

크릭시반 캡슐

400밀리그램 (인디나빌황산염)

원료약품 및 분량

1 캡슐 (774 mg) 중

주성분: 인디나빌황산염(별규) -----500 밀리그램
(인디나빌로서 400 mg)

성상

백색의 분말이 들어있는 “CRIXIVAN™ 400mg”이 씌여진 백색의 경질캡슐

효능·효과

HIV 감염 치료시 다른 항레트로바이러스제와 병용

용법·용량

1. 이 약은 상용량으로 매 8시간마다 인디나빌로서 800 밀리그램씩 (400밀리그램 2 캡슐) 복용하는 것이 바람직하다.
2. 이 약은 8시간마다 복용해야 하며, 약물흡수를 높이기 위해 공복시 (식전 1시간 또는 식후 2시간) 물과 함께 복용한다. 탈지우유, 쥬스, 커피, 차 또는 가벼운 식사(토스트, 쥬스, 커피 혹은 차/탈지우유/설탕, 콘플레이크/탈지우유/설탕) 등과 함께 복용할 수도 있다.
3. 적절한 수분공급을 위해 성인은 하루에 1.5리터 이상의 음료를 섭취하도록 한다.
4. 병용요법
 - 디다노신과 병용시, 이 약과 디다노신을 1시간 이상 간격을 두어 공복 투여한다.
 - 이트라코나졸(200밀리그램, 1일 2회)과 병용시, 이 약을 매 8시간마다 600밀리그램으로 감량투여한다.
 - 케토코나졸과 병용시, 이 약을 매 8시간마다 600밀리그램으로 감량투여한다.
 - 리파부틴과 병용시, 리파부틴을 표준용량의 1/2로 감량투여하며 이 약을 매 8시간마다 1000 밀리그램씩으로 증량투여한다.
5. 간기능부전 환자
간경변으로 인한 경증 내지 중등도의 간기능부전환자에는 8시간마다 600밀리그램으로 감량투여한다.
6. 신결석/요로결석 환자
신결석/요로결석의 병력이 있는 경우 적절한 수분공급은 물론, 신결석/요로결석 증세를 보일 경우 일시적인 투여중지(1-3일) 또는 치료의 중지를 고려해야 한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

주의: 이 약과 병용투여가 금지된 약물을 확인하여야 한다.

1) 신결석/요로결석증

이 약의 투여로 신결석/요로결석증이 유발된 바 있다. 신결석의 누적빈도율은 성인 환자(12.4%; 개별 임상시험에서 나타난 범위: 4.7%-34.4%)에서보다 소아 환자(29%)에서 현저히 높다. 신결석의 누적빈도율은 이 약의 노출량이 증가함에 따라 증가하나, 시간에 따른 위험율은 상대적으로 일정하다. 일부 환자는 신결석/요로결석증에 의한 신기능 부전,

급성 신부전증, 균혈증을 동반하거나 동반하지 않은 신우신장염을 경험하였다. 혈뇨(현미경적 소견 포함)를 동반하거나 또는 동반하지 않는 측복부 통증 등 신결석/요로결석증의 징후나 증상이 발생하는 경우 일시적으로(1-3일) 투여를 중지하거나 투여를 중단하는 것을 고려해야 한다.

이 약을 투여하는 모든 환자들은 적절한 수분공급을 요한다. (용법·용량의 신결석/요로결석 환자 항 참조)

2) 용혈성 빈혈

일부 환자에서는 진행이 빠르고 심한 급성 용혈성 빈혈과 이로 인한 사망이 보고된바 있다. 용혈성 빈혈로 진단되면 이 약의 투여를 중단하고 치료를 위한 적절한 조치를 실시하여야 한다.

3) 간염

일부 환자에서는 간염과 이로 인한 간부전증, 사망이 보고되었으나 대부분의 환자가 중증의 질병을 가지고 있거나 다른 약과 병용 투여되는 경우가 많았으므로 이 약과의 관련성은 분명하지 않다.

4) 고혈당

시판 후 단백질분해효소억제제를 투여받은 일부 HIV 감염환자에서 당뇨병 또는 고혈당이 발생하거나 기존 당뇨병이 악화됨이 보고되었다. 일부 환자는 인슐린 또는 경구용 혈당강하제 등의 투여를 시작하거나 용량조절이 요구되었고 일부 환자에서는 케톤산혈증이 보고되었다. 일부 환자의 경우 단백질분해효소억제제의 투여를 중단한 후에도 고혈당이 지속되었다. 이러한 현상은 임상 진료하에서 임의로 보고되어 정확한 발생율은 조사되지 않았으며, 단백질분해효소억제제와 이러한 현상과의 인과관계도 밝혀지지 않았다.

