

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CRIXIVAN 200 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа индинавиров сулфат, съответстващ на 200 mg индинавир (indinavir).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула от 200 mg съдържа 74,8 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула.

Капсулите са полупрозрачни бели с надпис „CRIXIVAN 200 mg“ в синьо.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

CRIXIVAN е показан в комбинация с антиретровирусни нуклеозидни аналози за лечение на инфектирани с HIV-1 възрастни.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

CRIXIVAN трябва да се предписва от лекари, които имат опит в лечението на HIV инфекцията. Въз основа на настоящите фармакодинамични данни, индинавир трябва да бъде използван в комбинация с други антиретровирусни средства. Когато индинавир се прилага като монотерапия, бързо се развиват резистентни вируси (вж. точка 5.1).

#### Дозировка

Препоръчаната доза индинавир е 800 mg перорално на всеки 8 часа.

Данни от публикувани изпитвания предполагат, че CRIXIVAN 400 mg в комбинация с ритонавир 100 mg и двата приемани перорално два пъти дневно може да бъде алтернативна схема на прилагане. Предложението е на основата на ограничена по обем публикувана информация.(вж. точка 5.2).

Трябва да се обмисли намаление на дозата на индинавир на 600 mg на всеки 8 часа, когато се прилага едновременно с итраконазол или кетоконазол (вж. точка 4.5).

#### Специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане в резултат на цироза, дозата на индинавир трябва да се намали на 600 mg на всеки 8 часа. Препоръката е въз основа на ограничени фармакокинетични данни (вж. точка 5.2). Пациенти с тежко чернодробно увреждане не са проучвани; поради това не може да се дадат препоръки за дозировката (вж. точка 4.4).

### *Бъбречно увреждане*

Не е изследвана безопасността при пациенти с увредена бъбречна функция: в урината обаче се екскретира по-малко от 20 % от приетия индинавир като непроменен лекарствен продукт или метаболити (вж. точка 4.4).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на CRIXIVAN при деца на възраст под 4 години не са установени (вж. точки 5.1 и 5.2). Наличните понастоящем данни за деца на възраст над 4 години са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

### Начин на приложение

Твърдите капсули трябва да се поглъщат цели.

Тъй като CRIXIVAN трябва да се приема през интервали от 8 часа, следва да се разработи схема, удобна за пациента. За оптимална абсорбция, CRIXIVAN трябва да се прилага без храна, но с вода 1 час преди или 2 часа след хранене. CRIXIVAN може да се прилага алтернативно с лека храна с ниско съдържание на мазнини.

Ако се прилага едновременно с ритонавир, CRIXIVAN може да бъде приеман със или без храна.

За да се осигури адекватна хидратация, е препоръчително по време на курса на лечение пациентът да изпива най-малко 1,5 литра течности за 24 часа.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Индинавир, със или без ритонавир, не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са и субстрати на CYP3A4. Инхибирането на CYP3A4, както от CRIXIVAN, така и от ритонавир може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарства, което е възможно да причини сериозни или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).

CRIXIVAN, със или без ритонавир, не трябва да се прилага едновременно с амиодарон, терфенадин, цизаприд, астемизол, кветиапин, алпразолам, триазолам, мидазолам прилаган орално (за необходимостта от повишено внимание при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5), пимозид, ерготаминови производни, симвастатин или ловастатин (вж. точка 4.4).

Комбинирането на рифампицин с CRIXIVAN, който се прилага едновременно с или без ниска доза ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на индинавир и растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) е противопоказана (вж. точка 4.5).

В допълнение, индинавир с ритонавир не трябва да се прилагат заедно с алфузозин, меперидин, пироксикам, пропоксифен, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон, хинидин, фузидова киселина, клозапин, клоразепат, диазепам, естразолам и флуразепам.

Индинавир не трябва да се дава с ритонавир на пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, тъй като ритонавир основно се метаболизира и елиминира от черния дроб (вж. точка 4.4).

Когато CRIXIVAN се използва с ритонавир, прочетете Кратката характеристика на продукта за ритонавир, за да видите кои са допълнителните противопоказания.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Нефролитиаза и тубулоинтерстициален нефрит

Нефролитиаза е настъпвала по време на лечение с индинавир при възрастни с кумулативна честота 12,4 % (диапазон в отделните изпитвания: 4,7 % до 34,4 %). Кумулативната честота на нефролитиазните събития се повишава с увеличаване експозицията на CRIXIVAN, обаче, рискът с течение на времето остава относително постоянен. В някои случаи, нефролитиазата е била свързана с бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност; при повечето от тези случаи бъбречната недостатъчност и острата бъбречна недостатъчност са били обратими. Ако се появят признаци и симптоми на нефролитиаза, включващи болка в слабините, със или без хематурия (вкл. микроскопска хематурия), може да бъде обсъдено временно прекратяване на терапията (напр. 1-3 дни) по време на острия епизод на нефролитиаза или спиране на лечението. Изследването може да включва анализ на урината, серумната урея и креатинина, и ултразвуково изследване на пикочния мехур и бъбреците. Адекватна хидратация се препоръчва при всички пациенти на индинавир (вж. точки 4.2 и 4.8).

Медикаментозното лечение на пациенти с един или повече епизоди на нефролитиаза трябва да включва адекватна хидратация и може да включва временно прекъсване на терапията (напр. от 1 до 3 дни) по време на острия епизод на нефролитиаза или спиране на лечението.

Наблюдавани са случаи на интерстициален нефрит с медуларна калцификация и кортикална атрофия при пациенти с безсимптомна тежка левкоцитурия (> 100 клетки на поле). При пациенти с повишен риск следва да се има предвид скрининг на урината. Ако е налице персистираща левкоцитурия, може да са наложат допълнителни изследвания.

##### Взаимодействия с лекарствени продукти

Индинавир трябва да се използва предпазливо с други лекарствени продукти, които са мощни индуктори на CYP3A4. Едновременното приемане може да доведе до намаляване на плазмената концентрация на индинавир и като следствие, увеличаване риска от субоптимално лечение и улесняване развитието на резистентност (вж. точка 4.5).

Ако индинавир се дава заедно с ритонавир, може да се увеличи вероятността от взаимодействия. Относно потенциалните взаимодействия също така трябва да се направи справка с раздела за взаимодействия от кратката характеристика на ритонавир.

Атазанавир, както и индинавир, се свързват с индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия поради инхибиране на UDP-глюкуронил трансферазата (UGT). Комбинации на атазанавир, със или без ритонавир и Crivivan не са проучвани и едновременното прилагане на тези лекарствени продукти не се препоръчва поради риск от влошаване на техните нежелани лекарствени реакции.

Едновременният прием на индинавир с ловастатин или симвастатин не се препоръчва поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Въз основа на проучване за взаимодействията с лопинавир/ритонавир, комбинацията розувастатин и протеазни инхибитори не се препоръчва. Индинавир трябва да се прилага с голямо внимание, ако се използва в комбинация с аторвастатин или розувастатин. Взаимодействие на индинавир или индинавир/ритонавир с правастатин или флувастатин не е известно (вж. точка 4.5).

Едновременният прием на CRIXIVAN със силденафил, тадалафил и варденафил (PDE5 инхибитори) се очаква съществено да увеличи плазмените концентрации на тези съединения и може да доведе до увеличаване на свързаните със PDE5 инхибитори нежелани лекарствени реакции, включващи хипотония, промени в зрението, и приапизъм (вж. точка 4.5)

##### Предаване на HIV

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи.

Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

#### Остра хемолитична анемия

Съобщава се за остра хемолитична анемия, която в някои случаи е била тежка и бързо прогресираща. В случай, че диагнозата е несъмнена, трябва да се предприемат адекватни мерки за лечение на хемолитичната анемия, които могат да включат спиране на индинавир.

#### Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

#### Чернодробно заболяване

Ефикасността и безопасността на индинавир не са установени при пациенти със значителни подлежащи чернодробни нарушения. При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани лекарствени реакции. В случаи на едновременна противовирусна терапия за хепатит В или С, моля също вижте съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

Пациенти с предшестващи нарушения на чернодробната функция, като такива с хроничен активен хепатит, имат по-висока честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. При данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъди временно прекъсване или спиране на терапията.

По-висока честота на нефролитиоза е наблюдавана при пациенти с подлежащи чернодробни нарушения, лекувани с индинавир.

#### Синдром на имунно реактивиране

При HIV инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено, подобни реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започване на CART. Примери за такива реакции са възпаление на ретината предизвикано от цитомегаловирус, генерализирани и/или локализиращи микобактериални инфекции и пневмония предизвикана от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценени и когато е необходимо да се назначи лечение.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

#### Пациенти с придружаващи патологични състояния

Има съобщения за повишена склонност към кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при хемофилии тип А и Б, лекувани с PI. При някои пациенти е даван допълнително фактор VIII. При повече от половината от съобщените случаи, лечението с PI е било продължено или започнато наново след спирането. Установена е причинно-следствена връзка, въпреки че механизмите на действие не са били изяснени. Следователно, пациентите с хемофилия, трябва да бъдат информирани относно възможността от повишено кървене.

При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, дължаща се на цироза, ще се наложи намаляване дозата на индинавир, поради понижен метаболизъм на индинавир (вж. точка 4.2). Пациенти с тежко чернодробно увреждане не са изследвани. Поради липсата на такива изследвания, трябва да се подхожда внимателно, тъй като могат да се появят повишени нива на индинавир.

Не е изследвана безопасността при пациенти с увредена бъбречна функция; обаче в урината се екскретира по-малко от 20 % индинавир като непроменен лекарствен продукт или метаболити (вж. точка 4.2).

#### Остеонекроза:

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

#### Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа 299,2 mg лактоза във всяка доза от 800 mg (максимална еднократна доза).

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Метаболизмът на индинавир се медира от цитохром P450 ензим CYP3A4. Поради това, лекарства, които или използват този метаболитен път, или променят активността на CYP3A4, могат да повлияят фармакокинетиката на индинавир. По същия начин, индинавир може да повлияе фармакокинетиката на други лекарства, които преминават през този метаболитен път. Подсиленият индинавир (индинавир с ритонавир) може да има допълнителни фармакокинетични ефекти върху вещества, които преминават през CYP3A4 метаболитен път, тъй като и ритонавир и индинавир инхибират цитохром P450 ензим CYP3A4.

Индинавир със или без ритонавир, не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец и със субстрати на CYP3A4. Инхибирането на CYP3A4, както от CRIVAN, така и от ритонавир може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарства, което е възможно да причини сериозни или живота-застрашаващи реакции. CRIVAN със или без ритонавир не трябва да се прилага едновременно с амиодарон, терфенадин, цизаприд, астемизол, кветиапин, алпразолам, триазолам, мидазолам прилаган перорално (за необходимостта от повишено внимание при парентерално приложение на мидазолам вж. таблица 1 и 2 по-долу), пимозид, ерготаминови производни, симвастатин или ловастатин. Като допълнение, индинавир с ритонавир не трябва да се прилагат заедно с алфузозин, меперидин, пироксикам, пропоксифен, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон, хинидин, фузидова киселина, клозапин, клоразепат, диазепам, естазолам и флуразепам.

Едновременната употреба на индинавир и рифампицин или растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) е противопоказана.

Лекарствените продукти изброени по-горе не се повтарят в таблица 1 и 2 освен ако има специфични данни за взаимодействие.

Вижте също точки 4.2 и 4.3

**Таблица 1. Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране - НЕПОДСИЛЕН ИНДИНАВИР**

Взаимодействията между индинавир и други лекарствени продукти са изброени в таблиците по-долу (повишаването се означава със знак “↑”, понижаването със знак “↓”, без промяна ( $\leq \pm 20\%$ ) със знак “↔”, еднократна доза с "SD", един път дневно с “QD”, два пъти дневно с “BID”, три пъти дневно с “TID”, и четири пъти дневно с "QID").

