

※ 바이텍스 EC 서방캡셀은 2017년 12월 13일자로 허가가 취하되었으며, 더 이상 공급되지 않습니다. 참고하시기 바랍니다.

바이텍스 EC 서방캡셀 (디다노신)

성분/함량

250mg: 1캡셀(321.46mg) 중 디다노신 250mg
400mg: 1캡셀(514.36mg) 중 디다노신 400mg

성상

백색의 불투명한 캡셀

효능·효과

다른 항레트로바이러스제와 병용하여, 디다노신이나 디다노신 대체 제제의 1일 1회 투여를 필요로 하는 성인의 HIV-1 감염 치료

용법용량

이 약은 공복시에 캡셀 그대로 복용하여야 한다.

1. 권장용량

성인 1일 권장량은 체중에 따라 달라지며, 1일 1회 1캡셀 복용한다.

체중	용량
≥ 60kg	1일 1회 400mg
< 60kg	1일 1회 250mg

2. 용량조절

1) 신부전환자

신부전 성인 환자의 경우 감소된 약물배설속도에 맞추어 용량을 조정해야 한다. 권장량은 아래와 같다.^a

크레아티닌 청소율 (mL/min)	용량	
	≥ 60kg	< 60kg
≥ 60	1일 1회 400mg	1일 1회 250mg
30-59	1일 1회 200mg	1일 1회 125mg
10-29	1일 1회 125mg	1일 1회 125mg
< 10	1일 1회 125mg	b

a 디다노신 정제의 연구자료에 근거하였다.

b 60 kg 미만의 크레아티닌 청소율이 10 mL/min 미만인 환자에게는 적합하지 않다. 다른 제형의 디다노신을 사용해야 한다.

지속적인 통원 복막투석(Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD)이나 혈액투석이 필요한 환자

이러한 환자는 위의 표에서 크레아티닌 청소율이 10 mL/min 미만인 환자의 권장량을 따른다. 혈액투석 후 이 약을 더 투여할 필요는 없다.

2) 테노포비어 디소프록실 푸마레이트(Tenofovir Disoproxil Fumarate)와 병용 투여하는 환자

테노포비어 디소프록실 푸마레이트를 복용하고 있는 환자는 가벼운 식사 (400 kcal 이하, 지방은 20% 이하) 또는 공복에서 이약(디다노신 서방캡셀)의 용량을 1일 1회 250 mg (크레아티닌 청소율이 최소한 60 mL/min이며 체중이 최소 60 kg인 성인) 또는 200 mg (크레아티닌 청소율이 최소한 60 mL/min이며 체중이 60 kg 미만인 성인)으로 줄여 복용할 것을 권장한다. 크레아티닌 청소율이 60 mL/min 미만인 환자에서는 테노포비어 디소프록실 푸마레이트와 병용 투여되는 이약(디다노신 서방캡셀)의 적절한 용량은 확립되지 않았다.

사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 치료경험이 있는 환자와 치료경험이 없는 환자 모두에서 이 약으로 단독 혹은 병용하여 치료하는 동안 면역억제 정도에 상관없이 치명적/치명적이지 않은 췌장염이 발생하였다. 췌장염이 의심되는 환자에서는 이 약의 투여를 중지해야 하며, 췌장염이 확실한 경우에는 이 약을 중단하여야 한다 (일반적 주의 1) 참조).
- 2) 뉴클레오사이드 유사체 단독요법이나 이 약과 다른 항레트로바이러스제와의 병용요법을 사용한 경우에 치명적인 경우를 포함한 유산산증과 지방증을 동반한 중증 간비대증이 보고되었다. 이 약과 스타부딘을 다른 항레트로바이러스제와 병용한 임부에게서 치명적인 유산증이 보고되었다. 임신기간동안 이 약과 스타부딘을 병용해서 사용하는 경우 주의해야하며 유익성이 위험성보다 명백하게 클 경우에만 사용해야한다 (일반적 주의 2) 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이전에 이 약의 성분에 임상적으로 유의한 과민반응을 보인 적이 있는 환자

2) 알로푸리놀

디다노신의 전신 노출량이 증가되어 디다노신 관련 독성이 증가될 수 있기 때문에, 디다노신과 알로푸리놀의 병용투여는 금기된다.

