

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약에 함유된 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 리팜피신, 리파펜틴, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 페니토인 또는 페노바르비탈과 병용투여해서는 안 된다.

이 약은 HIV 감염 치료를 목적으로 릴피비린과 병용하여 사용되기 때문에 릴피비린의 정보에 대해서도 고려되어야 한다.

2. 이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

이 약 및 릴피비린 투여에 대한 이상반응은 제3상 임상시험인 FLAIR (임상시험 201584), ATLAS (임상시험 201585) (통합분석, N=591) 및 ATLAS-2M (임상시험 207966, N=1045)에서 48주차에 확인되었다.

이 약과 릴피비린을 병용 요법(1개월 주기 및 2개월 주기)으로 투여했다. 관련 이상반응은 아래 표 6에 나열되었다. 관련 약물 이상반응은 카보테그라비르 및 릴피비린 치료 요법에 기인한 것들을 포함하여 나열되었다. 제3상 연구들 간에 빈도가 다른 경우, 가장 높은 빈도로 작성되었다.

1개월 주기 투여 연구에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 주사 부위 반응(최대 84%), 두통(최대 12%) 및 발열⁴(10%) 이었다.

2개월 주기 투여 연구(ATLAS-2M)에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 주사 부위 반응(76%), 두통(7%) 및 발열⁴(7%) 이었다.

이상 반응은 신체 기관계 대분류 및 빈도에 따라 열거하였다. 빈도는 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$ to $< 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$)로 정의된다.

표 6. 카보테그라비르 및 릴피비린에 대한 이상 반응

MedDRA 신체 기관계 분류 (SOC)	빈도	카보테그라비르+릴피비린 병용시 이상반응
면역계 장애	흔하지 않게	과민성*
각종 정신 장애	흔하게	우울증, 불안, 이상한 꿈, 불면
	흔하지 않게	자살 시도; 자살 생각(특히 이전에 정신병력이 있는 환자)
	매우 흔하게	두통

각종 신경계 장애	흔하게	어지러움
	흔하지 않게	졸림 혈관 미주 신경 반응 ⁵ (주사에 대한)
각종 위장관 장애	흔하게	오심, 구토, 복통 ² , 고창, 설사
간담도 장애	흔하지 않게	간독성
피부 및 피하 조직 장애	흔하게	발진 ³
	흔하지 않게	두드러기*, 혈관 부종*
근골격 및 결합 조직 장애	흔하게	근육통
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	주사 부위 반응 ⁵ (통증 ⁶ 및 불편감, 결절, 경화) 발열 ⁴
	흔하게	주사 부위 반응 ⁵ (종창, 홍반, 소양증, 멍, 온기, 혈종), 피로, 무력증, 병감(권태)
	흔하지 않게	주사 부위 반응 ⁵ (연조직염, 농양, 마취, 출혈, 변색)
임상검사	흔하게	체중 증가
	흔하지 않게	아미노전이효소 증가
<p>¹ 확인된 이상반응의 빈도는 보고된 모든 사건 발생을 기반으로 하며 연구자가 약물과 조금이라도 관련이 있을 수 있다고 간주한 사건에 국한되지 않는다.</p> <p>² 복통은 다음의 MedDRA 대표 용어 그룹을 포함한다: 복통, 상복부 통증.</p> <p>³ 발진은 다음의 MedDRA 대표 용어 그룹을 포함한다: 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 홍역양 발진, 구진 발진, 소양성 발진.</p> <p>⁴ 발열은 다음의 MedDRA 대표 용어 그룹을 포함한다: 발열, 열감, 체온 증가. 대부분의 발열은 주사 투여 후 1주 이내에 보고되었다.</p> <p>⁵ 주사 제형만 연관이 있다. 표에 기술된 주사 부위 반응은 2명 또는 그 이상에서 보고되었다.</p> <p>* '일반적 주의'항 참고. 즉시형 및 지연형 과민반응을 모두 포함한다.</p> <p>⁶ 드물게 일시적인 보행 장애로 이어질 수 있음</p>		

FLAIR 연구의 96주차 및 124주차의 전반적인 안전성 프로파일은 제48주차에 관찰된 것과 일치했으며 새로운 안전성 결과는 확인되지 않았다. FLAIR 연구의 확장단계에서 경구 도입요법 없이 카보테그라비르와 릴피비린의 주사요법을 시작하는 것은 경구 도입요법 생략과 관련된 새로운 안전성 문제와 연관이 없었다 ('13. 임상시험 정보' 참고).