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ</b>		
<b>Антиретровирусни</b>		
<b>NRTIs (нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза)</b>		
Диданозин Лекарствена форма с буфер	Не е провеждано официално проучване за взаимодействията. Може да е необходимо нормално (кисело) рН на стомаха за оптималната абсорбция на индинавир, докато киселината бързо разгражда диданозин, в чийто състав се съдържат с буферизиращи средства за повишаване на рН. Антиретровирусната активност остава непроменена, когато диданозин се прилага 3 часа след лечение с индинавир.	Индинавир и лекарствени форми на диданозин, съдържащи буфер, трябва да се прилагат през не по-малко от един час на гладно.
Диданозин интерсолвентни лекарствени форми 400 mg SD (Индинавир 800 mg SD)	Индинавир: ↔ (Отнесено към индинавир 800 mg SD самостоятелно) Диданозин: ↔	Може да се прилага без ограничения по отношение на времето на прилагане или храна.
Ставудин 40 mg BID (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↔ Индинавир C <sub>min</sub> : ↔ (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)  Ставудин AUC: ↑ 21 % Ставудин C <sub>min</sub> : не е оценявана	Индинавир и NRTI могат да бъдат прилагани едновременно без корекция на дозата.
Зидовудин 200 mg TID (Индинавир 1 000 mg TID)	Индинавир AUC: ↔ Индинавир C <sub>min</sub> : ↔ (Отнесено към индинавир 1 000 mg TID самостоятелно)  Зидовудин AUC: ↔ Зидовудин C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	
Зидовудин/Ламивудин 200/150 mg TID (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↔ Индинавир C <sub>min</sub> : ↔ (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)  Зидовудин AUC: ↑ 39 % Зидовудин C <sub>min</sub> : ↔  Ламивудин AUC: ↔ Ламивудин C <sub>min</sub> : ↔	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b><i>NNRTIs (ненуклеозидни инхибитори на обратна транскриптаза)</i></b>		
Делавирдин 400 mg TID (Индинавир 600 mg TID)	Индинавир AUC: ↑ 53 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 298 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)	Трябва да се обмисли понижаване на дозата CRIVAN до 400-600 mg през 8 часа.
Делавирдин 400 mg TID Индинавир 400 mg TID	Индинавир AUC: ↔ Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 118 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)  Делавирдин: ↔	
Ефавиренц 600 mg QD (Индинавир 1 000 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 46 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↓ 57 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно) Повишена доза (1 000 mg TID) индинавир не компенсира индуцирания ефект на ефавиренц.	Не могат да бъдат дадени специфични препоръки за дозиране.
Ефавиренц 200 mg QD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 31 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↓ 40 %  Ефавиренц AUC: ↔	
Невирапин 200 mg BID (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 28 % Невирапин: ↔ (CYP3A индукция)	Трябва да се обмисли повишаване на дозата индинавир до 1 000 mg през 8 часа, ако се прилага с невирапин.
<b><i>PI (протеазни инхибитори)</i></b>		
Ампренавир 1 200 mg BID (Индинавир 1 200 mg BID)	Ампренавир AUC: ↑ 90 % Индинавир: ↔	Подходящите дози за тази комбинация, по отношение на ефикасност и безопасност, не са били определени.
Атазанавир	Взаимодействието не е проучено	Комбинация на азатанавир със или без ритонавир и Crivivan не се препоръчва, поради повишен риск от хипербилирубинемия (вж. точка 4.4).



Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
Ритонавир 100 mg BID (Индинавир 800 mg BID)	Индинавир AUC <sub>24hr</sub> : ↑ 178 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 11-кратно; (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно*) Ритонавир AUC: ↑ 72 % Ритонавир C <sub>min</sub> : ↑ 62 %	Подходящите дози за тази комбинация, по отношение на ефикасност и безопасност, не са били определени. Предварителните клинични данни предполагат, че CRXIVAN 400 mg в комбинация с ритонавир 100 mg, и двата прилагани перорално два пъти дневно, може да бъде алтернативна схема на дозиране (вж. точка 5.2). Усилена доза от 800 mg индинавир/100 mg ритонавир два пъти дневно води до с повишен риск от нежелани събития.
Ритонавир 200 mg BID (Индинавир 800 mg BID)	Индинавир AUC <sub>24hr</sub> : ↑ 266 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 24-кратно; (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно*) Ритонавир AUC: ↑ 96 % Ритонавир C <sub>min</sub> : ↑ 371 %	
Ритонавир 400 mg BID (Индинавир 800 mg BID)	Индинавир AUC <sub>24hr</sub> : ↑ 220 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 24-кратно (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно*) Ритонавир AUC <sub>24hr</sub> : ↔	
Ритонавир 400 mg BID (Индинавир 400 mg BID)	Индинавир AUC <sub>24hr</sub> : ↑ 68 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 10-кратно (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно*) Ритонавир AUC <sub>24hr</sub> : ↔	
Ритонавир 100 mg BID (Индинавир 400 mg BID)	Индинавир AUC и C <sub>min</sub> : ↔ (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно*)  (* исторически контроли	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
Саквинавир 600 mg SD (лекарствена форма-твърда желатинова капсула) (Индинавир 800 mg TID)	Саквинавир AUC: ↑ 500 % Саквинавир C <sub>min</sub> : ↑ 190 % (Отнесено към саквинавир 600 mg SD (лекарствена форма-твърда желатинова капсула) самостоятелно)	Подходящите дози за тази комбинация, по отношение на ефикасност и безопасност, не са били определени.
Саквинавир 800 mg SD (лекарствена форма мека желатинова капсула) (Индинавир 800 mg TID)	Саквинавир AUC: ↑ 620 % Саквинавир C <sub>min</sub> : ↑ 450 % (Отнесено към саквинавир 800 mg SD (лекарствена форма-мека желатинова капсула) самостоятелно)	
Саквинавир 1 200 mg SD (лекарствена форма-мека желатинова капсула) (Индинавир 800 mg TID)	Саквинавир AUC: ↑ 360 % Саквинавир C <sub>min</sub> : ↑ 450 % (Отнесено към саквинавир 1 200 mg (лекарствена форма-мека желатинова капсула) самостоятелно)  Дизайнът на проучването не позволява да се направи окончателна оценка на ефекта на саквинавир върху индинавир, но предполага наличие на по-малко от двукратно нарастване на AUC <sub>8h</sub> на индинавир при едновременното прилагане със саквинавир	
<b>Антибиотици</b>		
Сулфаметоксазол/ триметоприм 800 mg/160 mg BID (Индинавир 400 mg QID)	Индинавир AUC и C <sub>min</sub> : ↔ (Отнесено към индинавир 400 mg QID самостоятелно) Сулфаметоксазол AUC и C <sub>min</sub> : ↔	Индинавир и сулфаметоксазол/триметоприм могат да се прилагат едновременно без корекция на дозите.
<b>Противогъбични</b>		
Флуконазол 400 mg QD (Индинавир 1000 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 24 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↔ (Отнесено към индинавир 1 000 mg TID самостоятелно)	Индинавир и флуконазол могат да се прилагат едновременно без корекция на дозите.
Итраконазол 200 mg BID (Индинавир 600 mg TID)	Индинавир AUC: ↔ Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 49 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)	Препоръчва се понижаване на дозата CRIVAN до 600 mg през 8 часа при едновременно прилагания итраконазол.
Кетоконазол 400 mg QD (Индинавир 600 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 20 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 29 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)	Трябва да се обмисли понижаване на дозата CRIVAN до 600 mg през 8 часа.
Кетоконазол 400 mg QD (Индинавир 400 mg TID)	Индинавир AUC ↓ 56 % Индинавир C <sub>min</sub> ↓ 27 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>Антимикробактериални</b>		
Изониазид 300 mg QD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC и $C_{min}$ : ↔ (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно) Изониазид AUC и $C_{min}$ : ↔	Индинавир и изониазид могат да се прилагат едновременно без корекция на дозата.
Рифабутин 300 mg QD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC ↓ 34 % Индинавир $C_{min}$ : ↓ 39 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)  Рифабутин AUC: ↑ 173 % Рифабутин $C_{min}$ : ↑ 244 % (Отнесено към рифабутин 300 mg QD самостоятелно)	Намаляването на дозата на рифабутин и увеличаването на дозата на CRIXIVAN не е потвърдено в клинични проучвания. Ето защо, едновременното прилагане не се препоръчва. Ако е необходимо лечение с рифабутин, трябва да се потърсят алтернативни средства за лечение на HIV инфекцията.
Рифабутин 150 mg QD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 32 % Индинавир $C_{min}$ : ↓ 40 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)  Рифабутин AUC*: ↑ 54 % Рифабутин $C_{min}$ *: ↑ 99 % (*Отнесено към рифабутин 300 mg QD самостоятелно. Няма данни от сравнение на рифабутин 150 mg QD в комбинация с индинавир 800 mg TID по отношение на самостоятелно прилагана доза от 150 mg рифабутин)	
Рифампицин 600 mg QD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 92 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно) Този ефект се дължи на индуцирането на CYP3A4 от рифампицин.	Употребата на рифампицин с индинавир е противопоказана.
<b>АНАЛГЕТИЦИ</b>		
Метадон 20-60 mg QD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↔ (Отнесено към индинавир 800 mg TID исторически контроли) Метадон AUC и $C_{min}$ : ↔	Индинавир и метадон могат да се прилагат едновременно без корекция на дозите.
<b>ПРОТИВОАРИТМИЧНИ</b>		
Хинидин 200 mg SD (Индинавир 400 mg SD)	Индинавир AUC и $C_{min}$ : ↔ (Отнесено към индинавир 400 mg SD) ↑ очакват се повишени концентрации на хинидин (CYP3A4 инхибиране от индинавир)	Препоръчва се повишено внимание и мониториране на терапевтичните концентрации на хинидин при едновременното му прилагане с CRIXIVAN. Употребата на индинавир/ритонавир с хинидин е противопоказана.
<b>АНТИАСТМАТИЧНИ</b>		
Теофилин 250 mg SD (Индинавир 800 mg TID)	Теофилин AUC и $C_{min}$ : ↔	Индинавир и теофилин могат да се прилагат едновременно без корекция на дозите.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>		
Варфарин	Не е проучен, комбинираното прилагане може да доведе до повишени нива на варфарин.	Може да се наложи корекция на дозата на варфарин.
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин	Индинавир инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на тези антиконвулсанти. Едновременното прилагане на лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A4, като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин може да понижи плазмените концентрации на индинавир.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагането на тези лекарства едновременно с индинавир.
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
Венлафаксин 50 mg TID (Индинавир 800 mg SD)	Индинавир AUC: ↓ 28 % (Отнесено към индинавир 800 mg SD самостоятелно) Венлафаксин и активен метаболит О-дезметил-венлафаксин: ↔	Клиничната значимост на тази находка не е известно.
<b>АНТИПСИХОТИЦИ</b>		
Кветиапин	Не е проучено. Очакват се повишени концентрации на кветиапин поради инхибиране на CYP3A от индинавир.	Едновременното приложение на индинавир и кветиапин може да повиши плазмените концентрации на кветиапин, което да доведе до свързана с кветиапин токсичност, включително кома. Едновременното приложение на кветиапин и индинавир е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ</b>		
Дихидропиридинови производни: напр., фелодипин, нифедипин, никардипин	↑ концентрации на блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип  Блокерите на калциевите канали се метаболизират от CYP3A4, който се инхибира от индинавир.	Препоръчва се повишено внимание и клинично мониториране на пациентите.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>РАСТИТЕЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ</b>		
Жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> ) 300 mg TID (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 54 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↓ 81 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно) Понижение на концентрациите на индинавир поради индуциране на метаболизма на лекарствения продукт и/или транспортните протеини от жълтия кантарион.	Растителни препарати съдържащи жълт кантарион са противопоказани с Crivivan. Ако пациентът вече приема препарат с жълт кантарион, спрете го, проверете вирусните нива и ако е възможно нивата на индинавир. Нивата на индинавир могат да се повишат при спиране на жълтия кантарион, а дозата на CRIVIVAN може да се нуждае от корекция. Индуциращият ефект може да се задържи до 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион.
<b>H<sub>2</sub>-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Симетидин 600 mg BID (Индинавир 400 mg SD)	Индинавир AUC и C <sub>min</sub> : ↔ (Отнесено към индинавир 400 mg SD самостоятелно)	Индинавир и симетидин могат да се прилагат едновременно без корекция на дозите.
<b>ИНХИБИТОРИ НА HMG-CoA РЕДУКТАЗАТА</b>		
Ловастатин, симвастатин	Индинавир потиска CYP3A4 и в резултат се очаква изразено повишение на плазмените концентрации на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, които са силно зависими от CYP3A4 метаболизма.	Комбинацията е противопоказана поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза.
Росувастатин	Взаимодействието не е проучено. Проучване за взаимодействията Лопинавир/ритонавир + росувастатин: Росувастатин AUC ↑ 2,08 -кратно Росувастатин C <sub>max</sub> ↑ 4,66 -кратно (Механизмът не е известен)	Комбинацията не се препоръчва
Аторвастатин	↑ концентрация на аторвастатин Аторвастатин зависи в по-малка степен от CYP3A4 по отношение на метаболизма в сравнение с ловастатин или симвастатин	Използвайте най-ниската възможна доза аторвастатин при внимателно мониториране. Препоръчва се повишено внимание.
Правастатин, флувастатин	Взаимодействието не е проучено Метаболизмът на правастатин и флувастатин не зависи от CYP3A4. Не може да се изключи взаимодействие чрез ефекти върху транспортните белтъци.	Взаимодействието не е известно. Ако няма алтернативно лечение, използвайте при внимателно мониториране.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
Циклоспорин А	Нивата на циклоспорин А (CsA) значително се повишават при пациенти лекувани с PI, включително индинавир.	Нивата на CsA налагат прогресивно коригиране на дозата с терапевтично мониториране на лекарствения продукт.
<b>ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
Норетиндрон/етинил естрадиол 1/35 1 mcg QD (Индинавир 800 mg TID)	Норетиндрон AUC: ↑ 26 % Норетиндрон C <sub>min</sub> : ↑ 44 %	Индинавир и норетиндрон/етинил естрадиол 1/35 могат да се прилагат едновременно без корекция на дозите.
<b>PDE5 ИНХИБИТОРИ</b>		
Силденафил 25 mg SD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↑ 11 % Силденафил AUC ↑ 340 %  Едновременното прилагане на CRIXIVAN и силденафил има вероятност да доведе до повишаване на силденафил чрез конкурентно инхибиране на метаболизма.	Дозата силденафил не трябва да надвишава максимум 25 mg за период от 48-часа при пациенти провеждащи едновременно лечение с индинавир.
Варденафил 10 mg SD (Индинавир 800 mg TID)	Варденафил AUC: ↑ 16-кратно  Едновременното прилагане на CRIXIVAN и варденафил има вероятност да доведе до повишаване на варденафил чрез конкурентно инхибиране на метаболизма.	Дозата варденафил не трябва да надвишава максимум 2,5 mg за период от 24-часа при пациенти провеждащи едновременно лечение с индинавир.
Тадалафил	Взаимодействието не е проучено  Едновременното прилагане на CRIXIVAN и тадалафил има вероятност да доведе до повишаване на тадалафил чрез конкурентно инхибиране на метаболизма.	Дозата тадалафил не трябва да надвишава максимум 10 mg за период от 72 часа при пациенти провеждащи едновременно лечение с индинавир.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>СЕДАТИВИ/ХИПНОТИЦИ</b>		
Мидазолам (парентерално)	<p>Не е проучен, очаква се комбинираното прилагане да повиши значимо концентрациите на мидазолам , особено когато мидазолам се прилага орално.</p> <p>Мидазолам екстензивно се метаболизира от CYP3A4.</p>	CRIXIVAN и перорален мидазолам не трябва да се прилагат едновременно (вж. точка 4.3). С повишено внимание трябва да се прилагат едновременно CRIXIVAN и парентерален мидазолам. Ако CRIXIVAN се прилага едновременно с парентерален мидазолам, това трябва да става в интензивно отделение с внимателно мониториране за поява на респираторна депресия и/или продължително седирание. Трябва да се обмисли коригиране на дозата мидазолам , особено ако се прилага повече от еднократна доза мидазолам.
<b>СТЕРОИДИ</b>		
Дексаметазон	<p>Взаимодействието не е проучено</p> <p>↑ експозицията на дексаметазон се очаква (инхибиране на CYP3A)</p> <p>↓ плазмени концентрации на индинавир могат да се очакват (индукция на CYP3A).</p>	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при едновременно прилагане на дексаметазон и индинавир.

