



■**원료약품 및 그 분량** : 1정(1720.8밀리그램) 중
주성분 : 돌루테그라비르나트륨(별규)····· 52.6밀리그램
(돌루테그라비르로서 50mg)
주성분 : 아바카비어황산염(EP)····· 702.0밀리그램
(아바카비어로서 600mg)
주성분 : 라미부딘(EP)····· 300.0밀리그램

■**성 상**
보라색의 양면이 불룩한 타원형 필름코팅정

■**효능·효과**
성인 및 12세 이상의 청소년(체중 40kg이상)에서 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염 치료

■**용법·용량**
이 약은 HIV 감염 치료에 경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 하며, 경구로 투여한다. 음식물의 섭취와 상관없이 투여할 수 있다.
1. 성인 및 12세 이상의 청소년 (체중 40kg 이상)
성인 및 12세 이상의 청소년에 대한 이 약의 권장 용량은 1일 1회 1정 투여한다.
이 약은 감량이 불가능한 고정용량 정제이기 때문에, 체중이 40kg 미만인 청소년 및 성인에게 투여해서는 안된다.
이 약은 구성성분 중 어느 것이라도 내성이 있는 경우 권장하지 않는다.
이 약은 고정용량 정제이며, 용량조절이 필요한 환자에게 처방해서는 안된다. 성분 중 하나의 용량 조절 또는 중단이 필요한 경우, 돌루테그라비르, 아바카비어 또는 라미부딘 개별 처방이 가능하며, 이런 경우 의사는 개별 제품 정보를 참조해야 한다. 인테그레이즈 억제제에 내성이 있는 환자에 대한 돌루테그라비르 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회이므로, 이 약은 인테그레이즈 억제제 내성이 있는 환자에게는 권장되지 않는다.
2. 복용을 잊은 경우
환자가 이 약의 복용을 잊은 경우에는, 다음 번 투여가 4시간 이후이면 가능한 빨리 이 약을 복용한다. 만약 다음 번 투여가 4시간 이내이면 잊은 정제를 복용하지 않고 평소대로 복용을 다시 시작한다.
3. 신장에 환자
이 약은 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에게는 사용이 권장되지 않는다.
4. 간장에 환자
경증 (Child–Pugh grade A) 간장애 환자에게는 아바카비어의 용량 감량이 필요할 수 있다. 이 약으로는 감량이 불가능하기 때문에, 필요하다고 판단될 때는 돌루테그라비르, 아바카비어 또는 라미부딘 개별 제제를 사용해야 한다. 이 약은 중등도 및 중증 (Child–Pugh grade B, C) 간장애 환자에게는 권장되지 않는다.

■**사용상의 주의사항**

1. 경고
1) 아바카비어를 함유한 약으로 치료를 시작하기 전에, 인종에 관계없이 어떠한 HIV-감염환자에 대해서도 HLA-B*5701 대립유전자의 보유여부를 스크리닝해야 한다. HLA-B*5701 대립유전자를 보유한 것으로 알려진 환자에게는 아바카비어를 사용해서는 안된다.
2) 과민반응
아바카비어와 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 아바카비어 또는 돌루테그라비르에 의한 것인지 판정하는 것은 불가능하다. 과민반응은 아바카비어 에서 더 흔하게 관찰되었는데, 이 중 일부는 생명을 위협하였고 적절히 치료되지 못한 경우 드물게 치명적 이었다. HLA-B*5701대립유전자 검사에서 양성인 환자에서는 아바카비어 과민반응이 일어날 위험성이 높다. 그러나 이 대립유전자를 가지고 있지 않은 환자에서는 아바카비어 과민반응이 낮은 빈도로 보고되었다. 따라서, 항상 다음 사항을 준수해야 한다:
- 치료를 시작하기 전, 항상 HLA-B*5701상태를 기록해야 한다.
- HLA-B*5701상태가 양성인 환자 또는 HLA-B*5701상태가 음성인면서 이전의 아바카비어를포함한 치료에서 아바카비어 과민반응이 의심되었던 환자에게는 절대로 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.
- HLA-B*5701대립유전자가 없는 경우에도, 과민반응이 의심되는 경우에는 이 약의 투여를 지체없이 중단하 야 한다. 과민반응이 발현된 후 이 약의 투여중단을 지체하면 즉각적이고 생명을 위협하는 반응이 초래될 수 있다. 간 아미노전이효소 및 빌리루빈을 포함한 임상적 상태를 모니터 해야한다.
- 과민반응이 의심되어 이 약의 투여를 중단한 후에는, 절대로 이 약이나 아바카비어 또는 돌루테그라비르를 함유한 다른 의약품으로 투여를 재개해서는 안된다.
- 아바카비어 과민반응이 의심된 후에 아바카비어를 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.
- 아바카비어 및 돌루테그라비르의 투여 재개를 피하기 위해, 과민반응 의심을 경험한 피험자에게는 이 약의 남은 정제를 폐기하도록 지시해야 한다.
[과민반응에 대한 임상적 기술]
임상연구에서는 돌루테그라비르로 치료한 환자의 <1%에서 과민반응이 보고되었는데, 발진과 전신 소견, 때때로 중증 간반응을 포함한 장기 기능이상을 특징으로 하였다. 아바카비어 과민반응은 임상연구와 시판 후 추적조사를 통해 특성이 잘 규명되었다. 이들 반응은 치료기간 동안 어느 시점이라도 일어날 수 있으나, 증상은 보통 아바카비어 치료를 시작한지 6주 이내에 나타났다 (발현시점 중앙값 11일). 아바카비어에 대한 거의 모든 과민반응에는 발열 및/또는 발진이 포함될 것이다. 아바카비어 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 아바카비어 투여를 중단하면 해소된다. 드물게, 과민반응 증상 이외의 사유로 아바카비어 투여를 중단한 환자도 아바카비어 치료를 재개했을 때 수 시간 이내에 생명을 위협하는 반응을 경험한 바 있다 (3. 이상반응 참조). 이러한 환자에게는 의료처치가 준비된 상황에서 아바카비어 투여를 재개해야 한다.

