

쓰리티씨정150밀리그램(라미부딘)

원료약품의 분량

1정(308 mg) 중

주성분: 라미부딘(EP)..... 150.00mg

성 상

다이아몬드형의 백색 필름 코팅 정제

저장방법

밀폐용기, 실온보관

사용기간 : 제조일로부터 60개월

포장단위

제조원의 포장단위

제조원

전공정위탁제조(제조의뢰자), [ViiV](#) Healthcare UK Limited, 영국, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

전공정위탁제조(제조사), GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., 폴란드, ul. Grunwaldzka 189, Poznan 60-322, Poland

일부공정위탁제조(제조사), Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), 영국, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom[포장 외 전공정]

일부공정위탁제조(제조사), GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd., 호주, 1061 Mountain Highway, Boronia, Victoria 3155, Australia[포장공정]

수입(수입자), (주)글락소스미스클라인, 대한민국, 서울특별시 용산구 한강대로 92

효능효과

HIV 감염 환자에서 다른 항레트로바이러스 제제와 병용투여

용법용량

라미부딘 치료는 HIV 감염의 치료경험이 있는 의사가 시작하여야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 복용 가능하다. 총 용량을 투여하기 위해 정제를 부수지 않고 그대로 삼켜 복용하여야 한다.

1. 성인, 청소년 및 체중 25 kg 이상 소아

이 약으로서 1회 150 mg, 1일 2회 투여하거나 1회 300 mg, 1일 1회 투여한다.

2. 3개월 이상, 체중 25 kg 미만의 소아

정제로 투여하기 위하여 체중범위에 따른 용량 투여가 권장된다.

- 체중 20kg 이상 ~ 25kg 미만: 1일 권장용량은 225 mg이다. 아침에 1/2정(75 mg), 저녁에 1정(150 mg) 투여 또는 1과 1/2정(225 mg)을 1일 1회 투여
- 체중 14kg 이상 ~ 20kg 미만: 1일 권장용량은 150 mg 이다. 1회 1/2정(75 mg)을 1일 2회 투여 또는 1정(150 mg)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

크레아티닌 청소율이 감소된 중등도~중증 신장에 환자는 이 약의 혈중 농도가 증가하므로 투여량을 다음과 같이 조절해야 한다.

1) 성인, 청소년 및 체중 25kg 이상 소아

크레아티닌 청소율 (Clcr, mL/min)	초회용량	유지용량
Clcr ≥ 50	300mg 또는 150 mg	300 mg 1일 1회 또는 150 mg 1일 2회
50 > Clcr ≥30	150 mg	150 mg 1일 1회
30 > Clcr ≥15	150 mg	100 mg 1일 1회
15 > Clcr ≥5	150 mg	50 mg 1일 1회
5 > Clcr	50 mg	25 mg 1일 1회

* 혈액 또는 복막투석 후 추가투여는 필요하지 않다.

2) 3개월 이상, 체중 25kg 미만의 소아

이 약의 용량조절을 권장하기에 충분한 자료가 없으나, 용량 간격의 증감이 고려되어야

한다. (참조 : 사용상 주의사항 5. 일반적 주의 중 신장장애환자)

4. 간장애 환자

중등도~중증 간장애 환자를 대상으로 한 연구에서 간장애는 이 약의 약동학에 유의한 영향을 주지 않았다. 따라서 간장애 정도에 따른 이 약의 용량 조절은 필요치 않다.

사용상 주의사항

1. 경고

1) 뉴클레오시드 유사체를 단독투여 하거나 이 약이나 다른 항레트로바이러스제와 병용하는 경우에 치명적인 사례를 포함하여 유산산증과 지방증을 동반하는 중증 간비대가 보고되었다. 유산산증 또는 현저한 간독성(트랜스아미나제의 상승 없는 지방증과 간비대 포함)으로 의심되는 임상 증상이나 실험실적 검사 이상을 나타낸 환자에 대해서는 이 약의 투약을 중지한다(5.일반적 주의 참조).

2) HIV와 B형간염 바이러스가 동시 감염된 환자에게서 이 약의 투여 중단 후 B형간염의 중증 급성 악화가 보고되었다. 그러므로 이러한 환자에게서 이 약의 투여를 중단하는 경우에는 투여 중단 후에도 최소 수개월간의 간기능 검사 및 HBV-DNA 정량검사의 주기적인 모니터링이 필요하다.