**Таблица 2. Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране–ИНДИНАВИР УСИЛЕН С РИТОНАВИР. Няма специфични проучвания върху взаимодействията проведени при усилена доза 400 mg индинавир със 100 mg ритонавир.**

Взаимодействията между индинавир/ритонавир и други лекарствени продукти са изброени в таблицата по-долу (повишаването се означава със знак “↑”, повишаването със знак “↓”, без промяна ( $\leq \pm 20\%$ ) със знак “↔”, еднократна доза “SD”, един път дневно “QD”, два пъти дневно с “BID”, три пъти дневно с “TID”, и четири пъти дневно с “QID”).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ</b>		
<b>Антиретровирусни</b>		
Ампренавир	Ампренавир 1200 mg BID AUC ↑90 % с 800 mg TID индинавир самостоятелно (вж Таблица 1). Ампренавир 600 mg BID AUC ↑ 64 % със 100 mg BID ритонавир самостоятелно (Отнесено към ампренавир 1 200 mg BID самостоятелно). Ритонавир повишава серумните нива на ампренавир в резултат на инхибиране на CYP3A4 Няма данни за взаимодействия при едновременно прилагане на индинавир/ритонавир и ампренавир.	Подходящите дози в тази комбинация по отношение на ефикасност и безопасност, не са определени. Ритонавир перорален разтвор не трябва да се прилага едновременно с ампренавир перорален разтвор при деца поради риск от токсичност от помощните вещества на двата състава.
Ефавиренц 600 mg QD (Индинавир/ритонавир 800/100 BID)	Индинавир AUC: ↓ 25 % Индинавир C <sub>min</sub> ↓ 50 % (Отнесено към индинавир/ритонавир 800/100 BID самостоятелно)  Ритонавир AUC ↓ 36 % Ритонавир C <sub>min</sub> : ↓ 39 %  Ефавиренц AUC и C <sub>min</sub> : ↔	Повишаване на дозата индинавир/ ритонавир при едновременно прилагане в комбинация с ефавиренц не е проучвано.
<b>Антимикробактериални</b>		
Рифабутин	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено Очакват се понижени концентрации на индинавир и повишени концентрации на рифабутин	Не могат да бъдат дадени препоръки за дозирането на индинавир/ритонавир с рифабутин затова комбинацията не се препоръчва. Ако се налага лечение с рифабутин, трябва да се търсят алтернативни средства за лечение на HIV инфекцията.
Рифампицин	Рифампицин е силен индуктор на CYP3A4 и е показал, че предизвиква 92 % намаляване на AUC на индинавир, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност. По време на опитите да се преодолее намалената експозиция чрез увеличаване на дозата на други протеазни инхибитори с ритонавир е наблюдавана голяма честота на чернодробни реакции.	Комбинирането на рифампицин с CRIVAN, който се прилага едновременно с ниска доза ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.5).
<b>Други антиинфекциозни средства</b>		
Атоваквон	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено Ритонавир индуцира глюкурониране и в резултат се очаква да понижи плазмените концентрации на атоваквон	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на атоваквон едновременно с индинавир/ритонавир.



Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
Еритромицин, Итраконазол	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Индинавир и ритонавир потискат CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на еритромицин и итраконазол.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при приложение на еритромицин или итраконазол едновременно с индинавир/ритонавир.
Кетоконазол	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Индинавир и ритонавир инхибират CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на кетоконазол. Едновременното прилагане на ритонавир и кетоконазол води до повишена честота на стомашно-чревните и чернодробни нежелани събития.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на кетоконазол едновременно с индинавир/ритонавир. Трябва да се обмисли понижаване на дозата кетоконазол при едновременното прилагане с индинавир/ритонавир.
<b>АНАЛГЕТИЦИ</b>		
Фентанил	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Индинавир и ритонавир инхибират CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на фентанил.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на фентанил едновременно с индинавир/ритонавир.
Метадон	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено.  Няма значим ефект при прилагането на неусилен индинавир върху AUC на метадон (Вж. Таблица 1 по-горе).  Наблюдавано е намаляване на AUC на метадон при приложение с други усилен с ритонавир протеазни инхибитори. Ритонавир може да индуцира глюкорониране на метадон.	Може да е необходимо повишение на дозата метадон при едновременно прилагане с индинавир/ритонавир. Трябва да се обмисли корекция на дозата в зависимост от клиничния отговор на пациента към лечението с метадон.
Морфин	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Нивата на морфин могат да се понижат поради индуциране на глюкорониране при едновременно прилагане на ритонавир.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на морфин едновременно с индинавир/ритонавир.
<b>АНТИАРИТМИЧНИ</b>		
Дигоксин 0,4 mg SD Ритонавир 200 mg BID	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е било проучено Дигоксин AUC: ↑ 22 %	Ритонавир може да повиши нивата на дигоксин поради модифициране на Р-гликопротеин медиацията на дигоксин. Препоръчва се внимателно мониториране на нивата на дигоксин при едновременното му прилагане с индинавир/ритонавир.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>		
Варфарин Ритонавир 400 mg BID	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Нивата на R-варфарин могат да се понижат което ще доведе до намалена антикоагулационна активност поради индукцията на CYP1A2 и CYP2C9 от ритонавир.	Трябва да се следят показателите на антикоагулацията при едновременно прилагане на варфарин с индинавир/ритонавир.
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Карбамазепин	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Индинавир и ритонавир инхибират CYP3A4 и в резултат се очаква повишение на плазмените концентрации на карбамазепин.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при едновременно прилагане на карбамазепин с индинавир/ритонавир.
Дивалпроекс, Ламотрижин, Фенитоин	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучен. Ритонавир индуцира окисление чрез CYP2C9 и глюкурониране и в резултат се очаква да се понижат плазмените концентрации на антиконвулсантите.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при едновременно прилагане на тези лекарства с индинавир/ритонавир. Фенитоин може да понижи серумните нива на ритонавир.
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
Тразодон 50 mg SD Ритонавир 200 mg BID	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Тразодон AUC: ↑ 2,4-кратно Наблюдава се повишение на честотата на свързаните с тразодон нежелани събития при едновременно прилагане с ритонавир.	Комбинацията от тразодон и индинавир/ритонавир трябва да се прилага с повишено внимание като лечението с тразодон се започва с най-ниска доза и се мониторира за клиничен отговор и поносимост.
<b>АНТИХИСТАМИНИ</b>		
Фексофенадин	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Ритонавир може да промени Р-гликопротеин медириания ефлукс на фексофенадин при едновременно прилагане с повишаване концентрациите на фексофенадин.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при едновременно прилагане на фексофенадин с индинавир/ритонавир.
Лоратидин	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Индинавир и ритонавир инхибират CYP3A4 и в резултат се очаква повишение на плазмените концентрации на лоратидин.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на лоратидин едновременно с индинавир/ритонавир.
<b>БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ</b>		
Дилтиазем 120 mg QD (Индинавир/ритонавир 800/100 BID)	Дилтиазем AUC <sub>0-24hr</sub> : ↑ 43 % Индинавир/ритонавир AUCs: ↔	Трябва да се обмисли корекция на дозата на блокери на калциевите канали при едновременното им прилагане с индинавир/ритонавир тъй като това може да доведе до повишен отговор.
Амлодипин 5 mg QD (Индинавир/ритонавир 800/100 BID)	Амлодипин AUC <sub>0-24hr</sub> : ↑ 80 % Индинавир/ритонавир AUCs: ↔	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>ИНХИБИТОРИ НА HMG-CoA РЕДУКТАЗА</b>		
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
Циклоспорин А (Индинавир/ритонавир 800/100 BID)	При едно проучване, след започване на лечение с индинавир/ритонавир 800/100 BID или лопинавир/ритонавир 400/100 BID, се налага понижаване на дозата на циклоспорин с 5-20 % спрямо началната доза за поддържане нивата на циклоспорин в терапевтичните граници.	Корекцията на дозата на циклоспорин А трябва да се прави в зависимост от измерените нива на циклоспорин А в кръвта.
Такролимус	Взаимодействието с Индинавир/ритонавир не е проучено. Индинавир и ритонавир инхибират CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на такролимус.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на такролимус едновременно с индинавир/ритонавир.
<b>PDE5 ИНХИБИТОРИ</b>		
Силденафил, тадалафил	Взаимодействието не е проучено.	За силденафил и тадалафил важат същите препоръки като тези при индинавир неусилен с ритонавир (вж. таблица 1).
Варденафил	Взаимодействието не е проучено.	Дозата варденафил не трябва да превишава максимум от 2,5 mg за период от 72 часа при прилагане с усилен протеазен инхибитор.
<b>СЕДАТИВИ/ХИПНОТИЦИ</b>		
Буспирон	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Индинавир и ритонавир инхибират CYP3A4 и в резултат се очакват повишени плазмени концентрации на буспирон.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на буспирон едновременно с индинавир/ритонавир.
Мидазолам (парентерално)	Взаимодействие с индинавир/ритонавир не е проучено, очаква се комбинираното прилагане да повиши значително концентрациите на мидазолам, особено когато мидазолам се прилага орално (CYP3A4 инхибиране).	CRIVAN с ритонавир и перорален мидазолам не трябва да се прилагат едновременно (вж. точка 4.3). С повишено внимание трябва да се прилагат CRIVAN с ритонавир и парентерален мидазолам. Ако CRIVAN с ритонавир се прилага едновременно с парентерален мидазолам, това трябва да става в интензивно отделение с внимателно клинично мониториране за поява на респираторна депресия и/или продължително седирание. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам особено ако се прилага повече от еднократна доза мидазолам.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>СТЕРОИДИ</b>		
Дексаметазон	Взаимодействие с индинавир/ритонавир не е проучено ↑ експозиция на дексаметазон се очаква (СУРЗА инхибиране). ↓ плазмени концентрации на индинавир може да се очакват (СУРЗА индукция).	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на дексаметазон едновременно с индинавир/ритонавир

