

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CRIXIVAN 200 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje indinaviri sulfas odpovídající indinavirum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 200mg tobolka obsahuje 74,8 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tobolky jsou částečně průhledné bílé s modrým potiskem „CRIXIVAN™ 200 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CRIXIVAN je indikován v kombinaci s antiretrovirovými nukleosidovými analogy k léčbě dospělých infikovaných HIV-1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek CRIXIVAN musí podávat lékaři se zkušenostmi s léčbou infekce HIV. S ohledem na farmakodynamická data, která jsou v současnosti k dispozici, je nutno indinavir užívat v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky. Pokud se indinavir podává jako monoterapie, dochází k rychlému vývoji rezistentních virů (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka indinaviru je 800 mg perorálně každých 8 hodin.

Data z publikovaných studií naznačují, že podávání přípravku CRIXIVAN 400 mg v kombinaci s ritonavirem 100 mg, oba podávány perorálně dvakrát denně, může představovat alternativní dávkovací režim. Tento návrh je založen na omezených publikovaných údajích (viz bod 5.2).

Při současném podávání itraconazolu nebo ketokonazolu je nutno zvážit snížení dávky indinaviru na 600 mg každých 8 hodin (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní poruchou v důsledku cirhózy je nutno dávku indinaviru snížit na 600 mg každých 8 hodin. Doporučení je založeno na omezených farmakokinetických údajích (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou jaterní funkce nebyl přípravek zatím hodnocen, proto nelze ohledně dávkování vydat žádná doporučení (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla hodnocena, močí v nezměněné podobě nebo jako metabolity se však vylučuje méně než 20 % indinaviru (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku CRIXIVAN u dětí mladších 4 let nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2). V současnosti dostupné údaje ohledně dětí starších 4 let jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Tvrdé tobolky je nutno polykat vcelku.

Protože přípravek CRIXIVAN je nutno užívat v intervalu po 8 hodinách, je třeba stanovit pro pacienta vhodný časový rozvrh užívání přípravku. Aby se dosáhlo optimální absorpce, je nutno přípravek CRIXIVAN podávat bez jídla, ale s vodou, 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Přípravek CRIXIVAN lze případně užívat spolu s lehkým jídlem s nízkým obsahem tuku.

Pokud se podává spolu s ritonavirem, lze přípravek CRIXIVAN podávat s jídlem nebo bez jídla.

K zajištění dostatečné hydratace se doporučuje, aby dospělí vypili minimálně 1,5 litru tekutin za 24 hodin.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli z pomocných látek uvedených v bodě 6.1.

Indinavir samotný nebo v kombinaci s ritonavirem se nesmí podávat současně s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým spektrem a s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4. Inhibice CYP3A4 jak přípravkem CRIXIVAN, tak ritonavirem, by mohla vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčiv, což by potenciálně mohlo způsobit závažné nebo život ohrožující reakce (viz bod 4.5).

Přípravek CRIXIVAN jako monoterapie nebo v kombinaci s ritonavirem se nesmí podávat současně s amiodaronem, terfenadinem, cisapridem, astemizolem, kvetiapiinem, alprazolamem, triazolamem, perorálně podávaným midazolamem (upozornění k parenterálně podávanému midazolamu, viz bod 4.5), pimozidem, námelovými deriváty, simvastatinem nebo lovastatinem (viz bod 4.4).

Kombinace rifampicinu s přípravkem CRIXIVAN podávaná současně s nízkou dávkou ritonaviru i bez něj je kontraindikována (viz bod 4.5). Současné podávání indinaviru spolu s bylinnými přípravky s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Kromě toho se indinavir v kombinaci s ritonavirem nesmí podávat s alfuzosinem, meperidinem, piroxikamem, propoxyfenem, bepridilem, enkainidem, flekanidem, propafenonem, chinidinem, kyselinou fusidovou, klobazinem, klorazepatem, diazepamem, estazolamem a flurazepamem.

Indinavir se nesmí podávat s ritonavirem pacientům s dekompenzovanou chorobou jater, protože ritonavir je metabolizován a vylučován hlavně játry (viz bod 4.4).

Pokud se přípravek CRIXIVAN podává s ritonavirem, přečtěte si ohledně dalších kontraindikací souhrn údajů o přípravku s obsahem ritonaviru.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nefrolitiáza a tubulointersticiální nefritida

Při léčbě dospělých pacientů indinavirem se vyskytla nefrolitiáza s kumulativní frekvencí výskytu 12,4 % (rozpětí mezi jednotlivými klinickými hodnoceními: 4,7 % až 34,4 %). Kumulativní frekvence výskytu nefrolitiázy se zvyšuje s rostoucí expozicí přípravku CRIXIVAN; nicméně riziko v čase zůstává relativně konstantní. V některých případech se nefrolitiáza vyskytovala spolu s renální nedostatečností nebo s akutním renálním selháním; ve většině těchto případů byla renální nedostatečnost a akutní renální selhání reverzibilní. Pokud se vyskytnou známky a symptomy nefrolitiázy, včetně bolesti v boku s hematurií nebo bez ní (včetně mikroskopické hematurie), lze zvážit možnost dočasného přerušení terapie (např. na 1-3 dny) během akutní epizody nefrolitiázy nebo ukončení terapie. Vyšetření může zahrnovat rozbor moči, sérové hodnoty BUN (blood urea nitrogen, dusík močovinový v krvi) a kreatininu, a ultrazvukové vyšetření močového měchýře a ledvin. U všech pacientů, kteří dostávají indinavir, se doporučuje zajistit dostatečnou hydrataci (viz body 4.2 a 4.8).

Při léčbě pacientů, kteří prodělali jednu nebo více epizod nefrolitiázy, je nezbytné zajistit dostatečnou hydrataci, případně lze léčbu během akutní epizody nefrolitiázy dočasně přerušit (např. na 1 až 3 dny) nebo ukončit.

U pacientů s těžkou asymptomatickou leukocyturií (> 100 buněk ve vysokočetném getickém poli) byly pozorovány případy intersticiální nefritidy s medulární kalcifikací a kortikální atrofií. U pacientů s vyšším rizikem se musí zvážit vyšetření moči. V případě nálezu těžké perzistentní leukocyturie by měla být provedena další vyšetření.

Interakce léčivých přípravků

Indinavir je nutno užívat opatrně s jinými přípravky, které jsou účinnými induktory CYP3A4. Jejich současné podávání může mít za následek snížení plazmatických koncentrací indinaviru a v důsledku toho zvýšené riziko suboptimální léčby a snazší rozvoj rezistence (viz bod 4.5).

Současné užívání indinaviru s ritonavirem může zvýšit potenciální interakce. Pro potenciální interakce si přečtěte bod Interakce v SPC ritonaviru.

Atazanavir i indinavir jsou spojovány s nepřímou (nekonjugovanou) hyperbilirubinemií v důsledku inhibice UDP-glukuronosyltransferázy (UGT). Kombinace atazanaviru s ritonavirem nebo bez něj a přípravku CRIXIVAN nebyly hodnoceny, přičemž současné podávání těchto léčivých přípravků se kvůli riziku zhoršení těchto nežádoucích účinků nedoporučuje.

Současné užívání indinaviru s lovastatinem nebo simvastatinem se nedoporučuje vzhledem k zvýšenému riziku myopatie včetně rhabdomyolýzy. Na základě studie interakcí provedené s lopinavirem/ritonavirem se kombinace rosuvastatinu a inhibitorů proteázy nedoporučuje. Opatrnost je nutná při současném podávání indinaviru s atorvastatinem. Interakce indinaviru nebo kombinace indinaviru/ritonaviru s pravastatinem nebo fluvastatinem nejsou známy (viz bod 4.5).

Předpokládá se, že současné podávání přípravku CRIXIVAN se sildenafilem, tadalafillem a vardenafillem (inhibitory PDE5) podstatně zvýší plazmatické koncentrace těchto sloučenin a může vést ke zvýšení výskytu nežádoucích příhod souvisejících s podáním inhibitoru PDE5, včetně hypotenze, změn vize a priapismu (viz bod 4.5).

Přenos HIV

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Akutní hemolytická anémie

Byla popsána akutní hemolytická anémie, která byla v některých případech těžká a rychle progredovala. Jakmile je stanovena diagnóza, je nutno přijmout odpovídající opatření pro léčbu hemolytické anémie, mezi ně může patřit i vysazení indinaviru.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Jaterní onemocnění

Bezpečnost a účinnost indinaviru nebyla u pacientů s významnými základními poruchami funkce jater zjištěna. U pacientů s chronickou hepatitidou typu B a C, léčených kombinací antiretrovirovou terapií, existuje zvýšené riziko těžkých a potenciálně fatálních nežádoucích hepatálních účinků. V případě souběžné antivirové terapie hepatitidy typu B nebo C je nutno si přečíst příslušné informace o daných přípravcích.

Pacienti s již přítomnou dysfunkcí jater včetně chronické aktivní hepatitidy vykazují během kombinací antiretrovirové terapie zvýšený výskyt poruch jaterních funkcí a je třeba je rutinně sledovat. Pokud se u těchto nemocných objeví příznaky zhoršení jaterního onemocnění, musí se zvážit možnost přerušení nebo úplného vysazení léčby.

U pacientů se základními onemocněními jater byla při léčbě indinavirem pozorována zvýšená incidence nefrolitiázy.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu je nutno vyšetřit a v případě potřeby zahájit příslušnou léčbu.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), a však hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnohdy měsíců po zahájení léčby.

Pacienti s přidruženými onemocněními

Objevily se zprávy o zvýšené krvácivosti, včetně spontánní tvorby kožních hematomů a hemartrosů u pacientů s hemofilií typu A a B léčených inhibitory proteázy. U některých pacientů byl dodatečně podáván faktor VIII. U více než poloviny popsanych případů léčba inhibitory proteázy pokračovala nebo – pokud byla zastavena – došlo k jejímu obnovení. Příčinný vztah se nabízí, i když mechanismus účinku nebyl objasněn. Nemocné s hemofilií je proto nutno upozornit na možnost zvýšené krvácivosti.

U pacientů s mírně nebo středně těžkou jaterní nedostatečností v důsledku cirhózy bude nutno vzhledem ke sníženému metabolismu indinaviru snížit dávku indinaviru (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater zatím nebyla provedena žádná studie. Proto je v tomto případě nutno postupovat opatrně, protože by mohlo dojít ke zvýšení hladin indinaviru.

Bezpečnost pacientů s poruchou renální funkce nebyla hodnocena; močí v nezměněné podobě nebo jako metabolity se však vylučuje méně než 20 % léčivého přípravku (viz bod 4.2).

Osteonekróza

Ačkoli se má za to, že etiologie je multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienty je nutno poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje 299,2 mg laktózy v jedné 800mg dávce (maximální jednorázová dávka).

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, jako je vrozený deficit laktázy nebo glukózo–galaktózová malabsorpce, by neměli tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus indinaviru je zprostředkován enzymem CYP3A4 cytochromu P450. Proto léky, které buď mají stejnou metabolickou cestu nebo modifikují aktivitu CYP3A4, mohou ovlivňovat farmakokinetiku indinaviru. Podobně indinavir by také mohl pozměňovat farmakokinetiku jiných látek, které se metabolizují touto společnou cestou. Potencovaný indinavir (indinavir v kombinaci s ritonavirem) může mít aditivní farmakokinetické účinky na látky, které sdílejí metabolickou cestu CYP3A4, protože jak ritonavir, tak indinavir inhibují enzym CYP3A4 cytochromu P450.

Indinavir samotný nebo v kombinaci s ritonavirem se nesmí podávat současně s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým spektrem a s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4. Inhibice CYP3A4 jak přípravkem CRIXIVAN, tak ritonavirem by mohla vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčiv, což by potenciálně mohlo způsobit závažné nebo život ohrožující reakce. Přípravek CRIXIVAN v kombinaci s ritonavirem nebo s ním nekombinovaný se nesmí podávat současně s amiodaronem, terfenadinem, cisapridem, astemizolem, kvetiapiinem, alprazolamem, triazolamem, perorálně podávaným midazolamem (upozornění k parenterálně podávanému midazolamu, viz tabulky 1 a 2 níže), pimožidem, namelovými deriváty, simvastatinem nebo lovastatinem. Kromě toho se indinavir v kombinaci s ritonavirem nesmí podávat s alfuzosinem, meperidinem, piroxikamem, propoxyfenem, bepridilem, enkainidem, flekanidem, propafenonem, chinidinem, kyselinou fusidovou, klozapinem, klorazepatem, diazepamem, estazolamem a flurazepamem.

Současné podávání indinaviru spolu s rifampicinem nebo bylinnými přípravky s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) je kontraindikováno.

Výše uvedené léčivé přípravky nejsou v tabulkách 1 a 2 znovu opakovány, ledaže by byly k dispozici data o specifických interakcích.

Viz též body 4.2 a 4.3.

Tabulka 1. Interakce a dávková doporučení při podávání s dalšími léčivými – NEPOTENCOVANÝ INDINAVIR

Interakce mezi indinavirem a jinými léčivými jsou uvedeny dále v tabulce (zvýšení je označeno jako “↑”, snížení jako “↓”, beze změny ($\leq \pm 20\%$) jako “↔”, jediná dávka jako “SD”, jednou denně jako “QD”, dvakrát denně jako “BID”, třikrát denně jako “TID” a čtyřikrát denně jako “QID”).

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
ANTIINFECTIVA		
Antiretrovirové látky		
NRTI		

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
Didanosin Pufrovaná léková forma	Žádná formální studie interakcí nebyla provedena. Normální žaludeční pH (v kyselé oblasti) může být pro optimální absorpci indinaviru nezbytné, zatímco kyselina rychle degraduje didanosin, ke kterému jsou přidána pufrací činidla, což má hodnotu pH zvýšit. Antiretrovirová aktivita byla při podání didanosinu 3 hodiny po podání indinaviru nezměněna.	Indinavir a lékové formy didanosinu obsahující pufr se musí podávat alespoň jednu hodinu po sobě nalačno.
Enterosolventní didanosin 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (Vztaženo k indinaviru 800 mg SD samotnému) Didanosin: ↔	Lze podávat bez jakýchkoli omezení pokud jde o čas podání nebo jídlo.
Stavudin 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Stavudin AUC: ↑ 21 % Stavudin C_{min} : nebylo hodnoceno	Indinavir a stavudin lze podávat společně bez úpravy dávky.
Zidovudin 200 mg TID (Indinavir 1 000 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 1 000 mg TID samotnému) Zidovudin AUC: ↔ Zidovudin C_{min} : ↑ 51 %	
Zidovudin/lamivudin 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Zidovudin AUC: ↑ 39 % Zidovudin C_{min} : ↔ Lamivudin AUC: ↔ Lamivudin C_{min} : ↔	

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
NNRTI		
Delavirdin 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 53 % Indinavir C _{min} : ↑ 298 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému)	Je nutno zvážit snížení dávky přípravku CRIXIVAN na 400 až 600 mg každých 8 hodin.
Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Delavirdin: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1 000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 46 % Indinavir C _{min} : ↓ 57 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Zvýšená dávka (1 000 mg TID) indinaviru nekompensuje indukční účinky efavirenzu.	Nelze dát žádné specifické doporučení ohledně dávky.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 31 % Indinavir C _{min} : ↓ 40 % Efavirenz AUC: ↔	
Nevirapin 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 28 % Nevirapin: ↔ (indukce CYP3A)	Pokud se podává s nevirapinem, je nutno zvážit zvýšení dávky indinaviru na 1 000 mg každých 8 hodin.
INHIBITORY PROTEÁZY		
Amprenavir 1 200 mg BID (Indinavir 1 200 mg BID)	Amprenavir AUC: ↑ 90 % Indinavir: ↔	Příslušné dávky této kombinace, s ohledem na účinnost a bezpečnost, nebyly stanoveny.
Atazanavir	Interakce nebyla hodnocena	Kombinace atazanaviru s ritonavirem nebo bez něj s přípravkem CRIXIVAN se nedoporučují kvůli zvýšenému riziku hyperbilirubinémie (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24 hod} : ↑ 178 % Indinavir C _{min} : ↑ 11 násobek; (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému*) Ritonavir AUC: ↑ 72 % Ritonavir C _{min} : ↑ 62 %	Příslušné dávky této kombinace, s ohledem na účinnost a bezpečnost, nebyly stanoveny. Předběžné klinické údaje naznačují, že přípravek CRIXIVAN 400 mg v kombinaci s ritonavirem 100 mg, obě látky podávány perorálně dvakrát denně, může představovat alternativní dávkovací režim (viz bod 5.2). Potencovaná dávka 800 mg indinaviru/100 mg ritonaviru dvakrát denně vede ke zvýšenému riziku nežádoucích příhod.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24 hod} : ↑ 266 % Indinavir C _{min} : ↑ 24 násobek; (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému*) Ritonavir AUC: ↑ 96 % Ritonavir C _{min} : ↑ 371 %	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24 hod} : ↑ 220 % Indinavir C _{min} : ↑ 24 násobek (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému*) Ritonavir AUC _{24 hod} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC _{24 hod} : ↑ 68 % Indinavir C _{min} : ↑ 10 násobek (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému*) Ritonavir AUC _{24 hod} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC a C _{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému*) (*)historické kontroly	
Sachinavir 600 mg SD (léková forma - tvrdá gelová tobolka) (Indinavir 800 mg TID)	Sachinavir AUC: ↑ 500 % Sachinavir C _{min} : ↑ 190 % (Vztaženo k sachinaviru 600 mg SD (léková forma - tvrdá gelová tobolka) samotnému)	Příslušné dávky této kombinace, s ohledem na účinnost a bezpečnost, nebyly stanoveny.
Sachinavir 800 mg SD (léková forma - měkká gelová tobolka) (Indinavir 800 mg TID)	Sachinavir AUC: ↑ 620 % Sachinavir C _{min} : ↑ 450 % (Vztaženo k sachinaviru 800 mg SD (léková forma - měkká gelová tobolka) samotnému)	
Sachinavir 1 200 mg SD (léková forma - měkká gelová tobolka) (Indinavir 800 mg TID)	Sachinavir AUC: ↑ 360 % Sachinavir C _{min} : ↑ 450 % (Vztaženo k sachinaviru 1 200 mg (léková forma - měkká gelová tobolka) samotnému) Uspořádání této studie neumožňuje definitivní vyhodnocení účinku sachinaviru na indinavir, nicméně naznačuje, že při současném podávání se sachinavirem dochází k méně než dvojnásobnému zvýšení AUC _{8h} indinaviru.	
Antibiotika		
Sulfamethoxazol/ trimethoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavir AUC a C _{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 400 mg QID samotnému) Sulfamethoxazol AUC a C _{min} : ↔	Indinavir a sulfamethoxazol/ trimethoprim lze společně podávat bez úpravy dávky.
Antimykotika		