3) 드물게 췌장염이 보고되었으나, 이 약의 투여에 의한 것인지 HIV 질환에 기인한 것인지는 분명하지 않다. 췌장염을 암시하는 증상(심한 복부통증, 구역/구토)이나 실험실적 수치 이상(혈청아밀라제, 혈청리파아제, 중성지방 상승 등)이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다.

4) 항레트로바이러스제로 병용치료를 받는 환자에서 중심비만증, Buffalo hump, 말초소모증, 얼굴소모증, 유방 확장, 혈청 지질 및 혈당 상승을 포함한 체지방 재분배/축적이 개별적으로 또는 동시에 관찰되었다. 단백질분해효소 저해제 및 뉴클레오시드 유사체 계열의 약물이 이들 이상 반응과 관련이 있으며, 일반적으로 지방이상증으로 불리지만 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 장기 예후는 아직 불명확하나 이에 대한 적절한 평가를 하기 위해 지방 재분배의 신체적 징후 평가, 혈청 지질 및 혈당 측정 등을 포함한 적절한 임상검사를 실시해야 하며, 지방이상증이 있는 경우 임상적으로 적절히 관리해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 중등도~중증 신장애 환자(이 약의 배설반감기가 연장되므로 투여량을 감량해야 한다.)

2) HIV 및 B형간염 바이러스에 동시 감염된 환자(만성 B형간염 환자에서 라미부딘을 투여하는 도중 치료반응의 소실과 함께 라미부딘 저항성 B형 간염바이러스가 출현할 수 있다. 또한 투여 중단 시 간염이 재발될 수 있으며, 대상부전인 간질환 환자에서는 더욱 중증으로 나타날 수 있다.)

3) 만성 C형간염으로 인터페론과 리바비린 치료를 받고 있는 환자(이 약과 서로 상호작용을 일으키지는 않지만, 비대상성 간부전의 가능성에 유의한다.)

- 4) 췌장염의 병력이 있는 소아 환자, 췌장염의 원인이 될 수 있는 약물을 동시에 투여 받고 있는 환자(이 약의 투여로 췌장염의 발생을 유도하거나 증상을 악화시킬 수 있다.)
- 5) 간비대, 간염 또는 비만여성과 같은 간질환의 위험인자가 있는 환자(이 약 및 다른 뉴클레오시드 유사체 투여 시 주의한다.)

4. 이상반응

이 약을 단독 또는 다른 항레트로바이러스제와 병용 투여하는 동안 이상반응이 보고되었으나, 이 약과 관련이 있는 것인지, 다른 병용약물에 의한 것인지 또는 질병의 진행과정에서 나타나는 것인지 분명하지 않다.

발현빈도는 매우 흔하게(>10%), 흔하게(1~10%), 흔하지 않게(0.1~1%), 드물게(0.1~0.01%), 매우 드물게(<0.01%)로 구분하였다.

1) 소화기계

흔하게 구역, 구토, 상복부통 또는 복부경련, 설사, 식욕부진, 흔하지 않게 소화불량, 위염, 복부팽만감이 나타날 수 있다. 드물게 췌장염이 보고되었으나, 이 약의 투여에 의한 것인지는 분명하지 않으며, 췌장염이 의심되면 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다. 드물게 혈청 아밀라제 상승이 보고되었다.

2) 혈액계

흔하지 않게 호중성백혈구감소증과 빈혈(둘 다 때때로 중증), 저혈소판증, 매우 드물게 적혈구계 무형성증, 적혈모구증, 범혈구 감소, 백혈구 감소, 호중구 감소 등의 중증 혈액장애가 나타날 수 있다.

3) 간장

흔하지 않게 간효소치(AST/ALT)의 상승, 드물게 간염이 나타날 수 있다.

4) 근골격계

흔하게 관절통과 근육이상(경련), 드물게 근육통, 횡문근융해증이 나타날 수 있다.

5) 정신신경계

정서장애, 흔하게 어지러움, 두통, 불면증, 흔하지 않게 우울증, 드물게 불안, 매우 드물게 말초신경병(약물과의 인과관계는 확실하지 않다), 감각이상, 지각이상이 나타날 수 있다.

