



|                |    |    |
|----------------|----|----|
| 피부 발진          | 17 | 15 |
| 특이 감각<br>미각 도착 | 5  | 8  |

(표 6. 초기 중후성 HIV 질환 환자에 나타난 이상반응)

|           |                |              |
|-----------|----------------|--------------|
| 이상반응      | 지도부딘 (n=361) % | 위약 (n=352) % |
| 전신 무력증    | 69             | 62           |
| 위장관계 소화불량 | 6              | 1            |
| 오심        | 61             | 41           |
| 구토        | 25             | 13           |

(표 7. 무중후성 HIV 감염 환자에 나타난 이상반응\*)

|          |                             |                         |              |
|----------|-----------------------------|-------------------------|--------------|
| 이상반응     | 지도부딘***<br>1500mg (n=457) % | 지도부딘<br>500mg (n=453) % | 위약 (n=428) % |
| 전신 무력증   | 10.1                        | 8.6**                   | 5.8          |
| 권태감      | 55.6                        | 53.2                    | 44.9         |
| 위장관 식욕부진 | 19.3                        | 20.1                    | 10.5         |
| 변비       | 8.1                         | 6.4**                   | 3.5          |
| 오심       | 57.3                        | 51.4                    | 29.9         |
| 구토       | 16.4                        | 17.2                    | 9.8          |
| 신경계 두통   | 58.0**                      | 62.5                    | 52.6         |
| 어지럼증     | 20.8                        | 17.9**                  | 15.2         |

\*5% 이상에서 보고

\*\*위약과 비교하여 통계학적인 유의성이 없음

\*\*\*무중후성 환자에 대해 권장 용량의 세배 투여

- 13) 지도부딘을 투여받는 환자에서 보고된 이상반응은 다음과 같다. 진행성 HIV 질환 같은 의학적으로 복잡한 상황에서는 이상반응과 약물과의 관련성은 평가하기 힘들다. 증상의 정도로 이를 평가할 수 있다면 지도부딘 용량의 감소 또는 치료 중단을 고려할 수 있다.

(표 8. 지도부딘을 투여한 환자에서 보고된 이상반응)

|                | 매우 흔함<br>(10%이상) | 흔함<br>(1~10%)            | 흔하지 않음<br>(0.1~1%)                    | 드뭄<br>(0.01~0.1%)                           | 매우 드뭄<br>(0.01% 이하) |
|----------------|------------------|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|
| 혈액계            |                  | 빈혈,<br>호중구감소증,<br>백혈구감소증 | 혈소판감소증,<br>골수 발육부전증<br>동반한 병혈구<br>감소증 | 적혈구형성부전                                     | 재생불량성빈혈             |
| 대사 및 영양장애      |                  | 고유산(젖산)혈증                |                                       | 유산산증                                        |                     |
| 정신신경계          | 두통               | 어지러움                     |                                       | 불안, 우울, 불면,<br>감각이상, 졸음,<br>정신병료도 손실,<br>경련 |                     |
| 심혈관계           |                  |                          |                                       | 심근병증                                        |                     |
| 호흡기계           |                  |                          |                                       | 기침                                          |                     |
| 소화기계           | 오심               | 구토, 복통, 설사               | 복부팽만감                                 | 구강점막 색소침착,<br>미각장애,<br>소화불량, 췌장염            |                     |
| 간담도계           |                  | 간효소 및<br>빌리루빈 수치<br>상승   |                                       | 지방증을 동반한<br>심각한 간비대증과<br>같은 간질환             |                     |
| 피부             |                  |                          | 발진, 가려움                               | 손톱 및 피부<br>색소침착,<br>두드러기, 발한                |                     |
| 근골격계           |                  | 근육통                      | 근육병증                                  |                                             |                     |
| 비호생식기계         |                  |                          |                                       | 빈뇨, 여성형유방                                   |                     |
| 전신 및<br>투여부위반응 |                  | 권태감                      | 발열, 통증,<br>무력증                        | 오한, 홍통,<br>인플루엔자 유사<br>증후군                  |                     |