За информация относно диетата или ефекта на храната върху абсорбцията на индинавир (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания при бременни жени. Индинавир трябва да се използва само когато потенциалната полза превишава потенциалния риск за плода. Като се има предвид наблюдението от едно малко проучване върху значително малък брой инфектирани с HIV бременни жени, провели преди раждане лечение с лекарствени продукти, както и малкото данни, които има при тази популация, индинавир не се препоръчва при инфектирани с HIV бременни пациентки (вж. точка 5.2).

Хипербилирубинемия, предимно като повишен индиректен билирубин, се е появила в 14 % от пациентите по време на лечението с индинавир. Тъй като не е известно дали индинавир ще утежни физиологичната хипербилирубинемия при новороденото, трябва да се направи внимателна преценка за употребата на индинавир при бременни жени по времето на раждане (вж. точка 4.8).

При *Rhesus* маймуни, приемането на индинавир от новородени причинява леко обостряне на преходната физиологична хипербилирубинемия, наблюдавана при тези видове след раждане. Приемът на индинавир от бременни *Rhesus* маймуни по време на третия триместър не причинява подобно обостряне при новородените; въпреки това, е наблюдавано само ограничено преминаване на индинавир през плацентата.

##### Кърмене

Препоръчва се жените, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаване на HIV. Не е известно, дали индинавир се екскретира в кърмата при хора. Майките следва да бъдат инструктирани да прекъснат кърменето по време на лечение.

##### Фертилитет

Няма налични данни относно потенциалните ефекти от лечението с CRIXIVAN върху фертилитета при мъже или жени.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Няма данни, които да дават основания да се предполага, че индинавир повлиява способността за шофиране и работа с машини. Обаче, пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението с индинавир са наблюдавани замаяност и замъглено виждане.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нефролитиоза се развива при близо 10 % от пациентите, лекувани с препоръчаната (неподсилена) доза CRIXIVAN при сборен анализ на контролирани клинични изпитвания (вж. също таблицата по-долу и точка 4.4).

Клиничните нежелани лекарствени реакции, съобщавани от изследователите като възможни, вероятни или определено свързани с CRIXIVAN при  $\geq 5\%$  от пациентите лекувани с CRIXIVAN монотерапия или в комбинация с NRTI(s) (n = 309) за 24 седмици са изброени по-долу. Много от тези нежелани лекарствени реакции се идентифицират също така, като често съществуващите преди това или често проявяващи се болестни състояния при тази популация. Тези нежелани лекарствени реакции включват: гадене (35,3 %), главоболие (25,2 %), диария (24,6 %), астения/умора (24,3 %), обрив (19,1 %), извращение на вкуса (19,1 %), суха кожа (16,2 %), коремна болка (14,6 %), повръщане (11,0 %), замайване (10,7 %). С изключение на суха кожа, обрив и извращение на вкуса, честотата на клиничните нежелани лекарствени реакции е подобна или по-висока при пациенти, лекувани с антиретровирусни нуклеозидни аналози контроли отколкото сред пациенти, лекувани с CRIXIVAN монотерапия или в комбинация с NRTI(s). Този общ профил на безопасност остава сходен при 107 пациенти лекувани с CRIXIVAN монотерапия или в комбинация с NRTI(s) за период до 48 седмици. Нежеланите лекарствени реакции, включително нефролитиаза, могат да доведат до спиране на лечението.

В контролирани клинични изпитвания, проведени в целия свят, индинавир е прилаган самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни продукти (зидовудин, диданозин, ставудин и/или ламивудин) на приблизително 2 000 пациенти, по-голямата част от които са били бели мъже (15 % жени).

Индинавир не е променил типа, честотата или тежестта на познатите основни нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на зидовудин, диданозин и ламивудин.

Посочените по-долу нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на клинични изпитвания при възрастни и/или в пост-маркетинговия период на използване на CRIXIVAN монотерапия и/или CRIXIVAN с комбинирана антиретровирусна терапия (CART).

Много чести ( $\geq 1/10$ ); Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/100$ ); Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); Много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Нежелани лекарствени реакции са съобщавани и по време на постмаркетинговия опит\* но тъй като те са получени от спонтанни съобщения, честотата им не може да бъде определена.

Системо-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции CRIXIVAN
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести  С неизвестна честота*	повишаване на MCV, понижаване на неутрофилите  повишена честота на спонтанно кървене при пациенти с хемофилия, анемия, включително остра хемолитична анемия; тромбцитопения (вж. точка 4.4).
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота*	анафилактоидни реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота*	ново появил се захарен диабет или хипергликемия, или обостряне на предхождащ захарен диабет, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия.

Системо-органи класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции CRIXIVAN
Нарушения на нервната система	Много чести	главоболие, замаяност
	Чести	безсъние; хипоестезия; парестезия
	С неизвестна честота*	орална парестезия.
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	гадене; повръщане; диария; диспепсия
	Чести	флатуленция; сухота в устата; кисела регургитация
	С неизвестна честота*	хепатит, включително съобщения за чернодробна недостатъчност; панкреатит.
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	изолирана асимптоматична хипербилирубинемия, повишени ALT и AST
	С неизвестна честота*	патологични промени в чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	обрив, суха кожа
	Чести	сърбеж
	С неизвестна честота*	обрив, включително еритема мултиформе и синдром на Stevens Johnson; алергичен васкулит; алопеция, хиперпигментация; уртикария; враснал нокът на палеца на крака и/или паронихия.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	миалгия
	С неизвестна честота*	миозит, рабдомиолиза, повишена СРК, остеонекроза (вж. точка 4.4), периартрит.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	хематурия, протеинурия, кристалурия
	Чести	нефролитиаза, дизурия
	С неизвестна честота*	нефролитиаза, в някои случаи с бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност; пиелонефрит, интерстициален нефрит, понякога свързан с отлагане на кристали индинавир. При някои пациенти не се наблюдава преминаване на интерстициалния нефрит след преустановяване на лечението с индинавир; нарушена бъбречна функция, бъбречна недостатъчност левкоцитурия (вж. точка 4.4).

Системо-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции CRIXIVAN
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много често	астения/уморяемост; извращение на вкуса; коремна болка.

#### *Метаболитни параметри*

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да се развие възпалителна реакция до асимптоматична или остатъчна опортюнистична инфекция. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### *Нефролитиаза*

Нефролитиаза, включително болка в хълбока, със или без хематурия (включително микроскопска хематурия), се съобщава при приблизително 10 % (252/2 577) от пациентите, получаващи CRIXIVAN в препоръчаната доза при клинични изпитвания в препоръчителните дози, в сравнение с 2,2 % в контролните групи. Като цяло тези събития не се свързват с бъбречна дисфункция и преминават при хидратация и временно преустановяване на лечението (напр. за 1-3 дни).

##### *Хипербилирубинемия*

Изолирана асимптоматична хипербилирубинемия (общ билирубин  $\geq 2,5$  mg/dl, 43  $\mu$ mol/l) се съобщава предимно като повишаване на индиректния билирубин и рядко се свързва с повишаване на ALT, AST или алкалната фосфатаза, проявява се приблизително при 14 % от пациентите, лекувани с CRIXIVAN самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. Повечето пациенти продължават лечението с CRIXIVAN без намаляване на дозата, като стойностите на билирубина постепенно спадат към изходната стойност. Хипербилирубинемия се наблюдава по-често при дози надвишаващи 2,4 g/ден в сравнение с дози под 2,4 g/ден.

#### Педиатрична популация

При клинични проучвания при педиатрични пациенти ( $\geq 3$  години), профилът на нежеланите лекарствени реакции е подобен на този при възрастни пациенти, с изключение на по-високата честота на нефролитиазата -29 % (20/70) при педиатрични пациентите лекувани с CRIXIVAN. Асимптоматична пиурия с неизвестна етиология се наблюдава при 10,9 % (6/55) от педиатричните пациентите лекувани с CRIXIVAN. Някои от тези събития са свързани с леко повишаване на серумния креатинин.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Има данни за случаи на предозиране на CRIXIVAN при хора. Най-често се съобщават стомашно-чревни (напр. гадене, повръщане, диария) и бъбречни (напр., нефролитиаза, болка в хълбока, хематурия) симптоми.

Не е известно дали е възможно индинавир да бъде диализиран чрез перитонеална или хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба, протеазен инхибитор, АТС код J05AE02

#### Механизъм на действие

Индинавир потиска рекомбинантната HIV-1 и HIV-2 протеаза, с приблизително десетократно по-изразена селективност за HIV-1, отколкото за HIV-2. Индинавир се свързва обратимо с активното място на протеазата и потиска конкурентно ензима, предотвратявайки по този начин деленето на предшественика на вирусния липопротеин, което се извършва по време на съзряването на новооформените вирусни частици. Получаващите се незрели частици не са инфекциозни и не са в състояние да причинят нови цикли на инфекция. Индинавир не потиска значимо еукариотните протеази човешки ренин, човешки катепсин D, човешка еластаза и човешки фактор Ха.