5) 약물상호작용

- ① HMG-CoA 환원효소의 억제제인 로바스타틴이나 심바스타틴과 병용투여하여서는 안된다. 로수바스타틴과 이 약의 병용투여는 권장되지 않으며 이 약을 포함한 HIV 단백질분해효소억제제를 아토르바스타틴과 병용투여해야 할 때에는 주의하여야 한다. 프라바스타틴 또는 플루바스타틴과 이 약을 함께 투여하였을 때 약물 상호작용은 알려져 있지 않다. 이 약을 포함하여 단백질분해효소억제제를 이와 같은 스타틴(statin) 계열의 약물과 병용투여할 경우, 횡문근변성을 비롯한 근병의 위험성이 증가할 수 있다 (상호작용항 참조).
- ② 이 약과 실데나필, 타다라필, 바데나필을 병용투여하는 경우 특별한 주의를 요한다. 이 약과 병용투여하는 경우, 실데나필, 타다라필, 바데나필의 현저한 혈중농도 증가가 예측되며 이로 인해 이 약물들과 연관이 있는 이상반응 (저혈압, 시력변화, 발기지속 등)이 증가할 수 있다 (상호작용 및 환자에게 제공되어야 할 정보 항 참조).
- ③ St. John's wort(*Hypericum perforatum*) 혹은 이를 함유한 식품을 이 약과 함께 복용하는 것은 바람직하지 않다. St. John's wort 와 병용할 경우 인디나빌의 농도를 감소시켜 약효가 소실되거나 이 약 혹은 단백질분해효소억제제에 대하여 내성이 생길 수 있다.
- ④ 미다졸람: 미다졸람은 CYP3A4 에 의해 광범위하게 대사된다. 리토나비어와 함께 또는 단독으로 이 약을 투여하면 벤조디아제핀의 농도가 크게 증가할 수 있다. 이 약과 벤조디아제핀의 약물상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 CYP3A4 저해제에 대한 자료에 근거할 때, 병용 투여시 미다졸람의 혈중 농도는 미다졸람 단독 경구투여시에 비해 유의하게 더 높을 것으로 예상되므로 이 약은 경구용 미다졸람과 함께 병용 투여하여서는 안된다 (다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조). 비경구용 미다졸람과 이 약의 병용은 신중하게 투여한다. 다른 단백질분해효소억제제와 비경구용 미다졸람을 함께 투여한 자료에 따르면 미다졸람의 혈중 농도가 3-4 배 증가할 수 있다. 이 약과 리토나비어 병용 또는 이 약 단독으로 비경구용 미다졸람과 함께 투여하는 경우 호흡저하나 지속적 진정작용에 대해 면밀하게 임상적으로 모니터링하고 적절하게 의학적으로 대처할 수 있는

중환자실(ICU) 또는 이와 유사한 곳에서 투여되어야 한다. 특히, 미다졸람을 일회 이상 투여하는 경우 미다졸람의 용량 조절이 고려되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 성분에 과민한 환자

이 약과 아미오다론, 테르페나딘, 시사프라이드, 아스테미졸, 알프라졸람, 트리아졸람, 경구용 미다졸람, 피모지드, 에르고트 유도체, 심바스타틴, 로바스타틴과 병용투여하지 말 것. 이 약이 CYP3A4 효소를 저해하여 이들 약물의 혈중농도를 증가시킴으로써 심각한 이상반응을 일으킬 가능성이 있다.

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 일반사항: 간접 고빌리루빈혈증이 자주 발생하였으며, 가끔 혈청 트랜스아미나제치의 상승을 동반하기도 하였다(이상반응항 참조). 신생아에서 관찰되는 고빌리루빈혈증을 악화시키는지의 여부는 알려진 바 없다 (임부, 수유부에 대한 투여항 참조).

2) 다른 질병을 동반하는 경우:

① 혈우병 환자: A 형 또는 B 형 혈우병환자에게 단백분해효소억제제를 투여할 경우 출혈이 발생됨이 보고되었으며 일부 환자에서는 factor VIII 의 추가투여가 필요하였다. 대부분의 경우 단백분해효소억제제의 투여를 지속하거나 다시 시작하였다. 단백분해효소억제제와 이러한 현상과의 인과관계는 아직 확실하지 않다 (이상반응항 참조).

② 간경변으로 인한 간기능 부전 환자: 이 약의 대사가 저하되므로 감량투여한다 (용법용량항 참조).

③ 신기능 부전 환자: 신기능 부전 환자에 대한 연구는 실시된 바 없다.