- 14) 또한 체지방의 재분배/축적이 나타날 수 있는데, 이러한 이상반응의 빈도는 병용하는 항레트로바이러스제제를 포함하여 다양한 요인에 의해 좌우된다.(경고항 참조)
- 15) 지도부딘에 의한 가장 심각한 이상 반응은 수혈을 필요로 할 수도 있는 빈혈, 호중구감소증 및 백혈구 감소증 등인데 고용량(1200~1500mg/day) 투여시 및 CD4 세포수가 100/mm3 미만인 진행성 HIV 질환 환자들에게서(특히 치료 전에 골수 예비량 부족일 때) 빈번하게 나타난다. 용량 감소 또는 치료 중단이 필요할 수도 있다. 빈혈은 약물에 대해 대적혈구증(MCV) 증가에 의한 적혈구 성숙 불량에 기인한 것으로 보인다. 호중구감소증의 빈도는 지도부딘 치료 시작시에 호중구수, 헤모글로빈 수치 및 혈청 비타민 B12가 낮은 환자과 아세트아미노펜을 병용투여하고 있는 환자에서 증가한다.
- 16) 치료 시작시에 진행성 감염증상 환자에서 지도부딘의 사용과 관련된 이상반응의 빈도 및 강도가 훨씬 크게 나타났다. (표 9, 10, 11)은 치료 시작시에 HIV 질환의 진행 정도에 따라 위약대조 임상시험에서 관찰된 혈액학적 이상반응의 비교 사례를 나타낸 것이다.

| 무중후성<br>HIV 질환 시험<br>(n=1338) | 과립구감소증 (<750/mm <sup>3</sup> ) |                 |                 | 빈혈 (Hb(8g/dL)   |                 |                 |
|-------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                               | 지도부딘                           |                 | 위약              | 지도부딘            |                 | 위약              |
|                               | 1500mg                         | 500mg           |                 | 1500mg          | 500mg           |                 |
| CD4≤500                       | 6.4%<br>(n=457)                | 1.8%<br>(n=453) | 1.6%<br>(n=428) | 6.4%<br>(n=457) | 1.1%<br>(n=453) | 0.2%<br>(n=428) |

(표 10)

| 초기중후성<br>HIV 질환 시험<br>(n=713) | 과립구감소증 (<750/mm <sup>3</sup> ) |               | 빈혈 (Hb(8g/dL) |               |
|-------------------------------|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                               | 지도부딘 1200mg                    | 위약            | 지도부딘 1200mg   | 위약            |
| CD4)200                       | 4%<br>(n=361)                  | 1%<br>(n=352) | 4%<br>(n=361) | 0%<br>(n=352) |

(표 11)

| 진행성중후성<br>HIV 질환 시험<br>(n=281) | 과립구감소증 (<750/mm <sup>3</sup> ) |             | 빈혈 (Hb(8g/dL)  |            |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------|----------------|------------|
|                                | 지도부딘<br>1500mg                 | 위약          | 지도부딘<br>1500mg | 위약         |
| CD4)200                        | 10% (n=30)                     | 3% (n=30)   | 3% (n=30)      | 0% (n=30)  |
| CD4)400                        | 47% (n=114)                    | 10% (n=107) | 29% (n=114)    | 5% (n=107) |

- 17) 지도부딘 치료를 받는 한 환자에서 아나필락시스를 포함한 감작반응이 보고되었다.

※국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 399명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례들은 인과관계 여부와 상관 없이 29.57%(118명/399명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 21.3%(85명/399명)이다. 구역이 8.27%(33명)로 가장 많았고, 그 다음으로 구토 3.26%(13명), 복부불쾌 3.01%(12명), 빈혈 2.76%(11명), 식욕부진 1.25%(9명), 설사 2.01%(8명), 발진 1.25%(5명), 현기증 1.25%(5명), 소화불량증 1.00%(4명), 두통 0.75%(3명), 피로 0.75%(3명), 백혈구감소증 0.75%(3명), 복통 0.25%(1명), 손톱변색 0.25%(1명), 감각이상 0.25%(1명), 과중성지방혈증 0.25%(1명), 무력 0.25%(1명), 불면 0.25%(1명), 근육통 0.25%(1명), 근육염 0.25%(1명), 호흡곤란 0.25%(1명), 간기능검사치이상 0.25%(1명) 순으로 나타났다. 이 중 예상하지 못한 이상 반응은 근육염, 과중성지방혈증 각 1 명씩 보고되었다.