3) 리바비린

디다노신의 활성대사물질 (dideoxyadenosine 5'-triphosphate)의 노출량이 증가되기 때문에 디다노신과 리바비린의 병용투여는 금기된다. 말초신경병증, 체장염, 증상을 보이는 고유산혈증/유산증 뿐만 아니라 치명적인 간부전이 디다노신과 리바비린을 함께 투여 받은 환자에서 보고되었다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신부전환자

크레아티닌 청소율이 60 ml/min 미만인 신부전환자의 경우 약물 청소율이 감소되어 있으므로, 이 약의 독성이 더욱 증가될 수 있다. 이러한 환자의 경우 용량을 감소하여야 한다.

4. 이상반응

다음 이상반응은 다른 단락에서 자세하게 논의한다:

- 체장염
- 유산증/지방증을 동반한 중증 간비대증
- 간독성
- 비경변성 문맥 고혈압
- 말초신경병증
- 망막변성 및 시신경염

1) 임상시험 경험

임상시험이 다양한 조건에서 널리 시행되었기 때문에, 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서의 이상반응 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며 실제로 관찰된 비율을 반영하지 않을 수도 있다.

■ 성인

AI454-152 연구는 511명의 치료 경험이 없는 환자에서 디다노신 서방캡셀 (1일 1회 400 mg) + 스타부딘 (1일 2회 40 mg) + 넬피나비어 (1일 3회 750 mg)와 지도부딘 (300 mg) + 라미부딘 (150 mg)의 복합정제 1일 2회 + 넬피나비어 (1일 3회 750 mg)를 비교하는 48주, 무작위 배정, 공개라벨 시험이다. 다른 항레트로바이러스제와 병용투여했을 때 발생한 선별된 임상적 이상반응은 표 1과 같다.

표1: 선별된 임상적 이상반응, AI454-152 연구^a

이상반응	환자 비율 ^{b,c}	
	디다노신 서방캡셀+ 스타부딘+ 넬피나비어	지도부딘/ 라미부딘 ^d + 넬피나비어

	n=258	n=253
설사	57	58
말초신경증상/신경병증	25	11
오심	24	36
두통	22	17
발진	14	12
구토	14	19
췌장염(아래 참조)	1 미만	*

a 치료기간의 중간값은 디다노신 서방캡셀+스타부딘+넬피나비어 그룹은 62주였고, 지도부딘/라미부딘+넬피나비어 그룹은 61주였다.

b 치료받은 환자에 근거한 비율

c 보고된 발생율은 인과관계와 상관없이 모든 중증도와 모든 이상반응을 포함하였다.

d 지도부딘/라미부딘 복합정제

* 이 군에서는 관찰되지 않았음.

디다노신의 완충 제형을 이용한 임상시험에서는 디다노신+스타부딘+넬피나비어를 복용한 1명의 환자에서, 디다노신+스타부딘+인디나버를 복용한 1명의 환자에서, 디다노신+스타부딘+인디나버+하이드록시유레아를 받은 68명 중 2명의 환자에서 췌장염으로 인한 사망이 관찰되었다. 초기 자체 프로그램에서 디다노신 서방캡셀+스타부딘+하이드록시유레아+리토나버+인디나버+에파비렌즈를 복용한 1명의 환자에서 췌장염으로 인한 사망이 관찰되었다. 췌장염의 발생빈도는 용량과 관계가 있다. 디다노신 완충 제형의 제3상 연구에서 현재의 권장용량 보다 높은 용량에서 췌장염의 발생율은 1-10%였고, 권장용량에서는 1-7%였다. 디다노신 서방캡셀을 다른 항레트로바이러스제와 병용한 임상연구에서 나타난 이화학적 이상은 표2와 같다.