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
Flukonazol 400 mg QD (Indinavir 1 000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 24 % Indinavir C _{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 1 000 mg TID samotnému)	Indinavir a flukonazol lze společně podávat bez úpravy dávky.
Itrakonazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 49 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému)	Pokud se podává současně s itraconazolem, doporučuje se snížení dávky přípravku CRIXIVAN na 600 mg každých 8 hodin.
Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 20 % Indinavir C _{min} : ↑ 29 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému)	Doporučuje se snížit dávku přípravku CRIXIVAN na 600 mg každých 8 hodin.
Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 56 % Indinavir C _{min} ↓ 27 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému)	
Antimykobakteriální látky		
Isoniazid 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC a C _{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Isoniazid AUC a C _{min} : ↔	Indinavir a isoniazid lze společně podávat bez úpravy dávky.
Rifabutin 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 34 % Indinavir C _{min} : ↓ 39 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému)	Podávání snížené dávky rifabutinu a zvýšené dávky přípravku CRIXIVAN nebylo v klinických studiích ověřeno. Proto se souběžné podávání těchto přípravků nedoporučuje. Pokud je třeba zahájit léčbu rifabutinem, je třeba zvolit alternativní léčbu infekce HIV.
Rifabutin 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Rifabutin AUC: ↑ 173 % Rifabutin C _{min} : ↑ 244 % (Vztaženo k rifabutinu 300 mg QD samotnému) Indinavir AUC: ↓ 32 % Indinavir C _{min} : ↓ 40 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Rifabutin AUC*: ↑ 54 % Rifabutin C _{min} *: ↑ 99 % (*Vztaženo k rifabutinu 300 mg QD samotnému. Nebyla získána žádná data porovnávající rifabutin 150 mg QD v kombinaci s indinavirem 800 mg TID s referenční dávkou 150 mg rifabutinu samotného)	
Rifampicin 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 92 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Tento účinek je navozen indukci CYP3A4 způsobenou rifampicinem.	Používání rifampicinu s indinavirem je kontraindikováno.
ANALGETIKA		
Methadon 20 až 60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ (Vztaženo k historickým kontrolním údajům o indinaviru 800 mg TID) Methadon AUC a C _{min} : ↔	Indinavir a methadon lze společně podávat bez úpravy dávky.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
ANTIARYTMIKA		
Chinidin 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC and C_{min} : $\leftrightarrow$ (Vztaženo k indinaviru 400 mg SD) Očekávají se $\uparrow$ koncentrace chinidinu (inhibice CYP3A4 indinavirem)	U chinidinu, pokud se podává spolu s přípravkem CRIVAN, je na místě opatrnost a doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací. Používání kombinace indinavir/ritonavir s chinidinem je kontraindikováno.
ANTIASTMATIKA		
Theofylin 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Theofylin AUC a C_{min} : $\leftrightarrow$	Indinavir a theofylin lze společně podávat bez úpravy dávky.
ANTIKOAGULANCIA		
Warfarin	Nebylo studováno, kombinované podávání může vést ke zvýšeným hladinám warfarinu.	Může být potřebná úprava dávky warfarinu.
ANTIKONVULZIVA		
Karbamazepin, fenobarbital fenytoin	Indinavir inhibuje CYP3A4 a v důsledku toho se předpokládá, že zvyšuje plasmatické koncentrace těchto antikonvulziv. Současné podávání léčiv, která jsou induktory CYP3A4, jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin, může snížit plasmatické koncentrace indinaviru.	Pokud se tato léčiva podávají s indinavirem, doporučuje se pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
ANTIDEPRESIVA		
Venlafaxin 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir AUC: $\downarrow$ 28 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg SD samotnému) Venlafaxin a jeho aktivní metabolit O-desmethylvenlafaxin: $\leftrightarrow$	Klinický význam těchto zjištění není znám.
ANTIPSYCHOTIKA		
Kvetiapin	Nebylo studováno. Vzhledem k inhibici CYP3A4 indinavirem se očekává zvýšení koncentrací kvetiapinu.	Současné podávání indinaviru a kvetiapinu může zvýšit plazmatické koncentrace kvetiapinu, které mohou vést k toxicitě spojené s kvetiapinem, včetně kómatu. Současné podávání kvetiapinu s indinavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
BLOKÁTORY VÁPŇÍKOVÉHO KANÁLU		
Dihydropyridin: např. felodipin, nifedipin, nikardipin	$\uparrow$ koncentrace dihydropyridinového blokátoru vápníkového kanálu Blokátory vápníkového kanálu jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, který je indinavirem inhibován.	Na místě je opatrnost, přičemž se doporučuje klinické monitorování pacientů.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
BYLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 54 % Indinavir C _{min} : ↓ 81 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Snížení koncentrací indinaviru v důsledku indukce proteinů metabolizujících a/nebo transportujících léčivý přípravek třezalkou tečkovanou.	Podávání bylinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou spolu s přípravkem CRIVAN je kontraindikováno. Pokud pacient třezalku tečkovanou již užívá, vysaďte ji, zkontrolujte virové hladiny a, pokud je to možné, hladiny indinaviru. Hladiny indinaviru se mohou při vysazení třezalky tečkované zvýšit, přičemž může být nutné dávku přípravku CRIVAN upravit. Indukční účinky mohou přetrvávat až 2 týdny po vysazení léčby třezalkou tečkovanou.
ANTAGONISTÉ HISTAMINU H₂		
Cimetidin 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC a C _{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 400 mg SD samotnému)	Indinavir a cimetidin lze společně podávat bez úpravy dávky.
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
Lovastatin, simvastatin	Indinavir inhibuje CYP3A4 a v důsledku toho se očekává, že výrazně zvýší plasmatické koncentrace těchto inhibitorů HMG-CoA reductázy, které jsou na metabolizaci prostřednictvím CYP3A4 silně závislé.	Kombinace je kontraindikována vzhledem ke zvýšenému riziku myopatie včetně rabdomyolýzy.
Rosuvastatin	Interakce nebyla studována. Studie interakce kombinace lopinavir/ritonavir + rosuvastatin: Rosuvastatin AUC ↑ 2,08násobek Rosuvastatin C _{max} ↑ 4,66násobek (Mechanismus není znám)	Kombinace se nedoporučuje.
Atorvastatin	↑ koncentrace atorvastatinu Atorvastatin je na metabolizaci prostřednictvím CYP3A4 méně závislý než lovastatin nebo simvastatin	Používejte nejnižší možnou dávku atorvastatinu za pečlivého monitorování. Doporučuje se opatrnost.
Pravastatin, fluvastatin	Interakce nebyla studována Metabolizmus pravastatinu a fluvastatinu není na CYP3A4 závislý. Nelze vyloučit interakci prostřednictvím účinku na transport proteinů.	Interakce není známa. Jestliže není k dispozici alternativní léčba, je třeba užívat za pečlivého monitorování.
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin A	Hladiny cyklosporinu A (CsA) se u pacientů léčených inhibitory proteáz, včetně indinaviru, výrazně zvyšují.	Hladiny CsA vyžadují progresivní úpravu dávky za využití terapeutického monitorování léčivého přípravku.
PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA		
Norethindron/ethinylestradiol 1/35 1 mcg QD (Indinavir 800 mg TID)	Norethindron AUC: ↑ 26 % Norethindron C _{min} : ↑ 44 %	Indinavir a norethindron/ethinylestradiol 1/35 lze společně podávat bez úpravy dávky.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
INHIBITOR PDE5		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 11 % Sildenafil AUC ↑ 340 % Je pravděpodobné, že současné podávání přípravku CRIXIVAN se sildenafilem povede ke zvýšení hladiny sildenafilu kompetitivní inhibicí jeho metabolismu.	U pacientů současně léčených indinavirem nesmí dávka sildenafilu přesáhnout maximum 25 mg za 48 hodin.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Vardenafil AUC: ↑ 16násobek Je pravděpodobné, že současné podávání přípravku CRIXIVAN s vardenafilem povede ke zvýšení hladiny vardenafilu kompetitivní inhibicí jeho metabolismu.	U pacientů současně léčených indinavirem nesmí dávka vardenafilu přesáhnout maximum 2,5 mg za 24 hodin.
Tadalafil	Interakce nebyla studována. Je pravděpodobné, že současné podávání přípravku CRIXIVAN s tadalafillem povede ke zvýšení hladiny tadalafilu kompetitivní inhibicí jeho metabolismu.	U pacientů současně léčených indinavirem nesmí dávka tadalafilu přesáhnout maximum 10 mg za 72 hodin.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (parenterální)	Nebylo studováno, předpokládá se, že kombinované podání významně zvýší koncentrace midazolamu, zejména pokud se midazolam podává perorálně. Midazolam je rozsáhle metabolizován CYP3A4.	Přípravek CRIXIVAN a perorální midazolam se nesmí podávat společně (viz bod 4.3). Při současném podávání přípravku CRIXIVAN a parenterálního midazolamu je nutno postupovat opatrně. Pokud se přípravek CRIXIVAN podává spolu s parenterálním midazolamem, musí se to provádět na jednotce intenzivní péče pod přísným klinickým dohledem pro případ útlumu dechu a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zvláště pokud se podává více než jedna dávka midazolamu.
STEROIDY		
Dexamethason	Interakce nebyla studována Předpokládá se ↑ expozice dexamethasonu (inhibice CYP3A). Lze očekávat ↓ plasmatické koncentrace indinaviru (indukce CYP3A).	Při současném podávání dexamethasonu s indinavirem se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.

Tabulka 2. Interakce a dávkovací doporučení při podání s dalšími léčivy – INDINAVIR POTENCOVANÝ RITONAVIREM. S dávkou 400 mg indinaviru potencovanou 100 mg ritonaviru nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí.

Interakce mezi indinavirem/ritonavirem a jinými léčivy jsou uvedeny dále v tabulce (zvýšení je označeno jako “↑”, snížení jako “↓”, beze změny ($\leq \pm 20\%$) jako “↔”, jediná dávka jako “SD”, jednou denně jako “QD”, dvakrát denně jako “BID”, třikrát denně jako “TID” a čtyřikrát denně jako “QID”).

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
ANTIINFECTIVA		
Antiretrovirové látky		
Amprenavir	Amprenavir 1 200 mg BID AUC ↑ 90 % s 800 mg TID indinaviru samotného (viz tabulka 1). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64 % se 100 mg BID ritonaviru samotného (ve vztahu k amprenaviru 1 200 mg BID samotnému). Ritonavir zvyšuje sérové hladiny amprenaviru v důsledku inhibice CYP3A4. O současném podávání kombinace indinavir/ritonavir a amprenaviru nejsou k dispozici žádné údaje o interakcích.	Příslušné dávky této kombinace s ohledem na účinnost a bezpečnost nebyly stanoveny. Perorální roztok ritonaviru se nesmí podávat společně s perorálním roztokem amprenaviru dětem kvůli riziku toxicity pomocných látek obsažených v obou formulacích.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Indinavir AUC: ↓ 25 % Indinavir C_{min} ↓ 50 % (Vztaženo ke kombinaci indinavir/ritonavir 800/100 BID samotné) Ritonavir AUC ↓ 36 % Ritonavir C_{min} ↓ 39 % Efavirenz AUC a C_{min} : ↔	Zvýšení dávky kombinace indinavir/ritonavir při jejím podávání v kombinaci s efavirenzem nebyly studovány.
Antimykobakteriální látky		
Rifabutin	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Předpokládá se snížení koncentrací indinaviru a zvýšení koncentrací rifabutinu.	Žádná dávkovací doporučení pro kombinaci indinavir/ritonavir s rifabutinem nelze předložit, proto se tato kombinace nedoporučuje. Pokud je léčba rifabutinem potřebná, je nutno k léčbě HIV infekce hledat alternativní látky.
Rifampicin	Rifampicin je silným induktorem CYP3A4, přičemž bylo prokázáno, že způsobuje 92% pokles AUC indinaviru, což může vést k virologickému selhání a vzniku rezistence. Při pokusech překonat pokles expozice zvyšováním dávky ostatních inhibitorů proteázy podávaných s ritonavirem byla pozorována vysoká četnost jaterních reakcí.	Kombinace rifampicinu s přípravkem CRIVAN podávaná současně s nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikována (viz bod 4.3).
Jiná antiinfektiva		
Atovaquon	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Ritonavir indukuje glukuronidaci, v důsledku toho se předpokládá, že snižuje plasmatické koncentrace atovaquonu.	Při současném podávání atovaquonu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
Erythromycin, itraconazol	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Indinavir a ritonavir inhibují CYP3A4 a v důsledku toho se předpokládá, že zvyšují plasmatické koncentrace erythromycinu a itraconazolu.	Při současném podávání erythromycinu nebo itraconazolu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
Ketokonazol	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Indinavir a ritonavir inhibují CYP3A4 a v důsledku toho se předpokládá, že zvyšují plasmatické koncentrace ketokonazolu. Současné podávání ritonaviru a ketokonazolu způsobovalo zvýšenou incidenci gastrointestinálních a jaterních nežádoucích účinků.	Při současném podávání ketokonazolu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků. Při současném podávání s kombinací indinavir/ritonavir je nutno zvážit snížení dávky ketokonazolu.
ANALGETIKA		
Fentanyl	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Indinavir a ritonavir inhibují CYP3A4 a v důsledku toho se očekává, že zvyšují plasmatické koncentrace fentanylu.	Při současném podávání fentanylu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
Methadon	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Nepotencovaný indinavir nemá na AUC methadonu žádný významný vliv (viz tabulka 1 uvedená výše). U jiných ritonavirem potencovaných inhibitorů proteázy byla pozorována snížení AUC methadonu. Ritonavir může indukovat glukuronidaci methadonu.	Při současném podávání s kombinací indinavir/ritonavir mohou být nezbytné zvýšené dávky methadonu. Úpravu dávky je nutno zvážit na základě klinické odpovědi pacienta na methadonovou léčbu.
Morfin	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována. Hladiny morfinu mohou být sníženy v důsledku indukce glukuronidace současně podávaným ritonavirem.	Při současném podávání morfinu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Digoxin AUC: ↑ 22 %	Ritonavir může zvyšovat hladiny digoxinu v důsledku modifikace P-glykoproteinem zprostředkovaného efluxu digoxinu. Při současném podávání digoxinu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování hladin digoxinu.
ANTIKOAGULANCIA		
Warfarin Ritonavir 400 mg BID	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Hladiny R-warfarinu mohou být v důsledku indukce CYP1A2 a CYP2C9 ritonavirem sníženy, což vede ke snížené antikoagulaci.	Při současném podávání warfarinu s kombinací indinavir/ritonavir je nutno monitorovat antikoagulační parametry.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
Takrolimus	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Indinavir a ritonavir inhibují CYP3A4 a v důsledku toho se očekává, že plasmatické koncentrace takrolimu budou zvýšeny.	Při současném podávání takrolimu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
INHIBITOR PDE5		
Sildenafil, tadalafil	Interakce nebyly studovány.	Pro sildenafil a tadalafil platí stejná doporučení jako pro indinavir bez potenciace ritonavirem (viz tabulka 1).
Vardenafil	Interakce nebyly studovány.	Dávka vardenafilu nesmí překročit maximum 2,5 mg za 72 hodin, pokud se podává s potencovaným inhibítorem proteázy.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Bupiron	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Indinavir a ritonavir inhibují CYP3A4 a v důsledku toho se očekává, že plasmatické koncentrace bupironu budou zvýšeny.	Při současném podávání bupironu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
Midazolam (parenterální)	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyly studovány, předpokládá se, že kombinované podání významně zvýší koncentrace midazolamu, zejména pokud se midazolam podává perorálně (inhibice CYP3A4).	Přípravek CRIXIVAN s ritonavirem a perorální midazolam se nesmí podávat společně (viz bod 4.3). Při současném podávání přípravku CRIXIVAN s ritonavirem a parenterálního midazolamu je nutno postupovat opatrně. Pokud se přípravek CRIXIVAN s ritonavirem podává spolu s parenterálním midazolamem, musí se to provádět na jednotce intenzivní péče pod přísným klinickým dohledem pro případ útlumu dechu a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zvláště pokud se podává více než jedna dávka midazolamu.
STEROIDY		
Dexamethason	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Očekává se ↑ expozice dexamethasonu (inhibice CYP3A). Lze očekávat ↓ plasmatických koncentrací indinaviru (indukce CYP3A).	Při současném podávání dexamethasonu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.

Informace o stravě nebo účinku potravy na absorpci indinaviru (viz bod 4.2 a 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U těhotných patientek nejsou dostupné adekvátní a dobře kontrolované studie. Indinavir lze používat během těhotenství pouze v případech, kdy případný terapeutický zisk ospravedlňuje možné riziko pro plod. Vzhledem k tomu, že v malé studii u těhotných patientek infikovaných HIV byly pozorovány

významně nižší předporodní expozice, a k tomu, že k dispozici jsou o této skupině pacientek jen omezená data, podávání indinaviru těhotným pacientkám infikovaným HIV se nedoporučuje (viz bod 5.2).

U 14 % pacientů se během léčby indinavirem vyskytla hyperbilirubinémie, uváděná převážně jako zvýšení hladiny nepřímého bilirubinu. Protože není známo, zda indinavir vede k exacerbací fyziologické hyperbilirubinémie u novorozenců, je nutno pečlivě zvážit podávání indinaviru těhotným ženám v době porodu (viz bod 4.8).

U makaků rhesus vedlo podávání indinaviru novorozeným mláďatům k mírné exacerbací přechodné fyziologické hyperbilirubinémie, pozorované u tohoto živočišného druhu po narození. Podávání indinaviru březím samicím makaků rhesus ve třetím trimestru podobnou exacerbací nezpůsobovalo, docházelo však pouze k omezenému průniku indinaviru placentou.

Kojení

Doporučuje se, aby ženy infikované HIV za žádných okolností nekojily, aby nedošlo k přenosu HIV. Není známo, zda se indinavir vylučuje do mateřského mléka. Matky je nutno poučit, aby během léčby kojení přerušily.

Fertilita

O potenciálních účincích léčby přípravkem CRIXIVAN na mužskou a ženskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. K dispozici nejsou žádné údaje, které by naznačovaly, že indinavir ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je však nutno informovat o tom, že byly zaznamenány zprávy o závratích a rozostřeném vidění během léčby indinavirem.

4.8 Nežádoucí účinky

V souhrnné analýze kontrolovaných klinických hodnocení (viz také v tabulce dále a v bodě 4.4) se u přibližně 10 % pacientů léčených doporučenou (nepotencovanou) dávkou přípravku CRIXIVAN objevila nefrolitiáza.

V následujícím textu jsou uvedeny klinické nežádoucí účinky, uváděné zkoušejícími, které byly možná, pravděpodobně nebo zcela určitě v souvislosti s podáním přípravku u ≥ 5 % nemocných, léčených přípravkem CRIXIVAN samotným nebo v kombinaci s NRTI ($n = 309$) po dobu 24 týdnů. Mnohé z těchto nežádoucích účinků byly také zjišťovány jako běžné, již přítomné nebo často se vyskytující stavy v uvedené populaci. Mezi tyto nežádoucí účinky patřily: nevolnost (35,3 %), bolest hlavy (25,2 %), průjem (24,6 %), asténie/únava (24,3 %), vyrážky (19,1 %), poruchy chuťového vnímání (19,1 %), suchá kůže (16,2 %), bolest břicha (14,6 %), zvracení (11,0 %), závratě (10,7 %). S výjimkou suché kůže, vyrážek a poruch vnímání chuti byla incidence klinických nežádoucích účinků podobná nebo vyšší u pacientů, léčených kontrolními antiretrovirovými nukleosidovými analogy, než u pacientů léčených přípravkem CRIXIVAN samotným nebo v kombinaci s NRTI. U 107 nemocných, léčených přípravkem CRIXIVAN samotným nebo v kombinaci s NRTI až 48 týdnů, zůstal tento celkový profil bezpečnosti podobný. Nežádoucí účinky, včetně nefrolitiázy, mohou vést k přerušení léčby.

V kontrolovaných klinických studiích, které se prováděly po celém světě, byl indinavir podáván samotný nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky (zidovudinem, didanosinem, stavudinem a/nebo lamivudinem) celkem asi 2 000 nemocných, z nichž se ve většině jednalo o dospělé muže bílé pleti (15 % žen).

Indinavir neměnil typ, frekvenci ani závažnost známých hlavních nežádoucích účinků, vyskytujících se v souvislosti s podáváním zidovudinu, didanosinu nebo lamivudinu.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií u dospělých a/nebo během užívání přípravku CRIXIVAN po uvedení na trh, a to v monoterapii a/nebo s kombinovanou antiretrovirovou terapií (CART).

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).
Nežádoucí účinky byly taktéž hlášeny po uvedení přípravku na trh*; vzhledem k tomu, že byly hlášeny spontánně, nelze určit četnost výskytu.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky přípravku CRIXIVAN
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	zvýšení MCV, poklesy počtu neutrofilů
	Není známo*	zvýšení počtu spontánního krvácení u pacientů s hemofilií, anémie včetně akutní hemolytické anémie, trombocytopenie (viz bod 4.4).
Poruchy imunitního systému	Není známo*	anafylaktoidní reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo*	nově rozvinutý diabetes mellitus, hyperglykémie nebo exacerbace již přítomného diabetu, hypertriglyceridémie, hypercholesterolémie.
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy, točení hlavy
	Časté	nespavost, hypostézie, parestézie
	Není známo*	perorální parestézie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie
	Časté	flatulence, sucho v ústech, kyselá regurgitace
	Není známo*	hepatitida, včetně hlášení selhání jater, pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	izolovaná symptomatická hyperbilirubinémie, zvýšení ALT a AST
	Není známo*	abnormality jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	vyrážka, suchá kůže
	Časté	svědění
	Není známo*	vyrážka včetně erythema multiforme a Stevens-Johnsonova syndromu, hypersenzitivní vaskulitida, alopecie, hyperpigmentace, kopřivka, zarostlé nehty na nohou a/nebo zánět nehtového lůžka.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	myalgie
	Není známo*	myositida, rhabdomyolýza, zvýšení CPK, osteonekróza (viz bod 4.4), periartritida.

Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	haematurie, proteinurie, krystalurie
	Časté	nefrolithiáza, dysurie.
	Není známo*	nefrolithiáza, v některých případech s nedostatečností ledvin nebo akutním selháním ledvin; pyelonefritida, intersticiální nefritida, někdy spojená s usazeninami krystalů indinaviru. U některých pacientů se po vysazení léčby indinavirem intersticiální nefritida neupravila; nedostatečnost ledvin, selhání ledvin, leukocyturie (viz bod 4.4).
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	astenie/únava, změna vnímání chutí, bolest břicha

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nefrolithiáza

U přibližně 10 % (252/2 577) pacientů léčených v klinických studiích přípravkem CRIXIVAN v doporučených dávkách byla hlášena nefrolithiáza, včetně bolesti v boku s hematurií nebo bez ní (včetně mikroskopické hematurie), v porovnání s 2,2 % v kontrolních skupinách. Obecně platí, že tyto příhody nebyly spojeny s dysfunkcí ledvin a vymizely po hydrataci a dočasném přerušení léčby (např. na 1 až 3 dny).