3) 지방의 재분배: 항레트로바이러스 치료요법을 받는 환자에서 복부비만, 후경부 지방 축적(버팔로 혹), 사지 쇠약, 안면쇠약, 유방확장, 쿠싱증후군의 외향 증상 등의 지방 재분배/축적 등이 관찰되었다. 이러한 증상이 나타난 기전과 장기간 경과는 아직 밝혀지지 않았으며, 이 약과의 인과관계도 확실하지 않다.

4) 요세관간신장염: 무증상의 중증 백혈구뇨증 (>100 cells/high power field) 환자에서 속질석회화와 피질위축을 동반한 요세관간신장염이 보고되었다. 무증상의 중증 백혈구뇨증 환자는 면밀하게 관찰되어야 하며 뇨분석 등으로 자주 모니터링되어야 한다. 추가진단평가가 실시될 수 있으며 모든 중증의 백혈구뇨증 환자에서 이 약의 중단이 고려되어야 한다.

5) 이 약이 포함된 항레트로바이러스 병용치료요법(CART)을 받은 환자에서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 치료 초기에, 면역체계가 CART 에 대해 반응을 하는 환자는 무활동 또는 잔여 기회 감염 (Mycobacterium avium 감염, 싸이토메갈로바이러스(CMV), Pneumocystis carinii(폐포자충) 폐렴, 또는 결핵 등)에 대한 염증반응이 시작될 수 있다. 이러한 경우 추가적인 관찰과 치료가 필요할 수 있다.

4. 이상반응

<성인을 대상으로 한 임상 시험에서 보고된 이상반응>

1) 신결석증/요로결석증 :

혈뇨(현미경적 소견 포함)를 동반하거나 또는 동반하지 않는 측복부 통증을 포함하여 신결석증/요로결석증이 이 약의 권장 용량을 투여한 환자 중 약 12.4% (301/2429명; 개별 임상시험에서 나타난 범위: 4.7% - 34.4%)에서 보고된 바 있다 (추적기간 중앙값 47주; 범위 1일 - 242주; 2238 환자-년). 신결석의 누적빈도건수는 이 약의 노출기간에 따라 증가하나, 시간에 따른 위험율은 상대적으로 일정하다. 임상시험에서 이중맹검 기간에

신결석증/요로결석증이 나타난 환자 중 2.8%(7/246)는 수신증을 동반하였으며 4.5%(11/246)의 환자는 스텐트 삽입수술을 받았다. 급성발현을 보인 환자 중 4.9%(12/246명)가 투여를 중지하였다 (용법·용량 및 경고항 참조).

2) 고빌리루빈혈증 :

주로 간접 빌리루빈치가 상승되는 무증상 고빌리루빈혈증(총 빌리루빈 $\geq 2.5\text{mg/dL}$)이 약 14%의 환자에서 발현하였으며, 이 환자 중 1% 미만에서 ALT나 AST가 상승되었다. 고빌리루빈혈증과 신결석증/요로결석증은 인디나빌로서 1일량 2.4g을 초과 복용한 환자에게서 더 자주 발현하였다.

3) 이 약의 단독투여, 지도부딘 단독투여 또는 이 약과 지도부딘 병용투여 또는 이 약과 지도부딘, 라미부딘 병용투여, 지도부딘과 라미부딘 병용투여한 환자 중 2%이상에서 보고된 이상반응은 다음 표와 같다.

표1. 2% 이상의 환자에서 보고된 이상반응					
이상반응	약물과 관련이 있다고 여겨지는 중등도 혹은 중증의 이상반응			약물과 관련성은 밝혀지지 않았으며, 중증 혹은 위급한 이상반응	
	이 약의 단독투여 (%) (N=332명)	이 약과 지도부딘 병용투여 (%) (N=332명)	지도부딘 단독투여 (%) (N=332명)	이 약과 지도부딘, 라미부딘 병용투여 (%) (N=571명)	지도부딘과 라미부딘 병용투여 (%) (N=575)
전신					
복통	16.6	16.0	12.0	1.9	0.7
무력증/피로	2.1	4.2	3.6	2.4	4.5
발열	1.5	1.5	2.1	3.8	3.0
권태감	2.1	2.7	1.8	0	0
소화기계					
구역	11.7	31.9	19.6	2.8	1.4
설사	3.3	3.0	2.4	0.9	1.2
구토	8.4	17.8	9.0	1.4	1.4
산역류	2.7	5.4	1.8	0.4	0
식욕부진	2.7	5.4	3.0	0.5	0.2
식욕증진	2.1	1.5	1.2	0	0
소화불량	1.5	2.7	0.9	0	0
황달	1.5	2.1	0.3	0	0
혈액, 림프계					
빈혈	0.6	1.2	2.1	2.4	3.5
근골격계					
요통	8.4	4.5	1.5	0.9	0.7
정신신경계					