3) 유산 산증
뉴클레오사이드 유사체의 사용에 의하여 일반적으로 간비대 및 간지방증과 연관이 있는 유산산증이 보고되었다. 초기 증상(중후성 고유산혈증)은 오심·구토·복통과 같은 소화기계 증상, 비특이적인 권태감, 식욕부진, 체중감소, 호흡기계 증상(호흡곤란 및 빠른호흡) 또는 신경계 증상(운동실약 포함)을 포함한다. 유산 산증은 사망률이 높고 헤장염, 간부전, 신부전과 관련이 있다. 유산 산증은 일반적으로 투약 몇 달 후에 발생한다. 고ჭ산혈증, 대사성/유산 산증, 진행성 간비대, 급속한 아미노전이효소의 수치 상승을 보이는 경우 뉴클레오사이드 유도체의 투여를 중단해야 한다. 간비대, 간염 또는 간질환에 대해 다른 위험인자가 알려져 있거나, 간 지방증(특정 약물 또는 알코올 포함)인 환자(특히 비만여성)들은 뉴클레오사이드 유도체 투여시 반드시 주의를 기울여야 한다. 알파인터페론과 리바빈린을 병용투여 받고 있는 C형 간염에도 감염된 환자의 경우 특별한 위험이 발생할 수 있다. 위험이 증가된 환자들은 주의 깊게 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 돌루테그라비르, 아바카비어, 라미부딘 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
2) 도페틸라이드와 병용투여해서는 안된다.
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 아바카비어/라미부딘과 연관되었을 가능성이 크거나 있다고 간주되는 이상반응으로서 가장 빈번하게 보고된 것은 [제IIIb상~제IIIb상 임상시험에서 이 복합제를 투여받은 항레트로바이러스제 치료경험이 없는 피험자 679명으로부터 얻은 종합자료] 구역 (12%), 불면 (7%), 어지러움 (6%), 두통 (6%)이었다.
아래 표에 있는 이상반응 다수는 아바카비어 과민반응이 있는 환자에서 흔하게 일어나는 것이다 (구역, 구토, 설사, 발열, 기면, 발진). 따라서, 이들 증상이 있는 환자는 본 과민반응 여부에 대해 주의깊게 평가해야 한다 (1.경고 참조). 아바카비어 과민반응을 배제할 수 없는 경우에서 매우 드물게 다형홍반, Stevens–Johnson 증후군 또는 독성표피괴사가 보고된 바 있다. 이러한 경우에는 아바카비어를 함유한 의약품 사용을 영구 중단해야 한다. 개별 환자에서 나타난 것으로서 돌루테그라비르 및 아바카비어/라미부딘 치료와 연관 가능성이 있는 가장 중증의 이상반응은 발진을 포함한 과민반응과 중증의 간 효과였다 ('경고' 및 아래의 '선별된 이상반응에 대한 기술' 참조).
2) 이상반응
임상연구 및 시판 후 사용경험으로부터 이 약의 성분을 사용한 치료와 적어도 관련 가능성이 있다고 판단된 이상반응을 발현계/발현기관 및 빈도에 따라 표 2에 제시하였다. 빈도에 대한 정의는 다음과 같다: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10), 때때로 (≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게 (≥1/10,000 및 <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000). 제IIIb상~제IIIb상 임상시험의 통합자료 분석내용에서, 돌루테그라비르+아바카비어/라미부딘 병용요법에서 관찰된 이상반응은 돌루테그라비르, 아바카비어, 라미부딘 개별 성분에 대한 이상반응 프로파일과 대체로 일치하였다. 관찰된 어떤 이상반응에 대해서도 강도 면에서 복합제와 개별성분 간에 차이가 없었다. [표 1: 제IIIb상~제IIIb상 임상시험의 통합자료 분석내용에서 돌루테그라비르+아바카비어/라미부딘 병용요법과 관련된 이상반응과, 임상연구 및 시판 후 사용경험에서 다른 항레트로바이러스제와 함께 사용한 아바카비어 및 라미부딘 치료에 대한 이상반응의 도표 요약]

빈도	이상반응
혈액 및 림프계 이상	
때때로:	호중구감소증 ² , 빈혈 ² , 혈소판감소증 ¹
매우 드물게:	진정 적혈구계 무형성증 ¹
면역계 이상	
흔하게:	과민반응 (1.경고 참조) ²
때때로:	면역재구성증후군 (1.경고 참조) ²

대사 및 영양 이상	
흔하게:	식욕부진 ¹ (1.3 경고 참조)
때때로:	고중성지방혈증, 고혈당증(4.2 일반적 주의 참조)
정신계 이상	
매우 흔하게:	불면증
흔하게:	비정상적인 꿈, 우울, 악몽, 수면장애
신경계 이상	
매우 흔하게:	두통
흔하게:	어지러움, 졸음, 기면 ²
매우 드물게:	말초신경병증 ² , 이상감각 ²
호흡, 흉부, 종격 이상	
흔하게:	기침 ² , 코증상 ¹
위장관 이상	
매우 흔하게:	구역, 설사
흔하게:	구토, 고창, 복통 ² , 상복부통증 ² , 복부팽만, 복부 불편감, 위식도 역류질환, 소화불량
드물게:	헤장염 ²
간담도 이상	
때때로:	간염 ²
피부 및 피하조직 이상	
흔하게:	발진, 가려움증, 탈모
근골격 및 연조직 이상	다형홍반 ¹ , Stevens–Johnson 증후군 ¹ , 독성표피괴사 ¹
매우 드물게:	
흔하게:	관절통 ² , 근육 이상 ¹
드물게:	형문근용해 ²
전신 이상 및 투여부위 반응	
매우 흔하게:	피로
흔하게:	무력, 발열 ² , 권태 ²
검사치	
흔하게:	CPK 상승 ² , ALT/AST 상승 ²
드물게:	아밀라제 상승 ¹

