))

이상 반응	지아겐+라미부딘 +지도부딘(n=102)	라미부딘+지도부딘 (n=103)
발열 및/또는 오한	9%	7%
구역 및 구토	9%	2%
피부 발진	7%	1%
귀/코/인후 감염	5%	1%
폐렴	4%	5%
두통	1%	5%

5. 일반적 주의

- 이 약 또는 다른 항레트로바이러스제를 투여중인 환자에서 기호감염이나 HIV 감염에 의한 다른 합병증이 나타날 수 있으므로 HIV 감염 환자를 치료한 경험이 있는 의사의 세심한 관찰이 요구된다.
- 이 약을 포함한 현재의 항레트로바이러스요법이 성형항암 혈액요법을 통하여 다른 사람으로부터 HIV 전염을 예방한다는 것은 증명되지 않았음을 환자에게 조언하여 야 하며, 적절한 주의가 계속되어야 한다.
- 항레트로바이러스제 병용치료를 받는 일부 환자에서 말초 및 얼굴 피하지방의 손실, 복부나 뒤편 지방의 증가, 유방 비대 및 후경부 지방축적(buffalo hump), 혈청 지질 및 혈당 상승을 포함한 체지방 재분포는 손실이 개별적으로 또는 동시에 발생할 수 있다. 단백질 분해효소 억제제 및 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제 계열의 약물이 일반적으로 지질이 상승으로 불리는 이들 이상 반응과 관련이 있으며, 치료군별, 개인간에 위험성의 차이가 있음이 나타났다. 또한 지방이상증은 HIV 질병 상태, 고령, 장기간의 항레트로바이러스 치료 등이 중요한 역할을 하며, 상기 작용을 할 수도 있는 다인자 병인론으로 설명할 수 있다. 이들 증상의 장기적인 결과는 현재 알려져 있지 않으며, 임상적 평가에는 지방 재분배와 관련된 신체 증상 평가가 포함되어야 한다. 혈청 지질 및 혈당 측정을 하고 고려하여 하여 지방 이상은 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.
- 면역 재구성 증후군(Immune Reconstitution syndrome) : 항 레트로바이러스 치료요법(ART)의 시작시점에서 HIV에 감염된 중증의 면역결핍 환자들은 무증상 혹은 잔류성 기원 질환 병행체에 대한 염색반응이 일어날 수 있고 이는 종대한 임상 시험 또는 증상의 위험을 유발할 수 있다. 이러한 반응들은 전형적으로 항레트로바이러스 치료요법으로 시작된 첫 몇 주 또는 첫 몇 달 이내에 관찰되었다. 이러한 예로는 가래세포바이러스렴균, 전신 및/또는 이차세포바이러스 감염 및 뉴모스티스 카리나(Pneumocystis carinii) 패혈이 있다. 어떠한 염색증 증상일 지라도 지체 없이 평가하고, 필요시 치료를 시작하여야 한다. 면역 재구성 증후군 환자에서 자가면역장애(그레이브스병, 다발관절염, 길랭-바레증후군 등)의 발생 또한 보고되었다. 발병 시기는 다양하며 치료 시작 몇 달 후 발생할 수도 있다.
- 미토콘드리아 기능 상실: 뉴클레오사이드 및 뉴클레오타이드 유도체는 in vitro 와 in vivo 상에서 다양한 정도로 미토콘드리아 손상을 일으키는 것으로 나타났다. 지궁 내 또는 출생후에 뉴클레오사이드 유도체에 노출되었던 HIV-음성인 유아에게서 미토콘드리아 기능 상실이 나타났다는 보고가 있었다. 보고된 주요 이상반응은 형태학적 이상(빈혈, 호중구감소증), 대사 이상(고젓산혈증, 고리피마지혈증)이며 이들 반응은 종종 일시적이었다. 몇몇 후기 발병 신경학적 이상(과다근육긴장, 전단, 비정상적 행동도 보고되었다. 신경학적 장애가 일시적인 것인지, 영구적인 것인지는 아직까지 알려지지 않았다. HIV-음성 신생아 지궁 내에서 뉴클레오사이드 및 뉴클레오타이드 유도체에 노출된 소아는 임상적, 실험실적 추적 검사 결과를 받아야 하며 관련 증상 또는 증후가 있을 경우 미토콘드리아 기능 이상 가능성이 여부에 대해 철저한 검사받도록 해야 한다. 이러한 사건은 HIV의 수직감염을 예방하기 위하여 일부에게 현재 권고하고 있는 항레트로바이러스 치료요법에 영향을 미치지 않는다.
- 해장염 : 해장염이 보고되었지만 이 약 치료와의 인과관계는 밝혀지지 않았다.
- 3제 요법 : 바이러스 수치가 높은 환자들(100,000 copies/mL)에서 뉴클레오사이드 3제요법(아바카비어, 라미부딘, 지도부딘)을 선택할 경우 특별한 고려할 필요가 있다. 초기단계에서 아바카비어를 테노포비어 디스포록실 푸마레이트와 라미부딘과 병용하여 1일 1회 요법으로 투여하였을 때 초기단계에서 바이러스학적 실패와 내성 발현율이 높다는 보고가 있다.