두통	5.4	9.6	6.0	2.4	2.8
현기	3.0	3.9	0.9	0.5	0.7
졸음	2.4	3.3	3.3	0	0
피부및부속기					
가려움증	4.2	2.4	1.8	0.5	0
발진	1.2	0.6	2.4	1.1	0.5
호흡기계					
기침	1.5	0.3	0.6	1.6	1.0
호흡장애/ 호흡곤란/숨참	0	0.6	0.3	1.8	1.0
비뇨기계					
신결석증 /요로결석증	8.7	7.8	2.1	2.6	0.3
배뇨곤란	1.5	2.4	0.3	0.4	0.2
특수감각계					
편식	2.7	8.4	1.2	0.2	0

4) 제1상 및 제2상 대조임상시험에서, 뉴클레오사이드계 유사체 투여군보다 이 약의 투여군에서 유의하게 더 보고된 이상반응은 피진, 상기도감염, 피부건조, 인두염, 편식 등이다.

5) 이 약의 단독투여, 지도부딘 단독투여 또는 이 약과 지도부딘 병용투여 또는 이 약과 지도부딘, 라미부딘 병용투여, 지도부딘과 라미부딘 병용투여한 환자 중 심각하거나 위급한 임상검사치 이상반응은 다음 표와 같다.

표2. 임상시험에서 보고된 임상검사치 이상

이상소건	이 약의 단독투여 (%) (N=329명)	이 약과 지도부딘 병용투여 (%) (N=320명)	지도부딘의 단독투여 (%) (N=330명)	이 약과 지도부딘, 라미부딘 병용투여(%) (N=571명)	지도부딘과 라미부딘 병용투여 (%) (N=575)
혈액화학검사					
헤모글로빈치 감소 <7.0g/dL	0.6	0.9	3.3	2.4	3.5
혈소판치 감소 <50THS/mm ³	0.9	0.9	1.8	0.2	0.9
호중구치 감소 <0.75THS/mm ³	2.4	2.2	6.7	5.1	14.6
생화학검사					
ALT 상승 >500% ULN*	4.9	4.1	3.0	2.6	2.6
AST 상승 >500% ULN	3.7	2.8	2.7	3.3	2.8
총 혈청빌리루빈 >250% ULN	11.9	9.7	0.6	6.1	1.4
혈청아밀라제 상승 >200% ULN	2.1	1.9	1.8	0.9	0.3

포도당 상승 >250밀리그램/dL	0.9	0.9	0.6	1.6	1.9
크레아티닌 상승 >300% ULN	0	0	0.6	0.2	0

* Upper limit of the normal range 정상범위의 상한치

<시판후 조사에서 보고된 이상반응>

- 1) 전신 : 체지방 재분배/축적(사용상의 주의사항 신중투여항 참조)
- 2) 심혈관계 : 심근경색, 협심증을 포함한 심혈관계 질환
- 3) 소화기계 : 간기능 이상, 간부전을 포함한 간염(사용상의 주의사항 경고항 참조), 췌장염, 황달, 복부 팽창, 소화불량
- 4) 혈액계 : 혈우병 환자의 출혈증가(사용상의 주의사항 신중투여항 참조), 급성 용혈성 빈혈(사용상의 주의사항 경고항 참조)
- 5) 내분비/대사 : 당뇨병 발생, 기존 당뇨병의 악화, 고혈당(사용상의 주의사항 경고항 참조)
- 6) 과민반응 : 아나필락시성 반응, 두드러기, 혈관염
- 7) 근골격계 : 관절통
- 8) 신경/정신계 : 구강 감각이상, 우울
- 9) 피부 및 부속기계 : 다형홍반을 포함한 발진, 스티븐-존슨 증후군, 색소 침착, 탈모, 내향성 발톱, 손톱주위염, 가려움
- 10) 비뇨기계 : 신결석/요로결석 ; 일부에서 급성 신부전 등의 신기능 이상이 유발된 경우가 보고된바 있다. 균혈증이 동반되거나 동반되지 않은 신우신장염 (경고항 참조); 신장애 ; 신부전, 일부의 환자에게서 인디나빌 결정체 축적에 의한 간질성 신염이 보고되었으며 이 약의 투여 중지 후에도 회복되지 않았다. 결정뇨 ; 배뇨곤란; 백혈구뇨증 (다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조)
- 11) 임상 검사치 이상반응 : 혈청 콜레스테롤과 트리글리세롤 증가

