

## 지아겐정300밀리그램(아바카비르황산염)

전문약품

### ▶ 원료약품 및 그 분량

1정(814mg) 중

주성분: 아바카비르황산염(EP) ..... 351.0밀리그램

(아바카비르로서 300밀리그램)

### ▶ 성 상

노란색의 양면이 불록한 타원형 필름코팅 정제

### ▶ 효능 · 효과

다른 항레트로바이러스제와의 병용으로 HIV의 감염 치료

### ▶ 용법 · 용량

음식물의 섭취와 상관없이 투여 할 수 있으며 HIV 감염 치료에 경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 한다. 총 용량을 투여하기 위해 정제를 부수지 않고 그대로 삼켜 복용하여야 한다.

1. 성인, 청소년 및 체중 25kg 이상 소아: 1회 1정(300mg)씩 1일 2회 투여하거나, 1회 2정(600mg)씩 1일 1회 투여한다.

2. 체중 25kg 미만 소아: 정제로 투여하기 위하여 체중범위에 따른 용량 투여가 권장된다.

- 체중 20kg이상~25kg미만: 1일 권장용량은 450mg이다. 아침에 1/2정(150mg), 저녁에 1정(300mg) 투여 또는 1과 1/2정(450mg)을 1일 1회 투여

- 체중 14kg이상~20kg미만: 1일 권장용량은 300mg이다. 1회 1/2정(150mg)씩 1일 2회 투여 또는 1정(300mg)을 1일 1회 투여

- 3개월 미만의 소아에 있어서 이 약의 사용에 대한 자료는 매우 제한적이다.

복용방법을 바꾸고자 하는 경우에는 다음 방법을 따른다.

1) 1일 2회 요법을 1일 1회 요법으로 바꾸고자 하는 경우: 1일 2회 요법 중 1회 투여량을 마지막으로 복용 후, 12시간 가량 경과 후 1일 1회 요법의 투여량을 복용한다. 이후 24시간 간격으로 1일 1회 요법에 따라 복용한다.

2) 1일 1회 요법을 1일 2회 요법으로 바꾸고자 하는 경우: 1일 1회 요법 투여량을 마지막으로 복용한 후 24시간 가량 경과 후 1일 2회 요법에 따라 복용한다.

3. 신장에 환자: 신장에 환자는 용량을 조절할 필요가 없지만 신질환 말기에 있는 환자는 투여를 피해야 한다.

4. 간장애 환자: 아바카비르는 주로 간으로 대사된다. 경증의 간장애 환자(Child-Pugh 점수 5-6)는 용량을 조절할 필요가 없으나 중등증 또는 중증의 간장애가 있는 환자는 용량을 뒷받침할 만한 자료가 없기 때문에 투여를 피해야 한다. 경증의 간장애 환자에게 아바카비르를 투여하는 경우, 가능한 경우 아바카비르 혈장 수치 모니터링을 포함하여, 주의 깊은 모니터링이 필요하다.

### ▶ 사용상의 주의사항

#### 1. 경고

##### (1) 과민반응

이 약은 여러 기관 관련성을 암시하는 다른 증상들과 함께 발열 또는 발진을 특징으로 하는 과민반응의 위험성과 관련이 있다. 과민반응은 생명을 위협할 수 있으며, 적절하게 관리되지 않을 시, 드문 경우, 치명적 일 수 있다. 아바카비르 과민반응 발생에 대한 위험성은 HLA-B\*5701 대립 유전자 시험 양성인 환자들에서 현저하게 증가한다. 그러나, 아바카비르 과민반응은 이 대립유전자를 지니지 않은 환자에게도 낮은 빈도로 보고되었다.

다음 사항들을 숙지하여야 한다.

1) 아바카비르 치료를 시작하기 전에, 그리고 이전에 아바카비르를 복용한 경험이 있지만 HLA-B\*5701 체질을 모르는 환자들

을 대상으로 아바카비르를 재투여 하기 전에 HLA-B\*5701 체질 시험이 고려되어야 한다.

2) 이 약은 HLA-B\*5701 대립유전자를 지닌 환자들, 또는 HLA-B\*5701 체질과 상관없이 다른 아바카비르 함유 약물(예: 키백사, 트리멕)들을 투여 받는 동안 아바카비르 과민반응으로 의심이 되어왔던 환자들에게 권장되지 않는다.

3) 환자들에게 이 약과 함께 들어있는 제품설명서를 읽도록 주의시키고, 제품설명서에 포함되어 있는 경고 카드를 항상 소지하도록 한다.

4) 아바카비르를 투여받는 모든 환자들에서 과민반응으로 의심되는 임상적 진단은 여전히 임상적 의사결정의 기초가 되어야 한다. 주목할만한 점은, 임상적으로 과민반응이 의심되는 환자들 중 일부는 HLA-B\*5701 대립유전자를 가지지 않았다.