6) 호흡기계

흔하게 기침과 코증상이 나타날 수 있다. 호흡소리 이상/천명이 나타날 수 있다.

7) 신장

드물게 혈청크레아티닌 상승이 나타날 수 있다.

8) 순환기계

심근병증이 나타날 수 있다.

9) 피부 및 부속기계

자주 발진, 탈모증, 가려움이 나타날 수 있다.

10) 대사 및 영양장애

항레트로바이러스제 병용치료를 받는 환자에서 체지방의 재분배/축적이 나타날 수 있으며, 이러한 사례의 발생은 특정 항레트로바이러스 약물의 병용을 포함한 다양

한 요인에 의존한다. 또한 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 인슐린의존성 고혈당과 탈수증, 흔하게 고유산혈증, 드물게 유산산증과 같은 대사성 이상이 나타날 수 있다.

11) 과민반응

아나필락시, 두드러기가 나타날 수 있다.

12) 기타

불면, 체중감소, 체중조절이상, 무력, 허약, 림프절병증, 비장비대, 흔하게 피로, 권태, 발열이 나타날 수 있다.

13) 국내 시판후 조사 결과

국내에서 6년 동안 615명을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과 새롭게 보고된 알려지지 않은 이상반응은 다음과 같으며 이 약과의 관련여부는 확실하지 않다 : 식도염, 피부염, 빌리루빈혈증, 감각과민, ALP 증가, 흉통, 요통, 관절염, 혈뇨, 요로결석, 신통, 정액이상, 졸음

14) 소아에 대한 투여

소아 환자에서 라미부딘 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.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 단독요법으로 투여하지 않는다. HIV 바이러스는 감염 후 다양한 돌연변이를 만들어서 약에 대한 내성이 쉽게 생기므로, 이러한 내성발현을 억제하기 위해 반드시 다른 항레트로바이러스제와 병용투여해야 한다.

2) 신장애 환자 : 중등도 및 중증 신장애 환자에서 청소율 감소로 라미부딘의 소실 혈장 반감기가 증가하므로 용량 조절해야 한다.

※ 3개월 이상, 체중 25kg 미만의 소아

크레아티닌 청소율(C _{cr} , mL/min)	초회용량	유지용량
C _{cr} ≥ 50	8 mg/kg 또는 4 mg/kg	8 mg/kg 1일 1회 또는 4 mg/kg 1일 2회
50 > C _{cr} ≥ 30	4 mg/kg	4 mg/kg 1일 1회
30 > C _{cr} ≥ 15	4 mg/kg	2.6 mg/kg 1일 1회
15 > C _{cr} ≥ 5	4 mg/kg	1.3 mg/kg 1일 1회
5 > C _{cr}	1.3 mg/kg	0.7 mg/kg 1일 1회

신장애 소아환자에게 라미부딘을 사용한 유용한 자료는 없다. 소아에서 크레아티닌 청소율과 라미부딘 청소율의 연관성이 성인과 유사하다는 가정을 근거로, 신장애를 가진 소아 환자에게는 성인에서와 동일한 비율에 의해 크레아티닌 청소율에 따른 용량 감소가 권장된다.

3) 3제 요법 : 이 약과 테노포비르디소프록실푸마르산염과 아바카비르를 병용 또는 테노포비르디소프록실푸마르산염과 디다노신과 병용하여 1일 1회 요법으로 투여하였을 때 초기단계에서 바이러스학적 실패와 내성 발현률이 높다는 보고가 있다.

4) 이 약 또는 다른 항레트로바이러스제를 투여하는 기간 중에도 거대세포바이러스

망막염, 전신 또는 국소 마이코박테리아 감염과 뉴모시스티스 카리니

(Pneumocystis carinii) 폐렴과 같은 기회감염의 발생이나 HIV 감염의 다른 합병증이 계속될 수 있으므로, HIV 질환의 치료 경험이 있는 의사의 세밀한 관찰이 필요하다.

5) 이 약 및 현재 사용되는 다른 모든 항레트로바이러스제가 성행위나 혈액오염을 통한 HIV 바이러스 전염을 예방할 수 없다는 것을 환자에게 주지시켜야 하며, 이에 대한 적절한 주의가 필요하다.