<국내 시판 후 조사결과>

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 319명의 환자를 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계 여부와 상관없이 20.4%(65례/319례, 총 100건)로 보고되었고, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 19.7%(63례/319례, 총 94건)이다. 보고된 이상반응은 약과의 인과관계 여부와 상관없이 '구역'이 8.2%(26례/319례)로 가장 많았으며, '구토' 4.4%(14례/319례), '신결석증/요로결석증' 2.2%(7례/319례), '복통' 1.9%(6례/319례), '가려움증' 1.3%(4례/319례), '설사', '변갈증', '요통', '두통', '면역 재구성 증후군', '무력(전신허약)', '패혈성 속'이 각 0.3%(1례/319례) 이었고, 임상검사치의 이상으로는 '총혈청빌리루빈 상승' 9.1%(29례/319례), 'AST 상승' 0.6%(2례/319례), 'ALT 상승' 0.6%(2례/319례), '트리글리세롤 상승' 0.6%(2례/319례), '크레아티닌 상승' 0.3%(1례/319례) 이었다. 이 중 중대한 이상반응은 '패혈성 속' 0.3%(1례)이었고, 예상하지 못한 이상반응은 '변갈증', '면역 재구성 증후군', '패혈성 속' 각 1례씩 총 3례(0.9%)가 보고되었다.

5. 상호작용

- 1) 인디나빌은 시토크롬 P450 동종형 CYP3A4의 저해제이다. CYP3A4로 주로 대사되는 약물과 이 약을 병용투여하는 경우 상대 약물의 혈장 농도가 증가하여 치료효과 및 이상반응이 증가하거나 지속될 수 있다 (다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 경고항 참조).
- 2) 인디나빌은 CYP3A4에 의해 대사된다. CYP3A4의 활성을 유도하는 약물은 인디나빌의 청소율을 증가시켜 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. CYP3A4를 저해하는 약물과 이 약을 함께 투여하는 경우 인디나빌의 청소율이 감소하여 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

표3. 이 약과 병용투여가 금지되거나 권장되지 않는 약물

계열: 성분명	임상 소견
항부정맥제: 아미오다론	심부정맥과 같은 중대하거나 치명적인 이상반응의 발생 가능성 있으므로 금기.
에르고트 유도체: 디히드로에르고타민, 에르고노빈, 에르고타민, 메칠에르고노빈	급성 에르고트 독성 (말초혈관경련, 사지 및 기타 조직의 허혈증)과 같은 중대하거나 치명적인 이상반응의 발생 가능성 있으므로 금기.
진정제/수면제: 경구용 미다졸람, 트리아졸람, 알프라졸람	진정작용의 지속 또는 증가 또는 호흡 억제와 같은 중대하거나 치명적인 이상반응의 발생 가능성 있으므로 금기.
위장관운동제: 시사프라이드	심부정맥과 같은 중대하거나 치명적인 이상반응의 발생 가능성 있으므로 금기.
신경이완제: 피모지드	심부정맥과 같은 중대하거나 치명적인 이상반응의 발생 가능성 있으므로 금기.
생약제제: St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	이 약 또는 단백질분해효소억제제 계열 약물의 바이러스 반응율이 감소하거나 내성이 생길 수 있음.
항생제: 리팜핀	이 약 또는 단백질분해효소억제제 계열 약물 또는 기타 병용 항레트로바이러스제제의 바이러스 반응율이 감소하거나 내성이 생길 수 있음.
HMG-CoA 환원효소 억제제: 로바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴	횡문근변성을 비롯한 근병의 위험성이 증가할 수 있음.
단백분해효소 억제제: 아타자나비르	이 약과 아타자나비르는 모두 간접 (비결합) 고빌리루빈혈증과 관련 있음. 두 약물의 병용투여에 대해 연구된 바 없으므로 아타자나비르와 병용투여는 권장되지 않음.

표4. 확립된 약물상호작용 및 기타 유의한 잠재 약물상호작용: 약물상호작용연구 또는 예측 상호작용에 근거하여 용량 또는 용법의 변경이 권장됨 (경고항 및 용법·용량 항 참조).