¹ 본 이상반응은 이 약 (돌루테그라비르+아바카비어/라미부딘)이나 돌루테그라비르에 대한 제3 상 임상연구에서는 확인되지 않았으나, 임상연구 또는 시판 후 사용경험에서 아바카비어 또는 라미부딘을 다른 항레트로바이러스제와 사용했을 때 확인된 것임.
² 본 이상반응은 임상시험에서 타당하게 이 약 (돌루테그라비르+아바카비어/라미부딘)에 의한 것이라고 확인된 것은 아니며, 이에 개별 성분의 허가사항에서 관찰된 최고빈도의 범주가 사 용되었다 (예: 돌루테그라비르, 아바카비어 및/또는 라미부딘에 대해).

3) 선별된 이상반응에 대한 기술
① 과민반응: 아바카비어와 돌루테그라비르 모두 과민반응 위험성과 연관이 있으며, 아바카비어에서 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. 아바카비어에 대한 반응은 치료기간 동안 중 어느 시점이라도 일어날 수 있으나, 발현시간은 아바카비어 및 돌루테그라비르 관련 반응 모두에서 보통 10~14일이었다. 임상적 배경에서 과민반응을 배제할 수 없는 경우에는 이 약의 투여를 지체 없이 중단해야 하며, 절대로 이 약이나 다른 아바카비어 또는 돌루테그라비르를 함유한 다른 의약품으로 투여를 재개해서는 안된다 (이 약에 대한 과민반응 의심사례에서의 환자관리에 대한 상세 내용은 1. 경고 참조). 돌루테그라비르 과민반응: 증상으로는 발진과 전신 소견, 때때로 중증 간반응을 포함한 장기 기능이상이었다. 아바카비어 과민반응: 본 과민반응의 징후 및 증상은 아래에 있다. 이는 임상연구 또는 시판 후 약물 감시에서 확인되었다. 과민반응을 나타낸 환자의 10% 이상에서 보고된 것은 붉은 글씨체로 표시되어 있다. 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, 구강개암
호흡기도	호흡곤란, 기침, 인후통, 성인 호흡곤란 증후군, 호흡부전
기타	발열, 기면, 권태감, 부종, 림프절병증, 저혈압, 결막염, 아나필락시스
신경/정신	두통, 이상감각
혈액학	림프구감소증
간/체장	간기능 검사치 상승, 간염, 간부전
근골격	근육통, 드물게 근육해, 관절통, 크레아티닌
비뇨기	인산활성효소 상승, 크레아티닌 상승, 신부전

본 과민반응과 관련된 증상은 치료를 계속함에 따라 악화되고 생명을 위협할 수 있으며 드물게 치명적 이었다. 아바카비어 과민반응이 일어난 이후에 아바카비어 투여를 재개하면 수 시간 이내에 신속하게 증상이 재발한다. 이러한 재발은 보통 처음 증상보다 더 심각하며, 생명을 위협하는 저혈압이나 사망을 초래할 수도 있다. 아바카비어 투여를 중단하기 전에 주요 과민반응 증상 중 단 한가지만을 나타낸 환자에서도 (상기 내용 참조) 유사한 반응이 일어났으며, 매우 드문 경우로 이전에 과민반응 증상을 나타낸 적 없이 치료를 재개한 환자 (즉, 아바카비어 내약성이 있다고 간주된 환자)에서도 나타난 바 있다.
② 유산산증: 보통 간비대 및 간지방증과 연관되었으면서 때로는 치명적인 유산산증 이 뉴클레오시드 유사체 사용에 의해 보고된 바 있다 (1.경고 참조).
③ 지방이상증: HIV 환자에서 항레트로바이러스제 병용요법 (CART)은 말초 및 안면 피하지방 소실, 복부내 지방 및 내장지방의 증가, 유방비대, 후경부 지방축적 (토소형 육봉)과 같은 체지방의 재분포(지방이상증)와 관련되어왔다 .
④ 대사 이상: CART는 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 인슐린 내성, 고혈당증, 고유산혈증과 같은 대사이상과 연관되어왔다.
⑤ 뼈 괴사: 특히 진행성 HIV 질환 환자 또는 CART(combination antiretroviral therapy, 항레트로바이러스제 병용 요법)에 장기간 노출된 환자에서서 주로 보고되었으나, 빈도수는 알려지지 않았다. (4.8일반적 주의참조).
⑥ 면역재구성증후군: 항레트로바이러스제 병용요법 (combination antiretroviral therapy, CART) 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. (4.5일반적 주의 참조).