5) **HLA-B\*5701 대립 유전자가 없는 경우에도 과민반응이 의심되면 이 약은 지체 없이 중단되어야 한다. 과민반응 발현시간 이후에 이 약의 치료 중단의 지연은 생명을 위협하는 반응을 초래할 수 있다.**

6) 아바카비르의 재투여를 방지하기 위하여, 과민반응을 경험한 환자들은 그들이 가지고 있는 남은 약을 폐기하도록 지시 받아야 한다.

7) **아바카비르 과민반응이 의심되는 환자에게 아바카비르를 함유한 약물을 재투여하면, 증상이 수시간 이내에 재발할 수 있으며, 생명을 위협하는 저혈압이 나타나거나 사망할 수도 있다.**

8) **HLA-B\*5701 체질과 상관없이, 아바카비르를 함유하는 약물투여를 중단한 후, 이 약의 재투여를 고려 중이라면 투여 중단 이유를 반드시 평가해야 한다. 과민반응을 배제할 수 없다면 이 약 또는 아바카비르를 함유하는 약물(예: 키백사, 트리멕)을 절대 재투여해서는 안된다.**

9) 과민반응이 배제된다면, 환자는 이 약의 재투여를 시작할 수도 있다. 드물게, 과민반응 증상이 아닌 이유로 아바카비르를 중단한 환자들도 아바카비르 재투여 후 수 시간 내에 생명을 위협하는 반응을 경험하였다(4. 이상반응 참조). 환자들은 이 약 또는 아바카비르를 함유하는 약물(예: 키백사, 트리멕)의 재투여는 과민반응을 일으킬 수 있다는 것을 숙지하여야 한다. 이 약 또는 아바카비르를 함유하는 약물(예: 키백사, 트리멕)의 재투여는 의료 처치가 즉시 시행될 수 있는 조건하에서만 이루어져야 한다.

#### 아바카비르 과민반응의 임상적 서술

아바카비르 과민반응은 임상연구들과 시판후 조사를 통하여 잘 특성화되어 왔다. 증상은 치료 기간 동안 언제든지 나타날 수 있으나, 보통 아바카비르 치료를 시작한 후 첫 6주 이내에 나타난다(평균 발현 시간 11일). 아바카비르와 관련된 대부분의 과민반응 증상은 이 증상의 일부로 발열 혹은 발진을 포함하였다. 아바카비르 과민반응의 일부로 그 밖에 관찰된 다른 증상 및 증후는 호흡기계 및 위장관계 증상을 포함하며, 이는 호흡기계 질병(폐렴, 기관지염, 인두염) 또는 위장관염으로 오진을 초래할 수 있다(4. 이상반응 중 1) 과민반응 참조). 과민반응과 관련있는 증상은 치료를 지속하면 악화되며 생명을 위협할 수도 있다. 이 증상들은 이 약의 투여를 중단하면 일반적으로 회복된다.

피부 독성을 유발한다고 알려진 다른 약물(비 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제 등)과 이 약을 함께 투여받는 환자들은 이 약과 관련된 과민반응과 다른 약물에 의해 생긴 발진을 구분하는 것이 어렵기 때문에 특히 주의할 필요가 있다.

#### (2) 유산 산증

1) 이 약을 포함하여 항레트로바이러스 뉴클레오사이드 유사체의 단독 또는 병용투여에 의하여 때때로 치명적인 사례를 포함한 유산 산증 및 지방증을 동반한 중증 간비대가 보고되었다. 이러한 사례의 대부분은 여성에서 발생하였다.

2) 유산 산증의 지표가 될 수 있는 임상적 특징은 전신쇠약, 비특이적인 권태감, 식욕부진, 원인을 알 수 없는 급격한 체중감소, 오심·구토·복통과 같은 소화기계 증상 및 호흡기계 증상(호흡곤란 및 빠른호흡) 또는 신경계 증상(운동쇠약 포함) 등이다.

3) 유산 산증은 사망률이 높고 췌장염, 간부전, 신부전과 관련이 있다.

4) 유산 산증은 일반적으로 투약 몇 달 후에 발생한다.

5) 증상이 있는 고유산혈증, 대사성/유산 산증, 진행성 간비대, 급속한 아미노전이효소의 수치 상승이 발생하는 경우 뉴클레오사이드 유도체의 투여를 중단해야 한다.

6) 간비대, 간염 또는 간질환에 대해 다른 위험인자가 알려져 있거나, 간 지방증(약물 또는 알코올 포함)인 환자(특히 비만여성)들은 반드시 주의를 기울여야 한다. 알파인터페론과 리바비린을 병용투여 받고 있는 C형 간염 환자의 경우 특별한 위험이 발생할 수 있다.