##### 5. 일반적인 주의

- 이 약은 HIV 감염 환자를 치료한 경험이 있는 의사에 의해 투여가 시작되고 모니터링 되어야 한다.
- 환자가 이 약 또는 다른 항레트로바이러스제를 투여받는 동안에도 기회감염 및 HIV 감염에 의한 다른 합병증의 발현 등이 지속될 수 있으므로, HIV 감염 환자를 치료한 경험이 있는 의사의 세밀한 관찰이 요구된다.
- 이 약을 포함하여 현재 사용되고 있는 항레트로바이러스제가 생형위나 혈액오염을 통한 HIV 전염을 예방한다는 것은 증명되지 않았음을 환자에게 조언해야 하며, 적절한 주의가 계속되어야 한다.
- 이 약을 장기 투여하였을 때의 유효 성분에 대한 안전성 및 유효성 프로파일이 완전히 확립되지 않았다.
- 이 약을 투여하고 있는 환자들은 자가 투여 약물과의 병용에 대해 주의를 기울여야 한다.(6.상호작용항 참조)
- 용량조절이 필요한 사례에 대해서는 별도의 라미부딘 및 지도부딘 제제를 투여하는 것이 권장되며, 이러한 경우 이들 의약품에 대한 각각의 제품정보를 참고하도록 한다.
- 이 약은 용량이 정해져 있는 복합제로 소아의 체중에 따라 용량조절을 할 수 없으므로 12세 미만의 소아 환자에게 투여해서는 안되며, 별도의 라미부딘 및 지도부딘 제제에 대한 제품정보를 참고하도록 한다.
- 운전이나 기계조작 능력에 라미부딘 또는 지도부딘이 미치는 영향은 연구된 바 없으며, 이 약의 약리작용으로부터 이러한 능력의 손상을 예측할 수도 없다. 그럼에도 불구하고, 환자의 운전 또는 기계 조작 능력을 고려할 때는 그 환자의 임상적 상태와 이 약의 이상반응 측면을 염두에 두어야 한다.
- C형 간염에 동반 감염된 환자에서 지도부딘이 HIV 치료 병용요법의 한 부분으로 사용되었을 때 정확한 기전은 밝혀지지 않았으나, 빈혈을 악화시킨다는 보고가 있다. 따라서, 리버비린과 지도부딘의 병용 투여는 권장되지 않으며, 이러한 요법이 이미 확립되었을 때는 항레트로 바이러스 병용요법에서 지도부딘의 대제가 고려되어야 한다. 지도부딘 사용으로 인한 빈혈의 기원력이 있는 환자에서는 특별히 주의하여야 한다.
- 골괴사 사례들은 병인론이 다인자(코티코스테로이드 사용, 알콜 섭취, 심한 면역억제, 높은 체질량 지수)로 여겨지지만, 특히 진행성 HIV 감염 그리고/혹은 항레트로바이러스제 병용치료에 장기간 노출된 환자들에서 골괴사 사례 보고가 있다. 환자들은 관절통, 관절강직, 보행 장애를 겪게 되면 의학적 상담을 구할 것을 권고한다.

##### 6. 상호작용

이 약은 라미부딘과 지도부딘을 포함하고 있기 때문에 이 두 약물에서 개별적으로 확인된 상호작용이 이 약에서 나타날 수 있다. 라미부딘의 간대사 및 혈장 단백질 결합은 제한적이며 미변화제가 신장을 통해 거의 대부분 배설되므로 라미부딘의 경우 대사에 의한 상호작용이 있을 가능성은 낮다. 지도부딘도 단백질 결합은 유사하게 제한적이며, 주로 간 포함에 의해 불활성 글루쿠론산 대사체로 배설된다. 글루쿠론산 포함 반응에 의해 간에서 대사되는 약물은 지도부딘의 대사를 저해할 가능성이 있다.

이 약의 약물상호작용에 대한 경험은 제한적이므로, 다른 제제들과 병용투여할 때에는 주의해야 한다.

##### 라미부딘

- 라미부딘은 활성 유기 양이온 분비에 의해 주로 배설된다. 따라서 병용투여되는 다른 약물, 특히 주배설경로가 신장의 유기적 양이온 교환 시스템(약물에 ; 트리메토프림 등)과 상호작용의 가능성을 고려해야 한다. 라니티딘이나 시메티딘 같은 약물들은 부분적으로 이러한 기전에 의해 배설되지만 라미부딘과의 상호작용은 나타나지 않았다. 활성 유기 음이온 경로 또는 수구체 여과를 통해 주로 배설되는 것으로 알려진 약물들은 라미부딘과 임상적으로 유의한 상호작용을 일으키지 않을 것으로 예상된다.