- 1일 1회 요법 : 1일 1회 요법으로의 아바카비어의 유익성은 항레트로바이러스제 치료 경험이 없는 성인에서의 에피비렌조와 라미부딘과의 병용요법 연구에 주로 근거를 두고 있다.
- 간질환 : 이미 유익성은 간질환이 있는 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 입증되지 않았다. 이 약은 종종 간질환 환자에게는 금기이다. 만성 B형 또는 C형 간염 환자에 대하여 항레트로바이러스제를 병용 투여할 경우 심각한 잠재적으로 치명적인 간 이상반응의 위험이 증가한다. B형 또는 C형 간염 환자에게 항 바이러스제를 병용 투여할 경우에 투여 약물들의 관련 정보를 참조해야 한다. 만성 활동성 간염을 포함하여 이미 간 기능 장애가 있는 환자들은 항레트로바이러스를 병용 투여 하는 동안 간 기능 이상 빈도가 증가하므로 표준 진료를 따라 반드시 모니터링해야 한다. 만약 그러한 환자들에게서 간 질환 악화의 소견을 보이면 반드시 치료의 중단을 고려해야 한다.
- 중증도의 간장애를 지닌 환자에 대한 약물동태학적 연구가 수행되었다. 그러나, 이러한 환자군에서 약물 노출 정도가 상당히 다양하기 때문에 투여 용량 감소에 대한 명확한 권고는 불가능하다. 간장애 환자에 대한 아바카비어의 임상적 안전성 데이터는 매우 제한적이다. 몇몇 환자들에서는 신사율(AUC)의 잠재적인 증가 때문 자제된 모니터링이 요구된다. 중등도 또는 중증의 간장애가 환자에서 일어난 유 문한 결과가 없다. 이러한 환자들에게서 아바카비어의 혈장 농도가 상당히 증가하는 것으로 예상된다. 따라서, 중증도의 간장애를 지닌 환자에서의 이 약의 사용은 반드시 필요하지 않는 한 권장되지 않으며 사용할 경우 면밀한 관찰이 필요하다.
- 배고사 : 비록 병인은 다인성 (코르티코스테로이드 사용, 알콜 소비, 중증 면역억제, 다뇨는 신제질량지수를 포함하여) 으로 여겨지고 있으나, 배고사의 사례는 진행성 HIV 질환 환자 및/또는 CART(combination antiretroviral therapy, 항레트로바이러스제 병용 요법)에 장기간 노출된 환자에게서 주로 보고되었다. 관절통, 관절경직 또는 움직이기 어려움을 경험했다면, 의료 상담을 받도록 권고하여야 한다.
- 심근경색 : CART (항레트로바이러스제 병용 요법) 환자들에 대한 심근경색의 발생률을 조사하기 위한 전향적 관찰적 역학 연구에서 이전 6개월 이내 아바카비어의 사용은 심근경색의 위험을 증가시키는 것과 상관 관계가 있었다. 회사에서 진행한 임상시험들의 통행분석에서 아바카비어 사용과 심근경색의 과도한 위험은 관찰되지 않았다. 위험 증가 가능성을 설명하기 위한 생물학적 메커니즘은 아직 알려지지 않았다. 전체적으로, 관상동맥 코호트 연구와 다른 임상시험으로부터 얻은 자료로는 아바카비어 투여와 심근경색의 위험을 간접 관계에 관한 결론에 이르지 못하였다.
- 아바카비어를 포함하는 항레트로바이러스제 요법을 처방할 때 일반적 주의사항으로서 관상동맥 질환환의 잠재적인 위험은 고려하여야 하며 조절가능한 모든 위험 요소 (고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연)를 최소화하기 위한 조치를 취하여야 한다.
- 12) 운전자나 기계조작 능력에 이 약이 미치는 영향은 연구된 바 없다.