7) 위험이 증가된 환자들은 주의 깊게 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 중등도 또는 중증의 간장애가 있는 환자
- 3) 말기 신장애 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 유산 산증/지방증을 동반한 중증 간비대 환자

이 약을 포함하여 항레트로바이러스 뉴클레오사이드 유사체의 단독 또는 병용투여에 의하여 때때로 치명적인 사례를 포함한 유산 산증 및 지방증을 동반한 중증 간비대가 보고되었다. 이러한 사례의 대부분은 여성에서 발생하였다.

유산 산증의 지표가 될 수 있는 임상적 특징은 전신쇠약, 식욕부진, 원인을 알 수 없는 급격한 체중감소, 오심, 구토, 복통과 같은 소화기계 증상 및 호흡기계 증상(호흡곤란 및 빈호흡) 등이다.

이 약을 특히 간질환에 대한 위험인자가 있는 것으로 알려진 사람에게 투여할 때에는 주의를 기울여야 한다. 유산산증 또는 현저한 간독성(트랜스아미나제의 상승 없는 지방증과 간비대 포함)으로 의심되는 임상 증상이나 실험실적 검사 이상을 나타낸 환자에 대해서는 이 약의 투약을 중지한다.

- 2) 간비대, 간염 또는 간질환에 대한 다른 알려진 위험인자를 가진 환자(특히 비만여성)

4. 이상반응

- 1) 과민반응

한 임상시험에서, 아바카비르를 투여받은 HLA-B\*5701 음성 체질 시험대상자의 3.4%가 과민반응을 나타내었다. 아바카비르 600mg을 1일 1회 투여한 임상시험에서 보고된 과민반응은 아바카비르 300mg을 1일 2회 투여한 경우에 보고된 범위 이내였다.

몇 사례는 치명적이었으며 사망도 보고되었다. 과민반응의 증상은 여러기관/전신과 관련되어 나타난다.

아바카비르 과민반응은 아바카비르 치료에 있어서 흔한 과민반응으로 확인되어 왔다. 이 과민반응의 증상 및 증후는 아래에 나열되어 있다. 이들은 임상연구들 혹은 시판후 조사에서 확인이 되었다. 최소 10%의 환자에서 보고된 증상 및 증후는 굵은 글씨체로 표시하였다.

대부분의 과민반응이 그 증상의 일부로 발열 혹은 발진(일반적으로 반점상 구진성 또는 담마진성)을 나타내나 발열 또는 발진 없이 과민반응이 발생하기도 한다. 다른 주요 증상은 위장관계, 호흡기계 혹은 기면과 권태감 같은 전신증상을 포함한다.

- ① 피부 : **발진**(일반적으로 반점상 구진성 또는 담마진성)
- ② 위장관계 : **오심, 구토, 설사, 복통, 구강궤양**
- ③ 호흡기계 : **호흡곤란, 기침**, 인후통, 성인 호흡곤란 증후군, 호흡부전
- ④ 정신/신경계 : **두통**, 지각이상
- ⑤ 혈액 : 림프구 감소증
- ⑥ 간/췌장 : **간기능 수치 상승**, 간부전, 간염
- ⑦ 근골격계 : **근육통**, 드물게 근육용해, 관절통, 크레아틴포스포키나제 상승
- ⑧ 비뇨기계 : 크레아티닌 상승, 신부전
- ⑨ 기타 : **발열, 기면, 권태감**, 부종, 임파선증, 저혈압, 결막염, 아나필락시 반응

발진(각각 81% : 67%)과 위장관계 증상(각각 70% : 54%)은 성인과 비교하여 소아에서 더 자주 보고되었다.

과민반응을 나타내는 일부 환자들은 초기에 호흡기 질환(폐렴, 기관지염, 인두염), 위장염, 독감유사질환 또는 다른 약물에 대한 반응으로 생각될 수 있다. 과민반응의 진단 지연으로 이 약을 지속적으로 투여하거나 재투여하게 되어 훨씬 더 중증의 과민반응 또는 사망을 초래할 수 있다. 그러므로 이러한 증상을 나타내는 환자에서 과민반응의 진단은 주의 깊게 이루어져야 한다.

생명을 위협하는 과민반응의 진단이 지연되는 것을 방지하고 위험성을 최소화하기 위해 과민반응의 가능성을 배제할 수 없다면 다른 진단이 가능한 경우(호흡기계 질환, 독감유사질환, 위장염 또는 다른 약물 반응)에도 이 약을 영구적으로 투여중지 해야 한다.