6) 뉴클레오시드 유사체를 사용하는 경우에 간비대 및 지방간과 관련된 유산산증이 보고되었다. 초기 증상(중후성 고유산혈증)에는 비특이적인 소화기계 증상(구역, 구토, 복통), 비특이적 권태감, 식욕부진, 체중 감소, 호흡기계 증상(호흡곤란/빠른 호흡) 또는 신경계 증상(근력약화 포함)이 포함된다. 유산산증은 높은 사망률을 가지며 췌장염, 간기능 부전, 신기능 부전과 관련이 있을 수 있다. 유산산증은 일반적으로 투여 몇 달 후에 발생한다. 이러한 초기 증상 및 대사성 유산산증, 진행성 간비대, 급속한 아미노전이효소의 수치 상승을 보이는 경우 뉴클레오시드 유사체 투여를 중단해야 한다. 간비대, 간염 또는 그 밖의 간질환의 위험인자와 간지방증(약물 또는 알코올 포함)을 가진 모든 환자(특히 비만 여성)에서 뉴클레오시드 유사체를 투여할 때 주의를 기울여야 한다. C형간염 바이러스에 함께 감염된 환자와 알파 인터페론과 리바비린으로 치료하고 있는 환자는 특히 더 위험할 수 있다. 위험이 높은 환자는 면밀히 추적 관찰하여야 한다.

7) 미토콘드리아 기능 장애: 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 장애가 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.

8) 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 단백질 분해효소 저해제(Pis : protease inhibitors) 및 지방위축증과 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제(NRTIs : nucleoside reverse transcriptase inhibitors)간의 상관관계가 가설로 제시되어 있다. 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. 공복시 혈청 지질 및 혈당 측정을 고려하여야 하며 지방 이상은 임상적으로

적절하게 관리되어야 한다.

9) 면역 재구성 증후군(Immune Reconstitution syndrome) : 항 레트로바이러스 치료 요법(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 발생 할 수도 있다.

10) 간질환 : 만약 라미부딘을 HIV와 B형 간염 치료 목적으로 함께 사용한다면 B형 간염에 대한 라미부딘의 추가정보는 B형 간염 치료 제제의 관련 정보를 이용한다. 만성 B형 또는 C형 간염 환자에 대하여 항레트로바이러스제를 병용 투여할 경우 심각한, 잠재적으로 치명적인 간 이상반응의 위험이 증가한다. B형 또는 C형 간염 환자에게 항바이러스제를 병용 투여할 경우에 투여 약물들의 관련 정보를 참조해야 한다.

HIV와 B형 간염 바이러스가 동시 감염된 환자에 이 약의 투여를 중단하는 경우 이 약의 투여 중단으로 B형간염의 중증 급성 악화가 나타날 수 있기 때문에 간기능 검사와 HBV 복제 마커에 대한 주기적 모니터링이 권장된다.

만성 활동성 간염을 포함하여 이미 간 기능 장애가 있는 환자들은 항레트로바이러스제를 병용 투여하는 동안 간 기능 이상 빈도가 증가하므로 표준 진료에 따라 반드시 모니터링 해야 한다. 만약 그러한 환자들에게서 간질환 악화의 소견이 보이면 반드시 치료의 중단을 고려해야 한다.

11) 골괴사증 : 비록 병인은 다인성 (코르티코스테로이드 사용, 알코올 섭취, 중증 면역억제, 높은 신체 질량 지수를 포함하여)으로 여겨지고 있으나, 골괴사증 사례는 진행성 HIV 질환 환자 및/또는 CART(combination antiretroviral therapy, 항레트로바이러스제 병용요법)에 장기간 노출된 환자에서 주로 보고되었다. 관절통, 관절 경직, 또는 움직이기 어려움을 경험했다면 의사의 진찰을 받아야 한다.

12) 운전이나 기계조작 능력에 이 약이 미치는 효과는 연구된 바 없으며, 이 약의 약리로부터 이러한 능력의 손상을 예측할 수도 없다. 그럼에도 불구하고, 환자의 운전 또는 기계조작 능력을 고려할 때는 그 환자의 임상적 상태와 이 약의 이상반응을 염두에 두어야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약의 대사 및 혈장 단백결합은 제한적이며 거의 대부분이 변하지 않고 신장으로 배설되므로, 대사로 상호작용이 있을 가능성은 낮다. 이 약과 지도부딘의 병용투여로 지도부딘의 최고혈중농도(Cmax, 28%)가 약간 증가하나, 혈중농도/시간 곡선 하 면적(AUC)에는 유의한 변화가 없다. 또, 이 약의 약물동력학에 지도부딘이 영향을 미치지 않는다.