Hyperbilirubinémie

Izolovaná asymptomatická hyperbilirubinémie (celkový bilirubin $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l), uváděná převážně jako zvýšené hodnoty nepřímého bilirubinu a výjimečně v souvislosti se zvýšením hladin ALT, AST nebo alkalické fosfatázy, se vyskytla přibližně u 14 % pacientů, léčených přípravkem CRIXIVAN samotným nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky. Většina nemocných v léčbě přípravkem CRIXIVAN pokračovala bez snížení dávky a hladiny bilirubinu se postupně snižovaly směrem k výchozím hodnotám. Hyperbilirubinémie se vyskytla častěji při dávkách překračujících hodnotu 2,4 g/den ve srovnání s dávkami do 2,4 g/den.

Pediatrická populace

V klinických studiích u pediatrických pacientů (≥ 3 roky) byl profil nežádoucích účinků podobný jako u dospělých pacientů s výjimkou vyšší četnosti nefrolithiázy u 29 % (20/70) pediatrických pacientů léčených přípravkem CRIXIVAN. U 10,9 % (6/55) pediatrických pacientů léčených přípravkem CRIXIVAN byla zaznamenána asymptomatická pyurie neznámé etiologie. Některé z těchto příhod byly spojeny s mírným zvýšením sérových hladin kreatininu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Byly zaznamenány zprávy o předávkování přípravkem CRIXIVAN u lidí. Nejčastěji uváděnými symptomy byly gastrointestinální příznaky (např. nevolnost, zvracení, průjem) a renální příznaky (např. nefrolitiáza, bolest v boku, hematurie).

Není známo, zda je indinavir dialyzovatelný peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika k systémovému podání, inhibitor proteázy, ATC kód: JO5AE02

Mechanismus účinku

Indinavir inhibuje rekombinantní proteázy HIV-1 a HIV-2 přibližně s desetinásobně vyšší selektivitou k proteáze HIV-1 než proteáze HIV-2. Indinavir se reverzibilně váže na aktivní místo proteázy, čímž enzym kompetitivně inhibuje a zabraňuje tak štěpení virových prekurzorových polypeptidů, k němuž dochází během zrání nově vznikající virové částice. Výsledné nezralé částice nejsou infekční a nedokáží zahajovat nové cykly infekce. Indinavir významně neinhiboval eukaryotní proteázy, lidský renin, lidský cathepsin D, lidskou elastázu a lidský faktor Xa.

Mikrobiologie

Při koncentracích 50-100 nM zprostředkoval indinavir 95% inhibici (IC_{95}) šíření virů (v poměru k neléčeným kontrolám infikovaným viry) v kulturách lidských T-lymfocytárních buněk a v primárních lidských monocitech/makrofázích, infikovaných HIV-1 varianty LAI, MN, RF a makrofágotropní variantou SF-162. V koncentracích 25-100 nM zprostředkoval indinavir 95% inhibici šíření virů v kulturách mitogeny aktivovaných lidských mononukleárních periferní krve, infikovaných různými, převážně klinickými izoláty HIV-1, včetně izolátů s rezistencí vůči zidovudině a nenukleosidovým inhibitorům reverzní transkriptázy (NNRTI). Synergická antiretrovirální aktivita byla pozorována v případech, kdy byly lidské T-lymfocytární buňky, infikované HIV-1 varianty LAI, inkubovány s indinavirem a buď zidovudinou, didanosinem nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy.

Rezistence vůči léčivému přípravku

U některých pacientů došlo ke ztrátě suprese hladin virové RNA; počty buněk CD4 však často zůstávaly na hodnotách vyšších než před zahájením léčby. Pokud došlo ke ztrátě suprese virové RNA, bylo možno pravidelně pozorovat náhradu cirkulujících vnímavých virů rezistentními variantami viru. Rezistence korelovala s hromaděním mutací v genomu viru, která vedla k expresi substitucí aminokyselin ve virové proteáze.

V souvislosti s rezistencí vůči indinaviru se uvádí minimálně 11 míst aminokyselin v proteáze: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 a L90. Podstata jejich příspěvku k rezistenci je však komplexní. Žádná z těchto substitucí nebyla ani nezbytná ani dostatečná ke vzniku rezistence.

Například žádná jediná substituce ani dvojice substitucí nedokázala zajistit měřitelnou ($\geq$ čtyřnásobnou) rezistenci vůči indinaviru, přičemž úroveň rezistence závisela na způsobu, jímž byly vícečetné substituce zkombinovány. Obecně však platí, že vyšší hladina rezistence byla výsledkem současné exprese většího počtu substitucí na jedenácti výše uvedených pozicích. Z pacientů, u nichž došlo během monoterapie indinavirem v dávce 800 mg každých 8 hodin k opětovnému zvýšení hladin virové RNA („rebound“) byly u většiny pacientů pozorovány substituce pouze na třech místech: V82 (na A nebo F), M46 (na I nebo L) a L10 (na I nebo R). Jiné substituce byly pozorovány méně často. Zdá se, že se pozorované substituce aminokyselin hromadí sekvenčním způsobem a bez pravidelného pořadí, snad v důsledku probíhající replikace viru.

Je třeba poznamenat, že snížení suprese hladin virové RNA bylo pozorováno častěji při zahájení terapie indinavirem v dávkách nižších, než je doporučená perorální dávka 2,4 g/den. **Proto je nutno terapii indinavirem zahajovat v doporučené dávce, aby se dosáhlo zvýšené suprese replikace viru a zabránilo se tak vzniku rezistentních virů.**

Současné podávání indinaviru a nukleosidových analogů (které dosud nebyly pacientovi podávány) může snížit riziko rozvoje rezistence vůči indinaviru i nukleosidovým analogům. V jedné srovnávací studii zajistila kombinovaná terapie nukleosidovými analogy (trojitá terapie se zidovudinem plus didanosinem) ochranu proti selekci virů s expresí minimálně jedné substituce aminokyselin, související s rezistencí vůči indinaviru (ze 13/24 na 2/20 ve 24. týdnu léčby) a vůči nukleosidovým analogům (z 10/16 na 0/20 ve 24. týdnu léčby).

Zkřížená rezistence

Izoláty od pacientů infikovaných HIV-1 se sníženou vnímavostí vůči indinaviru vykazovaly různé typy a stupně zkřížené rezistence vůči řadě různých inhibitorů HIV proteázy, včetně ritonaviru a sachinaviru. Úplná zkřížená rezistence byla zjištěna mezi indinavirem a ritonavirem; zkřížená rezistence vůči sachinaviru se však u jednotlivých izolátů lišila. Mnohé substituce aminokyselin proteáz, o nichž se uvádí, že souvisejí s rezistencí vůči ritonaviru a sachinaviru, znamenaly rezistenci i vůči indinaviru.

Farmakodynamické účinky

Dospělí

Zatím bylo prokázáno, že léčba indinavirem samotným nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami (např. nukleosidovými analogy) snižuje virovou zátěž a zvyšuje počty lymfocytů CD4 u pacientů s počty buněk CD4 pod 500 buněk/mm³.

V jedné publikované studii bylo 20 pacientů infikovaných HIV s nedetekovatelnou virovou náloží v plazmě (< 200 kopií/ml), kteří byli léčeni indinavirem 800 mg každých 8 hodin, převedeno v otevřeném, překříženém uspořádání na kombinaci indinavir/ritonavir 400/100 mg každých 12 hodin. 18 pacientů pokračovalo ve studii do konečného 48. týdne. Po 48 týdnech zůstala u všech pacientů virová nálož < 200 kopií/ml.

Jiná publikovaná studie hodnotila účinnost a bezpečnost kombinace indinavir/ritonavir 400/100 mg každých 12 hodin u 40 pacientů antiretrovirovými látkami dosud neléčených. 30 subjektů dokončilo 48 týdnů léčby. Ve 4. týdnu byla C_{min} indinaviru 500 ng/ml s významnou variabilitou (rozmezí 5 až 8 100 ng/ml). Na základě analýzy "intent to treat" mělo 65 % pacientů HIV RNA < 400 kopií/ml a 50 % mělo virovou nálož < 50 kopií/ml; podle analýzy "on-treatment" mělo 96 % pacientů HIV RNA < 400 kopií/ml a 74 % mělo virovou nálož < 50 kopií/ml.

Do třetí publikované studie bylo zařazeno osmdesát pacientů antiretrovirovými látkami dosud neléčených. V této otevřené nerandomizované studii s jednou skupinou byli pacienti léčeni stavudinem a lamivudinem plus kombinací indinavir/ritonavir 400/100 mg každých 12 hodin. Šedesát dva pacienti pokračovali ve studii do konečného 96. týdne. V analýzách podle léčebného záměru (intention to treat) a podle léčby byl v 96. týdnu podíl pacientů s RNA HIV < 50 kopií/ml 68,8 %, respektive 88,7 %.

Bylo zjištěno, že indinavir samotný nebo v kombinaci s nukleosidovými analogy (zidovudin/stavudin a lamivudin) zpomaluje ve srovnání s nukleosidovými analogy progresi klinického stavu a zajišťuje trvalý účinek na virovou zátěž a počty buněk CD4.

U pacientů již dříve léčených zidovudinem snížila kombinace indinavir, zidovudin a lamivudin – na rozdíl od lamivudinu přidaného k zidovudin – pravděpodobnost rozvoje onemocnění definujícího AIDS nebo smrti (AIDS defining illness or death, ADID) po 48 týdnech ze 13 % na 7 %. Podobně u nemocných, jimž dosud nebyly podávány antiretrovirové přípravky, snížil indinavir se zidovudinem a bez něj – ve srovnání se samotným zidovudinem – pravděpodobnost rozvoje ADID po 48 týdnech

z 15 % při samotném zidovudině na přibližně 6 % při indinaviru samotném nebo v kombinaci se zidovudinem.

Účinky na virovou zátěž byly pravidelně výraznější u pacientů, léčených indinavirem v kombinaci s nukleosidovými analogy, avšak procenta nemocných s virovou RNA v séru pod hranicí kvantifikace (500 kopií/ml) se mezi studiemi lišila, od 40 % až po více než 80 % po 24 týdnech. Toto procento zůstává při dlouhodobém sledování stabilní. Podobně jsou účinky na počty buněk CD4 výraznější u pacientů, léčených - na rozdíl od samotného indinaviru - kombinací indinaviru s nukleosidovými analogy. Ve studiích tento účinek i při dlouhodobém sledování přetrvává.

Pediatrická populace

Byly navrženy dvě klinické studie s 41 dětskými pacienty (4 až 15 let věku) s cílem stanovit bezpečnost, antiretrovirovou aktivitu a farmakokinetiku indinaviru v kombinaci se stavudinem a lamivudinem. V jedné studii po 24 týdnech dosahoval podíl pacientů s virovou RNA v plazmě pod hodnotou 400 kopií/ml 60 %; střední hodnota zvýšení počtu buněk CD4 činila 242 buněk/mm³ a střední hodnota procentuálního zvýšení počtu buněk CD4 byla 4,2 %. Po 60 týdnech podíl nemocných s virovou RNA v plazmě pod hodnotou 400 kopií/ml dosahoval 59 %. Ve druhé studii po 16 týdnech podíl pacientů s virovou RNA v plazmě pod hodnotou 400 kopií/ml činil 59 %; střední hodnota zvýšení počtu buněk CD4 dosáhla 73 buněk/mm³ a střední hodnota procentuálního zvýšení počtu buněk CD4 činila 1,2 %. Po 24 týdnech podíl pacientů s virovou RNA v plazmě pod hodnotou 400 kopií/ml dosáhl 60 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Indinavir podaný nalačno se rychle vstřebává, přičemž maximálních plazmatických hladin dosahuje za $0,8 \pm 0,3$ hodin (střední hodnota $\pm$ směrodatná odchylka). Vyšší než dávce úměrné zvýšení plazmatických hladin indinaviru bylo pozorováno v dávkovém rozmezí 200-800 mg. Při dávkách v rozmezí 800 mg až 1 000 mg je odchylka od úměrného vztahu k dávce méně výrazná. V důsledku krátkého poločasu $1,8 \pm 0,4$ hodin dochází po opakovaném podání dávky pouze k minimálnímu zvýšení plazmatických koncentrací. Biologická dostupnost indinaviru po jednorázové dávce 800 mg byla přibližně 65 % (90% interval spolehlivosti = 58-72 %).

Údaje ze studie v ustáleném stavu se zdravými dobrovolníky naznačují, že ve farmakokinetice indinaviru existuje diurnální proměnlivost. Při dávkovém režimu 800 mg každých 8 hodin byly naměřené maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) po ranní, odpolední a večerní dávce 15 550 nM, 8 720 nM a 8 880 nM. Korespondující plazmatické koncentrace 8 hodin po podání dávky byly 220 nM, 210 nM a 370 nM v uvedeném pořadí. Relevance těchto zjištění pro ritonavirem potencionovaný indinavir není známa. Při ustáleném stavu po dávkovém režimu 800 mg každých 8 hodin dosáhli HIV-séropozitivní dospělí pacienti v jedné studii geometrických středních hodnot: AUC_{0-8h} 27 813 nM*h (90% interval spolehlivosti = 22 185, 34 869), maximálních plazmatických koncentrací 11 144 nM (90% interval spolehlivosti = 9 192, 13 512) a plazmatických koncentrací 8 hodin po podání dávky 211 nM (90% interval spolehlivosti = 163, 274).

Vliv potravy

V ustáleném stavu po dávkovém režimu 800 mg indinaviru/100 mg ritonaviru každých 12 hodin spolu s nízkotučným jídlem dosáhli zdraví dobrovolníci následujících geometrických středních hodnot: AUC_{0-12h} 116 067 nM*h (90% interval spolehlivosti = 101 680, 132 490); maximální plazmatické koncentrace 19 001 nM (90% interval spolehlivosti = 17 538, 20 588) a plazmatické koncentrace 12 hod. po podání dávky 2 274 nM (90% interval spolehlivosti = 1 701, 3 042). Při použití uvedeného dávkovacího režimu spolu s tučným jídlem nebyly pozorovány žádné statisticky významné odlišnosti v expozici.

Režim potencionovaného indinaviru. O farmakokinetice indinaviru ve spojení s nízkou dávkou ritonaviru jsou k dispozici jen omezené údaje. Farmakokinetika indinaviru (400 mg) s ritonavirem (100 mg) podávanými dvakrát denně byla hodnocena ve dvou studiích. Farmakokinetická analýza v jedné studii byla provedena na 19 pacientech, s mediánem (rozmezím) AUC_{0-12} hod, C_{max} a C_{min} indinaviru

dosahujícími 25 421 nM*h (21 489–36 236 nM*h), 5 758 nM (5 056–6 742 nM), respektive 239 (169–421 nM). Farmakokinetické parametry ve druhé studii byly srovnatelné.

U dětských pacientů infikovaných HIV zajistilo podávání tvrdých tobolek s indinavirem v dávkovém režimu 500 mg/m² každých 8 hodin hodnoty AUC_{0-8h} ve výši 27 412 nM*h, maximální plazmatické koncentrace 12 182 nM a plazmatické koncentrace 8 hodin po podání dávky 122 nM. Hodnoty AUC a maximální plazmatické koncentrace byly obecně podobné hodnotám, pozorovaným u dospělých infikovaných HIV, kteří dostávali doporučenou dávku 800 mg každých 8 hodin; za povšimnutí stojí, že plazmatické koncentrace 8 hodin po podání dávky byly nižší.

Během těhotenství bylo prokázáno, že systémová expozice indinaviru se relevantně snížila (PACTG 358, přípravek CRIXIVAN 800 mg každých 8 hodin + zidovudin 200 mg každých 8 hodin a lamivudin 150 mg dvakrát denně). Střední hodnota plazmatické koncentrace indinaviru AUC_{0-8h} ve 30.-32. týdnu těhotenství (n = 11) byla 9 231 nM*hod, což je o 74 % (95% interval spolehlivosti: 50 %, 86 %) méně, než bylo pozorováno v 6. týdnu po porodu. Šest z těchto 11 (55 %) patientek mělo střední hodnoty plazmatických koncentrací indinaviru 8 hodin po dávce (C_{min}) pod prahem spolehlivé měřitelnosti. Farmakokinetika indinaviru u těchto 11 patientek 6 týdnů po porodu byla celkově podobná jako u netěhotných patientek v jiné studii (viz bod 4.6).

Podávání indinaviru s vysokokalorickým jídlem, s vysokým obsahem tuků a bílkovin, vedlo k omezení a snížení absorpce; hodnota AUC klesla přibližně o 80 % a C_{max} o 86 %. Podávání s lehkými jídly (např. suché toasty s marmeládou nebo konzervovaným ovocem, jablečným džusem a kávou s odstředěným mlékem nebo mlékem bez tuku a cukrem nebo s kukuřičnými lupínky s odstředěným mlékem nebo mlékem bez tuku s cukrem) vedlo k plazmatickým koncentracím, srovnatelnými s odpovídajícími hodnotami ve stavu na lačno.

Farmakokinetika indinaviru, užitého ve formě siranu indinaviru (z otevřených tvrdých tobolek), přimíchaného do jablečného džusu, byla celkově srovnatelná s farmakokinetikou indinaviru, užitého ve formě tvrdých tobolek ve stavu nalačno. U dětských pacientů infikovaných HIV farmakokinetické parametry indinaviru v jablečném džusu byly: AUC_{0-8h} 26 980 nM*h; maximální plazmatická koncentrace 13 711 nM a plazmatické koncentrace 8 hodin po podání dávky 146 nM.

Distribuce

Indinavir se nevázal ve vysoké míře na proteiny v lidské plazmě (39 % nevázáno).

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se průniku indinaviru do centrálního nervového systému u lidí.

Biotransformace

Bylo identifikováno sedm hlavních metabolitů a metabolické cesty byly popsány jako glukuronidace na úrovni dusíku pyridinu, pyridin-N-oxidace s 3'-hydroxylací na indanovém prstenci a bez ní, 3'-hydroxylace indanu, p-hydroxylace fenylnmetylové složky a N-depyridometylace s 3'-hydroxylací a bez ní. *In vitro* studie na lidských jaterních mikrosomech ukázaly, že CYP3A4 je jediným isoenzymem P450, který sehraje významnou úlohu v oxidativním metabolismu indinaviru. Analýza vzorků plazmy a moči jedinců, jimž byl podáván indinavir, ukázala, že metabolity indinaviru vykazují vůči proteinázám malou inhibiční aktivitu.

Vylučování

V dávkovém rozmezí 200 až 1 000 mg, podávaném dobrovolníkům i pacientům infikovaným HIV, bylo zjištěno mírně vyšší než dávce úměrné zvýšení vylučování indinaviru v moči. Renální clearance (116 ml/min) indinaviru nezávisí na koncentraci v celém rozsahu klinických dávek. Ledvinami se vylučuje méně než 20 % indinaviru. Střední hodnota množství vyloučeného léčivého přípravku v nezměněné formě moči po podání jedné dávky ve stavu nalačno činilo 10,4 % po dávce 700 mg a 12,0 % po dávce 1 000 mg. Indinavir se vylučoval rychle s poločasem 1,8 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Nezdá se, že by farmakokinetika indinaviru byla ovlivněna rasou.

Neexistují žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice indinaviru mezi HIV-séropozitivními ženami a HIV-séropozitivními muži.

Nemocní s mírnou nebo středně těžkou jaterní nedostatečností a s klinicky prokázanou cirhózou vykazovali snížený metabolismus indinaviru, což mělo za následek přibližně o 60 % vyšší průměrné hodnoty AUC po dávce 400 mg. Střední hodnota poločasů indinaviru se prodloužila přibližně na 2,8 hodiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V moči potkanů, jedné opice a jednoho psa byly pozorovány krystaly. Krystaly nebyly spojeny s renálním postižením indukovaným léčivým přípravkem. Zvýšení hmotnosti štítné žlázy a hyperplázie folikulárních buněk štítné žlázy jako důsledek zvýšení clearance tyroxinu bylo pozorováno u potkanů, jimž byl aplikován indinavir v dávkách ≥ 160 mg/kg/den. Ke zvýšení hmotnosti jater došlo u potkanů, jimž byl podáván indinavir v dávkách ≥ 40 mg/kg/den, tento jev byl při dávkách ≥ 320 mg/kg/den doprovázen hepatocelulární hypertrofií.

Maximální neletální perorální dávka indinaviru byla minimálně 5 000 mg/kg u potkanů a myši, což byla nejvyšší zkoušená dávka ve studiích akutní toxicity.

Studie u potkanů ukázaly, že vychytávání do mozkové tkáně je omezeno, distribuce do lymfatického systému a z něj probíhá rychle, a že dochází k výraznému vylučování do mléka kojících samic potkanů. Distribuce indinaviru přes placentální bariéru byla významná u potkanů, ale omezená u králíků.