처음 2개월간은 2주마다 상담하게 하는 등 세밀하게 환자를 관찰하여야 한다. 또한 간헐적인 치료는 감각의 위험을 증가시켜 임상적으로 유의성 있는 과민 반응을 발현시킬 수 있으므로, 환자에게 이 약을 규칙적으로 복용하는 것이 중요하다는 것을 알려야 한다. 과민반응 때문에 치료를 중단한 환자에게 이 약을 재투여하면 증상이 수시간 이내에 신속하게 재발한다. 과민반응의 재발은 통상 초기 발현보다 훨씬 중증이며, 생명을 위협하는 저혈압이 나타나거나 사망할 수도 있다. 아바카비르를 중단하기 전, 과민반응의 주요 증상 중 하나만 있었던 환자들에게 재투여 시, 또한 드물게 과민반응들이 나타났다(상기의 이상반응

참조). 치료를 재시작 하였으나 상기의 과민반응들이 없었던 환자들도 매우 드문 경우로 과민반응이 보고되었다.

아바카비르 과민반응으로 의심이 되는 경우에 임상적 관리에 대한 자세한 사항은 경고 항을 참조하여야 한다.

2) 대부분의 이상반응들이 이 약과 관련된 것인지, HIV 치료를 위해 사용되는 다른 많은 약물들에 기인한 것인지, 질병 진행 과정의 결과인지는 명확하지 않다. 아래에 제시된 대부분의 이상반응(오심, 구토, 설사, 발열, 기면, 발진)은 일반적으로 이 약에 의한 과민반응의 일부로서 발생한다. 따라서 이러한 증상을 나타내는 환자들은 과민반응의 존재에 대해 주의 깊게 평가하여야 한다. 이러한 증상을 경험하여 투여를 중단한 환자에게 이 약을 재투여시에는 의사의 직접적인 감독하에 이루어져야 한다. 다형성 홍반, 스티븐스존슨 증후군, 독성표피괴사 증상이 매우 드물게 발현하였고, 이 경우 이 약 또는 아바카비르를 함유하는 약물을 재투여 하여서는 안된다. 아래에 나열된 이상반응들의 대부분은 치료를 제한하지 않는다.

	흔하게 (1~10%)	드물게 (0.01~0.1%)	매우 드물게 (0.01% 미만)
대사 및 영양 장애	식욕부진		
신경계	두통		
소화기계	오심, 구토, 설사	취장염(인과적관계성 불확실)	
피부 및 피하 조직	발진(전신증상이 않는)		다형성 홍반, 스티븐스존슨 증후군, 독성표피괴사
전신	발열, 기면, 피로		

뉴클레오사이드 유사체 투여에 의하여 때때로 치명적인 사례를 포함한 보통 증증의 간비대 및 간 지방증과 관련된 유산 산증이 보고되었다. 또한 체지방의 재분배 및 축적이 나타날 수 있는데 이러한 이상반응의 빈도는 특정 항레트로바이러스제 병용 요법을 포함한 복합적인 요인에 의해 좌우된다.

3) 항레트로바이러스 병용 요법은 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 인슐린 저항, 고혈당증, 고유산혈증과 같은 대사 이상과 관련이 있다.

4) 대조임상시험에서 이 약의 치료와 관련된 실험실적 수치 이상은 드물게 나타났으며, 그 발생율은 대조약 투여군과 차이가 없었다.

이전에 치료를 받은 적이 없는 성인 환자들에게 이 약 300mg (1일 2회 투여)과 라미부딘 150mg (1일 2회 투여), 에파비렌즈 600mg (1일 1회 투여)를 병용 투여한 군과 지도부딘 300mg(1일 2회), 라미부딘 150mg (1일 2회 투여), 에파비렌즈 600mg (1일 1회 투여)를 병용 투여한 군을 비교한 임상 시험 CNA30024에서 나타난 실험실적 수치 이상(3등급~4등급)을 다음 표에 나타내었다.

표. 이전에 치료를 받지 않은 성인 환자(CNA30024)에서 48주 간의 치료 기간 동안 나타난 실험실적 수치 이상 (3등급~4등급)

3등급/4등급 실험실적 수치 이상	지아겐+ 라미부딘+에파비렌즈 (n=324)	지도부딘+ 라미부딘+에파비렌즈 (n=325)
-----------------------	-------------------------------	--------------------------------

CPK 상승 (정상상한치의 4배 초과)	8%	8%
ALT 상승 (정상상한치의 5배 초과)	6%	6%
AST 상승 (정상상한치의 5배 초과)	6%	5%
고중성지방혈증 (>750mg/dL)	6%	5%
고아밀라아제혈증(정상상한치의 2배 초과)	4%	5%
호중구감소증 (절대호중구수<750/mm <sup>3</sup> )	2%	4%
빈혈 (헤모글로빈≤6.9g/dL)	<1%	2%
혈소판감소증 (혈소판수<50,000/mm <sup>3</sup> )	1%	<1%
림프구감소증 (백혈구수≤1,500/mm <sup>3</sup> )	<1%	2%

CNA3005에서 나타난 실험실적 수치 이상(3등급~4등급)을 다음 표에 나타내었다.