표2: 선별된 이화학적 이상치, AI454-152 연구^a

수치	환자 비율 ^b			
	디다노신 서방캡셀 + 스타부딘 + 넬피나비어 n = 258		지도부딘/라미부딘 ^c + 넬피나비어 n = 253	
	등급3-4 ^d	모든등급	등급3-4 ^d	모든등급
SGOT(AST)	5	46	5	19
SGPT(ALT)	6	44	5	22
리파아제	5	23	2	13
빌리루빈	<1	9	<1	3

a 치료기간의 중간값은 디다노신 서방캡셀+스타부딘+넬피나비어 그룹은 62주였고, 지도부딘/라미부딘+넬피나비어 그룹은 61주였다.

b 치료받은 환자에 근거한 비율

c 지도부딘/라미부딘 복합정제

d SGOT 및 SGPT > 5 x ULN, 리파아제 ≥ 2.1 x ULN, 빌리루빈 ≥ 2.6 x ULN (ULN

= upper limit of normal, 정상상한치)

2) 시판후 경험

다음의 이상반응은 디다노신의 승인후 사용하는 동안 확인되었다. 알려지지 않은 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생빈도를 추정할 수는 없다. 이러한 이상반응은 중대성, 보고 빈도, 디다노신과의 인과관계 또는 이러한 요소들의 복합에 의하여 선택된다.

- 혈액 및 림프계 이상 - 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증
- 전신 - 복부 통증, 탈모, 아나필락시양 반응, 무력증, 오한/발열, 통증, 체지방의 재분포/축적
- 소화계 이상 - 식욕감퇴, 소화불량, 헛배부름
- 외분비선 이상 - 췌장염 (치명적인 사례 포함), 침샘염, 이하선 비대, 구강건조, 안구건조
- 간담도 이상 - 증상이 있는 고유산혈증/유산증, 간 지방증; 비경변성 문맥 고혈압; 간염, 간부전
- 대사 이상 - 당뇨, 혈청 알칼리성 포스파타제의 상승, 혈청 아밀라아제의 상승, 혈청 감마-글루타밀트랜스페라제의 상승, 혈청 요산의 상승, 저혈당, 고혈당
- 근골격계 이상 - 근육통 (크레아틴 카이네이즈의 증가와 상관없이), 급성 신부전과 혈액 투석을 포함하는 횡문근 용해, 관절통, 근육병증
- 안과적 이상 - 망막 탈색소, 시신경염

스타부딘과 하이드록시유레아를 기본으로 하는 요법의 사용

디다노신은 유사한 독성을 가진 약물과 병용하는 경우 단독요법보다 독성 발생율이 증가할 수 있다. 그러므로, 하이드록시유레아의 유무와 관계없이 스타부딘과 이약을 병용하는 환자의 경우 치명적일 수 있는 췌장염과 간독성의 위험성이 증가할 수 있으며 심각한 말초신경병증의 위험성도 증가할 수 있다. 스타부딘의 유무와 관계없이 이약과 하이드록시유레아를 병용하는 것은 피해야 한다.

5. 일반적 주의

1) 췌장염

치료경험이 있는 환자와 치료경험이 없는 환자 모두에서 이 약으로 단독 혹은 병용하여 치료하는 동안 면역억제 정도에 상관없이 치명적/치명적이지 않은 췌장염이 발생하였다. 췌장염의 증상이나 징후가 나타나면 이 약의 투여를 중지해야 하며, 췌장염이 확실한 경우에는 이 약을 중단하여야 한다. 스타부딘과 병용투여하는 환자는 췌장염의 위험성이 증가할 수 있다.