2) 이 약은 주로 활성 유기적 양이온 분비로 배설된다. 병용투여하는 다른 약물 중, 특히 주 배설경로가 신장에서 유기적 양이온 교환 시스템을 통한 활성 신 분비로 배설되는 약물(예 : 트리메토프림 등)과는 상호작용이 있을 가능성을 고려해야 한다. 라니티딘이나 시메티딘 같은 약물들은 이러한 기전에 의해 일부만 배설되며, 이 약과의 상호작용은 나타나지 않았다. 지도부딘과 같은 뉴클레오시드 유사체(예 : 디다노신 등)는 이러한 기전으로 배설되지 않으므로, 이 약과 상호작용을 일으키지는 않을 것으로 보인다.

주로 활성 유기적 음이온 경로 또는 사구체여과로 배설되는 것으로 보이는 활성성분들은 이 약과의 임상적으로 유의한 상호작용을 생성하지 않을 것이다.

3) 트리메토프림/ 설파메톡사졸(코트리목사졸) 160mg/800mg 투여 시, 설파메톡사졸은 상호작용을 일으키지 않지만 트리메토프림으로 인해, 이 약의 노출이 40% 증가되었다. 그러나, 신장애가 없는 환자에서는 이 약의 용량조절을 할 필요가 없다. 이 약은 트리메토프림 또는 설파메톡사졸의 약동학에 영향을 주지 않는다. 병용이 꼭 필요한 경우 환자는 임상적으로 모니터링하여야 한다. 뉴모시스티스 카리니(Pneumocystis carinii) 폐렴과 톡소플라스마병의 치료 목적으로 이 약과 고용량의 코트리목사졸의 병용투여는 피하여야 한다.

4) 이 약은 CYP3A로 대사되지 않으므로, 이 기전으로 대사되는 약물(예 : 단백질분해 효소 저해제 등)과는 상호작용을 일으키지 않을 것으로 생각된다.

5) 정맥주사용 간시클로버 또는 포스카르네트와 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.

6) 이 약은 잘시타빈의 세포내 인산화를 억제하므로, 잘시타빈과의 병용투여는 권장되지 않는다.

7) 이 약과 엠트리시타빈의 병용투여 시 이 약은 엠트리시타빈의 세포내 인산화를 저해할 수도 있다. 게다가, 두 약물의 바이러스 내성 기전은 동일한 역전사효소 유전자(M184V)의 변이를 통하여 일어난다. 그러므로 이 약물들의 병용요법을 통한 치료 효과는 제한적일 수 있다. 이 약과 엠트리시타빈, 엠트리시타빈을 포함하는 복합제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

7. 임부에 대한 투여

1) 라미부딘은 항레트로바이러스 임신 등록(Antiretroviral Pregnancy Registry)에서 임신과 분만을 한 여성 11,000명 이상을 대상으로 평가되었다. 항레트로바이러스 임신 등록의 유효한 데이터에서, 라미부딘이 포함되지 않은 처방에서의 발생률에 비하여 라미부딘이 포함된 처방에서 주요한 선천적 결손증 위험성의 증가가 나타나지 않았다. 그러나 임신부에 대한 적절하고 잘 통제된 연구는 없으며, 임신 중의 라미부딘의 안전한 사용에 대해서는 평가되지 않았다.

2) 토끼를 이용한 동물실험에서 인체에 투여하는 농도에 필적하는 농도로 이 약을 투여한 경우 임신초기에 태자치사를 일으켰으나, 랫트에게서는 인체에서의 농도보다 최대 35배가 되도록 노출시켜도 태자독성의 증거가 나타나지 않았다. 이 약은 랫트와 토끼의 태반을 통과하였다. 동물실험에서 기형발생이나 암수의 생식능력에는 영향을 주지 않았다.