표. 임상시험 CNA3005에서 보고된 치료 응급 실험실적 수치 이상 (3등급~4등급)

3등급/4등급 실험실적 수치 이상	각 시험군 당 피험자 수	
	지아겐+ 라미부딘/지도부딘 (n=262)	인디나비어+ 라미부딘/지도부딘 (n=264)
CPK 상승 (정상상한치의 4배 초과)	18(7%)	18(7%)
ALT 상승 (정상상한치의 5배 초과)	16(6%)	16(6%)
호중구감소증 (<750/mm <sup>3</sup> )	13(5%)	13(5%)
고중성지방혈증 (>750mg/dL)	5(2%)	3(1%)
고아밀라아제혈증(정상상한치의 2배 초과)	5(2%)	1(<1%)
고혈당증(>13.9mmol/L)	2(<1%)	2(<1%)
빈혈 (헤모글로빈≤6.9g/dL)	0(0%)	3(1%)

이전에 치료를 받은 적이 있는 소아 환자를 대상으로 한 임상 시험(CNA3006)에서 실험실적 수치 이상 (빈혈, 호중구감소증, 간기능 검사 수치 이상 및 CPK 상승)이 이전에 치료를 받지 않은 성인 환자를 대상으로 한 임상 시험(CNA30024)에서와 유사한 빈도로 관찰되었다. 성인 환자들(CNA30024)에 비해 지아겐을 투여 받은 소아 환자들(CNA3006)에서 경미한 혈당 증가가 더 자주 발생하였다.

5) 이전에 치료를 받은 경험이 없는 성인 환자들 : 이 약 300mg(1일 2회 투여)과 라미부딘 150mg(1일 2회 투여), 에파비렌즈 600mg(1일 1회 투여)를 병용 투여한 군과 지도부딘 300mg(1일 2회), 라미부딘 150mg(1일 2회 투여), 에파비렌즈 600mg(1일 1회 투여)를 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.

표. 이전에 치료를 받지 않은 성인 환자(CNA30024)에서 48주 간의 치료 기간 동안 나타난 치료가 필요한 중등도 이상(2~4등급, 빈도 5% 이상)의 이상 반응 (모든 인과관계)

이상 반응	지아겐+라미부딘+에파비렌즈 (n=324)	지도부딘+라미부딘+에파비렌즈 (n=325)
-------	---------------------------	----------------------------

꿈/수면 장애	10%	10%
약물 과민반응	9%	<1% <sup>†</sup>
두통/편두통	7%	11%
구역	7%	11%
피로/권태	7%	10%
설사	7%	6%
발진	6%	12%
복통/위염/위장관 증상 및 징후	6%	8%
우울증	6%	6%
어지럼증	6%	6%
근골격계 통증	6%	5%
기관지염	4%	5%
구토	2%	9%

\* 이 시험은 의심되는 과민반응에 대한 이중맹검 확정 시험을 사용하였다. 이 시험의 이중 맹검 기간 동안 아바카비르 군 환자 324명 중 9%, 지도부딘 군 환자 325명 중 3%에서 아바카비르에 대한 것으로 의심되는 과민반응이 연구자에 의해 보고되었다.

† 약물 과민반응으로 의심되는 사례 10건 (3%)이 이후 맹검 해제 기간 중에 아바카비르에 의한 것이 아닌 것으로 재분류 되었다.

이 약 300mg(1일 2회 투여)과 라미부딘 150mg(1일 2회 투여), 지도부딘 300mg(1일 2회)를 병용 투여한 군과 인디나비어 800mg(1일 3회), 라미부딘 150mg(1일 2회 투여), 지도부딘 300mg(1일 2회 투여)를 병용 투여한 군을 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.

표. 이전에 치료를 받지 않은 성인 환자(CNA3005)에서 48주 간의 치료 기간 동안 나타난 치료가 필요한 중등도 이상(2~4등급, 빈도 5% 이상)의 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%
불안	5%	3%
신증후/증상	<1%	5%
통증(부위 비특이적)	<1%	5%

임상시험 CNA3005에서 이 약을 투여 받은 환자 5명이 이전에 앓고 있던 우울증이 악화되는 것을 경험하였으나, 인디나비어 투여군에서는 이러한 환자가 없었다. 시험 시작 시 우울증을 앓고 있던 환자의 비율은 두 시험군 간에 유사하였다.