생명유지를 위해 췌장독성을 유발하는 약물로 치료하는 경우, 이 약을 중단하기를 권장한다. 췌장염의 위험요소를 가진 환자에게는 약물투여가 명백하게 필요한 경우에만 투여하며, 투여시 면밀히 관찰해야 한다. 진전된 HIV 감염환자의 경우, 특히 노인환자의 경우에 췌장염의 발생위험성이 증가되어 있으므로, 면밀히 관찰해야 한다. 신부전 환자에게 용량 조정없이 이 약을 투여할 경우, 췌장염의 발생위험성이 더욱 증가할 수 있다.

췌장염의 발생율은 이 약의 용량과 관련이 있다.

2) 유산증/ 지방증을 동반한 중증 간비대증

뉴클레오사이드 유사체 단독요법이나 이 약과 다른 항레트로바이러스제와의 병용요법을 사용한 경우에 치명적인 경우를 포함한 유산증과 지방증을 동반한 중증 간비대증이 보고되었으며, 대부분이 여성에게서 나타났다. 비만과 뉴클레오사이드 장기 복용이 위험요소일 가능성이 있다. 이 약과 스타부딘을 다른 항레트로바이러스제와 병용한 임부에게서 치명적인 유산증이 보고되었다. 임신기간동안 이 약과 스타부딘을 병용해서 사용하는 경우 주의해야하며 유의성이 위험성보다 명백하게 클 경우에만 사용해야한다. 간질환의 위험요소를 가지고 있는 환자에게 이 약을 투여하는 경우 각별히 신경을 써야한다; 그러나 알려진 위험요소가 없었던 환자에서 사례가 보고된 적도 있다. 실험실검사치의 이상을 동반 유무와 관계없이, 증후성 고유산혈증, 유산산증, 또는 명백한 간독성 (트랜스아미나아제가 현저하게 상승하지 않아도 간비대증과 지방증이 나타날 수 있다)과 부합하는 임상적인 징후나 증상이 나타나는 환자에서 이 약의 사용은 중지되어야 한다.

3) 간독성

유의한 기저 간질환이 있는 HIV 감염 환자에서 이약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 복합 항레트로바이러스 요법 동안, 만성 활동성 간염을 포함하여 이미 간부전이 있는 환자는 중증이고 잠재적으로 치명적인 간 이상반응을 포함하는 간기능 이상의 증가된 빈도를 보였으며, 표준 지침에 따라 모니터링한다. 이러한 환자에서 간질환의 악화에 대한 증거가 있다면, 치료의 일시적 중지 또는 중단이 고려되어야 한다.

하이드록시유레아와 다른 항레트로바이러스제를 함께 투여한 HIV 감염환자의 시판후조사에서 간독성과 간부전으로 인한 사망이 보고되었다. 하이드록시유레아, 디다노신, 스타부딘을 병용투여한 환자에서 치명적인 간 이상반응이 가장 흔하게 보고되었다. 이러한 병용 투여는 피해야한다 (이상반응 참조).

4) 비경변성 문맥 고혈압

간이식 또는 사망을 일으킨 경우를 포함하는 비경변성 문맥 고혈압의 시판후 사례가 보고되었다. 디다노신과 관련성이 있는 비경변성 문맥 고혈압의 사례는 바이러스성 간염의 증거가 전혀 없는 환자에서 간 생체검사에 의하여 확인되었다. 디다노신 투여 후에 증상이나 징후의 시작이 나타난 것은 수개월에서부터 수년에 이른다. 일반적인 특징은 상승된 간효소, 식도정맥류, 토혈, 복수, 비장비대증을 포함한다.

이약을 복용하는 환자는 통상적인 진료 방문동안에 문맥 고혈압의 초기 증상(예, 혈소판 감소증과 비장비대증)에 대하여 모니터링한다. 간효소, 혈청빌리루빈, 알부민, 전혈구검사, international normalized ratio (INR)을 포함한 적절한 실험실적 검사와 초음파검사가 고려되어야 한다. 비경변성 문맥 고혈압의 증거가 있는 환자에서는 이약의 투여는 중단되어야 한다.