6. 상호작용

- In vitro 실험 결과와 알려진 이 약의 대사 경로에 근거해 볼 때 이 약과 관련된 상호작용의 가능성은 낮다. 이 약의 대사에 있어서 CYP450이 주된 역할을 하는 것으로 이 약은 CYP3A4에 의해 대개되는 대사를 저해하지는 않는다. 또한 이 약은 in vitro상에서 임상적으로 유의한 농도에서 CYP3A4, CYP2C9 또는 CYP2D6 효소에 의해 대사되는 약물과 상호작용을 하지 않는 것으로 나타났다. 임상 시험에서 간대상 유도는 관찰되지 않았다. 그러므로 항레트로바이러스 프로 테아제 저해제와 주요 CYP450 효소에 의해 대사되는 다른 약물들의 상호작용의 가능성은 거의 없다. 임상시험 결과 이 약, 지도부딘 및 라미부딘 간에는 임상적으로 유의성 있는 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 리파아신, 페노바르비탈, 페니토인 같은 강력한 효소 유도제는 UDP-glucuronyltransferase에 대한 작용을 통해 이 약의 혈중 농도를 약간 감소시킨다.
- 에탄올 : 에탄올과 병용에 의해 이 약의 대사가 영향을 받아 AUC가 41% 정도 증가하나 임상적으로 유의성은 없다. 이 약은 에탄올의 대사에도 영향을 미치지 않는다.
- 레티노이드 제제 : 이소트레티노인과 같은 레티노이드 화합물은 알코올발효 효소 등에 의해 배설된다. 이 약과의 상호작용이 있을 수 있으나 연구된 바는 없다.
- 메타돈 : 약동학 연구에서 이 약 600mg을 1일 2회 메타돈과 병용투여할 때 이 약의 C_{max}가 35% 감소되고, t_{max}가 1시간 연장 되었지만 AUC는 변하지 않았다. 이 약의 약동학적 변화는 임상적으로 관련있는 것으로 고려되지 않았다. 이 연구에서 이 약은 메타돈의 평균 전신 청소율을 22%까지 증가시켰다. 이러한 변화는 대부분의 환자에서 임상적으로 관련있는 것으로 생각되지는 않았지만 경우에 따라 메타돈의 용량조절이 필요할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임부 이 약은 임신과 분만을 한 여성 2000명을 통해 평가되었다. 항레트로바이러스 임신 등록(Antiretroviral Pregnancy Registry)으로부터 유효한 임상데이터에서 주로 출생 결함 위험성의 증가는 나타나지 않았다. 하지만, 태아에 적합하고 잘 관리된 시험은 없으며, 임상상의 이 약 투여에 대한 임상성은 확립되어있지 않다. 동물시험 결과 이 약 및 그 대사체가 태반으로 이행되는 것으로 나타났다. 배자 및 태자에 대한 독성이 투기에서는 나타나지 않았지만 랫드에서는 태아 체중 감소, 태아 부종, 골격변화, 기형, 조기 지궁 내 시궁, 산혈 지연 등이 나타났다. 이 약은 임신부에게 권장되지 않는다. 이 약은 동물 생식시험에서의 소견과 관련이 있으므로, 임신중에는 모체에 대한 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여를 고려한다.
- 지궁 내에서 또는 분만 전후에 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제(NRTIs)에 노출된 신생아 및 수유에서 경미한 일로성의 혈청 젖산 수치 상승이 보고되었는데 이는 미토콘드리아 기능장애에 기인한 것으로 보인다. 혈청 젖산 수치의 일로성 상승의 임상적 연관성은 알려져 있지 않다. 또한 발열, 지진, 발작, 기타 신체의 질환이 매우 드물게 보고되었으나, 이러한 사례들과 지궁내 혹은 분만 전후의 NRTI 노출과 연관관계성은 확립되어 있지 않다. 이러한 사건은 HIV의 수직감염을 예방하기 위하여, 일부에게 현재 권고하고 있는 항레트로바이러스 치료요법에 영향을 미치지 않는다.
- 수유부 HIV의 전염을 방지하기 위하여 HIV에 감염된 여성 환자들에게 수유하지 말 것을 권장한다. 이 약이 모유로 분비된다는 연구결과가 있으므로 HIV 전염 및 이 약의 잠재적 위험성을 고려하여 이 약을 투여 중인 여성은 모유수유를 하지 않도록 한다.