Mutagenita

Ve studiích s metabolickou aktivací a bez ní nevykazoval indinavir žádnou mutagenní ani genotoxickou aktivitu.

Kancerogenita

Při maximální tolerované dávce, odpovídající systémové expozici přibližně 2 až 3násobně vyšší, než je klinická expozice, nebyla u myši zjištěna žádná kancerogenita. U potkanů byla při podobných hodnotách expozice pozorována zvýšená incidence adenomů štítné žlázy, snad v souvislosti se zvýšeným uvolňováním tyreotropního hormonu na podkladě zvýšení clearance tyroxinu. Význam těchto nálezů pro člověka je nejspíše omezený.

Vývojová toxicita

Studie vývojové toxicity byly provedeny u potkanů, králíků a u psů (v dávkách vyvolávajících systémovou expozici srovnatelnou s expozicí u člověka nebo mírně vyšší) a nepřinesly žádný důkaz teratogenity. U potkanů nebyly pozorovány žádné vnější změny ani změny na vnitřnostech, byla však zjištěna zvýšená incidence nadpočetných žebér a krčních žebér. U králíků a psů nebyly pozorovány žádné vnější změny ani změny na vnitřnostech a skeletu. U potkanů a u králíků nebyly pozorovány žádné účinky na přežívání embryí/plodů ani na hmotnost plodů. U psů bylo pozorováno mírné zvýšení resorpce; všechny plody zvířat, kterým byl lék aplikován, však byly životaschopné a incidence živých plodů u zvířat s aplikací léku byla srovnatelná s incidencí u kontrolních zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

laktóza
magnesium-stearát

Obal tobolky:

želatina
oxid titaničitý (E 171)
potiskový inkoust: indigokarmín (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s polypropylenovým uzávěrem a krytem z ochranné folie obsahující 180, 270 nebo 360 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Vnitřní obaly obsahují balení vysoušedla (desikans), které musí zůstat v lahvičce. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/024/001
EU/1/96/024/002
EU/1/96/024/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. říjen 1996
Datum posledního prodloužení registrace: 18. červenec 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU :

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CRIXIVAN 400 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje indinaviri sulfas, odpovídající indinavirum 400 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 400mg tobolka obsahuje 149,6 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tobolky jsou částečně průhledné bílé se zeleným potiskem „CRIXIVAN™ 400 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CRIXIVAN je indikován v kombinaci s antiretrovirovými nukleosidovými analogy k léčbě dospělých infikovaných HIV-1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek CRIXIVAN musí podávat lékaři se zkušenostmi s léčbou infekce HIV. S ohledem na farmakodynamická data, která jsou v současnosti k dispozici, je nutno indinavir užívat v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky. Pokud se indinavir podává jako monoterapie, dochází k rychlému vývoji rezistentních virů (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka indinaviru je 800 mg perorálně každých 8 hodin.

Data z publikovaných studií naznačují, že podávání přípravku CRIXIVAN 400 mg v kombinaci s ritonavirem 100 mg, oba podávány perorálně dvakrát denně, může představovat alternativní dávkovací režim. Tento návrh je založen na omezených publikovaných údajích (viz bod 5.2).

Při současném podávání itraconazolu nebo ketokonazolu je nutno zvážit snížení dávky indinaviru na 600 mg každých 8 hodin (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní poruchou v důsledku cirhózy je nutno dávku indinaviru snížit na 600 mg každých 8 hodin. Doporučení je založeno na omezených farmakokinetických údajích (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou jaterní funkce nebyl přípravek zatím hodnocen, proto nelze ohledně dávkování vydat žádná doporučení (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Bezpečnost pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla hodnocena, močí v nezměněné podobě nebo jako metabolity se však vylučuje méně než 20 % indinaviru (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku CRIXIVAN u dětí mladších 4 let nebyla stanovena (viz body 5.1 a 5.2). V současnosti dostupné údaje ohledně dětí starších 4 let jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Tvrdé tobolky je nutno polykat vcelku.

Protože přípravek CRIXIVAN je nutno užívat v intervalu po 8 hodinách, je třeba stanovit pro pacienta vhodný časový rozvrh užívání přípravku. Aby se dosáhlo optimální absorpce, je nutno přípravek CRIXIVAN podávat bez jídla, ale s vodou, 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Přípravek CRIXIVAN lze případně užívat spolu s lehkým jídlem s nízkým obsahem tuku.

Pokud se podává spolu s ritonavirem, lze přípravek CRIXIVAN podávat s jídlem nebo bez jídla.

K zajištění dostatečné hydratace se doporučuje, aby dospělí vypili minimálně 1,5 litru tekutin za 24 hodin.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli z pomocných látek uvedených v bodě 6.1.

Indinavir samotný nebo v kombinaci s ritonavirem se nesmí podávat současně s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým spektrem a s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4. Inhibice CYP3A4 jak přípravkem CRIXIVAN, tak ritonavirem, by mohla vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčiv, což by potenciálně mohlo způsobit závažné nebo život ohrožující reakce (viz bod 4.5).

Přípravek CRIXIVAN jako monoterapie nebo v kombinaci s ritonavirem se nesmí podávat současně s amiodaronem, terfenadinem, cisapridem, astemizolem, kvetiapiinem, alprazolamem, triazolamem, perorálně podávaným midazolamem (upozornění k parenterálně podávanému midazolamu, viz bod 4.5), pimozidem, námelovými deriváty, simvastatinem nebo lovastatinem (viz bod 4.4).

Kombinace rifampicinu s přípravkem CRIXIVAN podávaná současně s nízkou dávkou ritonaviru i bez něj je kontraindikována (viz bod 4.5). Současné podávání indinaviru spolu s bylinnými přípravky s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Kromě toho se indinavir v kombinaci s ritonavirem nesmí podávat s alfuzosinem, meperidinem, piroxikamem, propoxyfenem, bepridilem, enkainidem, flekanidem, propafenonem, chinidinem, kyselinou fusidovou, klozapinem, klorazepatem, diazepamem, estazolamem a flurazepamem.

Indinavir se nesmí podávat s ritonavirem pacientům s dekompenzovanou chorobou jater, protože ritonavir je metabolizován a vylučován hlavně játry (viz bod 4.4).

Pokud se přípravek CRIXIVAN podává s ritonavirem, přečtěte si ohledně dalších kontraindikací souhrn údajů o přípravku s obsahem ritonaviru.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nefrolitiáza a tubulointersticiální nefritida

Při léčbě dospělých pacientů indinavirem se vyskytla nefrolitiáza s kumulativní frekvencí výskytu 12,4 % (rozpětí mezi jednotlivými klinickými hodnoceními: 4,7 % až 34,4 %). Kumulativní frekvence výskytu nefrolitiázy se zvyšuje s rostoucí expozicí přípravku CRIXIVAN; nicméně riziko v čase zůstává relativně konstantní. V některých případech se nefrolitiáza vyskytovala spolu s renální nedostatečností nebo s akutním renálním selháním; ve většině těchto případů byla renální nedostatečnost a akutní renální selhání reverzibilní. Pokud se vyskytnou známky a symptomy nefrolitiázy, včetně bolesti v boku s hematurií nebo bez ní (včetně mikroskopické hematurie), lze zvážit možnost dočasného přerušení terapie (např. na 1-3 dny) během akutní epizody nefrolitiázy nebo

ukončení terapie. Vyšetření může zahrnovat rozbor moči, sérové hodnoty BUN (blood urea nitrogen, dusík močovinový v krvi) a kreatininu, a ultrazvukové vyšetření močového měchýře a ledvin. U všech pacientů, kteří dostávají indinavir, se doporučuje zajistit dostatečnou hydrataci (viz body 4.2 a 4.8).

Při léčbě pacientů, kteří prodělali jednu nebo více epizod nefrolitiázy, je nezbytné zajistit dostatečnou hydrataci, případně lze léčbu během akutní epizody nefrolitiázy dočasně přerušit (např. na 1 až 3 dny) nebo ukončit.

U pacientů s těžkou asymptomatickou leukocyturií (> 100 buněk ve vysokoenergetickém poli) byly pozorovány případy intersticiální nefritidy s medulární kalcifikací a kortikální atrofií. U pacientů s vyšším rizikem se musí zvážit vyšetření moči. V případě nálezu těžké perzistentní leukocyturie by měla být provedena další vyšetření.

Interakce léčivých přípravků

Indinavir je nutno užívat opatrně s jinými přípravky, které jsou účinnými induktory CYP3A4. Jejich současné podávání může mít za následek snížení plazmatických koncentrací indinaviru a v důsledku toho zvýšené riziko suboptimální léčby a snadší rozvoj rezistence (viz bod 4.5).

Současné užívání indinaviru s ritonavirem může zvýšit potenciální interakce. Pro potenciální interakce si přečtěte bod Interakce v SPC ritonaviru.

Atazanavir i indinavir jsou spojovány s nepřímou (nekonjugovanou) hyperbilirubinemií v důsledku inhibice UDP–glukuronosyltransferázy (UGT). Kombinace atazanaviru s ritonavirem nebo bez něj a přípravku CRIXIVAN nebyly hodnoceny, přičemž současné podávání těchto léčivých přípravků se kvůli riziku zhoršení těchto nežádoucích účinků nedoporučuje.

Současné užívání indinaviru s lovastatinem nebo simvastatinem se nedoporučuje vzhledem k zvýšenému riziku myopatie včetně rhabdomyolýzy. Na základě studie interakcí provedené s lopinavirem/ritonavirem se kombinace rosuvastatinu a inhibitorů proteázy nedoporučuje. Opatrnost je nutná při současném podávání indinaviru s atorvastatinem. Interakce indinaviru nebo kombinace indinaviru/ritonaviru s pravastatinem nebo fluvastatinem nejsou známy (viz bod 4.5).

Předpokládá se, že současné podávání přípravku CRIXIVAN se sildenafilem, tadalafillem a vardenafillem (inhibitory PDE5) podstatně zvýší plazmatické koncentrace těchto sloučenin a může vést ke zvýšení výskytu nežádoucích příhod souvisejících s podáním inhibitoru PDE5, včetně hypotenze, změn vize a priapismu (viz bod 4.5).

Přenos HIV

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Akutní hemolytická anémie

Byla popsána akutní hemolytická anémie, která byla v některých případech těžká a rychle progredovala. Jakmile je stanovena diagnóza, je nutno přijmout odpovídající opatření pro léčbu hemolytické anémie, mezi ně může patřit i vysazení indinaviru.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Jaterní onemocnění

Bezpečnost a účinnost indinaviru nebyla u pacientů s významnými základními poruchami funkce jater zjištěna. U pacientů s chronickou hepatitidou typu B a C, léčených kombinací antiretrovirovou

terapií, existuje zvýšené riziko těžkých a potenciálně fatálních nežádoucích hepatálních účinků. V případě souběžné antivirové terapie hepatitidy typu B nebo C je nutno si přečíst příslušné informace o daných přípravcích.

Pacienti s již přítomnou dysfunkcí jater včetně chronické aktivní hepatitidy vykazují během kombinační antiretrovirové terapie zvýšený výskyt poruch jaterních funkcí a je třeba je rutinně sledovat. Pokud se u těchto nemocných objeví příznaky zhoršení jaterního onemocnění, musí se zvážit možnost přerušení nebo úplného vysazení léčby.

U pacientů se základními onemocněními jater byla při léčbě indinavirem pozorována zvýšená incidence nefrolitiázy.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu je nutno vyšetřit a v případě potřeby zahájit příslušnou léčbu.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Pacienti s přidruženými onemocněními

Objevily se zprávy o zvýšené krvácivosti, včetně spontánní tvorby kožních hematomů a hemartrosů u pacientů s hemofilií typu A a B léčených inhibitory proteázy. U některých pacientů byl dodatečně podáván faktor VIII. U více než poloviny popsaných případů léčba inhibitory proteázy pokračovala nebo – pokud byla zastavena – došlo k jejímu obnovení. Příčinný vztah se nabízí, i když mechanismus účinku nebyl objasněn. Nemocné s hemofilií je proto nutno upozornit na možnost zvýšené krvácivosti.

U pacientů s mírně nebo středně těžkou jaterní nedostatečností v důsledku cirhózy bude nutno vzhledem ke sníženému metabolismu indinaviru snížit dávku indinaviru (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater zatím nebyla provedena žádná studie. Proto je v tomto případě nutno postupovat opatrně, protože by mohlo dojít ke zvýšení hladin indinaviru.

Bezpečnost pacientů s poruchou renální funkce nebyla hodnocena; močí v nezměněné podobě nebo jako metabolity se však vylučuje méně než 20 % léčivého přípravku (viz bod 4.2).

Osteonekróza

Ačkoli se má za to, že etiologie je multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienty je nutno poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje 299,2 mg laktózy v jedné 800mg dávce (maximální jednorázová dávka).

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, jako je vrozený deficit laktázy nebo glukózo–galaktózová malabsorpce, by neměli tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus indinaviru je zprostředkován enzymem CYP3A4 cytochromu P450. Proto léky, které buď mají stejnou metabolickou cestu nebo modifikují aktivitu CYP3A4, mohou ovlivňovat farmakokinetiku indinaviru. Podobně indinavir by také mohl pozměňovat farmakokinetiku jiných látek, které se metabolizují touto společnou cestou. Potencovaný indinavir (indinavir v kombinaci s ritonavirem) může mít aditivní farmakokinetické účinky na látky, které sdílejí metabolickou cestu CYP3A4, protože jak ritonavir, tak indinavir inhibují enzym CYP3A4 cytochromu P450.

Indinavir samotný nebo v kombinaci s ritonavirem nebo s ním nekombinovaný se nesmí podávat současně s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým spektrem a s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4. Inhibice CYP3A4 jak přípravkem CRIVIAN, tak ritonavirem by mohla vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčiv, což by potenciálně mohlo způsobit závažné nebo život ohrožující reakce. Přípravek CRIVIAN v kombinaci s ritonavirem nebo s ním nekombinovaný se nesmí podávat současně s amiodaronem, terfenadinem, cisapridem, astemizolem, kvetiapiinem, alprazolamem, triazolamem, perorálně podávaným midazolamem (upozornění k parenterálně podávanému midazolamu, viz tabulky 1 a 2 níže), pimozidem, námelovými deriváty, simvastatinem nebo lovastatinem. Kromě toho se indinavir v kombinaci s ritonavirem nesmí podávat s alfuzosinem, meperidinem, piroxikamem, propoxyfenem, bepridilem, enkainidem, flekanidem, propafenonem, chinidinem, kyselinou fusidovou, klopazinem, klorazepatem, diazepamem, estazolamem a flurazepamem.

Současné podávání indinaviru spolu s rifampicinem nebo bylinnými přípravky s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) je kontraindikováno.

Výše uvedené léčivé přípravky nejsou v tabulkách 1 a 2 znovu opakovány, ledaže by byly k dispozici data o specifických interakcích.

Viz též body 4.2 a 4.3.

Tabulka 1. Interakce a dávková doporučení při podávání s dalšími léčivy – NEPOTENCOVANÝ INDINAVIR

Interakce mezi indinavirem a jinými léčivy jsou uvedeny dále v tabulce (zvýšení je označeno jako “↑”, snížení jako “↓”, beze změny ($\leq \pm 20\%$) jako “↔”, jediná dávka jako “SD”, jednou denně jako “QD”, dvakrát denně jako “BID”, třikrát denně jako “TID” a čtyřikrát denně jako “QID”).

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
ANTIINFECTIVA		
Antiretroviróvé látky		
NRTI		
Didanosin Pufrovaná léková forma	Žádná formální studie interakcí nebyla provedena. Normální žaludeční pH (v kyselé oblasti) může být pro optimální absorpci indinaviru nezbytné, zatímco kyselina rychle degraduje didanosin, ke kterému jsou přidána pufrací činidla, což má hodnotu pH zvýšit. Antiretroviróvá aktivita byla při podání didanosinu 3 hodiny po podání indinaviru nezměněna.	Indinavir a lékové formy didanosinu obsahující pufr se musí podávat alespoň jednu hodinu po sobě nalačno.
Enterosolventní didanosin 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (Vztaženo k indinaviru 800 mg SD samotnému) Didanosin: ↔	Lze podávat bez jakýchkoli omezení pokud jde o čas podání nebo jídlo.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
Stavudin 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Stavudin AUC: ↑ 21 % Stavudin C _{min} : nebylo hodnoceno	Indinavir a NRTI lze podávat společně bez úpravy dávky.
Zidovudin 200 mg TID (Indinavir 1 000 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 1 000 mg TID samotnému) Zidovudin AUC: ↔ Zidovudin C _{min} : ↑ 51 %	
Zidovudin/lamivudin 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Zidovudin AUC: ↑ 39 % Zidovudin C _{min} : ↔ Lamivudin AUC: ↔ Lamivudin C _{min} : ↔	
NNRTI		
Delavirdin 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID) Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	Indinavir AUC: ↑ 53 % Indinavir C _{min} : ↑ 298 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Delavirdin: ↔	Je nutno zvážit snížení dávky přípravku CRIXIVAN na 400 až 600 mg každých 8 hodin.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1 000 mg TID) Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 46 % Indinavir C _{min} : ↓ 57 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Zvýšená dávka (1 000 mg TID) indinaviru nekompensuje indukční účinky efavirenzu. Indinavir AUC: ↓ 31 % Indinavir C _{min} : ↓ 40 % Efavirenz AUC: ↔	Nelze dát žádné specifické doporučení ohledně dávky.
Nevirapin 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 28 % Nevirapin: ↔ (indukce CYP3A)	Pokud se podává s nevirapinem, je nutno zvážit zvýšení dávky indinaviru na 1 000 mg každých 8 hodin.
INHIBITORY PROTEÁZY		
Amprenavir 1 200 mg BID (Indinavir 1 200 mg BID)	Amprenavir AUC: ↑ 90 % Indinavir: ↔	Příslušné dávky této kombinace, s ohledem na účinnost a bezpečnost, nebyly stanoveny.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
Atazanavir	Interakce nebyla hodnocena	Kombinace atazanaviru s ritonavirem nebo bez něj s přípravkem CRIXIVAN se nedoporučují kvůli zvýšenému riziku hyperbilirubinémie (viz bod 4.4).
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24 hod} : ↑ 178 % Indinavir C _{min} : ↑ 11 násobek; (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému*) Ritonavir AUC: ↑ 72 % Ritonavir C _{min} : ↑ 62 %	Příslušné dávky této kombinace, s ohledem na účinnost a bezpečnost, nebyly stanoveny. Předběžné klinické údaje naznačují, že přípravek CRIXIVAN 400 mg v kombinaci s ritonavirem 100 mg, obě látky podávány perorálně dvakrát denně, může představovat alternativní dávkovací režim (viz bod 5.2). Potencovaná dávka 800 mg indinaviru/100 mg ritonaviru dvakrát denně vede ke zvýšenému riziku nežádoucích příhod.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24 hod} : ↑ 266 % Indinavir C _{min} : ↑ 24 násobek; (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému*) Ritonavir AUC: ↑ 96 % Ritonavir C _{min} : ↑ 371 %	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24 hod} : ↑ 220 % Indinavir C _{min} : ↑ 24 násobek (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému*) Ritonavir AUC _{24 hod} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC _{24 hod} : ↑ 68 % Indinavir C _{min} : ↑ 10 násobek (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému*) Ritonavir AUC _{24 hod} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC a C _{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému*) (*) historické kontroly	
Sachinavir 600 mg SD (léková forma - tvrdá gelová tobolka) (Indinavir 800 mg TID)	Sachinavir AUC: ↑ 500 % Sachinavir C _{min} : ↑ 190 % (Vztaženo k sachinaviru 600 mg SD (léková forma - tvrdá gelová tobolka) samotnému)	Příslušné dávky této kombinace, s ohledem na účinnost a bezpečnost, nebyly stanoveny.
Sachinavir 800 mg SD (léková forma - měkká gelová tobolka) (Indinavir 800 mg TID)	Sachinavir AUC: ↑ 620 % Sachinavir C _{min} : ↑ 450 % (Vztaženo k sachinaviru 800 mg SD (léková forma - měkká gelová tobolka) samotnému)	
Sachinavir 1 200 mg SD (léková forma - měkká gelová tobolka) (Indinavir 800 mg TID)	Sachinavir AUC: ↑ 360 % Sachinavir C _{min} : ↑ 450 % (Vztaženo k sachinaviru 1 200 mg (léková forma - měkká gelová tobolka) samotnému)	
	Uspořádání této studie neumožňuje definitivní vyhodnocení účinku sachinaviru na indinavir, nicméně naznačuje, že při současném podávání se sachinavirem dochází k méně než dvojnásobnému zvýšení AUC _{8h} indinaviru.	