#### Микробиология

Индинавир медира в концентрации от 50 до 100 nM, 95 % потискане (IC95) на вирусното разпространение (сравнено с нелекувани контроли, инфектирани с вируса) в човешки Т-лимфоцитни клетъчни култури и първични човешки моноцити/макрофаги, заразени с HIV-1 варианти LAI, MN и RF и с макрофаго-тропичен вариант SF-162, съответно. В концентрации от 25 до 100 nM индинавир води също така до 95 % потискане на вирусното разпространение в култури на митоген-активирани човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв, заразени с различни, първични клинични изолати на HIV-1, включващи изолати, резистентни на зидовудин и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI). Открита е синергична антиретровирусна активност, когато човешки Т-лимфоцитни клетки, инфектирани с LA-варианта на HIV-1, са инкубирани с индинавир и или със зидовудин, диданозин, или с ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI).

#### Лекарствена резистентност

При някои пациенти е наблюдавана загуба на супресия на нивата на вирусна РНК; обаче, броят на CD4 клетките бил често поддържан над нивата преди лечението. Когато възникне загуба на супресия на вирусната РНК, това обикновено е свързано със замяна на циркулиращия чувствителен вирус с резистентни вирусни варианти. Резистентността корелирала с натрупването на мутации във вирусния геном, което води до експресия на замествания на аминокиселини във вирусната протеаза.

Идентифицирани са най-малко единадесет аминокиселинни позиции на протеазата, свързани с резистентността към индинавир: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 и L90. Базата на техния принос за резистентността, обаче, е комплексна. Нито едно от тези замествания не е било или необходимо, или достатъчно за появата на резистентност. Например, няма единично заместване или група от замествания, което да бъде способно да предизвика измерима (над или равна на четири пъти) резистентност към индинавир, като нивото на резистентност зависи от начина, чрез който са комбинирани множествените замествания. Основно, обаче, по-високите нива на резистентност произхождат от едновременната експресия на по-голям брой замествания на единадесетте идентифицирани позиции. Сред пациентите, преживяли възвръщане на вирусната РНК по време на монотерапията с индинавир 800 mg на 8 часа, е наблюдавано заместване на само три от тези места при повечето пациенти: V82 (до A или F), M46 (до I или L), и L10 (от I или R). Други замествания се наблюдават по-рядко.



Наблюдаваните аминокиселинни замествания изглежда се натрупват последователно и не в стриктен ред, вероятно като резултат на продължаваща вирусна репликация.

Следва да бъде отбелязано, че по-слаба супресия на нивата на вирусна РНК е наблюдавана по-често, когато лечението с индинавир е било започнато с по-ниски дози от препоръчваната перорална доза от 2,4 g/дневно. **Заради това, лечението с индинавир трябва да бъде започнато с препоръчваната доза, за да се увеличи супресията на вирусната репликация и по този начин да се намали появата на резистентни вируси.**

Едновременната употреба на индинавир с нуклеозидни аналози (които пациентът не е взимал), може да намали риска от развитие на резистентност, както към индинавир, така и към нуклеозидните аналози. В едно сравнително проучване, комбинираната терапия с нуклеозидни аналози (тройна терапия със зидовудин плюс диданозин) създава защита срещу селекцията на вирусна експресия на най-малко едно свързано с резистентността аминокиселинно заместване при индинавир (от 13/24 до 2/20 през 24 седмица на терапията) и при нуклеозидни аналози (от 10/16 до 0/20 през 24 седмица на терапията).

#### Кръстосана резистентност

HIV-1 изолати на пациенти с понижена чувствителност към индинавир, проявяват различни видове и степени на кръстосана резистентност към серии от разнообразни HIV-1 PI, включително ритонавир и саквинавир. Пълна кръстосана резистентност е описана между индинавир и ритонавир; обаче кръстосаната резистентност към саквинавир се променя при отделните изолати. Съобщава се, че много от заместванията в протеазните аминокиселини, свързани с резистентност към ритонавир и саквинавир, също са свързани с резистентност към индинавир.

#### Фармакодинамични ефекти

##### Възрастни

Досега е било документирано, че лечението с индинавир, самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни агенти (напр. нуклеозидни аналози), намалява вирусното натоварване и увеличава CD4 лимфоцитите при пациенти с брой на CD4 клетките под 500 клетки/mm<sup>3</sup>.

В едно публикувано изпитване, 20 инфектирани с HIV пациенти с неоткриваеми нива на вирусен товар в плазмата (< 200 копия/ml), които получават индинавир 800 mg през 8 часа са прехвърлени в отворено, с кръстосан дизайн изпитване с индинавир ритонавир 400/100 mg през 12 часа. Осемнадесет пациенти завършват проучването до 48 –та седмица. Вирусният товар остава < 200 копия/ml в продължение на 48 седмици при всички пациенти.

Друго публикувано изпитване прави оценка на ефикасността и безопасността на индинавир/ритонавир 400/100 mg през 12 часа при 40 пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства. Тридесет лица завършват 48 седмици лечение. На седмица 4, C<sub>min</sub> на индинавир е 500 ng/ml със значителна вариабилност при най-ниската концентрация (диапазон 5 до 8 100 ng/ml). При *intent- to- treat* 65 % от пациентите са с HIV РНК < 400 копия/ml и 50 % са с вирусен товар < 50 копия/ml; а при анализ върху проведеното лечение 96 % от пациентите са с HIV РНК < 400 копия/ml и 74 % са с вирусен товар < 50 копия/ml.

Осемдесет пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства са включени в трето публикувано изпитване. При това отворено нерандомизирано изпитване, с едно рамо пациентите са лекувани със ставудин и ламивудин плюс индинавир/ритонавир 400/100 mg през 12 часа. Шестдесет и два пациенти завършват проучването до 96-та седмица. При *intent- to- treat* анализа и анализа върху проведеното лечение делът на пациентите с HIV РНК < 50 копия/ml е съответно 68,8 % и 88,7 %, на 96-та седмица.

Индинавир, самостоятелно или в комбинация с нуклеозидни аналози (зидовудин/ставудин и ламивудин), е показал забавяне на скоростта на клинична прогресия в сравнение с нуклеозидните аналози и има продължителен ефект върху вирусното натоварване и броя на CD4 клетките.

При лекувани със зидовудин пациенти, индинавир, зидовудин и ламивудин в комбинация, в сравнение с ламивудин, добавен към зидовудин, намалява вероятността от заболяемост или смърт, свързана със СПИН на 48-та седмици от 13 % на 7 %. Подобно, при пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства, индинавир с или без зидовудин, в сравнение със зидовудин прилаган самостоятелно, намалява вероятността от появата на заболяването СПИН на 48-та седмица от 15 % при зидовудин прилаган самостоятелно на приблизително 6 % при индинавир прилаган самостоятелно или в комбинация със зидовудин.

Ефектите върху вирусното натоварване са съществено по-изразени при пациентите, лекувани с индинавир в комбинация с нуклеозидни аналози, но пропорцията на пациентите със серумна вирусна РНК под границата на количествена преценка (500 копия/ml) варира при проучванията от 40 % до повече от 80 % на 24-та седмица. Тази пропорция проявява тенденция за стабилност за продължителен период на проследяване. Подобно, ефектите върху броя на CD4 клетките, са с тенденция да бъдат по-изразени при пациенти, лекувани с индинавир в комбинация с нуклеозидни аналози, в сравнение с индинавир самостоятелно. В рамките на проучванията, този ефект е траен също така след продължителен период на проследяване.

#### Педиатрична популация

Две клинични проучвания при 41 пациенти в детска възраст (възраст 4 до 15 години) имат за цел определяне на безопасността, антивирусната активност, и фармакокинетиката на индинавир в комбинация със ставудин и ламивудин. В едното проучване, на 24-та седмица, дялът на пациентите с плазмено ниво на вирусна РНК под 400 копия/ml е 60 %; средното увеличение на броя на CD4 клетките е 242 клетки/mm<sup>3</sup>; и средното увеличение на процента на CD4 клетките е 4,2 %. На 60<sup>-тата</sup> седмица дялът на пациентите с плазмено ниво на вирусна РНК под 400 копия/ml е 59 %. В другото проучване, на 16<sup>-тата</sup> седмица дялът на пациентите с плазмено ниво на вирусна РНК под 400 копия/ml е 59 %; средното увеличение на броя на CD4 клетките е 73 клетки/mm<sup>3</sup>; а средното увеличение на процента на CD4 клетките е 1,2 %. На 24-тата седмица, дялът на пациентите с плазмено ниво на вирусна РНК под 400 копия/ml е 60 %.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Индинавир се абсорбира бързо на гладно с време на достигане на пикова плазмена концентрация от 0,8 часа ± 0,3 часа (средно ± S.D.). По-голямо увеличение на плазмените концентрации на индинавир от дозопропорционалното е наблюдавано в границите 200-800 mg дозов режим. При нива на дозиране между 800 mg и 1 000 mg, отклоненията от дозовата пропорционалност са по-слабо изразени. В резултат на краткият елиминационен полуживот, 1.8 ± 0.4 часа, се наблюдава само минимално увеличение в плазмените концентрации след многократно приложение. Бионаличността на единичната доза от 800 mg индинавир е приблизително 65 % (90 % CI, 58-72 %).

Данните от проучване при стационарно състояние, при здрави доброволци показват, че фармакокинетиката на индинавир се изменя в хода на деня. Следвайки дозов режим от 800 mg на всеки 8 часа, измерените пикови плазмени концентрации (C<sub>max</sub>) след сутрешната, следобедната и вечерната доза са съответно 15 550 nM, 8 720 nM и 8 880 nM. Съответните плазмени концентрации 8 часа след дозата са 220 nM, 210 nM и 370 nM. Не е известно доколко тези данни са съпоставими при индинавир, подсилен с ритонавир. При стационарно състояние, след дозов режим от 800 mg на всеки 8 часа, HIV-серопозитивните пациенти в едно изследване достигат средногеометрични стойности на AUC<sub>0-8h</sub> от 27 813 nM\*h (90 % CI = 22 185, 34 869), пикови плазмени концентрации 11 144 nM (90 % CI = 9 192, 13 512) и плазмени концентрации на 8-ия час след дозата 211 nM (90 % CI = 163, 274).

### Ефекти на храната

При стационарно състояние, след дозов режим от 800 mg/100 mg от индинавир/ ритонавир всеки 12 часа с храна с ниско съдържание на мазнини, здрави доброволци в едно изпитване са достигнали средногеометрични:  $AUC_{0-12h}$  116 067 nM\*h (90 % CI = 101 680, 132 490), пикови плазмени концентрации 19 001 nM (90 % CI = 17 538, 20 588) и плазмени концентрации на 12-ия час след дозата 2 274 nM (90 % CI = 1 701, 3 042). Не е наблюдавана значима разлика в експозицията, когато дозовият режим се е прилагал с храна с високо съдържание на мазнини.

Схема с усилен индинавир. Има ограничени данни за фармакокинетиката на индинавир прилаган едновременно с ниска доза ритонавир. Фармакокинетиката на индинавир (400 mg) с ритонавир (100 mg), прилагани два пъти дневно, е проучена в две изпитвания.

Фармакокинетичният анализ при едно от изпитванията е извършен върху деветнадесет пациенти, с медиана (диапазон) на индинавир  $AUC_{0-12hr}$ ,  $C_{max}$ , и  $C_{min}$  съответно 25421 nM\*h (21 489 - 36 236 nM\*h), 5 758 nM (5 056 - 6 742 nM) и 239 (169 - 421 nM).

Фармакокинетичните параметри във второто изпитване са подобни.