5) 말초신경병증

디다노신 투여를 받는 환자에서 손발에 무감각, 저림 혹은 통증이 나타나는 말초신경병증이 보고되었다. 말초신경병증은 진전된 HIV 환자, 신경병증 병력이 있는 환자 또는 스타부딘을 포함한 신경독성 약물을 투여받고 있는 환자에서 더욱 자주 일어난다. 말초신경병증이 나타나는 환자에서는 이약 투여가 중단되어야 한다.

6) 망막변성 및 시신경염

이 약을 복용한 환자에서 망막변성 및 시신경염이 보고되었다. 이 약을 복용하는 환자의

경우, 정기적으로 망막 검사를 받아야 한다 (이상반응 참조).

7) 면역 재구성 증후군

이 약을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기 단계에서 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 잔류성 기회감염(조류형 결핵균 감염, 거대세포바이러스, 주폐포자충 폐렴, 또는 결핵 등)에 대한 염증으로 발전할 수 있으며, 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있다. 또한 면역 재구성이 진행되는 동안 자가면역질환(그레이브스병, 다발성근염, 길랑바레증후군 등)이 보고되었다. 그러나, 발병 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있다.

8) 지방재분포

중심부 비만, 후경후 지방비대 (buffalo hump), 말초성 소모, 안면 소모, 유방 비대, “쿠싱형 외모”를 포함한 체지방의 재분포/축적이 항레트로바이러스 요법을 받는 환자에서 관찰되었다. 현재 이러한 증상의 작용기전 및 장기간 동안의 결과는 알려져 있지 않으며 인과 관계도 확립되어 있지 않다.

6. 상호작용

1) 확정된 상호작용

상호작용 연구의 결과에 근거하여 임상적 권장사항은 표3에 나타내었다.

표3: 디다노신 서방캡셀 연구 또는 디다노신의 완충 제형을 이용한 연구에 근거하여 확립된 약물 상호작용과 디다노신 서방캡셀에서 예상되는 상호작용

약물	효과	임상적 권장사항
간시클로버	↑디다노신 농도	간시클로버의 적절한 대체제가 없다면 이약(디다노신 서방캡셀)과 병용해서 사용할 때 주의해야 한다. 디다노신 관련 독성을 모니터한다.
메타돈	↓디다노신 농도	메타돈과 디다노신의 병용투여가 필요하다면, 디다노신의 권장되는 제형은 이약(디다노신 서방캡셀)이다. 이약과 메타돈을 병용투여할 때, HIV RNA 바이러스 양(viral load)의 변화에 대한 모니터를 포함하여 환자는 적합한 임상적 반응에 대하여 면밀하게 모니터 되어야 한다. 디다노신 농도의 유의성 있는 감소로 인하여 메타돈과 디다노신 소아용 분말은 병용투여하지 말 것.
넬피나비어	디다노신 복용 후 1시간이 지나면 상호작용이 없음	이약(디다노신 서방캡셀) 복용 후 1시간이 지나 넬피나비어를 투여할 것.
테노포비어 디소프록실 푸마레이트	↑디다노신 농도	이약(디다노신 서방캡셀)을 가벼운 식사(400 kcal 또는 미만, 20%지방 또는 미만) 또는 공복에서 테노포비어 디소프록실 푸마레이트와 함께 1일 1회 복용할 때 다음의 용량으로 감소시키는 것이 권장된다. ^a ● 250mg (크레아티닌 청소율이 최소한 60 mL/min이며 최소 60 kg인 성인) ● 200mg (크레아티닌 청소율이 최소한 60 mL/min이며 60 kg 미만인 성인) 환자는 디다노신 관련 독성과 임상적 반응에 대해 모니터 되어야 한다.