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
Antibiotika		
Sulfamethoxazol/ trimethoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavir AUC a C_{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 400 mg QID samotnému) Sulfamethoxazol AUC a C_{min} : ↔	Indinavir a sulfamethoxazol/ trimethoprim lze společně podávat bez úpravy dávky.
Antimykotika		
Flukonazol 400 mg QD (Indinavir 1 000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 24 % Indinavir C_{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 1 000 mg TID samotnému)	Indinavir a flukonazol lze společně podávat bez úpravy dávky.
Itrakonazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↑ 49 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému)	Pokud se podává současně s itraconazolem, doporučuje se snížení dávky přípravku CRIXIVAN na 600 mg každých 8 hodin.
Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID) Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 20 % Indinavir C_{min} : ↑ 29 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Indinavir AUC ↓ 56 % Indinavir C_{min} ↓ 27 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému)	Doporučuje se snížit dávku přípravku CRIXIVAN na 600 mg každých 8 hodin.
Antimykobakteriální látky		
Isoniazid 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC a C_{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Isoniazid AUC a C_{min} : ↔	Indinavir a isoniazid lze společně podávat bez úpravy dávky.
Rifabutin 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID) Rifabutin 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 34 % Indinavir C_{min} : ↓ 39 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Rifabutin AUC: ↑ 173 % Rifabutin C_{min} : ↑ 244 % (Vztaženo k rifabutinu 300 mg QD samotnému) Indinavir AUC: ↓ 32 % Indinavir C_{min} : ↓ 40 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Rifabutin AUC*: ↑ 54 % Rifabutin C_{min} *: ↑ 99 % (*Vztaženo k rifabutinu 300 mg QD samotnému. Nebyla získána žádná data porovnávající rifabutin 150 mg QD v kombinaci s indinavirem 800 mg TID s referenční dávkou 150 mg rifabutinu samotného)	Podávání snížené dávky rifabutinu a zvýšené dávky přípravku CRIXIVAN nebylo v klinických studiích ověřeno. Proto se souběžné podávání těchto přípravků nedoporučuje. Pokud je třeba zahájit léčbu rifabutinem, je třeba zvolit alternativní léčbu infekce HIV.
Rifampicin 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 92 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Tento účinek je navozen indukci CYP3A4 způsobenou rifampicinem.	Používání rifampicinu s indinavirem je kontraindikováno.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
ANALGETIKA		
Methadon 20 až 60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ (Vztaženo k historickým kontrolním údajům o indinaviru 800 mg TID) Methadon AUC a C _{min} : ↔	Indinavir a methadon lze společně podávat bez úpravy dávky.
ANTIARYTMIKA		
Chinidin 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC and C _{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 400 mg SD) Očekávají se ↑ koncentrace chinidinu (inhibice CYP3A4 indinavirem)	U chinidinu, pokud se podává spolu s přípravkem CRIVAN, je na místě opatrnost a doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací. Používání kombinace indinavir/irinavir s chinidinem je kontraindikováno.
ANTIASTMATIKA		
Theofylin 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Theofylin AUC a C _{min} : ↔	Indinavir a theofylin lze společně podávat bez úpravy dávky.
ANTIKOAGULANCIA		
Warfarin	Nebylo studováno, kombinované podávání může vést ke zvýšeným hladinám warfarinu.	Může být potřebná úprava dávky warfarinu.
ANTIKNVULZIVA		
Karbamazepin, fenobarbital fenytoin	Indinavir inhibuje CYP3A4 a v důsledku toho se předpokládá, že zvýší plasmatické koncentrace těchto antikonvulziv. Současné podávání léčiv, která jsou induktory CYP3A4, jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin, může snížit plasmatické koncentrace indinaviru.	Pokud se tato léčiva podávají s indinavirem, doporučuje se pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
ANTIDEPRESIVA		
Venlafaxin 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir AUC: ↑ 28 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg SD samotnému) Venlafaxin a jeho aktivní metabolit O-desmethylvenlafaxin: ↔	Klinický význam těchto zjištění není znám.
ANTIPSYCHOTIKA		
Kvetiapin	Nebylo studováno. Vzhledem k inhibici CYP3A indinavirem se očekává zvýšení koncentrací kvetiapinu.	Současné podávání indinaviru a kvetiapinu může zvýšit plazmatické koncentrace kvetiapinu, které mohou vést k toxicitě spojené s kvetiapinem, včetně kómatu. Současné podávání kvetiapinu s indinavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
BLOKÁTORY VÁPŇÍKOVÉHO KANÁLU		
Dihydropyridin: např. felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ koncentrace dihydropyridinového blokátoru vápníkového kanálu Blokátory vápníkového kanálu jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, který je indinavirem inhibován.	Na místě je opatrnost, přičemž se doporučuje klinické monitorování pacientů.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
BYLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 54 % Indinavir C _{min} : ↓ 81 % (Vztaženo k indinaviru 800 mg TID samotnému) Snížení koncentrací indinaviru v důsledku indukce proteinů metabolizujících a/nebo transportujících léčivý přípravek třezalkou tečkovanou.	Podávání bylinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou spolu s přípravkem CRIXIVAN je kontraindikováno. Pokud pacient třezalku tečkovanou již užívá, vysaďte ji, zkontrolujte virové hladiny a, pokud je to možné, hladiny indinaviru. Hladiny indinaviru se mohou při vysazení třezalky tečkované zvýšit, přičemž může být nutné dávku přípravku CRIXIVAN upravit. Indukční účinky mohou přetrvávat až 2 týdny po vysazení léčby třezalkou tečkovanou.
ANTAGONISTÉ HISTAMINU H₂		
Cimetidin 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC a C _{min} : ↔ (Vztaženo k indinaviru 400 mg SD samotnému)	Indinavir a cimetidin lze společně podávat bez úpravy dávky.
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
Lovastatin, simvastatin	Indinavir inhibuje CYP3A4 a v důsledku toho se očekává, že výrazně zvýší plasmatické koncentrace těchto inhibitorů HMG-CoA reduktázy, které jsou na metabolismu prostřednictvím CYP3A4 silně závislé.	Kombinace je kontraindikována vzhledem ke zvýšenému riziku myopatie včetně rabdomyolýzy.
Rosuvastatin	Interakce nebyla studována. Studie interakce kombinace lopinavir/ritonavir + rosuvastatin: Rosuvastatin AUC ↑ 2,08násobek Rosuvastatin C _{max} ↑ 4,66násobek (Mechanismus není znám)	Kombinace se nedoporučuje.
Atorvastatin	↑ koncentrace atorvastatinu Atorvastatin je na metabolismu prostřednictvím CYP3A4 méně závislý než lovastatin nebo simvastatin	Používejte nejnižší možnou dávku atorvastatinu za pečlivého monitorování. Doporučuje se opatrnost.
Pravastatin, fluvastatin	Interakce nebyla studována Metabolizmus pravastatinu a fluvastatinu není na CYP3A4 závislý. Nelze vyloučit interakci prostřednictvím účinku na transport proteinů.	Interakce není známa. Jestliže není k dispozici alternativní léčba, je třeba užívat za pečlivého monitorování.
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin A	Hladiny cyklosporinu A (CsA) se u pacientů léčených inhibitory proteáz, včetně indinaviru, výrazně zvyšují.	Hladiny CsA vyžadují progresivní úpravu dávky za využití terapeutického monitorování léčivého přípravku.
PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA		
Norethindron/ethinylestradiol 1/35 1 mcg QD (Indinavir 800 mg TID)	Norethindron AUC: ↑ 26 % Norethindron C _{min} : ↑ 44 %	Indinavir a norethindron/ethinylestradiol 1/35 lze společně podávat bez úpravy dávky.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
INHIBITOR PDE5		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 11 % Sildenafil AUC ↑ 340 % Je pravděpodobné, že současné podávání přípravku CRIXIVAN se sildenafilem povede ke zvýšení hladiny sildenafilu kompetitivní inhibicí jeho metabolismu.	U pacientů současně léčených indinavirem nesmí dávka sildenafilu přesáhnout maximum 25 mg za 48 hodin.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Vardenafil AUC: ↑ 16násobek Je pravděpodobné, že současné podávání přípravku CRIXIVAN s vardenafilem povede ke zvýšení hladiny vardenafilu kompetitivní inhibicí jeho metabolismu.	U pacientů současně léčených indinavirem nesmí dávka vardenafilu přesáhnout maximum 2,5 mg za 24 hodin.
Tadalafil	Interakce nebyla studována. Je pravděpodobné, že současné podávání přípravku CRIXIVAN s tadalafillem povede ke zvýšení hladiny tadalafilu kompetitivní inhibicí jeho metabolismu.	U pacientů současně léčených indinavirem nesmí dávka tadalafilu přesáhnout maximum 10 mg za 72 hodin.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (parenterální)	Nebylo studováno, předpokládá se, že kombinované podání významně zvýší koncentrace midazolamu, zejména pokud se midazolam podává perorálně. Midazolam je rozsáhle metabolizován CYP3A4.	Přípravek CRIXIVAN a perorální midazolam se nesmí podávat společně (viz bod 4.3). Při současném podávání přípravku CRIXIVAN a parenterálního midazolamu je nutno postupovat opatrně. Pokud se přípravek CRIXIVAN podává spolu s parenterálním midazolamem, musí se to provádět na jednotce intenzivní péče pod přísným klinickým dohledem pro případ útlumu dechu a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zvláště pokud se podává více než jedna dávka midazolamu.
STEROIDY		
Dexamethason	Interakce nebyla studována Předpokládá se ↑ expozice dexamethasonu (inhibice CYP3A). Lze očekávat ↓ plasmatické koncentrace indinaviru (indukce CYP3A).	Při současném podávání dexamethasonu s indinavirem se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.

Tabulka 2. Interakce a dávkovací doporučení při podání s dalšími léčivy – INDINAVIR POTENCOVANÝ RITONAVIREM. S dávkou 400 mg indinaviru potencovanou 100 mg ritonaviru nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí.

Interakce mezi indinavirem/ritonavirem a jinými léčivy jsou uvedeny dále v tabulce (zvýšení je označeno jako “↑”, snížení jako “↓”, beze změny ($\leq \pm 20\%$) jako “↔”, jediná dávka jako “SD”, jednou denně jako “QD”, dvakrát denně jako “BID”, třikrát denně jako “TID” a čtyřikrát denně jako “QID”).

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
ANTIINFECTIVA		
Antiretrovirové látky		
Amprenavir	Amprenavir 1 200 mg BID AUC ↑ 90 % s 800 mg TID indinaviru samotného (viz tabulka 1). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64 % se 100 mg BID ritonavir u samotného (ve vztahu k amprenaviru 1 200 mg BID samotnému). Ritonavir zvyšuje sérové hladiny amprenaviru v důsledku inhibice CYP3A4. O současném podávání kombinace indinavir/ritonavir a amprenaviru nejsou k dispozici žádné údaje o interakcích.	Příslušné dávky této kombinace s ohledem na účinnost a bezpečnost nebyly stanoveny. Perorální roztok ritonaviru se nesmí podávat společně s perorálním roztokem amprenaviru dětem kvůli riziku toxicity pomocných látek obsažených v obou formulacích.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Indinavir AUC: ↓ 25 % Indinavir C_{min} ↓ 50 % (Vztaženo ke kombinaci indinavir/ritonavir 800/100 BID samotné) Ritonavir AUC ↓ 36 % Ritonavir C_{min} : ↓ 39 % Efavirenz AUC a C_{min} : ↔	Zvýšení dávky kombinace indinavir/ritonavir při jejím podávání v kombinaci s efavirenzem nebyly studovány.
Antimykobakteriální látky		
Rifabutin	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Předpokládá se snížení koncentrací indinaviru a zvýšení koncentrací rifabutinu.	Žádná dávkovací doporučení pro kombinaci indinavir/ritonavir s rifabutinem nelze předložit, proto se tato kombinace nedoporučuje. Pokud je léčba rifabutinem potřebná, je nutno k léčbě HIV infekce hledat alternativní látky.
Rifampicin	Rifampicin je silným induktorem CYP3A4, přičemž bylo prokázáno, že způsobuje 92% pokles AUC indinaviru, což může vést k virologickému selhání a vzniku rezistence. Při pokusech překonat pokles expozice zvyšováním dávky ostatních inhibitorů proteázy podávaných s ritonavirem byla pozorována vysoká četnost jaterních reakcí.	Kombinace rifampicinu s přípravkem CRIVAN podávaná současně s nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikována (viz bod 4.3).
Jiná antiinfektiva		
Atovaquon	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Ritonavir indukuje glukuronidaci, v důsledku toho se předpokládá, že snižuje plasmatické koncentrace atovaquonu.	Při současném podávání atovaquonu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
Erythromycin, itraconazol	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Indinavir a ritonavir inhibují CYP3A4 a v důsledku toho se předpokládá, že zvyšují plasmatické koncentrace erythromycinu a itraconazolu.	Při současném podávání erythromycinu nebo itraconazolu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
Ketokonazol	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Indinavir a ritonavir inhibují CYP3A4 a v důsledku toho se předpokládá, že zvyšují plasmatické koncentrace ketokonazolu. Současné podávání ritonaviru a ketokonazolu způsobovalo zvýšenou incidenci gastrointestinálních a jaterních nežádoucích účinků.	Při současném podávání ketokonazolu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků. Při současném podávání s kombinací indinavir/ritonavir je nutno zvážit snížení dávky ketokonazolu.
ANALGETIKA		
Fentanyl	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Indinavir a ritonavir inhibují CYP3A4 a v důsledku toho se očekává, že zvyšují plasmatické koncentrace fentanylu.	Při současném podávání fentanylu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
Methadon	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Nepotencovaný indinavir nemá na AUC methadonu žádný významný vliv (viz tabulka 1 uvedená výše). U jiných ritonavirem potencovaných inhibitorů proteázy byla pozorována snížení AUC methadonu. Ritonavir může indukovat glukuronidaci methadonu.	Při současném podávání s kombinací indinavir/ritonavir mohou být nezbytné zvýšené dávky methadonu. Úpravu dávky je nutno zvážit na základě klinické odpovědi pacienta na methadonovou léčbu.
Morfin	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována. Hladiny morfinu mohou být sníženy v důsledku indukce glukuronidace současně podávaným ritonavirem.	Při současném podávání morfinu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Digoxin AUC: ↑ 22 %	Ritonavir může zvyšovat hladiny digoxinu v důsledku modifikace P-glykoproteinem zprostředkovaného efluxu digoxinu. Při současném podávání digoxinu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování hladin digoxinu.
ANTIKOAGULANCIA		
Warfarin Ritonavir 400 mg BID	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Hladiny R-warfarinu mohou být v důsledku indukce CYP1A2 a CYP2C9 ritonavirem sníženy, což vede ke snížené antikoagulaci.	Při současném podávání warfarinu s kombinací indinavir/ritonavir je nutno monitorovat antikoagulační parametry.

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
ANTI-KONVULZIVA		
Karbamazepin	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Indinavir a ritonavir inhibují CYP3A4 a v důsledku toho se očekává, že plasmatické koncentrace karbamazepinu budou zvýšeny.	Při současném podávání karbamazepinu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
Divalproex, lamotrigin, fenytoin	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Ritonavir indukce oxidaci zprostředkovanou CYP2C9 a glukuronidaci a v důsledku toho se očekává, že snižuje plasmatické koncentrace antikoncepčních prostředků.	Při současném podávání těchto léčiv s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování sérových hladin nebo terapeutických účinků. Fenytoin může sérové hladiny ritonaviru snižovat.
ANTI-DEPRESIVA		
Trazodon 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Trazodon AUC: ↑ 2,4násobek Při současném podávání s ritonavirem bylo pozorováno zvýšení incidence nežádoucích příhod souvisejících s trazodonom.	Kombinaci trazodonu s kombinací indinavir/ritonavir je nutno používat opatrně, přičemž léčbu trazodonom je nutno zahajovat na nejnižší dávce a je nutno monitorovat klinickou odpověď a snášenlivost.
ANTI-HISTAMINIKA		
Fexofenadin	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Ritonavir může modifikovat P-glykoproteinem zprostředkovaný eflux fexofenadinu, pokud jsou podávány současně, což vede ke zvýšeným koncentracím fexofenadinu.	Při současném podávání fexofenadinu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
Loratidin	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Indinavir a ritonavir inhibují CYP3A4 a v důsledku toho se očekává, že plasmatické koncentrace loratadinu budou zvýšeny.	Při současném podávání loratadinu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
BLOKÁTORY VÁPŇÍKOVÉHO KANÁLU		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Diltiazem AUC _{0-24 hod} : ↑ 43 % Indinavir/ritonavir AUC: ↔	Při současném podávání s kombinací indinavir/ritonavir je nutná modifikace dávky blokátorů vápníkového kanálu, protože současné podávání těchto látek může vést k zesílené odpovědi.
Amlodipin 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Amlodipin AUC _{0-24 hod} : ↑ 80 % Indinavir/ritonavir AUC: ↔	
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		Stejná doporučení jako pro indinavir bez potenciace ritonavirem (viz tabulka 1).
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	V jedné studii bylo po zahájení léčby kombinací indinavir/ritonavir 800/100 BID nebo lopinavir/ritonavir 400/100 BID potřebné snížit dávku cyklosporinu A na 5 až 20 % předchozí dávky, aby se udržely hladiny cyklosporinu A v terapeutickém rozmezí.	Na základě naměřených minimálních hladin cyklosporinu A v krvi je nutno upravit dávku cyklosporinu A

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí	Interakce	Doporučení týkající se současného podání
Takrolimus	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Indinavir a ritonavir inhibují CYP3A4 a v důsledku toho se očekává, že plasmatické koncentrace takrolimu budou zvýšeny.	Při současném podávání takrolimu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
INHIBITOR PDE5		
Sildenafil, tadalafil	Interakce nebyly studovány.	Pro sildenafil a tadalafil platí stejná doporučení jako pro indinavir bez potenciace ritonavirem (viz tabulka 1).
Vardenafil	Interakce nebyly studovány.	Dávka vardenafilu nesmí překročit maximum 2,5 mg za 72 hodin, pokud se podává s potencovaným inhibítorem proteázy.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Bupiron	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Indinavir a ritonavir inhibují CYP3A4 a v důsledku toho se očekává, že plasmatické koncentrace bupironu budou zvýšeny.	Při současném podávání bupironu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.
Midazolam (parenterální)	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyly studovány, předpokládá se, že kombinované podání významně zvýší koncentrace midazolamu, zejména pokud se midazolam podává perorálně (inhibice CYP3A4).	Přípravek CRIXIVAN s ritonavirem a perorální midazolam se nesmí podávat společně (viz bod 4.3). Při současném podávání přípravku CRIXIVAN s ritonavirem a parenterálního midazolamu je nutno postupovat opatrně. Pokud se přípravek CRIXIVAN s ritonavirem podává spolu s parenterálním midazolamem, musí se to provádět na jednotce intenzivní péče pod přísným klinickým dohledem pro případ útlumu dechu a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zvláště pokud se podává více než jedna dávka midazolamu.
STEROIDY		
Dexamethason	Interakce s kombinací indinavir/ritonavir nebyla studována Očekává se ↑ expozice dexamethasonu (inhibice CYP3A). Lze očekávat ↓ plasmatických koncentrací indinaviru (indukce CYP3A).	Při současném podávání dexamethasonu s kombinací indinavir/ritonavir se doporučuje pečlivé monitorování terapeutických a nežádoucích účinků.

Informace o stravě nebo účinku potravy na absorpci indinaviru (viz bod 4.2 a 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U těhotných patientek nejsou dostupné adekvátní a dobře kontrolované studie. Indinavir lze používat během těhotenství pouze v případech, kdy případný terapeutický zisk ospravedlňuje možné riziko pro plod. Vzhledem k tomu, že v malé studii u těhotných patientek infikovaných HIV byly pozorovány

významně nižší předporodní expozice, a k tomu, že k dispozici jsou o této skupině pacientek jen omezená data, podávání indinaviru těhotným pacientkám infikovaným HIV se nedoporučuje (viz bod 5.2).

U 14 % pacientů se během léčby indinavirem vyskytla hyperbilirubinémie, uváděná převážně jako zvýšení hladiny nepřímého bilirubinu. Protože není známo, zda indinavir vede k exacerbaci fyziologické hyperbilirubinémie u novorozenců, je nutno pečlivě zvážit podávání indinaviru těhotným ženám v době porodu (viz bod 4.8).

U makaků rhesus vedlo podávání indinaviru novorozeným mláďatům k mírné exacerbaci přechodné fyziologické hyperbilirubinémie, pozorované u tohoto živočišného druhu po narození. Podávání indinaviru březím samicím makaků rhesus ve třetím trimestru podobnou exacerbaci nezpůsobovalo, docházelo však pouze k omezenému průniku indinaviru placentou.

Kojení

Doporučuje se, aby ženy infikované HIV za žádných okolností nekojily, aby nedošlo k přenosu HIV. Není známo, zda se indinavir vylučuje do mateřského mléka. Matky je nutno poučit, aby během léčby kojení přerušily.