При HIV-инфектирани пациенти в детска възраст, схема на прилагане на индинавир твърди капсули, 500 mg/m<sup>2</sup> на всеки 8 часа, води до стойности на  $AUC_{0-8hr}$  от 27 412 nM\*h, пикови плазмени концентрации от 12 182 nM, и плазмени концентрации на 8 час след дозата от 122 nM.  $AUC$  и пиковите плазмени концентрации са в основни линии подобни на тези, наблюдавани преди при HIV-инфектирани възрастни пациенти, получаващи препоръчаната доза от 800 mg на всеки 8 часа; трябва да се отбележи, че плазмените концентрации са по-ниски 8 часа след приема на дозата.

По време на бременност е установено, че системната експозиция на индинавир е значително понижена (PACTG 358. CRIXIVAN 800 mg на всеки 8 часа + зидовудин 200 mg на всеки 8 часа и ламивудин 150 mg два пъти дневно). Средната плазмена концентрация на индинавир  $AUC_{0-8h}$  през 30-32 седмица на бременността (n = 11) е 9 231 nM\*hr, което е със 74 % (95 % CI 50 %, 86 %) по-ниско от наблюдаваното 6 седмици след раждането. Шест от тези 11 (55%) пациентки са имали 8 часа след приемане на дозата средна плазмена концентрация на индинавир ( $C_{min}$ ) под допустимия праг за точно количествено определяне по прилагания метод. Фармакокинетиката на индинавир при тези 11 пациентки на шестата седмица след раждането е в по-голямата си част сходна с тази наблюдавана при не бременни пациентки от друго проучване (вж. точка 4.6).

Приложението на индинавир с висококалорична храна, богата на мазнини и белтъци, води до затруднена и намалена резорбция, с приблизително 80 % намаление на  $AUC$  и 86 % намаление на  $C_{max}$ . Приложението с лека храна (напр. сух препечен хляб с мармалад или консервирани плодове, ябълков сок и кафе с обезмаслено или бедно на мазнини мляко и захар или царевични люспи, обезмаслено или бедно на мазнини мляко и захар) води до плазмени концентрации, сравними със съответните стойности на гладно.

Фармакокинетиката на индинавир, приет като индинавир сулфатна сол (от отворена твърда капсула) смесен с ябълков мус е като цяло сравнима с фармакокинетиката на индинавир, приет под формата на твърди капсули на гладно. При HIV-инфектирани пациенти в детска възраст, фармакокинетичните параметри на индинавир в ябълков мус са:  $AUC_{0-8hr}$  26 980 nM\*h; пикова плазмена концентрация от 13 711 nM; и плазмена концентрация на 8-ия час след приема от 146 nM.

### Разпределение

Индинавир не се свързва във висока степен с плазмените белтъци (39 % несвързан).

Няма данни за преминаването на индинавир в централната нервна система при хора.

### Биотрансформация

Открити са седем главни метаболита, а метаболитните процеси са идентифицирани като глюкуронизация до пиридин-азот, пиридин-N-оксидация с и без 3'-хидроксилиране на индановия пръстен, 3'-хидроксилиране на индана, p- хидроксилиране на фенилметил функционални групи и N- депиридометилиране с и без 3'-хидроксилиране. *In vitro* изследвания с човешки чернодробни микростоми показват, че цитохром CYP 3A4 е единственият P 450 изоензим, който играе основна роля в оксидацията на индинавир. Анализът на плазма и урина, получени от лица, получаващи индинавир, показват, че метаболитите му имат слаба инхибираща активност върху протеиназата.

### Елиминиране

При дози в рамките на 200 до 1 000 mg, прилагани и на доброволци, и на инфектирани с HIV-1 пациенти, наличността на индинавир в урината се е повишавала малко повече, отколкото е съответствало на нарастването на дозите. Бъбречният клирънс (116 ml/min) на индинавир е независим от концентрацията в границата на клинично дозиране. По-малко от 20 % от индинавир се отделят през бъбреците. Средната екскреция на непроменен лекарствен продукт в урината, след приложението на единична доза на гладно, е 10,4 % след доза от 700 mg и 12,0 % след доза от 1 000 mg. Индинавир бързо се елиминира, като елиминационният му полуживот е 1,8 часа.

### Характеристики при пациенти

Не е установено фармакокинетиката на индинавир да се повлиява от расата.

Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на индинавир при HIV серопозитивни жени, сравнени с HIV серопозитивни мъже.

Има данни за намален метаболизъм на индинавир при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност и клиника на цироза, водещ до приблизително 60 % по-високи средни AUC след доза от 400 mg. Средният елиминационен полуживот на индинавир се увеличава на приблизително 2,8 часа.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Установено е наличието на кристали в урината на плъхове, една маймуна и едно куче. Появата им не се свързва с причинено от лекарствения продукт бъбречно увреждане. Увеличаване на теглото на щитовидната жлеза и хиперплазия на тиреоидните фоликулни клетки, дължащи се на повишен тироксинов клирънс, са наблюдавани при плъхове, третирани с индинавир в дози от или  $\geq 160$  mg/kg/дневно. Има увеличаване на теглото на черния дроб при плъхове, лекувани с индинавир в дози от или  $\geq 40$  mg/kg/дневно, съпътствано от хепатоцелуларна хипертрофия при дози от или  $\geq 320$  mg/kg/дневно.

Максималната нелетална перорална доза на индинавир е не по-малка от 5 000 mg/kg за плъхове и мишки, което е най-високата доза, тествана в изследвания за остра токсичност.

Изследвания при плъхове показват, че поемането в мозъчната тъкан е ограничено, разпределението в и извън лимфната система е бързо и отделянето в кърмата на кърмещи плъхове е екстензивно. Разпределението на индинавир през плацентарната бариера е значително при плъхове, но ограничено при зайци.

### Мутагенност

При изследвания индинавир не показва мутагенна или генотоксична активност с или без метаболитна активация.

### Канцерогенност

Не е установена канцерогенност при мишки при максималната поносима доза, която отговаря на системна експозиция приблизително 2 до 3 пъти по-висока от тази при клинични условия. При плъхове, при същите нива на експозиция, е наблюдавано увеличаване на честотата на тироидни аденоми, вероятно свързано с увеличаване на освобождаването на тиреотропен хормон (TSH) вследствие на увеличаването на клирънса на тироксина. Значимостта на тези данни при хора вероятно е ограничена.

### Токсични ефекти върху развитието

Изследвания за токсични ефекти върху развитието са проведени при плъхове, зайци и кучета (в дози, които предизвикват системен ефект, сравним с или малко по-голям от този при хора) и не показват наличието на доказателства за тератогенност. Не са наблюдавани външни или органни промени при плъхове, обаче, са наблюдавани увеличения на случаите на допълнителни ребра и на шийните ребра. При зайци или кучета не са открити външни, органни или скелетни промени. При плъхове и зайци не са наблюдавани ефекти върху преживяемостта на зародиша/плода или върху теглото на плода. При кучета, е наблюдавано леко увеличаване на резорбциите; обаче, всички плодове при третираните животни са жизнеспособни, а броят на живите плодове при третираните животни е сравним с този от контролната група.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна  
магнезиев стеарат

#### Състав на капсулата:

желатин  
титанов диоксид (E 171)  
печатно мастило: индиго кармин (E 132).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Бутилката да се съхранява плътно затворена, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

HDPE бутилката с полипропиленова капачка и станиолово запечатване съдържащи 180, 270 или 360 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Бутилките съдържат сушител, който трябва да остане в опаковката.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04 октомври 1996 г.  
Дата на последно подновяване: 18 юли 2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CRIXIVAN 400 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа индинавиров сулфат, съответстващ на 400 mg индинавир (indinavir).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула от 400 mg съдържа 149,6 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула.

Капсулите са полупрозрачни бели с надпис „CRIXIVAN 400 mg“ в зелено.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

CRIXIVAN е показан в комбинация с антиретровирусни нуклеозидни аналози за лечение на инфектирани с HIV-1 възрастни.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

CRIXIVAN трябва да се предписва от лекари, които имат опит в лечението на HIV инфекцията. Въз основа на настоящите фармакодинамични данни, индинавир трябва да бъде използван в комбинация с други антиретровирусни средства. Когато индинавир се прилага като монотерапия, бързо се развиват резистентни вируси (вж. точка 5.1).

#### Дозировка

Препоръчаната доза индинавир е 800 mg перорално на всеки 8 часа.

Данни от публикувани изпитвания предполагат, че CRIXIVAN 400 mg в комбинация с ритонавир 100 mg и двата приемани перорално два пъти дневно може да бъде алтернативна схема на прилагане. Предложението е на основата на ограничена по обем публикувана информация. (вж. точка 5.2).

Трябва да се обмисли намаление на дозата на индинавир на 600 mg на всеки 8 часа, когато се прилага едновременно с итраконазол или кетоконазол (вж. точка 4.5).

#### Специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане в резултат на цироза, дозата на индинавир трябва да се намали на 600 mg на всеки 8 часа. Препоръката е въз основа на ограничени фармакокинетични данни (вж. точка 5.2). Пациенти с тежко чернодробно увреждане не са проучвани; поради това не може да се дадат препоръки за дозировката (вж. точка 4.4).

### *Бъбречно увреждане*

Не е изследвана безопасността при пациенти с увредена бъбречна функция: в урината обаче се екскретира по-малко от 20 % от приетия индинавир като непроменен лекарствен продукт или метаболити (вж. точка 4.4).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на CRIXIVAN при деца на възраст под 4 години не са установени (вж. точки 5.1 и 5.2). Наличните понастоящем данни за деца на възраст над 4 години са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

### Начин на приложение

Твърдите капсули трябва да се поглъщат цели.

Тъй като CRIXIVAN трябва да се приема през интервали от 8 часа, следва да се разработи схема, удобна за пациента. За оптимална абсорбция, CRIXIVAN трябва да се прилага без храна, но с вода 1 час преди или 2 часа след хранене. CRIXIVAN може да се прилага алтернативно с лека храна с ниско съдържание на мазнини.

Ако се прилага едновременно с ритонавир, CRIXIVAN може да бъде приеман със или без храна.

За да се осигури адекватна хидратация, е препоръчително по време на курса на лечение пациентът да изпива най-малко 1,5 литра течности за 24 часа.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Индинавир, със или без ритонавир, не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са и субстрати на CYP3A4. Инхибирането на CYP3A4, както от CRIXIVAN, така и от ритонавир може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарства, което е възможно да причини сериозни или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).

CRIXIVAN, със или без ритонавир, не трябва да се прилага едновременно с амиодарон, терфенадин, цизаприд, астемизол, кветиапин, алпразолам, триазолам, мидазолам прилаган орално (за необходимостта от повишено внимание при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5), пимозид, ерготаминови производни, симвастатин или ловастатин (вж. точка 4.4).

Комбинирането на рифампицин с CRIXIVAN, който се прилага едновременно с или без ниска доза ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на индинавир и растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) е противопоказана (вж. точка 4.5).

В допълнение, индинавир с ритонавир не трябва да се прилагат заедно с алфузозин, меперидин, пироксикам, пропоксифен, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон, хинидин, фузидова киселина, клозапин, клоразепат, диазепам, естразолам и флуразепам.

Индинавир не трябва да се дава с ритонавир на пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване, тъй като ритонавир основно се метаболизира и елиминира от черния дроб (вж. точка 4.4).

Когато CRIXIVAN се използва с ритонавир, прочетете Кратката характеристика на продукта за ритонавир, за да видите кои са допълнителните противопоказания.