성분명	효과	임상 소견
HIV 항바이러스 제제		
디다노신		완충제가 있는 디다노신 제제와 병용투여시 1시간이상 간격을 두어 공복시 투여함.
에파비렌즈	인디나빌 농도 감소	고용량의 인디나빌 (8시간 마다 1000mg)을 에파비렌즈와 함께 감염되지않은 지원자에게 투여한 경우, 인디나빌을 평균 투여량(매 8시간마다 800mg)으로 단독투여시 보다 인디나빌 AUC농도, Cmax 및 Cmin 값이 각각 약 33-46%, 5-29%, 39-57% 감소하였다. 인디나빌과 에파비렌즈를 HIV 감염 환자들에게 함께 투여한 경우에서도 인디나빌 단독 투여시와 비교하였을 때 인디나빌 AUC농도, Cmax 및 Cmin 값에서 유사한 차이를 보였다. 에파비렌즈와 병용투여시 이 약의 최적용량은 알려져 있지 않음. 이 약의 용량을 매 8시간마다 1000 mg으로 증량 투여하여도 에파비렌즈로 인한 이 약의 대사 증가를

		보상하지 못함.
넬피나비어	인디나빌 농도 증가	유효성 및 안전성과 관련하여 병용투여시 적정 용량이 확립된 바 없음.
네비라핀	인디나빌 농도 감소	네비라핀으로 이 약의 농도가 감소할 수 있음. 유효성 및 안전성과 관련하여 병용투여시 적정 용량이 확립된 바 없음.
리토나비어	인디나빌 농도 증가, 리토나비어 농도 증가	유효성 및 안전성과 관련하여 병용투여시 적정 용량이 확립된 바 없음. 인디나빌(1일2회 800mg)과 병용시 신결석증 발생위험이 증가할 수 있으므로 주의해야함. 적절한 수분공급이 권장됨.
Saquinavir	Saquinavir 농도 증가	유효성 및 안전성과 관련하여 병용투여시 적정 용량이 확립된 바 없음.
기타 제제		
항부정맥제: bepiridil, 리토카인(전신), 퀴니딘	항부정맥제 농도 증가	병용투여시 주의하여야 하며 항부정맥제의 치료농도 모니터링이 권장됨.
진경제: 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인	인디나빌 농도 감소	주의하여 투여해야 함. 병용투여시 이 약 농도가 감소하여 유효하지 않을 수 있음.
칼슘채널 차단제: Dihydropyridine: 예. 펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀	Dihydropyridine 칼슘채널 차단제 농도 증가	병용투여시 주의하여야 하며 환자에 대한 임상적 모니터링이 권장됨.
클래리스로마이신	클래리스로마이신 농도 증가, 인디나빌 농도 증가	유효성 및 안전성과 관련하여 병용투여시 적정 용량이 확립된 바 없음.
흡입/비강 스테로이드제: 플루티카손	플루티카손 농도 증가	플루티카손 프로피온산염과 병용투여시 플루티카손 프로피온산염의 혈장 농도가 증가할 수 있으므로 주의하여 투여해야 하며 특히, 장기 투여하는 경우 플루티카손 프로피온산염의 대체제를 고려해야 함. 이 약을 리토나비어와 같은 강력한 CYP3A4 저해제와 함께 투여하는 경우 환자의 유익성이 전신 코르티코스테로이드 이상반응에 대한 위험성을 상회하지 않는 한 플루티카손의 병용은 권장되지 않음.
HMG-CoA 환원효소 억제제: 아토르바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴	아토르바스타틴 농도 증가, 프라바스타틴과 플루바스타틴은 연구된 바 없음.	주의깊게 모니터링하며 가능한 최저 용량의 아토르바스타틴 또는 로수바스타틴을 사용할 것. 대체제가 없는 경우 병용시 주의깊게 모니터링 할 것.
면역억제제: 사이클로스포린,	면역억제제 농도 증가	이 약으로 인해 혈장 농도가 증가할 수 있음.

타크로리무스, 시롤리무스		
이트라코나졸	인디나빌 농도 증가	이트라코나졸과 복용시 이 약을 매 8시간마다 600 mg으로 감량 투여하는 것이 권장됨.
미다졸람 (비경구 투여)	미다졸람 농도 증가	병용투여시 미다졸람의 혈장 농도가 증가할 수 있으므로 호흡저하나 지속적 진정작용에 대해 면밀하게 임상적으로 모니터링하고 적절하게 의학적으로 대처할 수 있는 곳에서 투여되어야 함. 특히, 미다졸람을 일회 이상 투여하는 경우 미다졸람의 용량 조절이 고려되어야 하며 경구용 미다졸람과의 병용투여는 금기임 (표3 참조).
케토코나졸	인디나빌 농도 증가	이 약을 매 8시간마다 600 mg으로 감량 투여하는 것을 고려해야 함.
리파부틴	인디나빌 농도 감소, 리파부틴 농도 증가	병용투여시 리파부틴은 표준용량의 반으로 감량하고 이 약은 매 8시간마다 1000 mg으로 증량이 권장됨.
실데나필	실데나필 농도 증가	인디나빌을 병용투여하는 환자는 48시간 이내에 실데나필의 용량을 최대 25 mg 초과 투약하여서는 안 됨.
타다라필	타다라필 농도 증가	인디나빌을 병용투여하는 환자는 72시간 이내에 타다라필의 용량을 최대 10 mg 초과 투약하여서는 안 됨.
항우울제: 트라조돈	트라조돈 농도 증가	병용투여시 트라조돈의 혈장 농도가 증가할 수 있음. 트라조돈과 리토나비어 병용투여 후 구역, 어지러움, 저혈압, 실신의 이상반응이 관찰된 바 있음. 이 약과 같은 CYP3A4 저해제와 트라조돈을 병용투여하는 경우 주의하여야 하며 트라조돈의 감량투여를 고려해야 함.
바데나필	바데나필 농도 증가	인디나빌을 병용투여하는 환자는 24시간 이내에 바데나필의 용량을 최대 2.5 mg 초과 투약하여서는 안 됨.
벤라팍신	인디나빌 농도 감소	9명의 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서 정상상태의 벤라팍신 (150 mg/일)은 인디나빌 800 mg 단회투여시 AUC와 Cmax를 각각 28%, 36% 감소시켰음. 이 약은 벤라팍신과 활성 대사체인 O-데스메칠벤라팍신의 약동학에 영향을 주지 않았으며 이에 대한 임상적 유의성은 알려져 있지 않음.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