ATLAS-2M 연구에서 152주차의 전반적인 안전성 프로파일은 48주차 및 96주차에 관찰된 것과 일치했으며 새로운 안전성 결과는 확인되지 않았다.

2) 선별된 이상 반응에 대한 기술

① 국소 주사 부위 반응(ISRs)

각 3상 임상시험에서 시험대상자 중 약 1% 이하가 주사 부위 반응으로 인해 카보테그라비르와 릴피비린 주사 치료를 중단했다.

1개월 주기 주사요법 시, 30393회 주사 중 6815건의 주사 부위 반응(ISR)이 보고되었다. 2개월 주기 주사요법 시, 8470회 주사 중 2507건의 ISR이 보고되었다.

주사 부위 반응의 중증도는 일반적으로 경증(1등급, 시험대상자의 70%~75%) 또는 중등증(2등급, 시험대상자의 27%~36%)이었다. 시험대상자의 3~4%가 중증(3등급) 주사 부위 반응을 경험하였고, 4등급 주사 부위 반응을 경험한 시험대상자는 없었다. 전체 주사 부위 반응의 지속 기간의 중앙값은 3 일이었다. 주사 부위 반응을 보고한 시험대상자의 백분율은 시간이 지남에 따라 감소하였다.

② 체중 증가

FLAIR과 ATLAS 임상시험에서 제 48주 시점에 카보테그라비르+릴피비린을 투여 받은 대상자들은 체중이 1.5 kg (중앙값) 증가했고 기존 항레트로바이러스요법(CAR)을 유지한 대상자에서 1.0kg (중앙값) 증가했다 (통합 분석). FLAIR 및 ATLAS 개별 임상시험에서 카보테그라비르와 릴피비린 병용군의 체중 증가(중앙값)는 각각 1.3 kg과 1.8 kg이었고, CAR 군에서는 각각 1.5 kg과 0.3 kg이었다. ATLAS-2M 임상시험에서 제 48주 시점에 1개월 주기 및 2개월 주기 카보테그라비르와 릴피비린 투여군 모두에서 체중 증가(중앙값)는 1.0 kg이었다.

③ 실험실 화학검사치의 변화

이 약과 릴피비린 병용 투여 시 리파아제 증가가 관찰되었다. 3, 4등급 리파아제 증가는 기존 항레트로바이러스요법(CAR)과 비교하였을 때 이 약과 릴피비린 병용군에서 더 높은 발생률로 발생하였다. 이러한 증가는 일반적으로 무증상이었고 이 약 중단으로 이어지지 않았다.

임상시험 중 이 약과 릴피비린을 병용 투여한 대상자에서 아미노전이효소 (ALT/AST) 증가가 관찰되었다. 이러한 증가는 주로 급성 바이러스성 간염에서 기인한 것이었다. 몇몇 대상자에서 약물 관련 간독성이 의심되는 아미노전이효소 증가가 나타났다. 이 변화는 치료 중단에 따라 가역적이었다.

이 약과 릴피비린을 병용 투여 시 약간의 비진행성 총 빌리루빈 증가(임상적 황달 없이)가 관찰되었다. 이러한 변화는 카보테그라비르와 비결합 빌리루빈의 공통 소실경로(UGT1A1)에 대한 경쟁이 반영되었을 가능성이 있기 때문에 임상적으로 관련 있는 것으로 간주되지 않는다.

주로 운동과 연관 있는 무증상 크레아틴 인산화효소(creatine phosphokinase, CPK) 증가가 카보테그라비르와 릴피비린 병용 치료 시 보고되었다.

릴피비린과 연관된 다른 이상반응들은 릴피비린의 의약품 정보에서 고려되어야 한다.