- 트리메토프림-설파메톡사졸(코트리목사졸)을 160mg/800mg 용량으로 투여시, 트리메토프림으로 인하여 라미부딘에 대한 노출이 40% 증가되었다. 그러나 신장해가 없는 환자라면 라미부딘의 용량조절은 필요치 않다. 주폐모자총페렴과 독소플라스마병의 치료를 위하여 고용량의 라미부딘을 트리메토프림-설파메톡사졸(코트리목사졸)과 병용했을 때의 영향은 연구된 바 없다. 라미부딘은 트리메토프림-설파메톡사졸의 약물동력학에 영향을 미치지지는 않았다. 신장해 환자에게 라미부딘을 투여할 때는 주의깊게 관찰한다.
- In vitro 시험에서 시프로플록사신, 펜타미딘, 간시클로버는 라미부딘의 항 HIV 활성을 감소시켰다. 임상적인 유의성은 알려진 바 없다.
- 라미부딘과 잘시타빈을 병용 투여할 경우 라미부딘은 잘시타빈의 세포내 인산화를 억제하므로, 이 약을 잘시타빈과 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.

##### 지도부딘

- 지도부딘과 라미부딘의 병용투여로 지도부딘의 노출은 13% 증가되었고 최고 혈장 농도는 28% 증가되었다. 그러나 전체 노출량(AUC)에는 유의성 있는 변화가 없었다. 지도부딘은 라미부딘의 약물동력학에 영향을 미치지 않는다.
- 신독성, 세포독성 또는 골수억제를 유발하는 약물 및 백혈구/적혈구수를 감소시키거나 기능을 방해하는 약물(피리메타민, 설파메톡사졸-트리메토프림, 독소루비신, 담소, 전신성 펜타미딘, 간시클로버, 암포데리신 B, 플루사이토신, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 아드리아마이신, 인트라페룬)과 지도부딘의 병용투여로 지도부딘에 대한 이상반응의 위험을 증대시킬 수 있다. 이러한 약물과 이 약을 병용할 필요가 있는 경우 신기능 및 혈액학적 변수에 각별히 주의하여 모니터링해야 하며, 필요하다면 한가지 이상의 약물을 감량해야 한다.
- 코데인, 모르핀, 이노신 프라노박스, 아세트아미노펜, 아스피린, 인도메타신, 케토프로펜, 나프록센, 옥사제람, 로라제팜, 시메티딘, 클로피브레일, 담소, 메타돈, 이소프리노신 등의 약물은 글루쿠론산 포합반응을 경쟁적으로 저해하나 간의 마이크로솜 대사를 직접 저해함으로써 지도부딘의 대사를 변경시킬 수 있다. 그러므로 이러한 약물과 이 약을 병용할 때(특히 만성요법)에는 사전에 약물상조 작용의 가능성을 염두에 두어야 한다.
- 이 약을 글루쿠론산 포합반응에 의해 대사되는 다른 약물과 병용투여 할 때 지도부딘과의 상호작용 가능성에 대해 주의를 기울여야 하는데, 이는 병용투여에 의해 각각 약물의 독성이 증대될 수 있기 때문이다. 진행성 HIV 질환 환자를 대상으로 한 대조임상시험에서 아세트아미노펜을 병용한 지도부딘 복용자들은 아세트아미노펜 사용기간과 관련 있는 것으로 보이는 과립구감소증 사례가 증가되었다. 위약대조시험에서 지도부딘을 투여하는 동안의 아세트아미노펜 병용(특히 만성요법)은 호중구감소증의 발생을 증가와 관련이 있었다. 그러나, 약물동력학 자료를 보면 시험용량에서 아세트아미노펜은 지도부딘이나 지도부딘의 글루쿠론산 대사체의 혈장농도를 증가시키지 않았다.
- 지도부딘을 투여받는 일부 환자에서 페니토인의 혈장 농도가 낮게 보고된 반면, 한 환자에서는 혈장농도가 높게 나타났다. 다수의 진행성 HIV 감염 환자들이 간질 발작을 일으킬 수 있는 중추신경계 질환을 가지고 있기 때문에 이 약과 페니토인을 투여받는 환자들은 페니토인의 혈장농도를 주의깊게 모니터링 해야 한다.
- 프로베네시드는 글루쿠론산 포합반응을 감소시켜 지도부딘의 평균 AUC 및 반감기를 증가시킨다. 또한 프로베네시드는 지도부딘 및 글루쿠로니드 대사체의 신배설을 감소시킨다.
- 이 약을 투여받고 있는 환자에서 기회감염이 지속될 수 있으므로, 기회감염의 치료 또는 예방을 위하여 트리메토프림-설파메톡사졸, 펜타미딘 분무제, 피리메타민 또는 아시클로버가 필요할 수도 있다. 진행성 HIV 질환 환자를 대상으로 한 대조시험의 제한된 데이터에 따르면 이들 약물에 의한 지도부딘의 유의성 있는 이상반응 발현 위험 증가는 관찰되지 않았다. 지도부딘과 아시클로버의 병용 투여와 관련해서 신경독성 한 건(심각한 혼수상태)이 보고되었다.
- 제한된 데이터에 의하면 지도부딘과 리팜피신의 병용투여는 지도부딘의 AUC를 48%±34% 까지 감소시켰다. 그러나 임상적 유의성은 알려지지 있지 않다.
- 지도부딘은 스타부딘의 세포내 인산화를 저해시킬 수 있으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다.
- 지도부딘은 아토바쿠온의 약물동태에 영향을 미치지 않는 것으로 생각되지만 아토바쿠온은 지도부딘이 글루쿠로나이드 대사체로 전환되는 대사를 감소시키는 것으로 나타났다. (지도부딘의 항정상태 AUC는 33%가 증가되었고 글루쿠로나이드의 최고 혈중 농도는 19%가 감소하였다.) 지도부딘의 500 또는 600mg/일의 용량으로 투여시 급성 주폐모자총페렴의 치료를 위해 아토바쿠온과의 3주 병용투여하는 경우 지도부딘의 높아진 혈중 농도로 인한 이상반응의 빈도 증가를 초래하지 않을 것으로 예측된다. 아토바쿠온을 연장 투여하는 환자는 더욱 주의깊게 모니터링해야 한다.
- 클라리스로마이신정은 지도부딘의 흡수를 감소시킨다. 이러한 영향은 지도부딘과 클라리스로마이신의 투여간격을 최소 2시간이상으로 조절하는 것으로 피할 수 있다.