Fertilita

O potenciálních účincích léčby přípravkem CRIXIVAN na mužskou a ženskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. K dispozici nejsou žádné údaje, které by naznačovaly, že indinavir ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je však nutno informovat o tom, že byly zaznamenány zprávy o závratích a rozostřeném vidění během léčby indinavirem.

4.8 Nežádoucí účinky

V souhrnné analýze kontrolovaných klinických hodnocení (viz také v tabulce dále a v bodě 4.4) se u přibližně 10 % pacientů léčených doporučenou (nepotencovanou) dávkou přípravku CRIXIVAN objevila nefrolitiáza.

V následujícím textu jsou uvedeny klinické nežádoucí účinky, uváděné zkoušejícími, které byly možná, pravděpodobně nebo zcela určitě v souvislosti s podáním přípravku u ≥ 5 % nemocných, léčených přípravkem CRIXIVAN samotným nebo v kombinaci s NRTI ($n = 309$) po dobu 24 týdnů. Mnohé z těchto nežádoucích účinků byly také zjišťovány jako běžné, již přítomné nebo často se vyskytující stavy v uvedené populaci. Mezi tyto nežádoucí účinky patřily: nevolnost (35,3 %), bolest hlavy (25,2 %), průjem (24,6 %), astenie/únava (24,3 %), vyrážky (19,1 %), poruchy chuťového vnímání (19,1 %), suchá kůže (16,2 %), bolest břicha (14,6 %), zvracení (11,0 %), závratě (10,7 %). S výjimkou suché kůže, vyrážek a poruch vnímání chuti byla incidence klinických nežádoucích účinků podobná nebo vyšší u pacientů, léčených kontrolními antiretrovirovými nukleosidovými analogy, než u pacientů léčených přípravkem CRIXIVAN samotným nebo v kombinaci s NRTI. U 107 nemocných, léčených přípravkem CRIXIVAN samotným nebo v kombinaci s NRTI až 48 týdnů, zůstal tento celkový profil bezpečnosti podobný. Nežádoucí účinky, včetně nefrolitiázy, mohou vést k přerušení léčby.

V kontrolovaných klinických studiích, které se prováděly po celém světě, byl indinavir podáván samotný nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky (zidovudinem, didanosinem, stavudinem a/nebo lamivudinem) celkem asi 2 000 nemocných, z nichž se ve většině jednalo o dospělé muže bílé pleti (15 % žen).

Indinavir neměnil typ, frekvenci ani závažnost známých hlavních nežádoucích účinků, vyskytujících se v souvislosti s podáváním zidovudinu, didanosinu nebo lamivudinu.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií u dospělých a/nebo během užívání přípravku CRIXIVAN po uvedení na trh, a to v monoterapii a/nebo s kombinovanou antiretrovirovou terapií (CART).

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).
Nežádoucí účinky byly taktéž hlášeny po uvedení přípravku na trh*; vzhledem k tomu, že byly hlášeny spontánně, nelze určit četnost výskytu.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky přípravku CRIXIVAN
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	zvýšení MCV, poklesy počtu neutrofilů
	Není známo*	zvýšení počtu spontánního krvácení u pacientů s hemofilií, anémie včetně akutní hemolytické anémie, trombocytopenie (viz bod 4.4).
Poruchy imunitního systému	Není známo*	anafylaktoidní reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo*	nově rozvinutý diabetes mellitus, hyperglykémie nebo exacerpace již přítomného diabetu, hypertriglyceridémie, hypercholesterolémie.
Poruchy nervového systému	Velmi časté	bolest hlavy, točení hlavy
	Časté	nespavost, hypoestézie, parestézie
	Není známo*	perorální parestézie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie
	Časté	flatulence, sucho v ústech, kyselá regurgitace
	Není známo*	hepatitida, včetně hlášení selhání jater, pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	izolovaná symptomatická hyperbilirubinémie, zvýšení ALT a AST
	Není známo*	abnormality jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	vyrážka, suchá kůže
	Časté	svědění
	Není známo*	vyrážka včetně erythema multiforme a Stevens-Johnsonova syndromu, hypersenzitivní vaskulitida, alopecie, hyperpigmentace, kopřivka, zarostlé nehty na nohou a/nebo zánět nehtového lůžka.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	myalgie
	Není známo*	myositida, rhabdomyolýza, zvýšení CPK, osteonekróza (viz bod 4.4), periartitida.

Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	haematurie, proteinurie, krystalurie
	Časté	nefrolithiáza, dysurie.
	Není známo*	nefrolithiáza, v některých případech s nedostatečností ledvin nebo akutním selháním ledvin; pyelonefritida, intersticiální nefritida, někdy spojená s usazeninami krystalů indinaviru. U některých pacientů se po vysazení léčby indinavirem intersticiální nefritida neupravila; nedostatečnost ledvin, selhání ledvin, leukocyturie (viz bod 4.4).
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	astenie/únava, změna vnímání chutí, bolest břicha

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nefrolithiáza

U přibližně 10 % (252/2 577) pacientů léčených v klinických studiích přípravkem CRIXIVAN v doporučených dávkách byla hlášena nefrolithiáza, včetně bolesti v boku s hematurií nebo bez ní (včetně mikroskopické hematurie), v porovnání s 2,2 % v kontrolních skupinách. Obecně platí, že tyto příhody nebyly spojeny s dysfunkcí ledvin a vymizely po hydrataci a dočasném přerušení léčby (např. na 1 až 3 dny).

Hyperbilirubinémie

Izolovaná asymptomatická hyperbilirubinémie (celkový bilirubin $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l), uváděná převážně jako zvýšené hodnoty nepřímého bilirubinu a výjimečně v souvislosti se zvýšením hladin ALT, AST nebo alkalické fosfatázy, se vyskytla přibližně u 14 % pacientů, léčených přípravkem CRIXIVAN samotným nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky. Většina nemocných v léčbě přípravkem CRIXIVAN pokračovala bez snížení dávky a hladiny bilirubinu se postupně snižovaly směrem k výchozím hodnotám. Hyperbilirubinémie se vyskytla častěji při dávkách překračujících hodnotu 2,4 g/den ve srovnání s dávkami do 2,4 g/den.

Pediatrická populace

V klinických studiích u pediatrických pacientů (≥ 3 roky) byl profil nežádoucích účinků podobný jako u dospělých pacientů s výjimkou vyšší četnosti nefrolithiázy u 29 % (20/70) pediatrických pacientů léčených přípravkem CRIXIVAN. U 10,9 % (6/55) pediatrických pacientů léčených přípravkem CRIXIVAN byla zaznamenána asymptomatická pyurie neznámé etiologie. Některé z těchto příhod byly spojeny s mírným zvýšením sérových hladin kreatininu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Byly zaznamenány zprávy o předávkování přípravkem CRIXIVAN u lidí. Nejčastěji uváděnými symptomy byly gastrointestinální příznaky (např. nevolnost, zvracení, průjem) a renální příznaky (např. nefrolitiáza, bolest v boku, hematurie).

Není známo, zda je indinavir dialyzovatelný peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika k systémovému podání, inhibitor proteázy, ATC kód: JO5AE02

Mechanismus účinku

Indinavir inhibuje rekombinantní proteázy HIV-1 a HIV-2 přibližně s desetinásobně vyšší selektivitou k proteáze HIV-1 než proteáze HIV-2. Indinavir se reverzibilně váže na aktivní místo proteázy, čímž enzym kompetitivně inhibuje a zabraňuje tak štěpení virových prekurzorových polypeptidů, k němuž dochází během zrání nově vznikající virové částice. Výsledné nezralé částice nejsou infekční a nedokáží zahajovat nové cykly infekce. Indinavir významně neinhiboval eukaryotní proteázy, lidský renin, lidský cathepsin D, lidskou elastázu a lidský faktor Xa.

Mikrobiologie

Při koncentracích 50-100 nM zprostředkoval indinavir 95% inhibici (IC_{95}) šíření virů (v poměru k neléčeným kontrolám infikovaným viry) v kulturách lidských T-lymfocytárních buněk a v primárních lidských monocitech/makrofázích, infikovaných HIV-1 varianty LAI, MN, RF a makrofágotropní variantou SF-162. V koncentracích 25-100 nM zprostředkoval indinavir 95% inhibici šíření virů v kulturách mitogeny aktivovaných lidských mononukleárních periferní krve, infikovaných různými, převážně klinickými izoláty HIV-1, včetně izolátů s rezistencí vůči zidovudině a nenukleosidovým inhibitorům reverzní transkriptázy (NNRTI). Synergická antiretrovirální aktivita byla pozorována v případech, kdy byly lidské T-lymfocytární buňky, infikované HIV-1 varianty LAI, inkubovány s indinavirem a buď zidovudinou, didanosinem nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy.

Rezistence vůči léčivému přípravku

U některých pacientů došlo ke ztrátě suprese hladin virové RNA; počty buněk CD4 však často zůstávaly na hodnotách vyšších než před zahájením léčby. Pokud došlo ke ztrátě suprese virové RNA, bylo možno pravidelně pozorovat náhradu cirkulujících vnímavých virů rezistentními variantami viru. Rezistence korelovala s hromaděním mutací v genomu viru, která vedla k expresi substitucí aminokyselin ve virové proteáze.

V souvislosti s rezistencí vůči indinaviru se uvádí minimálně 11 míst aminokyselin v proteáze: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 a L90. Podstata jejich příspěvků k rezistenci je však komplexní. Žádná z těchto substitucí nebyla ani nezbytná ani dostatečná ke vzniku rezistence.

Například žádná jediná substituce ani dvojice substitucí nedokázala zajistit měřitelnou ($\geq$ čtyřnásobnou) rezistenci vůči indinaviru, přičemž úroveň rezistence závisela na způsobu, jímž byly vícečetné substituce zkombinovány. Obecně však platí, že vyšší hladina rezistence byla výsledkem současné exprese většího počtu substitucí na jedenácti výše uvedených pozicích. Z pacientů, u nichž došlo během monoterapie indinavirem v dávce 800 mg každých 8 hodin k opětovnému zvýšení hladin virové RNA („rebound“) byly u většiny pacientů pozorovány substituce pouze na třech místech: V82 (na A nebo F), M46 (na I nebo L) a L10 (na I nebo R). Jiné substituce byly pozorovány méně často. Zdá se, že se pozorované substituce aminokyselin hromadí sekvenčním způsobem a bez pravidelného pořadí, snad v důsledku probíhající replikace viru.

Je třeba poznamenat, že snížení suprese hladin virové RNA bylo pozorováno častěji při zahájení terapie indinavirem v dávkách nižších, než je doporučená perorální dávka 2,4 g/den. **Proto je nutno terapii indinavirem zahajovat v doporučené dávce, aby se dosáhlo zvýšené suprese replikace viru a zabránilo se tak vzniku rezistentních virů.**

Současné podávání indinaviru a nukleosidových analogů (které dosud nebyly pacientovi podávány) může snížit riziko rozvoje rezistence vůči indinaviru i nukleosidovým analogům. V jedné srovnávací studii zajistila kombinovaná terapie nukleosidovými analogy (trojitá terapie se zidovudinem plus didanosinem) ochranu proti selekci virů s expresí minimálně jedné substituce aminokyselin, související s rezistencí vůči indinaviru (ze 13/24 na 2/20 ve 24. týdnu léčby) a vůči nukleosidovým analogům (z 10/16 na 0/20 ve 24. týdnu léčby).

Zkřížená rezistence

Izoláty od pacientů infikovaných HIV-1 se sníženou vnímavostí vůči indinaviru vykazovaly různé typy a stupně zkřížené rezistence vůči řadě různých inhibitorů HIV proteázy, včetně ritonaviru a sachinaviru. Úplná zkřížená rezistence byla zjištěna mezi indinavirem a ritonavirem; zkřížená rezistence vůči sachinaviru se však u jednotlivých izolátů lišila. Mnohé substituce aminokyselin proteáz, o nichž se uvádí, že souvisejí s rezistencí vůči ritonaviru a sachinaviru, znamenaly rezistenci i vůči indinaviru.

Farmakodynamické účinky

Dospělí

Zatím bylo prokázáno, že léčba indinavirem samotným nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami (např. nukleosidovými analogy) snižuje virovou zátěž a zvyšuje počty lymfocytů CD4 u pacientů s počty buněk CD4 pod 500 buněk/mm³.

V jedné publikované studii bylo 20 pacientů infikovaných HIV s nedetekovatelnou virovou náloží v plazmě (< 200 kopií/ml), kteří byli léčeni indinavirem 800 mg každých 8 hodin, převedeno v otevřeném, překříženém uspořádání na kombinaci indinavir/ritonavir 400/100 mg každých 12 hodin. 18 pacientů pokračovalo ve studii do konečného 48. týdne. Po 48. týdnech zůstala u všech pacientů virová nálož < 200 kopií/ml.

Jiná publikovaná studie hodnotila účinnost a bezpečnost kombinace indinavir/ritonavir 400/100 mg každých 12 hodin u 40 pacientů antiretrovirovými látkami dosud neléčených. 30 subjektů dokončilo 48 týdnů léčby. Ve 4. týdnu byla C_{min} indinaviru 500 ng/ml s významnou variabilitou (rozmezí 5 až 8 100 ng/ml). Na základě analýzy "intent to treat" mělo 65 % pacientů HIV RNA < 400 kopií/ml a 50 % mělo virovou nálož < 50 kopií/ml; podle analýzy "on-treatment" mělo 96 % pacientů HIV RNA < 400 kopií/ml a 74 % mělo virovou nálož < 50 kopií/ml.

Do třetí publikované studie bylo zařazeno osmdesát pacientů antiretrovirovými látkami dosud neléčených. V této otevřené nerandomizované studii s jednou skupinou byli pacienti léčeni stavudinem a lamivudinem plus kombinací indinavir/ritonavir 400/100 mg každých 12 hodin. Šedesát dva pacienti pokračovali ve studii do konečného 96. týdne. V analýzách podle léčebného záměru (intention to treat) a podle léčby byl v 96. týdnu podíl pacientů s RNA HIV < 50 kopií/ml 68,8 %, respektive 88,7 %.

Bylo zjištěno, že indinavir samotný nebo v kombinaci s nukleosidovými analogy (zidovudin/stavudin a lamivudin) zpomaluje ve srovnání s nukleosidovými analogy progresi klinického stavu a zajišťuje trvalý účinek na virovou zátěž a počty buněk CD4.

U pacientů již dříve léčených zidovudinem snížila kombinace indinavir, zidovudin a lamivudin – na rozdíl od lamivudinu přidaného k zidovudin – pravděpodobnost rozvoje onemocnění definujícího AIDS nebo smrti (AIDS defining illness or death, ADID) po 48 týdnech ze 13 % na 7 %. Podobně u nemocných, jimž dosud nebyly podávány antiretrovirové přípravky, snížil indinavir se zidovudinem a bez něj – ve srovnání se samotným zidovudinem – pravděpodobnost rozvoje ADID po 48 týdnech

z 15 % při samotném zidovudině na přibližně 6 % při indinaviru samotném nebo v kombinaci se zidovudinem.

Účinky na virovou zátěž byly pravidelně výraznější u pacientů, léčených indinavirem v kombinaci s nukleosidovými analogy, avšak procenta nemocných s virovou RNA v séru pod hranicí kvantifikace (500 kopií/ml) se mezi studiemi lišila, od 40 % až po více než 80 % po 24 týdnech. Toto procento zůstává při dlouhodobém sledování stabilní. Podobně jsou účinky na počty buněk CD4 výraznější u pacientů, léčených – na rozdíl od samotného indinaviru – kombinací indinaviru s nukleosidovými analogy. Ve studiích tento účinek i při dlouhodobém sledování přetrvává.

Pediatrická populace

Byly navrženy dvě klinické studie s 41 dětskými pacienty (4 až 15 let věku) s cílem stanovit bezpečnost, antiretrovirovou aktivitu a farmakokinetiku indinaviru v kombinaci se stavudinem a lamivudinem. V jedné studii po 24 týdnech dosahoval podíl pacientů s virovou RNA v plazmě pod hodnotou 400 kopií/ml 60 %; střední hodnota zvýšení počtu buněk CD4 činila 242 buněk/mm³ a střední hodnota procentuálního zvýšení počtu buněk CD4 byla 4,2 %. Po 60 týdnech podíl nemocných s virovou RNA v plazmě pod hodnotou 400 kopií/ml dosahoval 59 %. Ve druhé studii po 16 týdnech podíl pacientů s virovou RNA v plazmě pod hodnotou 400 kopií/ml činil 59 %; střední hodnota zvýšení počtu buněk CD4 dosáhla 73 buněk/mm³ a střední hodnota procentuálního zvýšení počtu buněk CD4 činila 1,2 %. Po 24 týdnech podíl pacientů s virovou RNA v plazmě pod hodnotou 400 kopií/ml dosáhl 60 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Indinavir podaný nalačno se rychle vstřebává, přičemž maximálních plazmatických hladin dosahuje za $0,8 \pm 0,3$ hodin (střední hodnota $\pm$ směrodatná odchylka). Vyšší než dávce úměrné zvýšení plazmatických hladin indinaviru bylo pozorováno v dávkovém rozmezí 200-800 mg. Při dávkách v rozmezí 800 mg až 1 000 mg je odchylka od úměrného vztahu k dávce méně výrazná. V důsledku krátkého poločasu $1,8 \pm 0,4$ hodin dochází po opakovaném podání dávky pouze k minimálnímu zvýšení plazmatických koncentrací. Biologická dostupnost indinaviru po jednorázové dávce 800 mg byla přibližně 65 % (90% interval spolehlivosti, 58-72 %).

Údaje ze studie v ustáleném stavu se zdravými dobrovolníky naznačují, že ve farmakokinetice indinaviru existuje diurnální proměnlivost. Při dávkovém režimu 800 mg každých 8 hodin byly naměřené maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) po ranní, odpolední a večerní dávce 15 550 nM, 8 720 nM a 8 880 nM. Korespondující plazmatické koncentrace 8 hodin po podání dávky byly 220 nM, 210 nM a 370 nM v uvedeném pořadí. Relevance těchto zjištění pro ritonavirem potencionovaný indinavir není známa. Při ustáleném stavu po dávkovém režimu 800 mg každých 8 hodin dosáhli HIV-séropozitivní dospělí pacienti v jedné studii geometrických středních hodnot: AUC_{0-8h} 27 813 nM*h (90% interval spolehlivosti = 22 185, 34 869), maximálních plazmatických koncentrací 11 144 nM (90% interval spolehlivosti = 9 192, 13 512) a plazmatických koncentrací 8 hodin po podání dávky 211 nM (90% interval spolehlivosti = 163, 274).

Vliv potravy

V ustáleném stavu po dávkovém režimu 800 mg indinaviru/100 mg ritonaviru každých 12 hodin spolu s nízkotučným jídlem dosáhli zdraví dobrovolníci následujících geometrických středních hodnot: AUC_{0-12h} 116 067 nM*h (90% interval spolehlivosti = 101 680, 132 490); maximální plazmatické koncentrace 19 001 nM (90% interval spolehlivosti = 17 538, 20 588) a plazmatické koncentrace 12 hod. po podání dávky 2 274 nM (90% interval spolehlivosti = 1 701, 3 042). Při použití uvedeného dávkovacího režimu spolu s tučným jídlem nebyly pozorovány žádné statisticky významné odlišnosti v expozici.

Režim potencionovaného indinaviru. O farmakokinetice indinaviru ve spojení s nízkou dávkou ritonaviru jsou k dispozici jen omezené údaje. Farmakokinetika indinaviru (400 mg) s ritonavirem (100 mg) podávanými dvakrát denně byla hodnocena ve dvou studiích. Farmakokinetická analýza v jedné studii byla provedena na 19 pacientech, s mediánem (rozmezím) AUC_{0-12} hod, C_{max} a C_{min} indinaviru

dosahujícími 25 421 nM*h (21 489–36 236 nM*h), 5 758 nM (5 056–6 742 nM), respektive 239 (169–421 nM). Farmakokinetické parametry ve druhé studii byly srovnatelné.

U dětských pacientů infikovaných HIV zajistilo podávání tvrdých tobolek s indinavirem v dávkovém režimu 500 mg/m² každých 8 hodin hodnoty AUC_{0-8h} ve výši 27 412 nM*h, maximální plazmatické koncentrace 12 182 nM a plazmatické koncentrace 8 hodin po podání dávky 122 nM. Hodnoty AUC a maximální plazmatické koncentrace byly obecně podobné hodnotám, pozorovaným u dospělých infikovaných HIV, kteří dostávali doporučenou dávku 800 mg každých 8 hodin; za povšimnutí stojí, že plazmatické koncentrace 8 hodin po podání dávky byly nižší.