토끼(최고 240 mg/kg/day까지 투여), 개(최고 80 mg/kg/day까지 투여), 및 랫드(최고 640 mg/kg/day까지 투여)에 대해 생식독성시험을 실시한 결과, 이 약의 최대 용량의 체내 분포도는 사람과 비슷하거나 사람보다 약간 높았다. 토끼, 개의 경우 투여약물과 관련된 외부 기관, 내장장기 및 골격구조의 변화가 관찰되지 않았으며, 랫드의 경우에도 투여약물과 관련된 외부 기관 및 내장장기의 변화는 관찰되지 않았다. 랫드에게 임상투여용량보다 적은 수준 이상 투여시 과잉늑골증상의 증가가 관찰되었고, 임상투여용량과 유사하거나 약간 상회하는 수준을 투여시 경추 늑골증상의 증가가

관찰되었다. 3종의 실험동물 모두 배/태자의 생존률 및 태자의 체중에 대해 투여약물과 관련된 변화를 나타내지 않았다.

토끼의 경우 모체에 투여한 약물(240mg/kg/일)이 1시간 후 태자의 혈장에 노출되지 않았으며 2시간 후 노출된 양은 모체의 3%로 나타났다. 개의 경우 모체에 투여한 약물(80mg/kg/일)이 1~2시간 후 태자의 혈장에 노출된 양은 모체의 50%로 나타났다. 랫드의 경우 모체에 투여한 약물(40mg/kg/일, 640mg/kg/일)이 1~2시간 후 태자의 혈장에 노출된 양은 모체의 10~15%, 10~20%로 나타났다.

임신 제3기인 리서스 원숭이와 신생자에게 160mg/kg/일을 투여하였다. 신생자의 경우 출생 후에 나타나는 고빌리루빈혈증이 악화(혈청 빌리루빈치 4배 상승)되었다. 이 증상은 임신 제3기에 투여받은 모체로부터 노출된 신생자의 경우 나타나지 않았다. 리서스 원숭이의 경우 모체에 투여한 약물(40mg/kg/일, 80mg/kg/일, 160mg/kg/일)이 1시간 후 태자의 혈장에 노출된 양은 모체의 1~2%로 나타났다.

이 약을 투여시 고빌리루빈혈증이 나타날 수 있다. 주산기의 산모에 이 약을 투여할 경우, 신생아의 고빌리루빈혈증을 악화시키는지의 여부는 알려진 바 없다.

임부 환자를 대상으로 실시된 임상시험은 없으므로 임부의 경우 투약에 따른 유익성이 태아에 미치는 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 신중히 투여한다. 등록시기에 임신 14주에서 28주였던 HIV 감염 임부 16명을 대상으로 이 약 800 mg을 매 8시간마다 투여한 연구결과(PACTG 358)가 있다 (매 8시간마다 지도부딘 200 mg과 1일 2회 라미부딘 150 mg 병용투여).