##### 7. 임부에 대한 투여

- 임신 중의 라미부딘 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 사람의 임신중 지도부딘의 사용과 관련된 데이터는 거의 없다. 지도부딘을 임신한 여성에 투여했을 때 태아에 유해한 영향을 유발하거나 생식 능력에 영향을 미치지어 대해서는 알려진 바 없다. 동물생식시험에서 라미부딘과 지도부딘은 태반으로 이행되었다. 전임상 시험 결과(12.기타항 참조)로 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니지만, 임신초기 3개월까지는 임부에 대한 유의성이 태아에 대한 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다.
- 지도부딘에 대한 발암성 및 유전독성 시험결과에 근거했을 때 사람에서의 발암성 위험을 배제할 수는 없다. 예상 임상 노출보다 4배(마우스) 및 27배(랫드) 이상 노출이 되도록(AUC에 근거) 지도부딘을 19개월간 매일 경구투여한 설치동물에서 질종양이 관찰되었다. 이러한 결과와 지도부딘에 노출된 감염 및 미감염된 신생아와의 연관성은 알려진 바 없으나 임신 중에 이 약 투여를 고려하는 임부는 이러한 사실을 숙지해야 한다.
- 자궁내에서 또는 분만 전후에 뉴클레오사이드 역전사효소저해제에 노출된 신생아 및 유아에서 경미한 일과성의 혈청 젖산 수치 상승이 보고되었는데 이는 미토콘드리아 기능장애에 기인한 것으로 보인다. 혈청 젖산의 일과성 상승의 임상적 연관성은 알려지지 있지 않다. 발달 지연, 발작, 기타 신장 질환이 매우 드물게 보고되었으나 이들 증상들과 뉴클레오사이드 역전사 효소제와의 인과관계는 확립되어 있지 않다. 이러한 발견들은 HIV 수직감염을 예방하기 위하여 임신부에게 현재 권고하고 있는 항레트로바이러스 치료요법에 영향을 미치지지는 않는다.