아바카비어 1일 2회 300mg(아바카비어/라미부딘/지도부딘 복합제로 투여를 반복하여 경구 투여한 시험에서 모유 대 체액혈장 비율은 0.9 였다. 대부분의 영아들(9명 중 8명)에서 아바카비어의 농도는 검출되지 않았다(분석검도 16ng/mL). 모유수유를 받은 영아에서 세포내 카로보바이러스산(아바카비어의 활성대사체) 농도는 측정하기 없었다. 그러므로 측정된 모유혈액의 혈장농도와의 임상적 연관성은 알 수 없다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 사용을 3개월 미만의 소아에게 권장할 만한 자료는 충분하지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

현재 65세 이상 환자에게서의 약물동태학적 자료는 없다.

10. 괴립두어시의 처리

- 임상시험에서 이 약물 1회 1,200mg까지, 그리고 1일 1,800mg 까지 환자에 투여했을 때, 예상치 못한 이상반응은 보고되지 않았으나 고용량 투여에 의한 영향은 알려져 있지 않다.
- 괴립두어시에는 독성의 증가에 대해 환자를 모니터링 해야 하며, 필요시 표준 보조 치료를 실시한다. 이 약이 복막투석 또는 혈액투석으로 제거될 수 있는지는 알려지지 않았다.
- 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

■저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

■포장단위 : 60정

☐ 의약품은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 한다.

TM = Trade Mark

※ 본 약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변형·변태 또는 오손된 제품은 약국·병의원 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.

첨부분사 최종 개정 연월일 : 2014. 04. 24

이 첨부문서 작성일자 이후 변경 된 내용은 www.gskkorea.co.kr 나 아래번호에서 확인 할 수 있습니다.

제 조 원

신경정위탁제(제조의뢰자) : VirV healthcare UK Limited, 990 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS 영국
일부공정위탁제(제조자) : Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priority Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ 영국
원료원형~건조공정 : 원료원형~건조공정

일부공정위탁제(제조자) : GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka 189, Poznan, 60-322 폴란드 : 포장공정
수입판매원 : 글락소 스미스클라인
서울시 용산구 한강대로 92
고객센터(수신자 요구부담) : 080-901-4100