3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성은 치료의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 사용하며, 특히 동물실험에서 초기태자치사의 잠재적 위험성이 제시되었으므로 임신 초기 3개월 동안의 투여는 권장하지 않는다. 동물실험의

결과가 항상 인체의 반응을 예측하지는 않지만 토끼에서의 소견은 초기배아소실의 잠재적 위험성을 제시한다.

4) 임부에서의 이 약의 안전성을 평가할 만한 자료는 제한적이다. 사람을 대상으로 한 연구에서 이 약은 태반으로 이행되어 출생 시 신생아의 혈청 라미부딘 농도는 모체 및 분만 시의 탯줄 혈청의 농도와 유사하였다.

5) 임상시험에서 HIV에 감염된 임부에게 임신 38주에 이 약 300 mg을 1일 2회까지 투여했을 때 안전하였으며, 내약성이 우수한 것으로 증명되었다.

6) 자궁에서 또는 분만 전에 뉴클레오시드 역전사효소 저해제에 노출된 신생아 및 영아에서 경미한 일과성의 혈청 유산 수치 상승이 보고되었는데 이는 미토콘드리아 기능장애와 관련있는 것으로 보인다. 혈청 유산의 일과성 상승의 임상적 연관성은 알려져 있지 않다. 발달 지연, 간질, 기타 신경 질환이 매우 드물게 보고되었으나 이들 증상들과 자궁에서 또는 분만 전의 뉴클레오시드 역전사효소 저해제 노출과의 연관성은 확립되어 있지 않다. 그러나, 이러한 결과와 상관없이 HIV 수직감염을 예방하기 위해, 임부에 대한 항레트로바이러스 치료는 실시해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

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.

라미부딘 1일 2회 150mg(지도부딘 1일 2회 300mg 병용투여) 또는 라미부딘 1일 2회 300mg을 반복하여 경구투여한 시험에서 라미부딘이 혈청농도와 유사한 농도(0.5~8.2 μ g/ml)로 모유로 분비되었다.

또 다른 라미부딘 1일 2회 150mg(지도부딘 300mg 병용투여 또는 라미부딘/지도부딘 또는 아바카비르/라미부딘/지도부딘 복합제)을 반복하여 경구투여한 시험에서 모유 대 모체혈장 비율이 0.6과 3.3 사이였다.

영아에서 라미부딘의 혈청농도중앙값은 18~28ng/ml이었으며 한 시험에서는 관찰되지 않았다(분석 감도 7ng/mL).

모유수유를 받은 영아에서 세포내 라미부딘삼인산염(라미부딘의 활성대사체) 농도는 측정하지 않았다. 그러므로 측정된 모화합물의 혈청농도와의 임상적 연관성은 알 수 없다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 신기능이 저하된 경우가 많아 높은 혈중농도가 지속될 위험이 있고 이상반응이 발생하기 쉬우므로, 용량 및 투여간격에 유의하여 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 동물실험에서는 이 약을 아주 고용량으로 투여하여도 어떠한 급성 기관 독성도 나타나지 않았다. 사람에게 대한 자료는 제한적이기는 하지만, 과량투여한 모든 예에서 사망례 없이 회복되었고, 특별한 증상이나 증후는 나타나지 않았다.

2) 과량투여 시 환자를 잘 관찰해야 하며, 필요 시 일반적인 대증요법을 실시한다. 연구된 바는 없으나, 이 약은 투석이 가능하므로 지속적인 혈액투석이 과량 투여의

치료로 사용될 수 있었다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 오·남용을 피하고, 품질을 보호·유지하기 위해 다른 용기에 넣지 않는다.

12. 기타

- 1) 이 약은 마우스와 랫트를 이용한 장기간의 암발생위험 연구에서, 사람 치료용량의 10배(마우스) 및 58배(랫트)를 투여하여도 암발생의 위험은 증가하지 않았다. 이 약은 미생물을 이용한 시험관내 돌연변이 유발시험과 사람 림프구세포 및 림프종마우스를 이용한 시험에서는 약한 시험관내 돌연변이 발생위험이 있었다. 그러나 랫트를 이용한 생체내 시험에서는 사람 치료용량의 35~45배에서도 유전독성은 발생하지 않았다. 또한 랫트를 이용한 생식능시험에서는 사람 치료용량의 47~70배에서도 생식능에 아무런 영향이 없었다.
- 2) 이 약의 장기투여효과는 아직 알려져 있지 않다.