6) 지아겐 1일 1회 용법과 1일 2회 용법 비교 (CNA30021) : 지아겐 600mg 1일 1회 용법 또는 300mg 1일 2회 용법을 라미부딘 300mg 1일 1회 용법 및 에파비렌즈 600mg 1일 1회 용법과 병용하여 투여한 임상 시험 CNA30021에서 치료 기간 동안 5% 이상의 빈도로 발생한 치료 응급 이상 반응 (연구자가 최소 중증 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 약물 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 약물 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/m<sup>2</sup>(1일 2회 투여)를 병용 투여한 군과 라미부딘 4mg/kg(1일 2회 투여)과 지도부딘 180mg/m<sup>2</sup>(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.

표. 이전에 치료를 받은 적이 있는 소아 환자(CNA3006)에서 16주 간의 치료 기간 동안 나타난 치료가 필요한 중등도 이상 (2~4등급, 빈도 5% 이상)의 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%

8) 소아에 대한 투여

소아 환자에서 아바카비르 1일 1회 요법을 뒷받침하기 위한 안전성 정보는 669명의 HIV-1 감염된 소아 환자를 대상으로 하여 아바카비르와 라미부딘을 1일 1회 또는 1일 2회 투여한 ARROW 시험(COL105677)에서 비롯되었다. 소아에게 1일 1회 또는 1일 2회 투여 시, 성인에게 투여했을 때의 안전성 정보와 비교하여 추가적인 안전성 문제는 보고되지 않았다.

※ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 669명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 29.3%(196/669명, 총 315건)로 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 0.6%(4/669명, 총 7건)로, 구토, 기면, 농양, 발열, 연조직염, 오심, 전신쇠약 각 0.1%(1/669명, 1건)가 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.1%(1/669명, 총 4건)로, 구토, 기면, 발열, 오심 각 0.1%(1/669명, 1건)이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 10.9%(73/669명, 93건)로, 가려움증 1.6%(11/669명, 11건), 빌리루빈혈증 1.2%(8/669명, 8건), 상태악화 0.6%(4/669명, 6건), 비염 0.6%(4/669명, 4건), 가래증가, 두근거림, 변비, 상기도감염 각 0.4%(3/669명, 3건), 사마귀 0.3%(2/669명, 3건), 가슴통증, 고혈압, 딸꾹질, 땀증가, 부비동염, 손발톱곰팡이증, 시각이상, 연조직염, 진균피부염, 홍조 각 0.3%(2/669명, 2건), 귀울림, 골감소증, 골절, 공격적반응, 농양, 당뇨합병증, 대상포진, 마비, 마이봄샘염, 무력증, 부신기능부전, 습진, 신우신염, 십이지장궤양, 아데노이드비대, 요결정, 위식도역류, 이상후각, 인지장애, 잇몸염, 전립선장애, 치질, 포도막염, 피부결절, 피부변색, 피부염, 허변색, 혈뇨, 황달 각 0.1%(1/669명, 1건)이 보고되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 2.1%(14/669명, 14건)로, 가려움증 0.6%(4/669명, 4건), 빌리루빈혈증 0.3%(2/669명, 2건), 가래증가, 땀증가, 무력증, 상태악화, 피부결절, 피부염, 홍조, 황달 각 0.1%(1/669명, 1건)이 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약 또는 다른 항레트로바이러스제를 투여중인 환자에서 기회감염이나 HIV 감염에 의한 다른 합병증이 나타날 수 있으므로 HIV 감염 환자를 치료한 경험이 있는 의사의 세심한 관찰이 요구된다.
- 2) 이 약을 포함한 현재의 항레트로바이러스요법이 성행위나 혈액오염을 통하여 다른 사람으로의 HIV 전염을 예방한다는 것



은 증명되지 않았음을 환자에게 조언해야 하며, 적절한 주의가 계속되어야 한다.

3) 항레트로바이러스제 병용치료를 받는 일부 환자에서 말초 및 얼굴 피하지방의 손실, 복부 내 및 내장 지방의 증가, 유방 비대 및 후경부 지방축적(Buffalo hump), 혈청 지질 및 혈당 상승을 포함한 체지방 재분배 또는 축적이 개별적으로 또는 동시에 관찰되었다. 단백질분해효소 저해제 및 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제 계열의 약물이 일반적으로 지방이상증으로 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, 상가 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 고려하여야 하며 지방 이상은 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.

4) 면역 재구성 증후군(Immune Reconstitution syndrome) : 항 레트로바이러스 치료요법(ART)의 시작시점에서 HIV에 감염된 중증의 면역결핍 환자들은 무증상 혹은 잔류성 기회감염 병원체에 대한 염증반응이 일어날 수 있고 이는 중대한 임상 상태 또는 증상의 악화를 유발할 수 있다. 이러한 반응들은 전형적으로 항레트로바이러스 치료요법(ART)을 시작한 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 지체 없이 평가하고, 필요시 치료를 시작하여야 한다. 면역 재구성 증후군 환자에서 자가면역장애(그레이브스병, 다발근육염, 길랭-바레증후군 등)의 발생 또한 보고되었다. 발병 시기는 다양하며 치료 시작 몇 달 후 발생할 수도 있다.