4) 실험실 화학검사치의 변화
돌루테그라비르를 투여한 첫 4주 이내에 혈청 크레아티닌의 상승이 관찰되었고 96주까지 안정적으로 유지 되었다. SINGLE 연구에서는 치료 96주 후에 관찰된 기저치로부터의 평균변화는 12.6μmol/L이었다. 이러한 변화는 사구체율의 변화를 나타내지 않으므로 임상적으로 연관된 것으로 판단되지는 않는다. 주로 운동과 관련된 무증상 크레아티닌 인산활성효소 (CPK) 상승도 돌루테그라비르 치료 시 보고된 바 있다.
5) B형 간염 또는 C형 간염과의 동시감염
돌루테그라비르 제III상 연구에서 간화학검사치의 기저치가 정상치 상한 (ULN)의 5배를 초과하지 않는다면 B 형 및/또는 C형 간염에 동시감염된 환자의 등록이 허용되었다. AST 및 ALT 이상의 발생률이 모든 투여군에서 B형 및/또는 C형 간염에 동시감염된 하위군에서 더 높았음에도 불구하고, 전반적으로 B형 및/또는 C형 간염에 동시감염된 환자에서의 안전성 프로파일은 B형 또는 C형 간염에 동시감염되지 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 유효자료에 근거할 때, 성인 환자군에서 관찰된 것 이외의 추가적인 이상반응 유형은 없었다. ART 치료경험이 없거나 ART 치료경험이 있는 HIV 감염 소아환자(3개월 미만 유아에서의 아바카비어 및 라미부딘 사용에 대한 유효자료는 제한적인) 치료에 있어 아바카비어 및 라미부딘 개별 제제는 따로, 이중 뉴클레오시드 골격요법 으로서, 그리고 항레트로바이러스제 병용요법으로서 연구되었다. 성인 환자군에 대한 특성 이외에 추가적인 이상반응 유형은 관찰된 바 없다.

4. 일반적 주의
1) HIV 전파: 항레트로바이러스제에 의한 효과적인 바이러스 억제가 성적접촉을 통한 전파 위험성을 상당히 감소시키는 것으로 나타났으나 잔여 위험성을 배제할 수는 없다. 국내 지침에 따라 전파를 예방하도록 주의해야 한다.
2) 지방이상증: 항레트로바이러스제 병용치료를 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(Pls：protease inhibitors) 및 지방위축증과 뉴클레오사이드 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. (3.이상반응 참조).
3) 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 투여 하는 동안 간 기능 이상 빈도가 증가하므로 표준 진료에 따라 반드시 모니터링 해야 한다. 만약 그러한 환자들에게서 간 질환 악화의 소견을 보이면 반드시 치료의 중단을 고려해야 한다.
4) 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. 아바카비어와 돌루테그라비르에는 이러한

활성이 없다. 라미부딘 단일요법은 B형 간염 내성발생 위험성이 높기 때문에 일반적으로 B형 간염에 대한 적절한 치료법으로 간주되지 않는다. 따라서, 이 약을 B형 간염에 동시감염된 환자에게 사용하는 경우에는 보통 추가적인 항바이러스제가 필요하다. 치료 가이드라인을 참고해야 한다.

B형 간염에 동시감염된 환자에서 이 약의 치료를 중단하는 경우에는, 라미부딘 투여중단으로 간염의 급성악화가 일어날 수 있으므로 간기능검사와 HBV 복제 표지자 모두에 대해 주기적으로 모니터링할 것이 권장된다.

아바카비어와 리바비린은 동일한 인산화경로를 공유하므로, 페그인터페론과 리바비린으로 치료받는 C형 간염 환자에서 이들 의약품 간의 세포내 상호작용 가능성으로 인해 리바비린의 세포내 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 아바카비어와 리바비린 간에 상충된 임상조건이 보고된다. 일부 자료에서는 아바카비어를 함유한 ART로 치료 중인 HIV/HCV 동시감염 환자에서 페그인터페론/리바비린 요법에 대한 반응률이 낮아질 위험성이 있을 수 있음을 제시하였다.아바카비어 함유 의약품과 리바비린 함유 의약품을 병용투여할 때는 주의를 기울여야 한다 (5.상호작용 참조).

5) 면역재구성증후군: 항레트로바이러스제 병용요법 (CART) 시작시점에서 HIV에 감염된 중증의 면역결핍 환자들은 무증상 혹은 잔류성 기회감염 병원에 대한 염증반응이 일어날 수 있고 이는 중대한 임상 상태 또는 증상의 악화를 유발할 수 있다. 이러한 반응들은 전형적으로 CART를 시작한 한 첫 몇 주 또는 첫 몇 달 이내에 관찰되었다. 관련 예로는 거대세포바이러스망막염, 전신 및/또는 국소 마이코박테리아 감염 및 뉴모시스티스 카리니(Pneumocystis carinii) 폐렴이 있다. 어떠한 염증성 증상일지라도 지체없이 평가하고, 필요시 치료를 시작하여야 한다. 면역 재구성 증후군 환자에서 자가면역장애(그레이브스병과 같은)의 발생 또한 보고되었다. 발병 시기는 다양하며 치료 시작 몇 달 후 발생 할 수도 있다.

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

6) 미토콘드리아 기능이상: 뉴클레오사이드 및 뉴클레오타이드 유도체는 in vitro 와 in vivo 상에서 다양한 정도로 미토콘드리아 손상을 일으키는 것으로 나타났다. 자궁 내 또는 출생 후에 뉴클레오사이드 유도체에 노출되었던 HIV-음성인 유아에게서 미토콘드리아 기능 상실이 나타났다는 보고가 있었다. 보고된 주요 이상반응은 혈액학적 이상(빈혈, 중성구감소증), 대사 이상(고젖산혈증, 고리파아제혈증)이며 이들 반응은 종종 일시적 이었다. 몇몇 후기 발병 신경학적 이상(과다근육긴장증, 경련, 비정상적 행동)도 보고되었다. 신경학적 장애가 일시적인 것인지, 영구적인 것인지는 아직까지 알려진 바 없다. HIV-음성 일지라도 자궁 내에서 뉴클레오사이드 및 뉴클레오타이드 유도체에 노출된 소아는 임상적, 실험실적 추적 검사를 받아야 하며 관련 증상 또는 징후가 있을 경우 미토콘드리아 기능 이상 가능성 여부에 대해 철저히 검사 받도록 해야 한다. 이러한 소견은 HIV의 수직감염을 예방하기 위하여 임부에게 현재 권고하고 있는 항레트로바이러스 치료요법에 영향을 미치지 않는다.