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Нефролитиаза и тубулоинтерстициален нефрит

Нефролитиаза е настъпвала по време на лечение с индинавир при възрастни с кумулативна честота 12,4 % (диапазон в отделните изпитвания: 4,7 % до 34,4 %). Кумулативната честота на нефролитиазните събития се повишава с увеличаване експозицията на CRIXIVAN, обаче, рискът с течение на времето остава относително постоянен. В някои случаи, нефролитиазата е била свързана с бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност; при повечето от тези случаи бъбречната недостатъчност и острата бъбречна недостатъчност са били обратими. Ако се появят признаци и симптоми на нефролитиаза, включващи болка в слабините, със или без хематурия (вкл. микроскопска хематурия), може да бъде обсъдено временно прекратяване на терапията (напр. 1-3 дни) по време на острия епизод на нефролитиаза или спиране на лечението. Изследването може да включва анализ на урината, серумната урея и креатинина, и ултразвуково изследване на пикочния мехур и бъбреците. Адекватна хидратация се препоръчва при всички пациенти на индинавир (вж. точки 4.2 и 4.8).

Медикаментозното лечение на пациенти с един или повече епизоди на нефролитиаза трябва да включва адекватна хидратация и може да включва временно прекъсване на терапията (напр. от 1 до 3 дни) по време на острия епизод на нефролитиаза или спиране на лечението.

Наблюдавани са случаи на интерстициален нефрит с медуларна калцификация и кортикална атрофия при пациенти с безсимптомна тежка левкоцитурия (> 100 клетки на поле). При пациенти с повишен риск следва да се има предвид скрининг на урината. Ако е налице персистираща левкоцитурия, може да са наложат допълнителни изследвания.

##### Взаимодействия с лекарствени продукти

Индинавир трябва да се използва предпазливо с други лекарствени продукти, които са мощни индуктори на CYP3A4. Едновременното приемане може да доведе до намаляване на плазмената концентрация на индинавир и като следствие, увеличаване риска от субоптимално лечение и улесняване развитието на резистентност (вж. точка 4.5).

Ако индинавир се дава заедно с ритонавир, може да се увеличи вероятността от взаимодействия. Относно потенциалните взаимодействия също така трябва да се направи справка с раздела за взаимодействия от кратката характеристика на ритонавир.

Атазанавир, както и индинавир, се свързват с индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия поради инхибиране на UDP-глюкуронил трансфераза (UGT). Комбинации на атазанавир, със или без ритонавир и Crivivan не са проучвани и едновременното прилагане на тези лекарствени продукти не се препоръчва поради риск от влошаване на техните нежелани лекарствени реакции.

Едновременният прием на индинавир с ловастатин или симвастатин не се препоръчва поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Въз основа на проучване за взаимодействията с лопинавир/ритонавир, комбинацията розувастатин и протеазни инхибитори не се препоръчва. Индинавир трябва да се прилага с голямо внимание, ако се използва в комбинация с аторвастатин или розувастатин. Взаимодействие на индинавир или индинавир/ритонавир с правастатин или флувастатин не е известно (вж. точка 4.5).

Едновременният прием на CRIXIVAN със силденафил, тадалафил и варденафил (PDE5 инхибитори) се очаква съществено да увеличи плазмените концентрации на тези съединения и може да доведе до увеличаване на свързаните със PDE5 инхибитори нежелани лекарствени реакции, включващи хипотония, промени в зрението, и приапизъм (вж. точка 4.5)

##### Предаване на HIV

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи.

Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

#### Остра хемолитична анемия

Съобщава се за остра хемолитична анемия, която в някои случаи е била тежка и бързо прогресираща. В случай, че диагнозата е несъмнена, трябва да се предприемат адекватни мерки за лечение на хемолитичната анемия, които могат да включат спиране на индинавир.

#### Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

#### Чернодробно заболяване

Ефикасността и безопасността на индинавир не са установени при пациенти със значителни подлежащи чернодробни нарушения. При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани лекарствени реакции. В случаи на едновременна противовирусна терапия за хепатит В или С, моля също вижте съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

Пациенти с предшестващи нарушения на чернодробната функция, като такива с хроничен активен хепатит, имат по-висока честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. При данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъди временно прекъсване или спиране на терапията.

По-висока честота на нефролитиоза е наблюдавана при пациенти с подлежащи чернодробни нарушения, лекувани с индинавир.

#### Синдром на имунно реактивиране

При HIV инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено, подобни реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започване на CART. Примери за такива реакции са възпаление на ретината предизвикано от цитомегаловирус, генерализирани и/или локализиращи микобактериални инфекции и пневмония предизвикана от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценени и когато е необходимо да се назначи лечение.

В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

#### Пациенти с придружаващи патологични състояния

Има съобщения за повишена склонност към кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при хемофилии тип А и Б, лекувани с PI. При някои пациенти е даван допълнително фактор VIII. При повече от половината от съобщените случаи, лечението с PI е било продължено или започнато наново след спирането. Установена е причинно-следствена връзка, въпреки че механизмите на действие не са били изяснени. Следователно, пациентите с хемофилия, трябва да бъдат информирани относно възможността от повишено кървене.

При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, дължаща се на цироза, ще се наложи намаляване дозата на индинавир, поради понижен метаболизъм на индинавир (вж. точка 4.2). Пациенти с тежко чернодробно увреждане не са изследвани. Поради липсата на такива изследвания, трябва да се подхожда внимателно, тъй като могат да се появят повишени нива на индинавир.

Не е изследвана безопасността при пациенти с увредена бъбречна функция; обаче в урината се екскретира по-малко от 20 % индинавир като непроменен лекарствен продукт или метаболити (вж. точка 4.2).

#### Остеонекроза:

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

#### Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа 299,2 mg лактоза във всяка доза от 800 mg (максимална еднократна доза).

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Метаболизмът на индинавир се медуира от цитохром P450 ензим CYP3A4. Поради това, лекарства, които или използват този метаболитен път, или променят активността на CYP3A4, могат да повлияят фармакокинетиката на индинавир. По същия начин, индинавир може да повлияе фармакокинетиката на други лекарства, които преминават през този метаболитен път. Подсиленият индинавир (индинавир с ритонавир) може да има допълнителни фармакокинетични ефекти върху вещества, които преминават през CYP3A4 метаболитен път, тъй като и ритонавир и индинавир инхибират цитохром P450 ензим CYP3A4.

Индинавир със или без ритонавир, не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец и със субстрати на CYP3A4. Инхибирането на CYP3A4, както от CRXIVAN, така и от ритонавир може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарства, което е възможно да причини сериозни или живота-застрашаващи реакции. CRXIVAN със или без ритонавир не трябва да се прилага едновременно с амиодарон, терфенадин, цизаприд, астемизол, кветиапин, алпразолам, триазолам, мидазолам прилаган перорално (за необходимостта от повишено внимание при парентерално приложение на мидазолам вж. таблица 1 и 2 по-долу), пимозид, ерготаминови производни, симвастатин или ловастатин. Като допълнение, индинавир с ритонавир не трябва да се прилагат заедно с алфузозин, меперидин, пироксикам, пропоксифен, бепридил, енкаинид, флеканид, пропафенон, хинидин, фузидова киселина, клозапин, клоразепат, диазепам, естазолам и флуразепам.

Едновременната употреба на индинавир и рифампицин или растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) е противопоказана.

Лекарствените продукти изброени по-горе не се повтарят в таблица 1 и 2 освен ако има специфични данни за взаимодействие.

Вижте също точки 4.2 и 4.3

**Таблица 1. Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране - НЕПОДСИЛЕН ИНДИНАВИР**

Взаимодействията между индинавир и други лекарствени продукти са изброени в таблиците по-долу (повишаването се означава със знак “↑”, понижаването със знак “↓”, без промяна ( $\leq \pm 20\%$ ) със знак “↔”, еднократна доза с "SD", един път дневно с “QD”, два пъти дневно с “BID”, три пъти дневно с “TID”, и четири пъти дневно с "QID").