##### 8. 수유부에 대한 투여

의약전문가들은 유아에게로의 HIV의 전염을 방지하기 위하여 HIV 감염 가능성이 있는 여성 환자들에게 어떠한 경우라도 수유하지 말 것을 권고하고 있다. 라미부딘 및 지도부딘은 혈청에서 확인되는 농도와 유사한 농도로 모유로 분비된다. 즉, 라미부딘, 지도부딘 및 HIV 바이러스 모두가 모유로 이행되므로 이 약을 투여중인 경우에는 수유하지 않는 것이 바람직하다.

- 소아에 대한 투여
소아에게 14~30kg 체중 범위로 이 약의 사용을 위한 복용 가이드라인은 소아가 포함된 임상시험에서 지도부딘 360~480mg/m<sup>2</sup>/일 및 라미부딘 8mg/kg/일의 2회 또는 3회 분할투여를 기본으로 한다. 체중 근거 요법으로 외상은 정확한 용량의 근거사치이다. 14kg 미만의 소아에게는 정확한 용량 투약이 불가능하므로 이 약의 사용이 권장되지 않는다. 3개월 미만의 소아에 대하여 권장 용량을 정할 수 있는 충분한 자료는 없다.

- 고령자에 대한 투여
고령자에 대하여 입수된 특별한 자료는 없으나 신기능 감소 및 혈액학적 변수의 변화와 같은 나이에 기인한 변화 때문에 이 연령대에서는 특히 주의해야 한다.
- 과량투여시의 처치

- 이 약의 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 라미부딘 또는 지도부딘을 사람에게 급성 과량투여한 자료는 제한적이나 이러한 과량투여 후 이상반응 항목에 기술되어 있는 이상반응을 제외하고는 특별한 증상이나 중증은 관찰되지 않았다. 사망에 없이 환자는 회복되었다.
- 과량투여시에는 독성 징후 등에 대하여 환자를 주의깊게 모니터링해야 하며, 필요시 보조 치료법을 실시한다. 라미부딘은 투석이 가능하므로, 이 방법이 연구되지는 않았지만 지속적인 혈액투석을 과량투여의 치료에 사용할 수 있다. 혈액투석과 복막투석에 의한 지도부딘의 제거 효과는 제한적이나 글루쿠로니드 대사체의 배설을 증가시킨다. 일차 대사체인 GAZT는 복막투석 보다 혈액 투석에 의해 더욱 효과적으로 제거되는 것으로 보인다. 더욱 자세한 내용은 각각의 제품정보를 참고하도록 한다.

##### 12. 기타

##### 1) 발암성

- 지도부딘 : 지도부딘을 마우스 및 랫드 그룹에 각각 40 및 300mg/kg/day까지 경구 투여 하였다. 마우스 그룹에서 고용량을 투여 받은 동물 7마리의 말기 출현(19개월 후) 질 종양(비전지성 판상 세포암 5사례, 판상 세포 유두종 1사례, 판상 폴립 1사례)이 나타났다. 중간 용량을 투여받은 동물에서 한 사례의 말기출현 판상 세포 유두종이 질에서 나타났다. 저용량에서는 질종양이 발생하지 않았다. 랫드 그룹에서 2사례의 말기 출현(20개월 후) 비전지성 질 판상세포암이 발생하였다. 비전지성 질 판상세포암이 고용량을 투여받은 동물에서 나타났다. 랫드의 경우 저용량 또는 중간 용량에서는 질종양은 발생하지 않았다. 기타 약물과 관련된 종양은 어떤 종 또는 어떤 성에서도 발견되지 않았다. 종양이 발생한 용량에서 마우스와 랫드의 추정 약물 노출(AUC에 의해 측정)은 1일 2회 권장 치료 용량으로 추정 사람 노출의 대략 4배(마우스)와 27배(랫드)였다.

- 라미부딘 : 설치류의 각 그룹에 라미부딘을 2000배까지(마우스 및 수컷 랫드) 및 3000mg/kg/ day(암컷 랫드) 경구투여 하였을 때 마우스 시험에 있어서 라미부딘에 기인한 발암성 효과의 근거는 없었다. 랫드 시험에서는 고용량에서 (AUC에 근거할 때 1일 2회 투여의 근거 치료 용량에서의 추정 사람 노출의 대략 70배) 자궁 내막 종양의 사례가 증가되었다. 그러나 이 증가와 치료와의 상관 관계는 확실하지 않다.