7) 심근경색: 관찰적 연구에서 심근경색과 아바카비어 사용은 상관관계를 보였으며, 이러한 연구들은 주로 항레트로바이러스 경험 환자들에서 이루어졌다. 임상시험들의 결과는 심근경색의 제한된 수만 보였으며 위험성의 적은 증가를 배제할 수 없었다. 전체적으로, 관찰적 코호트 연구와 대조 임상시험으로부터 얻은 자료로는 아바카비어 투여와 심근경색 위험률 간의 관계에 관한 결론에 이르지 못하였다. 위험 증가 가능성을 설명할 수 있는 확립된 생물학적 메커니즘은 아직 알려지지 않았다. 이 약을 처방할 때 조절가능한 모든 위험 요소(고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연)를 최소화하기 위한 조치를 취하여야 한다.

8) 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 CART (combination antiretroviral therapy, 항레트로바이러스제 병용 요법)에 장기간 노출된 환자에게서 주로 보고되었다. 관절통, 관절경직을 경험하거나 움직이기 어렵다면, 의료 상담을 받도록 권고하여야 한다.

9) 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.

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

5. 상호작용

에파비렌즈, 네비라핀, 리팜피신 및 티프라나비르/리토나비르와 병용투여할 때의 돌루테그라비르 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회이므로, 이 약은 이들 약물을 투여하고 있는 환자에게는 권장되지 않는다. 환자가 아타자나비르+리토나비르 (ATV+RTV), 로피나비르+리토나비르 (LPV+RTV) 또는 다루나비르+리토나비르 (DRV+RTV)도 병용하고 있지 않다면, 이 약을 에트라비린 (ETR)과 병용투여하는 것은 권장되지 않는다. 이 약은 다가 양이온을 함유하는 제산제와 병용투여해서는 안된다. 이 약은 이들 약물을 투여하기 2시간 전이나 6시간 후에 투여할 것이 권장된다. 이 약은 칼슘 또는 철분 보충제를 투여하기 2시간 전이나 투여 6시간 후에 투여하거나, 대체법으로서 음식과 함께 투여할 것이 권장된다. 메트포르민 농도가 돌루테그라비르에 의해 증가될 수 있다. 치료받는 동안 환자를 모니터해야하며, 메트포르민의 용량조절이 필요할 수도 있다. 라미부딘과 클라드리빈의 병용요법은 권장되지 않는다. 이 약은 돌루테그라비르, 아바카비어, 라미부딘 또는 엠트리시타빈을 함유하는 다른 의약품과 함께 투여해서는 안된다.

이 약은 돌루테그라비르, 아바카비어, 라미부딘을 함유하고 있으므로 이들 약물에 대해 개별적으로 확인된 상호작용은 이 약과도 관련이 있다. 돌루테그라비르, 아바카비어, 라미부딘 사이에서는 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 예측되지 않는다.