3) 시판 후 자료

표 7. 시판 후 보고된 이상반응

피부 및 피하 조직 장애	매우 드물게	스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사 용해
---------------	--------	-----------------------------

3. 일반적 주의

1) 과민성

카보테그라비르를 포함한 인테그레이스 억제제와 관련하여 과민성이 보고되었다. 이러한 반응은 발진, 전신 소견, 때때로 장기 기능 장애(간 손상 포함)의 특징을 보였다. 과민성의 징후나 증상(중증 발진, 또는 발열, 전신 병감(권태), 피로, 근육통 또는 관절통, 수포, 구강 병변, 결막염, 안면 부종, 간염, 호산구증 또는 혈관 부종이 동반되는 발진을 포함하되 이에 국한되지 않아야 한다.)이 발생하면 이 약 및 다른 의심되는 의약품의 투약을 즉시 중단해야 한다. 간 아미노전이효소를 포함한 임상 상태를 모니터링하고 적절한 치료를 시작해야 한다. 과민성 발생 위험이 있을 수 있는 환자를 식별하는 데 도움이 되는 경구 도입요법 투여가 권장된다(용법용량 및 '1. 다음 환자에는 투여하지 말 것', '2. 이상반응' 및 '13. 임상시험 정보' 참고).

2) 간독성

기저 간질환과 무관하게 이 약을 투여한 제한된 수의 환자에서 간독성이 보고되었다('2. 이상반응' 참고). 간 화학검사 모니터링이 권장되며 간독성이 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다('3. 일반적 주의 3)장 시간 작용 특성' 참고).

3) 장시간 작용 특성

이 약의 잔류 농도는 장기간(12개월까지 또는 그 이상) 환자의 전신 순환에 남아 있을 수 있으며 이 약의 중단 시 고려되어야 한다('4. 상호작용', '5. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참고).

4) 치료 중단 후 내성 발생 위험

바이러스 내성 발현 위험을 최소화하려면, 1개월 주기로 투여시에는 마지막 투여 후 1개월 이내에, 2개월 주기로 투여시에는 마지막 투여 후 2개월 이내에 억제 기능이 완전한 대체 항레트로바이러스 요법을 채택하는 것이 필수적이다. 만약 바이러스학적 실패가 의심된다면, 가능한 한 빨리 대체 요법을 시작해야 한다.

5) 의약품과의 상호작용

이 약의 노출을 감소시킬 수 있는 의약품과 함께 처방 시 주의해야 한다('4. 상호작용' 참고).

6) HBV 또는 HCV 동시 감염 환자

B형 간염에 동시 감염된 환자는 이 약의 연구에서 제외되었다. B형 간염에 동시 감염된 환자에게는 이 약을 시작하지 않는 것이 권장된다. 의료진은 B형 간염 바이러스에 동시 감염된 환자의 HIV 감염 관리를 위해 최신 치료 지침을 참고해야 한다. C형 간염에 동시 감염된 환자에 대한 데이터는 제한적이다. C형 간염에 동시 감염된 환자에 대해서는 간 기능 모니터링이 권장된다.

7) 기회 감염

이 약 또는 다른 항레트로바이러스제를 투여 중임에도 기회감염이나 HIV 감염에 의한 다른 합병증이 발생할 수도 있음을 환자에게 알려야 한다. 따라서 관련 HIV 질환 치료에 경험이 있는 의사가 계속해서 환자의 임상 상태를 면밀하게 관찰해야 한다.

8) 릴피비린과 병용 투여

이 약은 릴피비린과 병용요법으로 HIV-1 치료에 사용되므로, 릴피비린의 의약품 정보를 참고해야 한다.

9) 이 약이 운전 또는 기계조작 능력에 미치는 영향에 대해 연구된 바 없다. 환자의 운전 또는 기계조작 능력을 고려할 때 환자의 임상적 상태와 이 약의 이상반응 프로필을 염두에 두어야 한다.