↑증가

↓감소

- a 음식과 함께 디다노신을 복용하는 것은 디다노신 농도를 감소시킨다. 그러므로, 연구되지는 않았지만, 과도한 식사와 함께 복용하는 것은 디다노신 농도를 더욱 감소시킬 수 있는 가능성이 있다.

테노포비어 디소프록실 푸마레이트와 병용투여할 때 디다노신의 노출량은 증가된다. 증가된 노출량은 췌장염, 증상이 있는 고유산혈증/유산증, 말초신경병증을 포함한 디다노신 관련 임상 독성을 일으키거나 악화시킬 수 있다. 이약과 테노포비어 디소프록실 푸마레이트의 병용투여는 주의를 기울여야 하며, 환자는 디다노신 관련 독성 및 임상적 반응에 대해 면밀하게 모니터링되어야 한다. 췌장염의 증상 또는 징후, 증상이 있는 고유산혈증 또는 유산증이 나타나면 이약 투여는 중지되어야 한다. 1일 400 mg의 디다노신을 테노포비어 디소프록실 푸마레이트와 함께 복용하는 환자에서 CD4 세포수의 억제가 관찰되었다.

2) 예상되는 상호작용

이약과 예상되는 상호작용은 표4에 나타내었다.

표4: 디다노신 서방캡셀의 예상되는 상호작용

약물 또는 약물 종류	효과	임상적 권장사항
췌장 독성을 일으킬 수 있는 약물	↑췌장염의 위험	사용하는데 극도의 주의를 기울여야한다. ^a
신경독성 약물	↑신경병증의 위험	주의를 기울여 사용한다. ^b

↑증가

- a 다른 약물은 사용할 수 없고 명백하게 투여가 필요한 경우에만 사용한다. 췌장 독성을 일으키는 생명유지 약물의 투여가 필요하다면, 이약 투여 중단이 권장된다.
- b 일반적 주의 6) 망막변성 및 시신경염을 참조

7. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부

랫트와 토끼를 대상으로 한 생식 시험에서, 인체 투여 용량의 각각 12와 14.2배의 용량(혈장 농도를 기준으로 하였을 때)을 투여하였을 때, 이 약으로 인해 태아 독성이나 수태율이 손상된다는 증거는 없다. 인체 용량의 약 12배 농도에서, 수유기 중기와 말기에 이 약은 모체와 그 자손에 약간의 독성을 나타내었다. 이 랫트는 음식물 섭취와 체중 증가율이 감소하였으나, 그 자손의 육체적 기능의 발달은 손상되지 않았으며, F2 세대에서는 어떤 주요한 독성도 나타내지 않았다. 랫트에 대한 연구에서, 이 약과 그 대사체는 태반을 통과하여 태아에 운반되었다. 동물에서의 생식력에 관한 연구로 항상 사람에 대한 영향을 예상할 수 있는 것은 아니다.

임부를 대상으로 실시된 적합한 임상시험은 없다. 임신기간 동안은 유익성이 위험성보다 큰 경우에만 이 약을 사용하여야 한다.

이 약을 스타부딘과 다른 항레트로바이러스제를 병용한 임신 여성에게서 치명적인 유산증이 보고되었다. 임신하지 않은 환자가 뉴클레오사이드 유사체를 복용하여 나타난 유산증과 지방간의 위험성이 임신으로 인하여 증가하는지 여부는 확실하지 않다. 임신기간동안 이 약과 스타부딘을 병용하는 경우 주의를 기울여야 하며 유익성이 위험성보다 명백하게 큰 경우에만 사용하여야 한다. HIV에 감염된 임신 여성이 이 약을 복용하는 경우에는 유산증과 지방간을 조기에 진단하여야 한다.