- 1) 다른 약물이 돌루테그라비르, 아바카비어, 라미부딘의 약물동력학에 미치는 영향
- ① 돌루테그라비르는 주로 UGT1A1에 의한 대사를 통해 제거된다. 또한 돌루테그라비르는 UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp, BCRP의 기질이기도 하다. 따라서 이 약을 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 및/또는 Pgp를 억제하는 다른 약물과 병용투여하면 돌루테그라비르의 혈장농도가 상승된다. 이들 효소나 전달체를 유도하는 약물은 돌루테그라비르의 혈장농도를 감소시킬 수 있어 돌루테그라비르의 효과가 감소된다 (표 2).
 - ② 특정 제산제에 의해 돌루테그라비르의 흡수가 감소된다 (표 2).
 - ③ 아바카비어는 UDP-글루쿠로닐전이효소 (UGT) 효소 및 알코올 탈수소효소에 의해 대사되므로, UGT 효소의 유도제 또는 억제제와 병용투여하거나 알코올을 탈수소효소를 통해 제거되는 화합물과 병용투여 시 아바카비어 노출량이 변화될 수 있었다.
 - ④ 라미부딘은 신장으로 제거된다. 라미부딘의 뇨 중 농도적 신장분비는 유기양이온전달체 (OCT2) 및 다중약물 및 독소배출 전달체 (MATE-1 및 MATE-2K)를 통해 매개된다. 라미부딘을 OCT 및 MATE 억제제와 병용투여하면 라미부딘 노출량이 증가될 수 있었다. 돌루테그라비르는 OCT 및 MATE의 억제제이나, 교차연구 분석에 기초할 때 라미부딘 농도는 돌루테그라비르와 병용투여한 경우와 병용투여하지 않은 경우에 유사하여, 돌루테그라비르가 in vivo에서 라미부딘의 노출량에 영향을 미치지 않음을 시사한다.
 - ⑤ 아바카비어와 라미부딘은 CYP 효소에 의해 유의적으로 대사되지 않는다.
- 2) 돌루테그라비르, 아바카비어, 라미부딘이 다른 약물의 약물동력학에 미치는 영향
- ① In vitro에서 돌루테그라비르는 효소인 시토크롬 P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4와, uridine diphosphate glucuronosyl 전이효소 (UGT)1A1 또는 UGT2B7, 그리고 전달체인 Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE-2K, MRP2, MRP4에 대해 직접 억제를 나타내지 않거나 약한 억제 (IC50)50μ M)를 나타내었다. In vitro에서 돌루테그라비르는 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. In vivo에서 돌루테그라비르는 CYP3A4의 probe인 미다졸람에 영향을 미치지 않는 것으로 보였으나, 약한 억제를 일으킴을 배제할 수 없다. 이러한 자료에 근거할 때, 돌루테그라비르는 이들 효소나 전달체의 기질이 되는 의약품의 약물동력학에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.
 - ② In vitro에서 돌루테그라비르는 신장 전달체인 OCT2와 MATE-1을 억제하였다. 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, 메트포르민)의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. (표 1 및 '금기' 항 참조).
 - ③ In vitro에서 돌루테그라비르는 신장재흡수 유기음이온전달체 (OAT)1 및 OAT3를 억제하였다. OAT의 기질인 테노포비르의 in vivo 약물동력학 대한 효과가 없었다는 점에 근거할 때, OAT1의 in vivo 억제 가능성은 낮다. In vivo에서 OAT3 억제는 연구된 바 없다. 돌루테그라비르는 배설이 OAT3에 의존하는 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있다.
 - ④ 아바카비어와 라미부딘은 CYP 효소 (CYP3A4, CYP2C9 또는 CYP2D6 등)를 억제하거나 유도하지 않는다. In vitro 자료에서는 장 수준에서 아바카비어에 의한 P-gp 및 BCRP의 억제를 배제할 수 없는 것으로 나타난다. In vitro에서 라미부딘은 OCT1과 OCT2를 억제하였다.
 - ⑤ 선별된 항레트로바이러스제 및 비-항레트로바이러스성 약물에 대해 확립되거나 이론상 성립되는 상호 작용은 아래 표와 같다. 돌루테그라비르, 아바카비어, 라미부딘과 병용투여 의약품 간의 상호작용이 표 2에 나타나있다 (증가는 "↑"로, 감소는 "↓"로, 변화없음은 "↔"로 표시하고, 농도 대 시간 곡선하면적은 "AUC"로, 최대관찰농도는 "Cmax"로 나타내었다). 표가 완벽한 것은 아니지만 연구된 약물군을 대표한다.

[표 2: 약물 상호작용]

치료영역별 약물	상호작용 기하평균변화 (%)	병용투여 관련 권장사항
항레트로바이러스 의약품		
비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제		
에트라비린/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↑71% Cmax ↓52% Cr ↓88% 에트라비린 ↔ (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	에트라비린은 돌루테그라비르의 혈장농도를 감소시켰으며, 그 결과 바이러스학적 반응의 소실이나 내성발생을 일으킬 수도 있다. 아타자나비르/리토나비르, 다루나비르/리토나비르 또는 로피나비르/리토나비르를 병용투여하지 않고서 이 약을 에트라비린과 병용투여해서는 안 된다.
에파비렌즈/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓57% Cmax ↓39% Cr ↓75% 에파비렌즈 ↔ (역대 대조군) (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	에파비렌즈와 병용투여 시 돌루테그라비르의 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회이기 때문에, 에파비렌즈와 이 약을 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.
네비라핀/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ (연구되지 않음. 유도에 의해 에파비렌즈에서 관찰된 바와 유사한 노출량 감소가 나타날 것으로 예측 됨.)	네비라핀과 병용투여 시 효소유도에 의해 돌루테그라비르의 혈장농도가 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 2회이기 때문에, 네비라핀과 이 약을 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.
릴피비린	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑12% Cmax ↑13% Cr ↑22% 릴피비린 ↔	용량 조절은 필요하지 않다.

뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NRTIs)		
테노포비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑1% Cmax ↓3% Cr ↓8% 테노포비르 ↔	이 약을 뉴클레오시드 역전사효소 억제제와 병용투여할 때는 용량조절이 필요하지 않다.
엠트리시타빈, 디다노신, 스타부딘, 지도부딘	상호작용이 연구되지 않음.	(이 약 중의) 라미부딘과 엠트리시타빈은 모두 시팅딘 유사체이기 때문에 (즉, 세포내 상호작용 위험성이 있음) 이 약과 엠트리시타빈의 병용투여는 권장되지 않는다.
단백질분해효소 억제제		
아타자나비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↑ AUC ↑91% Cmax ↑50% Cr ↑180% 아타자나비르 ↔ (역대 대조군) (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	용량 조절은 필요하지 않다.
아타자나비르+리토나비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↑ AUC ↑62% Cmax ↑34% Cr ↑121% 아타자나비르 ↔ 리토나비르 ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
티프라나비르+리토나비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓59% Cmax ↓47% Cr ↓76% 티프라나비르 ↔ 리토나비르 ↔ (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	티프라나비르/리토나비르와 병용투여 시 돌루테그라비르의 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회이기 때문에, 티프라나비르/리토나비르와 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.
포삼프레나비르+리토나비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓35% Cmax ↓24% Cr ↓49% 포삼프레나비르 ↔ 리토나비르 ↔ (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	포삼프레나비르/리토나비르는 돌루테그라비르의 농도를 감소시키나, 제한된 자료에 근거하여 제3상 연구에서 유효성 감소를 일으키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
넬피나비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ (연구되지 않음.)	용량 조절은 필요하지 않다.
로피나비르+리토나비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↓3% Cmax ↔0% C24↔6% 로피나비르 ↔ 리토나비르 ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
다루나비르+리토나비르/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓32% Cmax ↓11% C24 ↓38% 로피나비르 ↔ 리토나비르 ↔ (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	용량 조절은 필요하지 않다.
단백질분해효소 억제제와 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제의 병용요법		
로피나비르+리토나비르+에트라비린/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑10% Cmax ↑7% Cr ↑28% 로피나비르 ↔ 리토나비르 ↔ 에트라비린 ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
다루나비르+리토나비르+에트라비린/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓25% Cmax ↓12% Cr ↓37% 다루나비르 ↔ 리토나비르 ↔ 에트라비린 ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
기타 항바이러스제		
텔라프레비르	돌루테그라비르 ↑ AUC ↑25% Cmax ↑19% Cr ↑37% 텔라프레비르 ↔ (역대 대조군) (CYP3A 효소를 유도)	용량 조절은 필요하지 않다.
보세프레비르	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑7% Cmax ↑5% Cr ↑8%	용량 조절은 필요하지 않다.
리바비린/아바카비어	상호작용이 연구되지 않음. 두 약물 모두 구아노신 유사체로, 세포내 인산화 대사를 감소시킬 가능성이 있음.	두 약물을 병용투여 시 주의해야 한다.
항감염제		
트리메토프림/설파메톡사졸 (코-트리목사졸)/아바카비어	상호작용이 연구되지 않음.	환자에게 신장장애가 있는 경우가 아니라면 이 약의 용량조절은 필요하지 않다 (용법·용량 참조).
트리메토프림/설파메톡사졸 (코-트리목사졸)/라미부딘 (160mg/800mg 1일 1회 5일간 / 300mg 단회)	라미부딘: AUC ↑43% Cmax ↑7% 트리메토프림: AUC ↔ 설파메톡사졸: AUC ↔ (유기양이온전달체를 억제)	
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% Cmax ↓43% Cr ↓72% (UGT1A1 및 CYP3A 효소의 유도)	리팜피신과 병용투여 시 돌루테그라비르의 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회이기 때문에, 리팜피신과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.
리파부틴	돌루테그라비르 ↔ AUC ↓5% Cmax ↑16% Cr ↓30% (UGT1A1 및 CYP3A 효소를 유도)	용량 조절은 필요하지 않다.
항결핵제		
페노바르비탈/돌루테그라비르 페니토인/돌루테그라비르 옥스카르바마제핀/돌루테그라비르 카르바마제핀/돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ (연구되지 않음, UGT1A1 및 CYP3A 효소 유도에 의한 감소가 예상됨.)	이들 효소유도제와의 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 세포내 인산화를 억제하여 임상조건에서 병용투여하는 경우 클라드리빈의 유효성이 소실될 위험을 초래한다. 일부 임상 소견도 라미부딘과 클라드리빈 간의 상호작용 가능성이 있음을 뒷받침한다.	이 약과 클라드리빈의 병용투여는 권장되지 않는다.
아편유사제		
메타돈/아바카비어 (40~90mg 1일 1회 14일간 / 600mg 단회용량 이후 600mg 1일 2회 14일간)	아바카비어: AUC ↔ Cmax ↓35% 메타돈 ↔ CL/F ↑22%	대부분의 환자에서 메타돈의 용량조절은 필요하지 않을 것이다. 때때로 메타돈의 재적정이 필요할 수도 있다.
레티노이드		
레티노이드 화합물 (예: 이소트레티노인)	연구되지 않음. 알코올 탈수소효소를 통한 공통 제거경로를 고려할 때 상호작용 가능성이 있음 (아바카비어 성분).	용량조절을 권장할만한 자료가 충분하지 않다.
기타		
알코올		
에탄올/돌루테그라비르 에탄올/라미부딘 에탄올/아바카비어 (0.7g/kg 단회투여 / 600mg 단회투여)	연구되지 않음. (알코올 탈수소효소를 억제) 아바카비어: AUC ↑41% 에탄올: AUC ↔	용량 조절은 필요하지 않다.
항부정맥제		
도페틸라이드/돌루테그라비르	도페틸라이드 ↑ (연구되지 않음. OCT2 전달체 억제를 통한 증가 가능성이 있음.)	고농도의 도페틸라이드에 의해 생명을 위협하는 독성이 유발될 가능성이 있기 때문에, 이 약은 도페틸라이드와 병용투여해서는 안된다 (2.2)금지 항 참조).
제산제 및 보충제		
마그네슘/ 알루미늄 함유 제산제/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓74% Cmax ↓72% (다가이온과의 복합결합)	마그네슘/알루미늄 함유 제산제는 이 약의 복용과 충분한 시간 간격을 두고 복용해야 한다.(최소한 2시간 후나 6시간 전).
칼슘 보충제/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓39% Cmax ↓37% C24 ↓39% (다가이온과의 복합결합)	칼슘보충제, 철분보충제 또는 종합비타민은 복용과 충분한 시간 간격을 두고 복용해야 한다(최소한 2시간 후나 6시간 전).
철분 보충제/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓54% Cmax ↓57% C24 ↓56% (다가이온과의 복합결합)	
종합비타민/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ AUC ↓33% Cmax ↓35% C24 ↓32% (다가이온과의 복합결합)	
코르티코스테로이드		
프레드니손	돌루테그라비르 ↔ AUC ↑11% Cmax ↑6% Cr ↑17%	용량 조절은 필요하지 않다.
당뇨병치료제		
메트포르민/ 돌루테그라비르	메트포르민 ↑ 돌루테그라비르 ↔ (연구되지 않음. OCT-2 전달체의 억제로 인해 메트포르민이 증가될 것으로 예측됨.)	메트포르민을 투여받는 환자에게 이 약의 투여를 시작 또는 중단시 메트포르민의 유효성과 안전성을 주의깊게 모니터링할 것이 권장된다. 메트포르민의 용량조절이 필요할 수 있다.
생약제제		
St. John's wort/ 돌루테그라비르	돌루테그라비르 ↓ (연구되지 않음. UGT1A1 및 CYP3A 효소 유도에 의한 감소가 예상됨.)	St. John's wort와의 병용투여는 강력히 금지된다.
경구피임제		
에티닐에스트라디올 (EE) 및 노르게스트로민 (NGMN)/돌루테그라비르	돌루테그라비르의 효과: EE ↔ AUC ↑3% Cmax ↓1% 돌루테그라비르의 효과: NGMN ↔ AUC ↓2% Cmax ↓11	돌루테그라비르는 황체형성호르몬 (LH), 난포자극호르몬 (FSH), 프로게스테론의 약리학에 영향을 미치지 않았다. 이 약과 병용투여 시 경구피임제의 용량 조절은 필요하지 않다.