Během těhotenství bylo prokázáno, že systémová expozice indinaviru se relevantně snížila (PACTG 358, přípravek CRIXIVAN 800 mg každých 8 hodin + zidovudin 200 mg každých 8 hodin a lamivudin 150 mg dvakrát denně). Střední hodnota plazmatické koncentrace indinaviru AUC_{0-8h} ve 30.-32. týdnu těhotenství (n = 11) byla 9 231 nM*hod, což je o 74 % (95% interval spolehlivosti: 50 %, 86 %) méně, než bylo pozorováno v 6. týdnu po porodu. Šest z těchto 11 (55 %) patientek mělo střední hodnoty plazmatických koncentrací indinaviru 8 hodin po dávce (C_{min}) pod prahem spolehlivé měřitelnosti. Farmakokinetika indinaviru u těchto 11 patientek 6 týdnů po porodu byla celkově podobná jako u netěhotných patientek v jiné studii (viz bod 4.6).

Podávání indinaviru s vysokokalorickým jídlem, s vysokým obsahem tuků a bílkovin, vedlo k omezení a snížení absorpce; hodnota AUC klesla přibližně o 80 % a C_{max} o 86 %. Podávání s lehkými jídly (např. suché toasty s marmeládou nebo konzervovaným ovocem, jablečným džusem a kávou s odstředěným mlékem nebo mlékem bez tuku a cukrem nebo s kukuřičnými lupínky s odstředěným mlékem nebo mlékem bez tuku s cukrem) vedlo k plazmatickým koncentracím, srovnatelnými s odpovídajícími hodnotami ve stavu na lačno.

Farmakokinetika indinaviru, užitého ve formě siranu indinaviru (z otevřených tvrdých tobolek), přimíchaného do jablečného džusu, byla celkově srovnatelná s farmakokinetikou indinaviru, užitého ve formě tvrdých tobolek ve stavu nalačno. U dětských pacientů infikovaných HIV farmakokinetické parametry indinaviru v jablečném džusu byly: AUC_{0-8h} 26 980 nM*h; maximální plazmatická koncentrace 13 711 nM a plazmatické koncentrace 8 hodin po podání dávky 146 nM.

Distribuce

Indinavir se nevázal ve vysoké míře na proteiny v lidské plazmě (39 % nevázáno).

Nejsou k dispozici žádné údaje, týkající se průniku indinaviru do centrálního nervového systému u lidí.

Biotransformace

Bylo identifikováno sedm hlavních metabolitů a metabolické cesty byly popsány jako glukuronidace na úrovni dusíku pyridinu, pyridin-N-oxidace s 3'-hydroxylací na indanovém prstenci a bez ní, 3'-hydroxylace indanu, p-hydroxylace fenylnmetylové složky a N-depyridometylace s 3'-hydroxylací a bez ní. *In vitro* studie na lidských jaterních mikrosomech ukázaly, že CYP3A4 je jediným isoenzymem P450, který sehraává významnou úlohu v oxidativním metabolismu indinaviru. Analýza vzorků plazmy a moči jedinců, jimž byl podáván indinavir, ukázala, že metabolity indinaviru vykazují vůči proteinázám malou inhibiční aktivitu.

Vylučování

V dávkovém rozmezí 200 až 1 000 mg, podávaném dobrovolníkům i pacientům infikovaným HIV, bylo zjištěno mírně vyšší než dávce úměrné zvýšení vylučování indinaviru v moči. Renální clearance (116 ml/min) indinaviru nezávisí na koncentraci v celém rozsahu klinických dávek. Ledvinami se vylučuje méně než 20 % indinaviru. Střední hodnota množství vyloučeného léčivého přípravku v nezměněné formě moči po podání jedné dávky ve stavu nalačno činilo 10,4 % po dávce 700 mg a 12,0 % po dávce 1 000 mg. Indinavir se vylučoval rychle s poločasem 1,8 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Nezdá se, že by farmakokinetika indinaviru byla ovlivněna rasou.

Neexistují žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice indinaviru mezi HIV-séropozitivními ženami a HIV-séropozitivními muži.

Nemocní s mírnou nebo středně těžkou jaterní nedostatečností a s klinicky prokázanou cirhózou vykazovali snížený metabolismus indinaviru, což mělo za následek přibližně o 60 % vyšší průměrné hodnoty AUC po dávce 400 mg. Střední hodnota poločasů indinaviru se prodloužila přibližně na 2,8 hodiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V moči potkanů, jedné opice a jednoho psa byly pozorovány krystaly. Krystaly nebyly spojeny s renálním postižením indukovaným léčivým přípravkem. Zvýšení hmotnosti štítné žlázy a hyperplázie folikulárních buněk štítné žlázy jako důsledek zvýšení clearance tyroxinu bylo pozorováno u potkanů, jimž byl aplikován indinavir v dávkách ≥ 160 mg/kg/den. Ke zvýšení hmotnosti jater došlo u potkanů, jimž byl podáván indinavir v dávkách ≥ 40 mg/kg/den, tento jev byl při dávkách ≥ 320 mg/kg/den doprovázen hepatocelulární hypertrofií.

Maximální neletální perorální dávka indinaviru byla minimálně 5 000 mg/kg u potkanů a myši, což byla nejvyšší zkoušená dávka ve studiích akutní toxicity.

Studie u potkanů ukázaly, že vychytávání do mozkové tkáně je omezeno, distribuce do lymfatického systému a z něj probíhá rychle, a že dochází k výraznému vylučování do mléka kojících samic potkanů. Distribuce indinaviru přes placentální bariéru byla významná u potkanů, ale omezená u králíků.

Mutagenita

Ve studiích s metabolickou aktivací a bez ní nevykazoval indinavir žádnou mutagenní ani genotoxickou aktivitu.

Kancerogenita

Při maximální tolerované dávce, odpovídající systémové expozici přibližně 2 až 3násobně vyšší, než je klinická expozice, nebyla u myši zjištěna žádná kancerogenita. U potkanů byla při podobných hodnotách expozice pozorována zvýšená incidence adenomů štítné žlázy, snad v souvislosti se zvýšeným uvolňováním tyreotropního hormonu na podkladě zvýšení clearance tyroxinu. Význam těchto nálezů pro člověka je nejspíše omezený.

Vývojová toxicita

Studie vývojové toxicity byly provedeny u potkanů, králíků a u psů (v dávkách vyvolávajících systémovou expozici srovnatelnou s expozicí u člověka nebo mírně vyšší) a nepřinesly žádný důkaz teratogenity. U potkanů nebyly pozorovány žádné vnější změny ani změny na vnitřnostech, byla však zjištěna zvýšená incidence nadpočetných žebér a krčních žebér. U králíků a psů nebyly pozorovány žádné vnější změny ani změny na vnitřnostech a skeletu. U potkanů a u králíků nebyly pozorovány žádné účinky na přežívání embryí/plodů ani na hmotnost plodů. U psů bylo pozorováno mírné zvýšení resorpce; všechny plody zvířat, kterým byl lék aplikován, však byly životaschopné a incidence živých plodů u zvířat s aplikací léku byla srovnatelná s incidencí u kontrolních zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

laktóza

magnesium-stearát

Obal tobolek:

želatina

oxid titaničitý (E 171)

potiskový inkoust: oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132) a oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky pro lahvičky z HDPE obsahující 90 a 180 tvrdých tobolek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s polypropylenovým uzávěrem a krytem z ochranné fólie obsahující 90 nebo 180 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Vnitřní obaly obsahují balení vysoušedla (desikans), které musí zůstat v lahvičce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/024/004

EU/1/96/024/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. říjen 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 18. červenec 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU :

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem, Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

CRIXIVAN 200 mg – balení po 180, 270 a 360 tobolekách – text na krabičce

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CRIXIVAN 200 mg tvrdé toboleky
Indinavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá toboleka obsahuje indinaviri sulfas odpovídající indinavirum 200 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Laktóza. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

180 tvrdých tobolek
270 tvrdých tobolek
360 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tvrdé toboleky je nutno spolknout vcelku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nesmí být z lahvičky odstraněno.
Vysoušedlo se nesmí polykat.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/024/001 180 tvrdých tobolek
EU/1/96/024/002 270 tvrdých tobolek
EU/1/96/024/003 360 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CRIXIVAN 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

CRIXIVAN 200 mg – balení po 180, 270 a 360 tobolkách – štítek na lahvičce

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CRIXIVAN 200 mg tvrdé tobolky
Indinavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje indinaviri sulfas odpovídající indinavirum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Laktóza. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

180 tvrdých tobolek
270 tvrdých tobolek
360 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tvrdé tobolky je nutno spolknout vcelku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nesmí být z lahvičky odstraněno.
Vysoušedlo se nesmí polykat.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/024/001 180 tvrdých tobolek
EU/1/96/024/002 270 tvrdých tobolek
EU/1/96/024/003 360 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

CRIXIVAN 400 mg – balení po 90 a 180 tobolekách – vnější obal

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CRIXIVAN 400 mg tvrdé toboleky
Indinavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá toboleka obsahuje indinaviri sulfas odpovídající indinavirum 400 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Laktóza. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

90 tvrdých tobolek
180 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tvrdé toboleky je nutno spolknout vcelku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nesmí být z lahvičky odstraněno.
Vysoušedlo se nesmí polykat.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/024/004 90 tvrdých tobolek
EU/1/96/024/005 180 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PISMU

CRIXIVAN 400 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NLE

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

CRIXIVAN 400 mg – balení po 90 a 180 tobolekách – štítek na lahvičce

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CRIXIVAN 400 mg tvrdé toboleky
Indinavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá toboleka obsahuje indinaviri sulfas odpovídající indinavirum 400 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Laktóza. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

90 tvrdých tobolek
180 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Tvrdé toboleky je nutno spolknout vcelku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nesmí být z lahvičky odstraněno.
Vysoušedlo se nesmí polykat.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/024/004 90 tvrdých tobolek
EU/1/96/024/005 180 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PISMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

CRIXIVAN 200 mg tvrdé tobolky indinavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek CRIXIVAN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CRIXIVAN užívat
3. Jak se přípravek CRIXIVAN užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CRIXIVAN uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek CRIXIVAN a k čemu se používá

Co je přípravek CRIXIVAN

Přípravek CRIXIVAN obsahuje látku nazývanou indinavir. Ta patří do skupiny léků označovaných jako „inhibitory proteázy“.

K čemu se přípravek CRIXIVAN používá

Přípravek CRIXIVAN se používá k léčbě infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV) u dospělých. Přípravek CRIXIVAN se užívá současně s jinými léčivými přípravky určenými k léčbě infekce HIV (antiretrovirové léčivé přípravky). Tento způsob léčby se nazývá kombinovaná antiretrovirová léčba.

- Příkladem jiného léku, který Vám může být podáván současně s přípravkem CRIXIVAN, je ritonavir.

Jak přípravek CRIXIVAN funguje

Přípravek CRIXIVAN léčí infekci HIV a napomáhá snižovat počet částic HIV v krvi.

Přípravek CRIXIVAN napomáhá:

- snižovat riziko, že onemocníte chorobami souvisejícími s HIV
- snižovat množství HIV v těle („virovou zátěž“)
- zvyšovat počty buněk CD4 (T). Buňky CD4 jsou důležitou součástí Vašeho imunitního systému. Hlavní rolí imunitního systému je ochrana před infekcemi.

Přípravek CRIXIVAN nemusí mít tyto účinky u všech pacientů. Lékař bude sledovat, jak u Vás tento lék funguje.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CRIXIVAN užívat

Neužívejte přípravek CRIXIVAN:

- jestliže jste alergický(á) na indinavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte některý z následujících léků:
 - rifampicin - antibiotikum používané k léčbě infekcí
 - cisaprid - používaný na střevní problémy

- amiodaron - používaný na problémy se srdečním rytmem
- pimozid - používaný na některé duševní problémy
- lovastatin nebo simvastatin - používané na snížení cholesterolu
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) - bylinný lék používaný na deprese
- ergotaminiumtartrát (s kofeinem nebo bez kofeinu) - používaný na migrénu
- astemizol nebo terfenadin - antihistaminika používaná na sennou rýmu a jiné alergie
- kvetiapin – používaný k léčbě některých duševních onemocnění, jako je schizofrenie, bipolární porucha a velká depresivní porucha
- alprazolam, triazolam a midazolam (užívané ústy) - používané na zklidnění nebo na spaní.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, přípravek CRIXIVAN neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), před užitím přípravku CRIXIVAN se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Kromě toho, pokud se přípravek CRIXIVAN podává současně s léčivou látkou ritonavirem:

Neužívejte přípravek CRIXIVAN ani ritonavir:

- pokud máte problémy s játry
- pokud užíváte některý z následujících léků:
 - kyselina fusidová - antibiotikum používané k léčbě infekcí
 - piroxikam - používaný na artritidu
 - alfuzosin - používaný na problémy s prostatou
 - bepridil - používaný na bolest na hrudi (anginu pectoris)
 - klozapin - používaný na některé problémy s duševním zdravím
 - pethidin nebo propoxyfen - používané na bolest
 - estazolam nebo flurazepam - pomáhají usnout
 - klorazepát nebo diazepam - používané na zklidnění
 - enkainid, flekainid, propafenon nebo chinidin - používané na problémy s nepravidelným srdečním rytmem.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, přípravek CRIXIVAN ani ritonavir neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než začnete přípravek CRIXIVAN užívat, se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku CRIXIVAN se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud jste měl(a) nebo pokud se u Vás objevila kterákoli z následujících obtíží:

- **alergie**
- **problémy s ledvinami** (včetně zánětu ledvin, ledvinových kamenů nebo bolestí v zádech s krví v moči nebo bez krve v moči)
- **„hemofilie“** – přípravek CRIXIVAN může zvýšit pravděpodobnost krvácení. Pokud zaznamenáte krvácení nebo pokud se budete cítit slabý/á, ihned se obraťte na svého lékaře.
- **problémy s játry** – u lidí s „chronickou hepatitidou B nebo C“ nebo s „cirhózou“ léčených „antiretrovirovými“ léky je pravděpodobnější, že u nich tento lék vyvolá závažné a potenciálně smrtelné nežádoucí účinky postihující játra. Může být potřeba u Vás provádět krevní testy sledující funkci jater.
- **silná bolest, citlivost nebo slabost ve svalch** – k tomuto dojde s větší pravděpodobností, pokud užíváte léky snižující cholesterol nazývané „statiny“ (jako je simvastatin). Ve vzácných případech mohou být problémy se svaly závažné (rhabdomyolýza). Pokud se u Vás objeví silná bolest svalů nebo závažná svalová slabost, co nejdříve informujte svého lékaře.

- **známky infekce** – může jít o předchozí infekci, která se vrátila zpět brzy po zahájení léčby HIV. K tomu může dojít proto, že tělo je znovu schopno začít se infekcí bránit. K tomu dochází u některých lidí s pokročilou infekcí HIV (AIDS), kteří předtím měli infekce související s HIV. Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky infekce, informujte prosím ihned svého lékaře.
- **autoimunní onemocnění** (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně) se mohou též objevit poté, co začnete užívat léky k léčbě Vaší HIV infekce. Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem nahoru k trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou péči.
- **problémy s kostmi** – projevy zahrnují ztuhlé klouby, bolest a bolestivost zvláště v oblasti kyčlí a pohybové obtíže. Pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, poraďte se se svým lékařem. Tyto problémy mohou být způsobeny onemocněním kostí nazývaným „osteonekroza“ (ztráta krevního zásobení kostí způsobující odumření kosti), které se může objevit měsíce až roky po zahájení léčby HIV. Riziko, že budete mít problémy s kostmi je vyšší, pokud:
 - pijete alkohol
 - máte vysoký index tělesné hmotnosti
 - máte velmi slabý imunitní systém
 - jste užíval(a) kortikosteroidy současně s přípravkem CRIVIVAN
 - dlouhodobě užíváte kombinovanou antiretrovirovou léčbu

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si tím nejste jistý(á)), před užitím přípravku CRIVIVAN se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Děti a dospívající

Přípravek CRIVIVAN se u dětí mladších 18 let nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek CRIVIVAN

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Týká se to také léků dostupných bez lékařského předpisu, včetně bylinných přípravků.

Přípravek CRIVIVAN může ovlivnit fungování některých jiných léků. Stejně mohou některé jiné léky ovlivnit fungování přípravku CRIVIVAN.

Ritonavir

Ritonavir se používá ke zvyšování hladin přípravku CRIVIVAN v krvi nebo, méně často a ve vyšších dávkách, k léčbě infekce HIV. Informujte svého lékaře, pokud se chystáte užívat oba přípravky CRIVIVAN a ritonavir. Také si přečtěte Příbalovou informaci pro ritonavir.

Přečtěte si prosím části „**Neužívejte přípravek CRIVIVAN**“ a „**Neužívejte přípravek CRIVIVAN, ani ritonavir**“ uvedené výše v bodě 2, kde naleznete důležitý seznam léků, které s přípravkem CRIVIVAN nesmíte kombinovat. Pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) kterýkoli z těchto léků, přípravek CRIVIVAN neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), před užitím přípravku CRIVIVAN se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Dále se na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru předtím, než začnete přípravek CRIVIVAN užívat obraťte, pokud užíváte některý z následujících léků, protože lékař bude možná chtít upravit dávku léků:

- theofylin – používaný na astma
- warfarin – používaný k ředění krve
- morfin, fentanyl – používané proti bolesti
- buspiron – používaný na zklidnění
- flukonazol – používaný na plísňové infekce
- venlafaxin, trazodon – používané na depresi

- takrolimus, cyklosporin – používané zejména po transplantaci orgánu
- delavirdin, efavirenz, nevirapin – používané proti HIV
- amprenavir, sachinavir, atazanavir – používané proti HIV
- sildenafil, vardenafil, tadalafil – používané na impotenci
- dexamethason – používaný k zastavení otoku (zánětu)
- itraconazol, ketokonazol – používané k léčbě plísňových infekcí
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin – používané ke snížení cholesterolu
- fexofenadin, loratidin – antihistaminika používaná proti senné rýmě a jiným alergickým stavům
- perorální antikoncepce (pilulka) obsahující norethindron nebo ethinylestradiol
- fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, divalproex, lamotrigin – léky používané k léčbě záchvatů křečí (epilepsie)
- midazolam (injekční) – používaný na akutní záchvaty křečí a k uspání pacienta před některými lékařskými zákroky
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nikardipin, digoxin, diltiazem – používané na vysoký krevní tlak a některé problémy se srdcem
- kvetiapin – používaný k léčbě některých duševních onemocnění, jako je schizofrenie, bipolární porucha a velká depresivní porucha.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si tím nejste jistý(á)), před užitím přípravku CRIXIVAN se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek CRIXIVAN s jídlem a pitím

Ohledně užívání přípravku CRIXIVAN viz bod 3 uvedený níže. Nicméně je obzvláště důležité, abyste

- neužíval(a) přípravek CRIXIVAN s jídlem bohatým na kalorie, tuky a bílkoviny. To proto, že tyto potraviny brání tělu vstřebat dostatek přípravku CRIXIVAN, a ten nebude tak dobře účinkovat.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, užívejte přípravek CRIXIVAN pouze v případě, kdy lékař rozhodne, že užívání léku je jednoznačně nezbytné. Není známo, zda by mohl přípravek CRIXIVAN škodit nenarozenému dítěti, pokud by ho užívala těhotná žena.
- Ženám s HIV se nedoporučuje kojit. To proto, aby se zabránilo přenosu HIV na dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem CRIXIVAN byly popsány závratě a rozostřené vidění. Pokud k tomu dojde, nesmíte řídit vozidla ani obsluhovat stroje.

Co byste ještě měl(a) vědět

Přípravek CRIXIVAN infekci HIV nevyléčí. Stále můžete dostat infekce či jiné nemoci související s HIV. Proto musíte během užívání přípravku CRIXIVAN nadále navštěvovat svého lékaře.

HIV se přenáší krví nebo pohlavním stykem s osobou nakaženou HIV. I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

Přípravek CRIXIVAN obsahuje laktózu

Tento lék obsahuje laktózu (typ cukru). Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry nebo je nemůžete strávit, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek CRIXIVAN užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Kolik přípravku se užívá

Doporučená dávka přípravku CRIXIVAN je:

- čtyři 200mg tobolky (800 mg) – užívají se třikrát denně (každých 8 hodin).
To znamená, že celkem budete každý den užívat dvanáct 200mg tobolek (2 400 mg).

Pokud rovněž užíváte ritonavir, obvykle budete užívat nižší dávku přípravku CRIXIVAN. Doporučené dávky jsou:

- přípravek CRIXIVAN – dvě 200mg tobolky (400 mg) – užívají se dvakrát denně.
To znamená, že celkem budete každý den užívat čtyři 200mg tobolky (800 mg).
- Ritonavir – 100 mg – užívá se dvakrát denně.

Jak se tento lék užívá

- Tento lék užívejte ústy.
- Tobolky polykejte celé a zapíjejte je vodou, odstředěným nebo nízkotučným mlékem, džusem, čajem nebo kávou.
- Tobolky nedrťte ani nežvýkejte.
- U dospělých je během léčby přípravkem CRIXIVAN důležité každý den vypít alespoň 1,5 litru tekutin. To napomůže snížit nebezpečí tvorby ledvinových kamenů.
- Přípravek CRIXIVAN neužívejte s jídlem bohatým na kalorie, tuky a bílkoviny. To proto, že tyto potraviny brání tělu přijmout dostatek přípravku CRIXIVAN, a ten nebude tak dobře účinkovat.