5) 미토콘드리아 기능 상실: 뉴클레오사이드 및 뉴클레오티드 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, 호중구감소증), 대사 이상(고유산혈증, 고리파아제혈증)이며 이들 반응은 종종 일과성이었다. 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 뉴클레오티드 유도체에 노출된 소아는 임상적, 실험실적 추적 검사를 받아야 하며 관련 증상 또는 증후가 있을 경우 미토콘드리아 기능 이상 가능성 여부에 대해 철저히 검사받도록 해야 한다. 이러한 소견은 HIV의 수직감염을 예방하기 위하여 임부에게 현재 권고하고 있는 항레트로바이러스 치료요법에 영향을 미치지 않는다.

6) 궤양염 : 궤양염이 보고되었지만 이 약 치료와의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

7) 3제 요법 : 바이러스 수치가 높은 환자들(>100,000 copies/mL)에서 뉴클레오사이드 3제 요법(아바카비르, 라미부딘, 지도부딘)을 선택할 경우 특별히 고려할 필요가 있다. 초기단계에서 아바카비르를 테노포비르디소프록실푸마르산염과 라미부딘과 병용하여 1일 1회 요법으로 투여하였을 때 초기단계에서 바이러스학적 실패와 내성 발현률이 높다는 보고가 있다.

8) 1일 1회 요법 : 1일 1회 요법으로의 아바카비르의 유익성은 항레트로바이러스제 치료 경험이 없는 성인에서의 에파비렌즈와 라미부딘과의 병용요법 연구에 주로 근거를 두고 있다.

9) 간질환 : 이미 유익성 있는 간질환이 있는 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 입증되지 않았다. 중등증 또는 중증의 간장애가 있는 환자는 투여를 피해야 한다.

만성 활동성 간염을 포함하여 이미 간 기능 장애가 있는 환자들은 항레트로바이러스제를 병용 투여 하는 동안 간 기능 이상 빈도가 증가하므로 표준 지침에 따라 반드시 모니터링 해야 한다. 만약 그러한 환자들에게서 간 질환 악화의 소견을 보이면 반드시 치료의 중단을 고려해야 한다.

10) 만성 B형 및 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.

11) 뼈괴사 : 비록 병인은 다인성 (코르티코스테로이드 사용, 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, 관절경직 또는 움직이기 어려움을 경험했다면, 의료 상담을 받도록 권고하여야 한다.

12) 심근경색 : CART (항레트로바이러스제 병용 요법) 환자들에 대한 심근경색의 발생율을 조사하기 위한 전향적 관찰적 역학 연구에서 이전 6개월 이내 아바카비르의 사용은 심근경색의 위험을 증가시키는 것과 상관 관계가 있었다. 회사에서 진행한 임상시험들의 통합분석에서 아바카비르 사용시 심근경색의 과도한 위험은 관찰되지 않았다. 위험 증가 가능성을 설명하기 위한 생물학적 메커니즘은 아직 알려지지 않았다. 전체적으로, 관찰적 코호트 연구와 대조 임상시험으로부터 얻은 자료로는 아바카비르 투여와 심근경색의 위험을 간의 관계에 관한 결론에 이르지 못하였다

아바카비르를 포함하는 항레트로바이러스제 요법을 처방할 때 일반적 주의사항으로써 관상동맥 심질환의 잠재적인 위험은 고려하여야 하며 조절가능한 모든 위험 요소 (고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연)를 최소화하기 위한 조치를 취하여야 한다.



13) 운전이나 기계조작 능력에 이 약이 미치는 영향은 연구된 바 없다.

#### 6. 상호작용

1) *In vitro* 실험 결과와 알려진 이 약의 대사 경로에 근거해 볼 때 이 약과 관련된 상호작용의 가능성은 적다. 이 약의 대사에 있어서 CYP450이 주된 역할을 하지는 않으므로 이 약은 CYP3A4에 의해 매개되는 대사를 저해하지는 않는다. 또한 이 약은 *in vitro*상에서 임상적으로 유의한 농도에서 CYP3A4, CYP2C9 또는 CYP2D6 효소에 의해 대사되는 약물과 상호작용을 하지 않는 것으로 나타났다. 임상 시험에서 간대사 유도는 관찰되지 않았다. 그러므로 항레트로바이러스 프로테아제 저해제와 주요 CYP450 효소에 의해 대사되는 다른 약물들과의 상호작용의 가능성은 거의 없다. 임상시험 결과 이 약, 지도부딘 및 라미부딘 간에는 임상적으로 유의성 있는 상호작용이 관찰되지 않았다.

2) 리팜피신, 페노바르비탈, 페니토인 같은 강력한 효소 유도제는 UDP-glucuronyltransferase에 대한 작용을 통해 이 약의 혈중 농도를 약간 감소시킨다.