HIV에 감염된 임부 환자를 대상으로 한 소규모 연구와 기타 임부 환자군에서의 한정된 자료에서 분만 전 이 약물 투여시 분만 후에 비해 약물의 노출이 현저하게 낮게 관찰되었으므로 HIV 감염 임부 환자에 대해 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

2) 수유부

수유중인 랫드의 시험결과, 유즙으로의 이행이 보고되었다. 인체 모유로의 이행여부는 알려진 바 없으나, 유아에 이상반응을 일으킬 위험이 있으므로, 수유 중인 부인에 이 약을 투여하는 경우에는 수유를 중지한다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 적정 용법 용량은 확립되지 않았다. 3세에서 18세의 70명 소아 환자를 대상으로 한 비대조(uncontrolled) 임상시험에서 매 8시간마다 500 mg/m²의 용량을 투여한 연구결과가 있다. 이 용량에서 나타난 인디나빌의 약동학적 프로파일은 성인 권장량을 투여하였을 때 관찰된 프로파일과 유사하지 않았다. 24주간 이와 같은 용법 용량을 받은 32명의 소아 중 일부에서 바이러스 억제효과가 관찰되었으나 신결석증 발생률이 성인 과거대조군에 비해 현저히 높게 나타났다 (경고항 참조). 다른 단백분해효소 억제제를 투여할 수 없어 소아에 대해 이 약의 사용을 고려하는 경우 소아 환자군의 자료가 한정되어 있고 신결석증 위험이 높음을 주지하여야 한다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 65세 이상의 피험자 수는 충분하지 않았으므로 성인과 다르게 반응하는지는 알 수 없다. 일반적으로, 고령자에서 간기능, 신기능 및 심기능이 저하되는 경우가 빈번하고 동반질환이 있거나 병용약물을 투여하는 경우가 많으므로 용량 선택에 신중해야 한다.

9. 과량투여

급성 혹은 만성적으로 이 약을 과량투여한 (1일 상용량인 2400 mg의 23배까지) 경우는 60건 이상이 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 증상은 신장기계(신결석증/요로결석증, 측복부 통증, 혈뇨)와 소화기계(구역, 구토, 설사) 증상이었다. 이 약이 복막 또는 혈액투석방법으로 투석되는지는 알려진 바 없다.

10. 환자에게 제공되어야 할 정보

- 1) 이 약과 병용투여해서는 안 되는 의약품에 대해 확인한다.
- 2) 이 약은 HIV 감염의 완치제가 아니므로, 기회감염 및 HIV 질환과 관련된 다른 합병증이 계속해서 생길 수 있다. 이 약 장기복용시의 결과는 현재까지 알려져 있지 않다. 이 약이 성적접촉 및 혈액을 통한 HIV의 전파위험을 감소시키는지 확인되지 않았다.
- 3) 이 약은 의사의 감독하에 복용하여야 하며, 의사와 상의하지 않고 환자 임의로 이 약의 복용방법을 변경하거나 이 약의 복용을 중단하여서는 안 된다. 그러므로, 이 약의 복용을 잊어버렸을 때는 다음 복용시간에 원래의 복용방법대로 복용해야 하며 두 배 용량을 복용해서는 안 된다. 이 약은 권장용량으로 투여를 시작하여 권장용량을 유지하여 복용하여야 한다.
- 4) 이 약은 다른 약과 상호작용을 일으킬 수 있다. 그러므로, 다른 처방약, 비처방약, 또는 생약(특히, St. John's wort)을 복용하고 있을 때는 반드시 담당의사에게 알려야 한다.
- 5) 흡수를 높이기 위해 이 약은 공복시(식전 1시간 또는 식후 2시간) 물과 함께 복용한다. 탈지우유, 주스, 커피, 차 또는 가벼운 식사(토스트, 주스, 커피 혹은 차/탈지우유/설탕, 콘플레이크/탈지우유/설탕) 등과 함께 복용할 수도 있다 (용법용량 항 참조). 이 약을 고열량, 고지방, 고단백질 식사와 함께 복용시 이 약의 흡수가 저해될 수 있다.
- 6) 포스포디에스테라제 type 5 (phosphodiesterase type 5; PDE5) 저해제 (실데나필, 타다라필, 바데나필)를 투여 받는 환자는 저혈압, 시력변화, 발기부족 등 PDE5 저해제 관련 이상반응의 위험이 증가할 수 있음을 인지하여야 하며 이 같은 증상이 나타날 경우 의사에게 즉시 알려야 한다.
- 7) 항레트로바이러스 치료요법을 받는 환자에게는 체지방의 재분배 또는 축적이 일어날 수 있으나, 현재까지 지방재분배/축적의 원인이나 장기적인 결과에 대해서는 알려져 있지 않다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 이 약은 캡슐제로 수분에 민감하므로 반드시 흡습제가 든 본래의 판매용기에 보관하면서 사용하여야 한다.

저장방법

밀폐용기, 습기를 피하여 실온(15~30°C)보관

수입자**한국엠에스디(유)**

서울특별시 마포구 마포대로 163 (지번주소: 공덕동 168)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2011년 04월 15일