Kdy se tento lék užívá

- Lék užívejte 1 hodinu před nebo 2 hodiny po jídle.
- Pokud lék nemůžete užívat bez jídla, pak přípravek CRIXIVAN užívejte s nízkotučným lehkým jídlem. Může to být suchý toast s džemem nebo kukuřičné lupinky s odstředěným mlékem nebo s nízkotučným mlékem a cukrem.
- Pokud rovněž užíváte ritonavir, pak můžete přípravek CRIXIVAN užívat kdykoli v průběhu dne s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku CRIXIVAN, než jste měl(a)

Pokud užijete více přípravku CRIXIVAN, než jste měl(a), poraďte se co nejdříve se svým lékařem. Mohou se objevit následující příznaky:

- pocit nevolnosti
- zvracení
- průjem
- bolest zad
- krev v moči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek CRIXIVAN

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud jste dávku vynechal(a), neberte si ji později v ten samý den. Stačí pokračovat v pravidelném užívání.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek CRIXIVAN

Vždy užívejte přípravek přesně podle pokynů svého lékaře – ten Vám sdělí, jak dlouho máte svůj lék užívat.

- Bez porady se svým lékařem nepřestávejte přípravek CRIXIVAN užívat.
- To proto, že snížení nebo vynechávání dávek zvýší pravděpodobnost, že se HIV stane vůči přípravku CRIXIVAN odolným.
- Pokud k tomu dojde, léčba přestane být účinná.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů užívajících přípravky CRIXIVAN:

Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, ihned navštivte svého lékaře – můžete potřebovat okamžité lékařské ošetření:

- alergické reakce – příznaky zahrnují svědění kůže, zarudnutí kůže, „pupínky“ nebo „kopřivku“, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla a potíže s dýcháním. Jak často k tomu může dojít není známo (z dostupných údajů to nelze určit), nicméně tato reakce může někdy být závažná a zahrnovat šok.

Rovněž existují další nežádoucí účinky, které Vás mohou postihnout během užívání tohoto léku, jako je zvýšené krvácení u hemofiliků, problémy se svaly, příznaky infekce a problémy s kostmi. Viz prosím „Upozornění a opatření“ v bodě 2 výše.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (postihují více než 1 z 10 lidí):

- bolest hlavy
- vyrážka nebo suchá kůže
- pocit nevolnosti
- zvracení
- změna vnímání chutí
- poruchy trávení nebo průjem
- bolest žaludku nebo otok
- pocit točení hlavy, slabosti nebo únavy

Časté (postihují méně než 1 z 10 lidí):

- plynatost
- svědění
- sucho v ústech
- návrat kyselého žaludečního obsahu do jícnu
- bolest svalů
- bolest při močení
- potíže s usínáním
- pocit necitlivosti nebo neobvyklé pocity na kůži

Od zahájení užívání léku po uvedení na trh byly rovněž hlášeny následující nežádoucí účinky.

Jak často se vyskytují není známo:

- ztráta vlasů
- zánět slinivky břišní
- těžké kožní reakce
- ztmavnutí kůže
- pocit necitlivosti v ústech

- snížení počtu červených krvinek
- zarostlé nehty na nohou s infekcí nebo bez ní
- problémy s játry, jako je zánět jater nebo selhání jater
- problémy s ledvinami, jako je infekce ledvin, zhoršení nebo ztráta funkce ledvin
- bolest a snížená pohyblivost ramene

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek CRIXIVAN uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce nebo na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek CRIXIVAN uchovávejte v původní lahvičce a tu uchovávejte dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Lahvička obsahuje balení vysoušedla (exsíkans), které musí zůstat v lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek CRIXIVAN obsahuje

- Léčivou látkou je indinavirum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje indinaviri sulfas odpovídající indinavirum 200 mg.
- Pomocnými látkami jsou laktóza, magnesium-stearát, želatina a oxid titaničitý (E 171).
- Tobolky jsou potišteny inkoustem obsahujícím indigokarmín (E 132).

Jak přípravek CRIXIVAN vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky přípravku CRIXIVAN 200 mg se dodávají v lahvičkách z vysokodenzního polyethylenu (HDPE) s uzávěrem z polypropylenu a krytem z ochranné folie o obsahu 180, 270 nebo 360 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Tobolky jsou poloprůhledné, bílé a označené modrým nápisem "CRIXIVAN™ 200 mg".

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko

Výrobce: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem, Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 324 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Příbalová informace: informace pro uživatele

CRIXIVAN 400 mg tvrdé tobolky indinavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek CRIXIVAN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CRIXIVAN užívat
3. Jak se přípravek CRIXIVAN užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CRIXIVAN uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek CRIXIVAN a k čemu se používá

Co je přípravek CRIXIVAN

Přípravek CRIXIVAN obsahuje látku nazývanou indinavir. Ta patří do skupiny léků označovaných jako „inhibitory proteázy“.

K čemu se přípravek CRIXIVAN používá

Přípravek CRIXIVAN se používá k léčbě infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV) u dospělých. Přípravek CRIXIVAN se užívá současně s jinými léčivými přípravky určenými k léčbě infekce HIV (antiretrovirové léčivé přípravky). Tento způsob léčby se nazývá kombinovaná antiretrovirová léčba.

- Příkladem jiného léku, který Vám může být podáván současně s přípravkem CRIXIVAN, je ritonavir.

Jak přípravek CRIXIVAN funguje

Přípravek CRIXIVAN léčí infekci HIV a napomáhá snižovat počet částic HIV v krvi.

Přípravek CRIXIVAN napomáhá:

- snižovat riziko, že onemocníte chorobami souvisejícími s HIV
- snižovat množství HIV v těle („virovou zátěž“)
- zvyšovat počty buněk CD4 (T). Buněk CD4 jsou důležitou součástí Vašeho imunitního systému. Hlavní rolí imunitního systému je ochrana před infekcemi.

Přípravek CRIXIVAN nemusí mít tyto účinky u všech pacientů. Lékař bude sledovat, jak u Vás tento lék funguje.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CRIXIVAN užívat

Neužívejte přípravek CRIXIVAN:

- jestliže jste alergický(á) na indinavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte některý z následujících léků:
 - rifampicin - antibiotikum používané k léčbě infekcí
 - cisaprid - používaný na střevní problémy

- amiodaron - používaný na problémy se srdečním rytmem
- pimozid - používaný na některé duševní problémy
- lovastatin nebo simvastatin - používané na snížení cholesterolu
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) - bylinný lék používaný na deprese
- ergotaminiumtartrát (s kofeinem nebo bez kofeinu) - používaný na migrénu
- astemizol nebo terfenadin - antihistaminika používaná na sennou rýmu a jiné alergie
- kvetiapin – používaný k léčbě některých duševních onemocnění, jako je schizofrenie, bipolární porucha a velká depresivní porucha
- alprazolam, triazolam a midazolam (užívané ústy) - používané na zklidnění nebo na spaní.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, přípravek CRIXIVAN neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), před užitím přípravku CRIXIVAN se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Kromě toho, pokud se přípravek CRIXIVAN podává současně s léčivou látkou ritonavirem:

Neužívejte přípravek CRIXIVAN ani ritonavir:

- pokud máte problémy s játry
- pokud užíváte některý z následujících léků:
 - kyselina fusidová - antibiotikum používané k léčbě infekcí
 - piroxikam - používaný na artritidu
 - alfuzosin - používaný na problémy s prostatou
 - bepridil - používaný na bolest na hrudi (anginu pectoris)
 - klozapin - používaný na některé problémy s duševním zdravím
 - pethidin nebo propoxyfen - používané na bolest
 - estazolam nebo flurazepam - pomáhají usnout
 - klorazepát nebo diazepam - používané na zklidnění
 - enkainid, flekainid, propafenon nebo chinidin - používané na problémy s nepravidelným srdečním rytmem.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, přípravek CRIXIVAN ani ritonavir neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), před užitím přípravku CRIXIVAN se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku CRIXIVAN se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud jste měl(a) nebo pokud se u Vás objevila kterákoli z následujících obtíží:

- **alergie**
- **problémy s ledvinami** (včetně zánětu ledvin, ledvinových kamenů nebo bolestí v zádech s krví v moči nebo bez krve v moči)
- **„hemofilie“** – přípravek CRIXIVAN může zvýšit pravděpodobnost krvácení. Pokud zaznamenáte krvácení nebo pokud se budete cítit slabý/á, ihned se obraťte na svého lékaře.
- **problémy s játry** – u lidí s „chronickou hepatitidou B nebo C“ nebo s „cirhózou“ léčených „antiretrovirovými“ léky je pravděpodobnější, že u nich tento lék vyvolá závažné a potenciálně smrtelné nežádoucí účinky postihující játra. Může být potřeba u Vás provádět krevní testy sledující funkci jater.
- **silná bolest, citlivost nebo slabost ve svalch** – k tomuto dojde s větší pravděpodobností, pokud užíváte léky snižující cholesterol nazývané „statiny“ (jako je simvastatin). Ve vzácných případech mohou být problémy se svaly závažné (rhabdomyolýza). Pokud se u Vás objeví silná bolest svalů nebo závažná svalová slabost, co nejdříve informujte svého lékaře.

- **známky infekce** – může jít o předchozí infekci, která se vrátila zpět brzy po zahájení léčby HIV. K tomu může dojít proto, že tělo je znovu schopno začít se infekci bránit. K tomu dochází u některých lidí s pokročilou infekcí HIV (AIDS), kteří předtím měli infekce související s HIV. Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky infekce, informujte prosím ihned svého lékaře.
- **autoimunní onemocnění** (stavy, které se vyskytují, když imunitní systém napadá zdravé tkáně) se mohou též objevit poté, co začnete užívat léky k léčbě Vaší HIV infekce. Autoimunitní onemocnění se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby. Pokud zaznamenáte jakékoli příznaky infekce nebo jiné příznaky, jako jsou svalová slabost, slabost začínající v rukách a chodidlech a postupující směrem k tělesnému trupu, bušení srdce, třes nebo hyperaktivita, prosím, informujte ihned svého lékaře a požádejte o nezbytnou péči.
- **problémy s kostmi** – projevy zahrnují ztuhlé klouby, bolest a bolestivost zvláště v oblasti kyčlí a pohybové obtíže. Pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, poraďte se se svým lékařem. Tyto problémy mohou být způsobeny onemocněním kostí nazývaným „osteonekroza“ (ztráta krevního zásobení kostí způsobující odumření kosti), které se může objevit měsíce až roky po zahájení léčby HIV. Riziko, že budete mít problémy s kostmi je vyšší, pokud:
 - pijete alkohol
 - máte vysoký index tělesné hmotnosti
 - máte velmi slabý imunitní systém
 - jste užíval(a) kortikosteroidy současně s přípravkem CRIVAN
 - dlouhodobě užíváte kombinovanou antiretrovirovou léčbu

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si tím nejste jistý(á)), před užitím přípravku CRIVAN se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Děti a dospívající

Přípravek CRIVAN se u dětí mladších 18 let nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek CRIVAN

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Týká se to také léků dostupných bez lékařského předpisu, včetně bylinných přípravků.

Přípravek CRIVAN může ovlivnit fungování některých jiných léků. Stejně mohou některé jiné léky ovlivnit fungování přípravku CRIVAN.

Ritonavir

Ritonavir se používá ke zvyšování hladin přípravku CRIVAN v krvi nebo, méně často a ve vyšších dávkách, k léčbě infekce HIV. Informujte svého lékaře, pokud se chystáte užívat oba přípravky CRIVAN a ritonavir. Také si přečtěte Příbalovou informaci pro ritonavir.

Přečtěte si prosím části „**Neužívejte přípravek CRIVAN**“ a „**Neužívejte přípravek CRIVAN, ani ritonavir**“ uvedené výše v bodě 2, kde naleznete důležitý seznam léků, které s přípravkem CRIVAN nesmíte kombinovat. Pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) kterýkoli z těchto léků, přípravek CRIVAN neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), před užitím přípravku CRIVAN se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Dále se na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru předtím, než začnete přípravek CRIVAN užívat obraťte, pokud užíváte některý z následujících léků, protože lékař bude možná chtít upravit dávku léků:

- theofylin – používaný na astma
- warfarin – používaný k ředění krve
- morfin, fentanyl – používané proti bolesti
- buspiron – používaný na zklidnění
- flukonazol – používaný na plísňové infekce
- venlafaxin, trazodon – používané na deprese

- takrolimus, cyklosporin – používané zejména po transplantaci orgánu
- delavirdin, efavirenz, nevirapin – používané proti HIV
- amprenavir, sachinavir, atazanavir – používané proti HIV
- sildenafil, vardenafil, tadalafil – používané na impotenci
- dexamethason – používaný k zastavení otoku (zánětu)
- itraconazol, ketokonazol – používané k léčbě plísňových infekcí
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin – používané ke snížení cholesterolu
- fexofenadin, loratidin – antihistaminika používaná proti senné rýmě a jiným alergickým stavům
- perorální antikoncepce (pilulka) obsahující norethindron nebo ethinylestradiol
- fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, divalproex, lamotrigin – léky používané k léčbě záchvatů křečí (epilepsie)
- midazolam (injekční) – používaný na akutní záchvaty křečí a k uspání pacienta před některými lékařskými zákroky
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nikardipin, digoxin, diltiazem – používané na vysoký krevní tlak a některé problémy se srdcem
- kvetiapin – používaný k léčbě některých duševních onemocnění, jako je schizofrenie, bipolární porucha a velká depresivní porucha

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si tím nejste jistý(á)), před užitím přípravku CRIXIVAN se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek CRIXIVAN s jídlem a pitím

Ohledně užívání přípravku CRIXIVAN viz bod 3 uvedený níže. Nicméně je obzvláště důležité, abyste:

- neužíval(a) přípravek CRIXIVAN s jídlem bohatým na kalorie, tuky a bílkoviny. To proto, že tyto potraviny brání tělu vstřebat dostatek přípravku CRIXIVAN, a ten nebude tak dobře účinkovat.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, užívejte přípravek CRIXIVAN pouze v případě, kdy lékař rozhodne, že užívání léku je jednoznačně nezbytné. Není známo, zda by mohl přípravek CRIXIVAN škodit nenarozenému dítěti, pokud by ho užívala těhotná žena.
- Ženám s HIV se nedoporučuje kojit. To proto, aby se zabránilo přenosu HIV na dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během léčby přípravkem CRIXIVAN byly popsány závratě a rozostřené vidění. Pokud k tomu dojde, nesmíte řídit vozidla ani obsluhovat stroje.

Co byste ještě měl(a) vědět

Přípravek CRIXIVAN infekci HIV nevyléčí. Stále můžete dostat infekce či jiné nemoci související s HIV. Proto musíte během užívání přípravku CRIXIVAN nadále navštěvovat svého lékaře.

HIV se přenáší krví nebo pohlavním stykem s osobou nakaženou HIV. I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

Přípravek CRIXIVAN obsahuje laktózu

Tento lék obsahuje laktózu (což je typ cukru). Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry nebo je nemůžete strávit, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek CRIXIVAN užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Kolik přípravku se užívá

Doporučená dávka přípravku CRIXIVAN je:

- dvě 400mg tobolky (800 mg) – užívají se třikrát denně (každých 8 hodin).
To znamená, že celkem budete každý den užívat šest 400mg tobolek (2 400 mg).

Pokud rovněž užíváte ritonavir, obvykle budete užívat nižší dávku přípravku CRIXIVAN. Doporučené dávky jsou:

- přípravek CRIXIVAN – jedna 400mg tobolka (400 mg) – užívají se dvakrát denně.
To znamená, že celkem budete každý den užívat dvě 400mg tobolky (800 mg).
- Ritonavir – 100 mg – užívá se dvakrát denně.

Jak se tento lék užívá

- Tento lék užívejte ústy.
- Tobolky polykejte celé a zapíjejte je vodou, odstředěným nebo nízkotučným mlékem, džusem, čajem nebo kávou.
- Tobolky nedrťte ani nežvýkejte.
- U dospělých je během léčby přípravkem CRIXIVAN důležité každý den vypít alespoň 1,5 litru tekutin. To napomůže snížit nebezpečí tvorby ledvinových kamenů.
- Přípravek CRIXIVAN neužívejte s jídlem bohatým na kalorie, tuky a bílkoviny. To proto, že tyto potraviny brání tělu přijmout dostatek přípravku CRIXIVAN, a ten nebude tak dobře účinkovat.

Kdy se tento lék užívá

- Lék užívejte 1 hodinu před nebo 2 hodiny po jídle.
- Pokud lék nemůžete užívat bez jídla, pak přípravek CRIXIVAN užívejte s nízkotučným lehkým jídlem. Může to být suchý toast s džemem nebo kukuřičné lupinky s odstředěným mlékem nebo s nízkotučným mlékem a cukrem.
- Pokud rovněž užíváte ritonavir, pak můžete přípravek CRIXIVAN užívat kdykoli v průběhu dne s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku CRIXIVAN, než jste měl(a)

Pokud užijete více přípravku CRIXIVAN, než jste měl(a), poraďte se co nejdříve se svým lékařem. Mohou se objevit následující příznaky:

- pocit nevolnosti
- zvracení
- průjem
- bolest zad
- krev v moči.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek CRIXIVAN

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud jste dávku vynechal(a), neberte si ji později v ten samý den. Stačí pokračovat v pravidelném užívání.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek CRIXIVAN

Vždy užívejte přípravek přesně podle pokynů svého lékaře – ten Vám sdělí, jak dlouho máte svůj lék užívat.

- Bez porady se svým lékařem nepřestávejte přípravek CRIXIVAN užívat.
- To proto, že snížení nebo vynechávání dávek zvýší pravděpodobnost, že se HIV stane vůči přípravku CRIXIVAN odolným.
- Pokud k tomu dojde, léčba přestane být účinná.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů užívajících přípravky CRIXIVAN:

Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, ihned navštivte svého lékaře – můžete potřebovat okamžité lékařské ošetření:

- alergické reakce – příznaky zahrnují svědění kůže, zarudnutí kůže, „pupínky“ nebo „kopřivku“, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla a potíže s dýcháním. Jak často k tomu může dojít není známo (z dostupných údajů to nelze určit), nicméně tato reakce může někdy být závažná a zahrnovat šok.

Rovněž existují další nežádoucí účinky, které Vás mohou postihnout během užívání tohoto léku, jako je zvýšené krvácení u hemofiliků, problémy se svaly, příznaky infekce a problémy s kostmi. Viz prosím „Upozornění a opatření“ v bodě 2 výše.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (postihují více než 1 z 10 lidí):

- bolest hlavy
- vyrážka nebo suchá kůže
- pocit nevolnosti
- zvracení
- změna vnímání chutí
- poruchy trávení nebo průjem
- bolest žaludku nebo otok
- pocit točení hlavy, slabosti nebo únavy

Časté (postihují méně než 1 z 10 lidí):

- plynatost
- svědění
- sucho v ústech
- návrat kyselého žaludečního obsahu do jícnu
- bolest svalů
- bolest při močení
- potíže s usínáním
- pocit necitlivosti nebo neobvyklé pocity na kůži

Od zahájení užívání léku po uvedení na trh byly rovněž hlášeny následující nežádoucí účinky.

Jak často se vyskytují není známo:

- ztráta vlasů
- zánět slinivky břišní
- těžké kožní reakce
- ztmavnutí kůže
- pocit necitlivosti v ústech

- snížení počtu červených krvinek
- zarostlé nehty na nohou s infekcí nebo bez ní
- problémy s játry, jako je zánět jater nebo selhání jater
- problémy s ledvinami, jako je infekce ledvin, zhoršení nebo ztráta funkce ledvin
- bolest a snížená pohyblivost ramene

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek CRIXIVAN uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce nebo na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek CRIXIVAN uchovávejte v původní lahvičce a tu uchovávejte dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Lahvička obsahuje balení vysoušedla (exsíkans), které musí zůstat v lahvičce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek CRIXIVAN obsahuje

- Léčivou látkou je indinavirum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje indinaviri sulfas odpovídající indinavirum 400 mg.
- Pomocnými látkami jsou laktóza, magnesium-stearát, želatina a oxid titaničitý (E 171).
- Tobolky jsou potisknuty inkoustem obsahujícím oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132) a oxid železitý (E 172).

Jak přípravek CRIXIVAN vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky přípravku CRIXIVAN 400 mg se dodávají v lahvičkách z vysokodenzního polyethylenu (HDPE) s uzávěrem z polypropylenu a krytem z ochranné folie o obsahu 90 nebo 180 tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Tobolky jsou poloprůhledné, bílé a označené zeleným nápisem "CRIXIVAN™ 400 mg".

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko

Výrobce: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem, Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 324 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.