- 지도부딘 · 라미부딘 복합제 : 지도부딘과 라미부딘 복합제를 이용한 발암성 시험은 실시되지 않았다.

##### 2) 돌연변이원성

- 지도부딘 : 지도부딘은 Salmonella 돌연변이원성 시험에서 돌연변이원성의 근거가 관찰되지 않았다. (대사활성 유무와 관계 없이) L5178Y/Tk+/- 마우스 림프종 세포에서 실시한 돌연변이원성 시험에서 지도부딘은 대사활성의 유무와 관계 없이 경미한 변이유발성 이었다. 배양 사람 림프구에서 실시된 in vitro 상 세포유전학 시험에서 지도부딘은 용량과 관련된 구조 염색체 이상을 유발하였다. 지도부딘은 랫드와 마우스에 있어서 in vivo 소핵시험에서 염색체 이상을 유발하였다. 지도부딘은 in vitro 소유종물 세포 형질전환 시험에서 양성을 나타냈다.

- 라미부딘 : 라미부딘은 미생물학적 돌연변이유발성 스크린에서는 활성이 없었으나, 대사 활성 없이 마우스 림프종 L5178Y 세포내 thymidine kinase 유전자좌에서 변이를 유발하였다. 라미부딘은 in vitro 상에서 대사활성 유무와 관계없이 사람말초 혈액 림프구에서 염색체 이상을 유발하였다. 랫드에서 라미부딘은 in vivo 치료와 라미부딘은 in vitro 상에서 골수세포에 염색체 손상이나 일차 간세포의 DNA 손상을 유발하지 않았다.
- 지도부딘 ·라미부딘 복합제 : 지도부딘과 라미부딘 복합제를 이용한 돌연변이 유발성 시험은 실시되지 않았다.

##### 3) 생식독성

- 지도부딘 : 경구용 지도부딘은 랫드(75mg/kg BID)와 토끼(250mg/kg BID)에서 태아 재출수를 증가시켰다.
- 라미부딘 : 토끼를 대상으로 한 생식독성시험에서 라미부딘을 최대 예상 임상 노출(Cmax와 AUC에 근거)보다 적게 노출시켰을 때 초기 태자 치사율을 증가시켰다.

##### 4) 최기형성

- 지도부딘 : 랫드의 기관형성기에 지도부딘을 어미에게 독성을 유발하는 용량(3000mg/kg/day)으로 투여했을 때 기형 발생율이 증가하였다. 보다 낮은 용량에서는 태자 이상의 근거가 관찰되지 않았다.
- 라미부딘 : 라미부딘을 랫드와 토끼에 임상 시험용량에서 사람에서 관찰되었던 것보다 각각 40 및 36배까지 노출(Cmax에 근거)시켰을 때 최기형성에 영향을 미치지 않았다.

##### 5) 수태능

암컷 및 수컷 랫드에 있어서 경구로 투여된 지도부딘(225mg/kg BID) 또는 라미부딘(Cmax에 근거하여 예상 임상 노출의 70배 정도)에 의해 수태능 정향의 근거가 나타났다. 사람의 여성 수태능에 지도부딘 또는 라미부딘이 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. 지도부딘은 남성에 있어서 정자의 수, 형태학, 운동성에 영향을 미치지 않았다.

##### 13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

#### ■ 저장방법 : 밀폐용기, 30℃ 이하에서 보관

#### ■ 포장단위 : 컴비버 정 : 60정

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <div> <div></div> <div>의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 한다.</div> </div> |
|------------------------------------------------------------------|

TM = Trade Mark

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

첨부문서 최종 개정 연월일 : 2012. 11. 14

기타 문의사항은 www.gskkorea.co.kr이나 아래번호에서 확인할 수 있습니다.

#### 제 조 원

원료칭량~코팅공정 : Glaxo Operations UK Ltd t/a Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, UK

포장공정 : GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd, 1061 Mountain Highway, Boronia, VIC 3155, Australia

수입판매원 : **글락소 스미스클라인**  
서울시 용산구 한강대로 92  
고객센터(수신사 요구부담) : 080-901-4100

COM001.16

DW-11-12