10) 바이러스학적 실패와 관련된 인자

이 약의 치료를 시작하기 전에 다변량 분석 결과에서 다음의 주요 베이스라인 인자 중 적어도 2개의 조합은 바이러스학적 실패의 위험 증가와 관련이 있었다는 것을 고려하여야 한다: 릴피비린 저항 연관 변이, HIV-1 하위 유형 A6/A1 또는 BMI ≥ 30 kg/m². 확보된 자료에 따르면 매월 투여요법 대비 격월 투여요법에 따라 이들 환자 치료 시 바이러스학적 치료 실패가 더 자주 발생하는 것으로 나타났다. 치료 시작 전 내성 관련 검사를 하지 않고 불완전한 또는 불명확한 치료력이 있는 환자들 중, BMI ≥ 30 kg/m² 또는 HIV-1 하위 유형 A6/A1을 가진 환자들의 경우 주의하여야 한다.

4. 상호작용

이 약은 릴피비린 정제와의 병용요법으로 HIV-1 치료에 사용되므로, 관련 상호작용에 대해 릴피비린 정제의 의약품 정보를 참조해야 한다.

1) 카보테그라비르가 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

In vivo에서 카보테그라비르는 사이토크롬 P450(CYP) 3A4의 probe인 미다졸람에 영향을 미치지 않았다. 카보테그라비르는 다음의 효소 또는 수송체에 대해 임상적으로 연관성이 있는 저해제가 아니다: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4,

UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 및 UGT2B17, P-gp, 유방암 내성 단백질 (BCRP), 담즙산염배출펌프 (BSEP), 유기양이온수송체 (OCT1 및 OCT2), OATP1B1, OATP1B3, 다중약물 및 독소 배출 수송체(MATE 1 및 MATE 2-K), 다제약물 내성단백질(MRP2 및 MRP4).

In vitro에서 카보테그라비르는 유기음이온수송체(OAT) 1 ($IC_{50}=0.81 \mu M$) 및 OAT3 ($IC_{50}=0.41 \mu M$)를 억제했으나 PBPK 모델링을 근거로 임상적 관련 농도에서 OAT 기질과의 상호작용은 예상되지 않는다.

In vitro에서 카보테그라비르는 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4를 유도하지 않았다.

이러한 약물 상호작용 연구 결과에 근거하여 카보테그라비르는 이러한 효소나 수송체의 기질이 되는 약물들의 약동학에 영향을 주지 않는 것으로 예상된다.

In vitro 및 임상 약물 상호작용 프로파일을 근거로, 카보테그라비르는 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제, 인테그레이스 억제제, 진입(entry) 억제제 또는 이발리주마를 포함한 다른 항레트로바이러스 약물의 농도를 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

2) 다른 약물이 카보테그라비르의 약동학에 미치는 영향

카보테그라비르는 주로 UGT1A1에 의해 대사되고 그 정도는 덜하지만 UGT1A9에 의해서도 대사된다. UGT1A1 또는 UGT1A9의 강력한 유도제인 의약품은 카보테그라비르 혈장 농도를 감소시켜 치료효과를 감소시킬 수 있다('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참고).

PBPK모델링을 근거로 UGT를 억제하는 의약품을 카보테그라비르와 병용 투여하였을 때 임상적으로 유의미한 상호작용은 예상되지 않는다. In vitro에서, 카보테그라비르는 OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 또는 OCT 1의 기질이 아니었다.

카보테그라비르는 P-gp 및 BCRP의 기질이다. 그러나, 높은 막투과성 때문에 P-gp 또는 BCRP 억제제와 함께 투여 시 약물 흡수에는 변화가 없을 것으로 예상된다.

카보테그라비르 주사제를 사용한 약물 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 경구용 카보테그라비르를 이용한 연구에서 얻어진 약물상호작용 자료를 아래 표 7에 제시하였다.

3) 상호작용 표

표 7. 약물 상호작용

치료영역별 병용투여약물	약물 상호작용 기하평균변화(%)	병용투여 관련 권장사항
HIV-1 항바이러스 의약품		
비-뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제:	카보테그라비르 ↔ AUC ↑1% C _{max} ↑4%	