2) 수유부

질병관리/ 예방센터에서는 유아에게 HIV의 전염을 피하기 위하여 HIV에 감염된 모체는 수유를 하지 않도록 권장한다. 랫트에 대한 연구에서, 경구 투여후, 이 약이나 그 대사체는 랫트의 유즙으로 분비되었다. 이 약이 수유부의 유즙으로 분비되는지의 여부는 규명되지 않았다. 수유를 받는 유아에게 HIV 전염 가능성과 중대한 이상반응 발생 가능성이 있으므로, 이 약을 복용하는 산모는 수유를 금해야 한다.

3) 소아

소아환자에게서 이 약의 유효성과 안전성은 확립되지 않았으므로 다른 제형의 디다노신 처방을 고려해야 한다.

4) 고령자

진전된 HIV 감염 치료에 디다노신 정제를 사용한 연구에서 65세 이상의 환자에게서 젊은 환자보다 체장염의 발생빈도가 높았다 (65세 이상 환자-10%, 젊은 환자-5%). 임상 연구에서 65세 이상의 환자들이 젊은 환자들과 비교해 약물에 대해 다르게 반응하는지를 결정할 만큼 환자수가 충분하지 않았다. 이 약은 실질적으로 신장으로 배설된다고 알려져 있으므로 이 약에 의한 독성 반응의 위험은 신부전 환자에서 증가할 것이다. 고령자들이 신부전일 가능성이 높으므로, 용량 선택에 신중하여야 한다. 그리고 신기능을 모니터링하여 그에 따라 용량조정을 해야 한다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여시에 알려진 해독제는 없다. 제1상 임상시험에서 디다노신 정제를 권장량의 10배 용량으로 투여한 결과 나타난 증상은 체장염, 말초신경병증, 설사, 과노산혈증 또는 간기능부전 등이었다. 이 약은 혈액 투석으로 다소 투석이 되지만, 복막 투석으로는 제거되지 않는다.

9. 기타

1) 발암성, 돌연변이 생성 및 생식능력 손상

마우스와 랫트에 대해 각각 22개월 및 24개월간의 일생에 걸친 발암성 시험을 실시하였다. 마우스 연구에서, 각 성별로, 초기 용량으로 1일 120, 800, 1200 mg/kg을 투여하였으며, 8개월 후, 암컷의 경우는 1일 120, 210, 210 mg/kg으로 감량하여 투여하였으며, 수컷의 경우는 1일 120, 300, 600 mg/kg으로 감량하여 투여하였다. 암컷에 투여한 두 고용량과 수컷에 투여한 최고용량은 모두 최대 내량을 초과하였다. 암컷에 투여한 최저용

량은 상대 AUC비교에 근거하여 최대 인체 노출의 0.68배였으며, 수컷에 투여한 중간 용량은 1.7배였다. 랫트에 관한 연구에서, 초기 용량은 1일 100, 250, 1000 mg/kg으로 18개월 후, 최고용량을 500 mg/kg으로 감량하였다. 수컷과 암컷의 고용량은 최대 인체 투여량의 3배에 달하였다.

이 약은 최대 내량에서 마우스나 랫트에 대해서 중량의 병변을 유의하게 증가시키지 않았다.

이 약은 아래와 같은 유전독성시험에서 양성반응을 나타내었다 :

- (1) 대장균 시험균주 WP2 uvrA를 이용한 박테리아 돌연변이성 시험
 - (2) L5178Y/TK+/-mouse lymphoma cell에서 행해진 포유 세포의 유전자 변이시험
 - (3) 배양한 인체 말초 임파구세포에서 수행한 in vitro 크로모솜 탈락 시험
 - (4) Chinese Hamster의 폐세포를 이용한 in vitro 크로모솜 탈락 시험
 - (5) BALB/c 3T3 을 이용한 in vitro 형질변환 시험
- Ames Salmonella 균을 이용한 박테리아의 돌연변이성 시험과 랫트와 마우스에서 수행한 in vivo 소핵세포시험에서 돌연변이성이 나타나지 않았다.