#### 3) 아바카비르와 관련된 상호작용

① 에탄올 : 에탄올과 병용에 의해 이 약의 대사가 영향을 받아 AUC가 41% 정도 증가하나 임상적으로 유의성은 없다. 이 약은 에탄올의 대사에 영향을 미치지 않는다.

② 레티노이드 제제 : 이소트레티노인과 같은 레티노이드 화합물은 알코올탈수소효소에 의해 배설된다. 이 약과의 상호작용이 있을 수 있으나 연구된 바는 없다.

③ 메타돈 : 약동학 연구에서 이 약 600mg을 1일 2회 메타돈과 병용투여할 때 이 약의 Cmax가 35% 감소되고, tmax가 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

##### 1) 임부

이 약은 임신과 분만을 한 여성 2000명을 통해 평가되었다. 항레트로바이러스 임신 등록(Antiretroviral Pregnancy Registry)으로부터 유효한 임상데이터에서, 주요 출생 결함 위험성의 증가는 나타나지 않았다. 하지만 임부에 적합하고 잘 관리된 시험은 없으며, 임신 중의 이 약 투여에 대한 안전성은 확립되어있지 않다. 동물시험 결과 이 약 및 그 대사체가 태반으로 이행되는 것으로 나타났다. 배자 및 태자에 대한 독성이 토끼에서는 나타나지 않았지만 랫드에서는 태자 체중감소, 태자 부종, 골격변화, 기형, 조기 자궁 내 사망, 출생 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.

자궁 내에서 또는 분만 전후에 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제(NRTIs)에 노출된 신생아 및 유아에서 경미한 일과성의 혈청 유산 수치 상승이 보고되었는데 이는 미토콘드리아 기능장애에 기인한 것으로 보인다. 혈청 유산 수치의 일과성 상승의 임상적 연관성은 알려져 있지 않다. 또한 발달 지연, 발작, 기타 신경계 질환이 매우 드물게 보고되었으나, 이러한 사례들과 자궁내 혹은 분만 전후의 NRTI 노출간의 인과관계성은 확립되어 있지 않다. 이러한 소견은 HIV의 수직감염을 예방하기 위하여 임부에게 현재 권고하고 있는 항레트로바이러스 치료요법에 영향을 미치지 않는다.

##### 2) 수유부

HIV의 전염을 방지하기 위하여 HIV에 감염된 여성 환자들에게 수유하지 말 것을 권장한다. 이 약이 모유로 분비된다는 연구 결과가 있으므로 HIV 전염 및 이 약의 잠재적 위험성을 고려하여 이 약을 투여 중인 여성은 모유수유를 하지 않도록 한다.

아바카비르 1일 2회 300mg(아바카비르/라미부딘/지도부딘 복합제로 투여)을 반복하여 경구투여한 시험에서 모유 대 모체혈장 비율은 0.9 였다. 대부분의 영아들(9명 중 8명)에서 아바카비르의 농도는 검출되지 않았다(분석감도 16ng/ml). 모유수유를 받은 영아에서 세포내 카르보비어삼인산염(아바카비르의 활성대사체) 농도는 측정하지 않았다. 그러므로 측정된 모화합물의 혈청농도와 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. 과량투여시의 처치

- 1) 임상시험에서 이 약을 1회 1,200mg까지, 그리고 1일 1,800mg 까지 환자에 투여했을 때, 예상치 못한 이상반응은 보고되지 않았으나 고용량 투여에 의한 영향은 알려져 있지 않다.
- 2) 과량투여시에는 독성의 증거에 대해 환자를 모니터링 해야 하며, 필요시 표준 보조 치료를 실시한다. 이 약이 복막투석 또는 혈액투석으로 제거될 수 있는지는 알려지지 않았다.

11. 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°C) 보관

▶**포장단위** : 60정(10정/PTP X 6)

※ **의약품은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 한다.**

® = 등록상표

※ : 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 약국, 병원 등 의 개설자에 한하여 구입경로를 통해 교환하여 드립니다. 기타 문의사항은 당사 고객센터로 문의하여 주시기 바랍니다.

▶**제조사**

전공정위탁제조(제조의뢰자): ViiV healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, 영국  
일부공정위탁제조(제조사): Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, 영국 : 원료칭량~건조공정  
전공정위탁제조(제조사): GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA., ul. Grunwaldzka 189, Poznan, 60-322, 폴란드

▶**수입자** : **글락소스미스클라인**, 서울특별시 용산구 한강대로 92  
고객센터(수신자 요금부담) : 080-901-4100

최신의 허가사항은 [www.kr.gsk.com](http://www.kr.gsk.com)이나 위의 번호에서 확인할 수 있습니다.