- 11) 소아에 대한 투여
상호작용 연구는 성인에서만 수행되었다.
6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
임신기간 중에는 기대되는 유익성이 태아에 대한 잠재된 위험성을 상회할 때에만 이 약을 투여해야 한다.
B형 간염에 동시감염되어 이 약과 같이 라미부딘을 함유하는 의약품으로 치료받는 중에 임신하게 된 경우에는, 라미부딘 투여중단에 따른 간염의 재발 가능성에 대해 고려해야 한다.
일반적으로, 임부의 HIV 감염을 치료하여 신생아에 대한 HIV 수직감염 위험성을 감소시키고자 항레트로바이러스제 사용을 결정할 때는 동물자료와 함께 임부에 대한 임상경험 자료를 고려해야 한다. 임신 중에 이 약을 사용한 자료는 없다.
임부에게 이 약을 사용한 자료는 없거나 제한적이다.
돌루테그라비르가 사람의 임신에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 아바카비어와 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. 아바카비어에 대해서는 약간의 자료에서 기형독성을 암시하는 바가 없다 (임신 첫 삼분기에 노출된 때부터 600건 이상의 결과).
동물 생식독성 연구에서는 돌루테그라비르가 태반을 통과하는 것으로 알려졌다. 동물 연구에서는 생식독성 측면에서 직접 또는 간접적인 유해한 효과가 나타나지 않았다. 아바카비어와 라미부딘은 세포의 DNA 복제를 억제하기도 하며 아바카비어는 동물모델에서 발암성인 것으로 나타났다. 이들 소견의 임상적 연관성은 알려져 있지 않다.
미토콘드리아 기능이상:
뉴클레오시드 유사체 및 뉴클레오타이드 유사체는 in vitro 및 in vivo에서 다양한 정도의 미토콘드리아 손상을 일으키는 것으로 나타났다. HIV 음성이면서 자궁 내 및/또는 출생 후 뉴클레오시드 유사체에 노출된 영아에서 미토콘드리아 기능이상이가 보고된 바 있다 (4.6일반적 주의 참조).

2) 수유부:
라미부딘은 혈청에서 발견되는 바와 유사한 농도로 사람의 유즙으로 분비된다. 돌루테그라비르와 아바카비어에 대해서는 사람에서 확인된 바는 없으나 동물자료에 기초할 때 사람의 유즙으로 분비될 것으로 예측된다. HIV 전파를 방지하기 위하여 HIV에 감염된 수유부는 어떠한 경우에도 수유하지 않을 것이 권장된다

3) 수태능:
돌루테그라비르, 아바카비어 또는 라미부딘이 남성 또는 여성의 수태능에 미치는 효과에 대한 자료는 없다. 동물연구에서는 돌루테그라비르, 아바카비어 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, 아바카비어, 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) 돌루테그라비르, 아바카비어 또는 라미부딘의 급성 과량투여 후, 이상반응으로 보고된 것 이외의 특별한 증상이나 징후는 확인된 바 없다.임상 증상에 따라 추가적인 조치를 취한다. 이 약 과량투여에 대한 특정 치료법은 없다. 과량투여 시 지지요법을 실시하고 필요한 경우 적절하게 모니터링 한다. 라미부딘은 투석가능하기
- 때문에, 이에 대해 연구된 바는 없으나 과량투여의 치료에 지속적 혈액투석이 사용될 수 있었다. 아바카비어가 복막투석이나 혈액투석으로 제거될 수 있는지는 알려져 있지 않다. 돌루테그라비르는 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 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
3) 습기로부터 보호하기 위해 원래의 포장용기에서 보관한다. 뚜껑을 단단히 닫아 보관한다. 방습제(desiccant)를 제거하지 않는다.
- 저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
- 포장단위 : 트리팩정 : 30정
- 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 한다.
- ® = 등록상표
- ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 제품은 약국·병의원 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.
- 첨부문서 최종 개정 연월일 : 2015. 06. 22
- 이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은www.gskkorea.co.kr나 아래 번호에서 확인 할 수 있습니다.
- 제 조 자
전공정위탁제조(제조의뢰자) : ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford TW8 9GS, 영국
일부공정위탁제조(제조자) : Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, 영국
일부공정위탁제조(제조자) : Glaxo Wellcome, S.A., Avenida. Extremadura No.3, Aranda De Duero, Burgos 09400, 스페인
수입판매자 : 글락소 스미스클라인
서울시 용산구 한강대로 92
고객센터(수신자 요금부담) : 080-901-4100
- TRM001.01