에트라비린	$C_T \leftrightarrow 0\%$	에트라비린은 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
비-뉴클레오사이드 역전사 효소 억제제: 릴피비린	카보테그라비르 \leftrightarrow AUC $\uparrow 12\%$ $C_{max} \uparrow 5\%$ $C_T \uparrow 14\%$ 릴피비린 \leftrightarrow AUC $\downarrow 1\%$ $C_{max} \downarrow 4\%$ $C_T \downarrow 8\%$	릴피비린은 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 변화시키지 않았다. 릴피비린과 병용투여시 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
항결핵약		
리팜피신	카보테그라비르 \downarrow AUC $\downarrow 59\%$ $C_{max} \downarrow 6\%$	리팜피신은 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 감소시켰으며 이는 이 약의 치료 효과를 감소시킬 가능성이 있다. 이 약을 리팜피신과 병용투여해서는 안 된다. 리팜피신과 카보테그라비르의 병용투여에 대한 투여 권고안은 확립되지 않았다.
리파펜틴	카보테그라비르 \downarrow	리파펜틴은 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 감소시킬 수 있다. 이 약과 병용투여해서는 안 된다.
리파부틴	카보테그라비르 \downarrow AUC $\downarrow 21\%$ $C_{max} \downarrow 17\%$ $C_T \downarrow 26\%$	리파부틴은 카보테그라비르의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 이 약과 병용투여해서는 안 된다.
기타 약물		
항경련제: 카바마제핀 옥스카바제핀 페니토인 페노바비탈	카보테그라비르 \downarrow	대사 유도제는 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 감소시킬 수 있다. 이 약과 병용투여해서는 안 된다.
경구피임약: Ethinyl estradiol (EE) 및 Levonorgestrel (LNG)	EE \leftrightarrow AUC $\uparrow 2\%$ $C_{max} \downarrow 8\%$ $C_T \leftrightarrow 0\%$ LNG \leftrightarrow	카보테그라비르는 ethinyl estradiol 및 levonorgestrel 혈장 농도를 임상적으로 유의하게 변화시키지 않았다. 이 약과 병용 투여 시 경구 피임약의 용량 조절은 필요하지 않다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성

임부에서 카보테그라비르 사용에 대한 자료는 제한적이다. 이 약이 임부에게 미치는 영향은 알려지지 않았다.

임신한 랫트와 토끼에서의 연구 결과 이 약은 초기형성을 유발하지 않았으나, 치료 용량보다 높은 노출은 랫트 자손의 생존율과 생존능력의 감소와 연관 있는 분만 지연을 유발하였다. 사람에서의 임신과의 관련성은 알려져 있지 않다.

이 약은 임부에 기대되는 유익성이 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임신 중에 사용할 수 있다.

카보테그라비르는 주사 후 최대 12개월 이상 동안 전신 순환에서 검출되었으므로 임신 중 잠재적인 태아 노출에 대해 주의하여야 한다(3. 일반적 주의 참고).

2) 수유부

사람에게서는 확인되지 않았지만 동물 데이터를 바탕으로 카보테그라비르가 모유로 분비될 것으로 예상된다.

HIV-1 전파를 방지하기 위하여 HIV-1에 감염된 수유부는 어떠한 경우에도 수유하지 않을 것이 권장된다. 유동식 식이가 가능하지 않은 상태에서, 항레트로바이러스 치료 중에 수유를 고려한다면 국내 지침을 따른다.

3) 수태능

동물 연구에서는 카보테그라비르가 수컷 또는 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

6. 소아에 대한 투여

소아 및 18세 미만 청소년 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

노인에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 65세 이상 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 별도의 치료법은 없다. 과량투여 시 필요한 경우 적절한 모니터링과 함께 지지요법을 실시한다.

카보테그라비르는 혈장에서 단백결합률이 매우 높은 것으로 알려져 있다. 따라서 투석으로 활성물질이 유의하게 제거될 가능성이 적다. 이 약의 과량 투여 관리 시, 주사 후 약물에 장기간 노출되는 것을 고려해야 한다.

9. 적용상의 주의

1) 이 약은 추가 회석 및 재구성이 필요하지 않다.

2) 이 약은 둔부 근육 주사로만 사용한다.

3) 이 약과의 적합성 연구가 수행되지 않았으면 이 약은 다른 약물과 혼합되어서는 안된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

3) 주사기에 이 약을 취한 후 가능한 한 빨리 주사하여야 하나, 최대 2시간까지 보관할 수 있다. 2시간을 초과할 경우 약물과 주사기 및 바늘은 폐기해야 한다.