2) 환자를 위한 정보

- (1) 이 약 (단독투여 또는 병용투여)의 중대한 독성이 체장염이며, 이는 치명적일 수 있다는 것을 환자에게 인지시켜야 한다.
- (2) 이 약을 복용하는 동안 손발에 무감각, 저림, 통증으로 대표되는 말초신경병증이 나타날 수 있다. 진전된 HIV환자와 말초신경병증이 있는 환자에서 말초신경병증의 발병빈도가 더 높고, 독성이 나타나면 이약 투여를 중단해야 할 수도 있음을 환자가 설명받아야 한다.
- (3) 뉴클레오사이드 유사체 단독요법이나 디다노신과 다른 항레트로바이러스제와의 병용요법을 사용한 경우에 치명적인 경우를 포함한 유산증과 지방증을 동반한 중증 간비대증이 보고되었음을 환자에게 알려야 한다.
- (4) 이미 간부전이 있는 환자에서 치명적인 간 이상반응을 포함한 간독성이 보고되었다. 이약의 안전성과 유효성은 유의한 기저 간질환이 있는 HIV 감염 환자에서 확립되지 않았음을 환자에게 알려야 한다.
- (5) 간이식 또는 사망을 일으킨 경우를 포함하는 비경변성 문맥 고혈압이 이약을 복용한 환자에서 보고되었음을 환자에게 알려야 한다.
- (6) 망막변성 및 시신경염이 성인 및 소아환자에서 보고되었음을 환자에게 알려야 한다.
- (7) 체지방의 재분포/축적이 항레트로바이러스 요법을 받는 환자에서 일어날 수 있고, 현재 이러한 증상의 원인 및 장기간 동안의 영향은 알려져 있지 않음을 환자에게 알려야 한다.
- (8) 이 약과 독성이 유사한 약물과 병용하는 경우에는 이 약을 단독으로 사용하는 경우보다 이상반응 발생빈도가 더 높을 수 있다. 이러한 환자는 주의깊게 관찰되어야 한다. 알코올을 포함해서 이 약의 독성을 악화시킬 수 있는 다른 약물의 사용에 대하여 주의하여야 한다.
- (9) 이 약은 HIV 감염 자체를 치료하는 약은 아니므로 환자들은 기회감염을 포함한 에이즈와 관련된 질환을 일으킬 수 있다. 그러므로 이 약을 투여하는 동안에도 환자는 의사의 관찰 하에 있어야 한다. 의사는 이 약으로 치료하여 성적 접촉이나 혈액 오염에 의한 HIV 전염 위험성을 감소시키지 않는다는 것을 환자에게 인지시켜야 한다.

아직까지 이 약의 장기적 영향에 대해서는 알려져 있지 않다는 것을 환자에게 인지시켜야 한다.

환자는 캡슐을 그대로 삼켜야 하며 캡슐을 열지 않도록 지도되어야 한다.

환자는 투약을 누락하지 않아야 하며, 만일 누락했다면 가능한 빨리 이약을 복용하도록 지도되어야 한다. 다음 투약시간이 거의 다 되었다면, 누락된 투약은 생략하고 통상의 투약 계획을 지속해야 함을 환자에게 알려야 한다.

이약은 HIV 감염 환자가 다른 사람에게 바이러스를 전염하는 것을 막는다고 보이지 않았다. 다른 사람을 보호하기 위하여 환자는 안전한 성교를 해야 하며 감염된 혈액과 기타 체액에 다른 사람이 접촉하지 못하도록 예방조치를 취할 것을 안내해야 한다.

저장방법

밀폐용기, 실온(15~30℃) 보관

유효기간

36개월

포장단위

30캡슐

수입판매원

한국BMS제약

서울시 강남구 테헤란로 504 해성1빌딩 12층

제조의뢰자

Bristol-Myers Squibb Company, 미국

Princeton, NJ 08543

제조사

AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 미국

4601 Highway 62 East, Mt Vernon, IN 47620

개정년월일: 2016년 4월 27일