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ</b>		
<b>Антиретровирусни</b>		
<b><i>NRTI (нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза)</i></b>		
Диданозин Лекарствена форма с буфер	Не е провеждано официално проучване за взаимодействията. Може да е необходимо нормално (кисело) рН на стомаха за оптималната абсорбция на индинавир, докато киселината бързо разгражда диданозин, в чиито състав се съдържат с буферизирани средства за повишаване на рН. Антиретровирусната активност остава непроменена, когато диданозин се прилага 3 часа след лечение с индинавир.	Индинавир и лекарствени форми на диданозин, съдържащи буфер, трябва да се прилагат през не по-малко от един час на гладно.
Диданозин интерсолвентни лекарствени форми 400 mg SD (Индинавир 800 mg SD)	Индинавир: ↔ (Отнесено към индинавир 800 mg SD самостоятелно) Диданозин: ↔	Може да се прилага без ограничения по отношение на времето на прилагане или храна.
Ставудин 40 mg BID (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↔ Индинавир $C_{min}$ : ↔ (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)  Ставудин AUC: ↑ 21 % Ставудин $C_{min}$ : не е оценявана	Индинавир и NRTI могат да бъдат прилагани едновременно без корекция на дозата.
Зидовудин 200 mg TID (Индинавир 1 000 mg TID)	Индинавир AUC: ↔ Индинавир $C_{min}$ : ↔ (Отнесено към индинавир 1 000 mg TID самостоятелно)  Зидовудин AUC: ↔ Зидовудин $C_{min}$ : ↑ 51 %	
Зидовудин/Ламивудин 200/150 mg TID (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↔ Индинавир $C_{min}$ : ↔ (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)  Зидовудин AUC: ↑ 39 % Зидовудин $C_{min}$ : ↔  Ламивудин AUC: ↔ Ламивудин $C_{min}$ : ↔	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b><i>NNRTI (ненуклеозидни инхибитори на обратна транскриптаза)</i></b>		
Делавирдин 400 mg TID (Индинавир 600 mg TID)	Индинавир AUC: ↑ 53 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 298 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)	Трябва да се обмисли понижаване на дозата CRIVAN до 400-600 mg през 8 часа.
Делавирдин 400 mg TID Индинавир 400 mg TID	Индинавир AUC: ↔ Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 118 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)  Делавирдин: ↔	
Ефавиренц 600 mg QD (Индинавир 1 000 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 46 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↓ 57 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно) Повишена доза (1 000mg TID) индинавир не компенсира индуцирания ефект на ефавиренц.	Не могат да бъдат дадени специфични препоръки за дозиране.
Ефавиренц 200 mg QD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 31 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↓ 40 %  Ефавиренц AUC: ↔	
Невирапин 200 mg BID (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 28 % Невирапин: ↔ (CYP3A индукция)	Трябва да се обмисли повишаване на дозата индинавир до 1 000 mg през 8 часа, ако се прилага с невирапин.
<b><i>PI (протеазни инхибитори)</i></b>		
Ампренавир 1 200 mg BID (Индинавир 1 200 mg BID)	Ампренавир AUC: ↑ 90 % Индинавир: ↔	Подходящите дози за тази комбинация, по отношение на ефикасност и безопасност, не са били определени.
Атазанавир	Взаимодействието не е проучено	Комбинация на азатанавир със или без ритонавир и Crivivan не се препоръчва, поради повишен риск от хипербилирубинемия (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
Ритонавир 100 mg BID (Индинавир 800 mg BID)	Индинавир AUC <sub>24hr</sub> : ↑ 178 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 11-кратно; (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно*) Ритонавир AUC: ↑ 72 % Ритонавир C <sub>min</sub> : ↑ 62 %	Подходящите дози за тази комбинация, по отношение на ефикасност и безопасност, не са били определени. Предварителните клинични данни предполагат, че CRXIVAN 400 mg в комбинация с ритонавир 100 mg, и двата прилагани перорално два пъти дневно, може да бъде алтернативна схема на дозиране (вж. точка 5.2). Усилена доза от 800 mg индинавир/100 mg ритонавир два пъти дневно води до с повишен риск от нежелани събития.
Ритонавир 200 mg BID (Индинавир 800 mg BID)	Индинавир AUC <sub>24hr</sub> : ↑ 266 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 24-кратно; (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно*) Ритонавир AUC: ↑ 96 % Ритонавир C <sub>min</sub> : ↑ 371 %	
Ритонавир 400 mg BID (Индинавир 800 mg BID)	Индинавир AUC <sub>24hr</sub> : ↑ 220 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 24-кратно (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно*) Ритонавир AUC <sub>24hr</sub> : ↔	
Ритонавир 400 mg BID (Индинавир 400 mg BID)	Индинавир AUC <sub>24hr</sub> : ↑ 68 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 10-кратно (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно*) Ритонавир AUC <sub>24hr</sub> : ↔	
Ритонавир 100 mg BID (Индинавир 400 mg BID)	Индинавир AUC и C <sub>min</sub> : ↔ (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно*)  (* исторически контроли	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
Саквинавир 600 mg SD (лекарствена форма-твърда желатинова капсула) (Индинавир 800 mg TID)	Саквинавир AUC: ↑ 500 % Саквинавир C <sub>min</sub> : ↑ 190 % (Отнесено към саквинавир 600 mg SD (лекарствена форма-твърда желатинова капсула) самостоятелно)	Подходящите дози за тази комбинация, по отношение на ефикасност и безопасност, не са били определени.
Саквинавир 800 mg SD (лекарствена форма мека желатинова капсула) (Индинавир 800 mg TID)	Саквинавир AUC: ↑ 620 % Саквинавир C <sub>min</sub> : ↑ 450 % (Отнесено към саквинавир 800 mg SD (лекарствена форма-мека желатинова капсула) самостоятелно)	
Саквинавир 1 200 mg SD (лекарствена форма-мека желатинова капсула) (Индинавир 800 mg TID)	Саквинавир AUC: ↑ 360 % Саквинавир C <sub>min</sub> : ↑ 450 % (Отнесено към саквинавир 1 200 mg (лекарствена форма-мека желатинова капсула) самостоятелно)  Дизайнът на проучването не позволява да се направи окончателна оценка на ефекта на саквинавир върху индинавир, но предполага наличие на по-малко от двукратно нарастване на AUC <sub>8h</sub> на индинавир при едновременното прилагане със саквинавир	
<b>Антибиотици</b>		
Сулфаметоксазол/ триметоприм 800 mg/160 mg BID (Индинавир 400 mg QID)	Индинавир AUC и C <sub>min</sub> : ↔ (Отнесено към индинавир 400 mg QID самостоятелно) Сулфаметоксазол AUC и C <sub>min</sub> : ↔	Индинавир и сулфаметоксазол/ триметоприм могат да се прилагат едновременно без корекция на дозите.
<b>Противогъбични</b>		
Флуконазол 400 mg QD (Индинавир 1000 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 24 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↔ (Отнесено към индинавир 1 000 mg TID самостоятелно)	Индинавир и флуконазол могат да се прилагат едновременно без корекция на дозите.
Итраконазол 200 mg BID (Индинавир 600 mg TID)	Индинавир AUC: ↔ Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 49 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)	Препоръчва се понижаване на дозата CRXIVAN до 600 mg през 8 часа при едновременно прилагания итраконазол.
Кетоконазол 400 mg QD (Индинавир 600 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 20 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↑ 29 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)	Трябва да се обмисли понижаване на дозата CRXIVAN до 600 mg през 8 часа.
Кетоконазол 400 mg QD (Индинавир 400 mg TID)	Индинавир AUC ↓ 56 % Индинавир C <sub>min</sub> ↓ 27 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>Антимикробактериални</b>		
Изониазид 300 mg QD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC и $C_{min}$ : ↔ (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно) Изониазид AUC и $C_{min}$ : ↔	Индинавир и изониазид могат да се прилагат едновременно без корекция на дозата.
Рифабутин 300 mg QD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC ↓ 34 % Индинавир $C_{min}$ : ↓ 39 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)  Рифабутин AUC: ↑ 173 % Рифабутин $C_{min}$ : ↑ 244 % (Отнесено към рифабутин 300 mg QD самостоятелно)	Намаляването на дозата на рифабутин и увеличаването на дозата на CRIXIVAN не е потвърдено в клинични проучвания. Ето защо, едновременното прилагане не се препоръчва. Ако е необходимо лечение с рифабутин, трябва да се потърсят алтернативни средства за лечение на HIV инфекцията.
Рифабутин 150 mg QD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 32 % Индинавир $C_{min}$ : ↓ 40 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно)  Рифабутин AUC*: ↑ 54 % Рифабутин $C_{min}$ *: ↑ 99 % (*Отнесено към рифабутин 300 mg QD самостоятелно. Няма данни от сравнение на рифабутин 150 mg QD в комбинация с индинавир 800 mg TID по отношение на самостоятелно прилагана доза от 150 mg рифабутин)	
Рифампицин 600 mg QD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 92 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно) Този ефект се дължи на индуцирането на CYP3A4 от рифампицин.	Употребата на рифампицин с индинавир е противопоказана.
<b>АНАЛГЕТИЦИ</b>		
Метадон 20-60 mg QD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↔ (Отнесено към индинавир 800 mg TID исторически контроли) Метадон AUC и $C_{min}$ : ↔	Индинавир и метадон могат да се прилагат едновременно без корекция на дозите.
<b>ПРОТИВОАРИТМИЧНИ</b>		
Хинидин 200 mg SD (Индинавир 400 mg SD)	Индинавир AUC и $C_{min}$ : ↔ (Отнесено към индинавир 400 mg SD) ↑ очакват се повишени концентрации на хинидин (CYP3A4 инхибиране от индинавир)	Препоръчва се повишено внимание и мониториране на терапевтичните концентрации на хинидин при едновременното му прилагане с CRIXIVAN. Употребата на индинавир/ритонавир с хинидин е противопоказана.
<b>АНТИАСТМАТИЧНИ</b>		
Теофилин 250 mg SD (Индинавир 800 mg TID)	Теофилин AUC и $C_{min}$ : ↔	Индинавир и теофилин могат да се прилагат едновременно без корекция на дозите.



Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>		
Варфарин	Не е проучен, комбинираното прилагане може да доведе до повишени нива на варфарин.	Може да се наложи корекция на дозата на варфарин.
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин	Индинавир инхибира CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на тези антиконвулсанти. Едновременното прилагане на лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A4, като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин може да понижи плазмените концентрации на индинавир.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагането на тези лекарства едновременно с индинавир.
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
Венлафаксин 50 mg TID (Индинавир 800 mg SD)	Индинавир AUC: ↓ 28 % (Отнесено към индинавир 800 mg SD самостоятелно) Венлафаксин и активен метаболит О-дезметил-венлафаксин: ↔	Клиничната значимост на тази находка не е известно.
<b>АНТИПСИХОТИЦИ</b>		
Кветиапин	Не е проучено. Очакват се повишени концентрации на кветиапин поради инхибиране на CYP3A от индинавир.	Едновременното приложение на индинавир и кветиапин може да повиши плазмените концентрации на кветиапин, което да доведе до свързана с кветиапин токсичност, включително кома. Едновременното приложение на кветиапин и индинавир е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ</b>		
Дихидропиридинови производни: напр., фелодипин, нифедипин, никардипин	↑ концентрации на блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип  Блокерите на калциевите канали се метаболизират от CYP3A4, който се инхибира от индинавир.	Препоръчва се повишено внимание и клинично мониториране на пациентите.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>РАСТИТЕЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ</b>		
Жълт кантарион ( <i>Hypericum perforatum</i> ) 300 mg TID (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↓ 54 % Индинавир C <sub>min</sub> : ↓ 81 % (Отнесено към индинавир 800 mg TID самостоятелно) Понижение на концентрациите на индинавир поради индуциране на метаболизма на лекарствения продукт и/или транспортните протеини от жълтия кантарион.	Растителни препарати съдържащи жълт кантарион са противопоказани с Crivivan. Ако пациентът вече приема препарат с жълт кантарион, спрете го, проверете вирусните нива и ако е възможно нивата на индинавир. Нивата на индинавир могат да се повишат при спиране на жълтия кантарион, а дозата на CRIVIVAN може да се нуждае от корекция. Индуциращият ефект може да се задържи до 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион.
<b>H<sub>2</sub>-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ</b>		
Симетидин 600 mg BID (Индинавир 400 mg SD)	Индинавир AUC и C <sub>min</sub> : ↔ (Отнесено към индинавир 400 mg SD самостоятелно)	Индинавир и симетидин могат да се прилагат едновременно без корекция на дозите.
<b>ИНХИБИТОРИ НА HMG-CoA РЕДУКТАЗАТА</b>		
Ловастатин, симвастатин	Индинавир потиска CYP3A4 и в резултат се очаква изразено повишение на плазмените концентрации на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, които са силно зависими от CYP3A4 метаболизма.	Комбинацията е противопоказана поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза.
Росувастатин	Взаимодействието не е проучено. Проучване за взаимодействията Лопинавир/ритонавир + росувастатин: Росувастатин AUC ↑ 2,08 -кратно Росувастатин C <sub>max</sub> ↑ 4,66 -кратно (Механизмът не е известен)	Комбинацията не се препоръчва
Аторвастатин	↑ концентрация на аторвастатин Аторвастатин зависи в по-малка степен от CYP3A4 по отношение на метаболизма в сравнение с ловастатин или симвастатин	Използвайте най-ниската възможна доза аторвастатин при внимателно мониториране. Препоръчва се повишено внимание.
Правастатин, флувастатин	Взаимодействието не е проучено Метаболизмът на правастатин и флувастатин не зависи от CYP3A4. Не може да се изключи взаимодействие чрез ефекти върху транспортните белтъци.	Взаимодействието не е известно. Ако няма алтернативно лечение, използвайте при внимателно мониториране.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
Циклоспорин А	Нивата на циклоспорин А (CsA) значително се повишават при пациенти лекувани с PI, включително индинавир.	Нивата на CsA налагат прогресивно коригиране на дозата с терапевтично мониториране на лекарствения продукт.
<b>ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
Норетиндрон/етинил естрадиол 1/35 1 mcg QD (Индинавир 800 mg TID)	Норетиндрон AUC: ↑ 26 % Норетиндрон C <sub>min</sub> : ↑ 44 %	Индинавир и норетиндрон/етинил естрадиол 1/35 могат да се прилагат едновременно без корекция на дозите.
<b>PDE5 ИНХИБИТОРИ</b>		
Силденафил 25 mg SD (Индинавир 800 mg TID)	Индинавир AUC: ↑ 11 % Силденафил AUC ↑ 340 %  Едновременното прилагане на CRIXIVAN и силденафил има вероятност да доведе до повишаване на силденафил чрез конкурентно инхибиране на метаболизма.	Дозата силденафил не трябва да надвишава максимум 25 mg за период от 48-часа при пациенти провеждащи едновременно лечение с индинавир.
Варденафил 10 mg SD (Индинавир 800 mg TID)	Варденафил AUC: ↑ 16-кратно  Едновременното прилагане на CRIXIVAN и варденафил има вероятност да доведе до повишаване на варденафил чрез конкурентно инхибиране на метаболизма.	Дозата варденафил не трябва да надвишава максимум 2,5 mg за период от 24-часа при пациенти провеждащи едновременно лечение с индинавир.
Тадалафил	Взаимодействието не е проучено  Едновременното прилагане на CRIXIVAN и тадалафил има вероятност да доведе до повишаване на тадалафил чрез конкурентно инхибиране на метаболизма.	Дозата тадалафил не трябва да надвишава максимум 10 mg за период от 72 часа при пациенти провеждащи едновременно лечение с индинавир.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>СЕДАТИВИ/ХИПНОТИЦИ</b>		
Мидазолам (парентерално)	<p>Не е проучен, очаква се комбинираното прилагане да повиши значимо концентрациите на мидазолам , особено когато мидазолам се прилага орално.</p> <p>Мидазолам екстензивно се метаболизира от CYP3A4.</p>	<p>CRIXIVAN и перорален мидазолам не трябва да се прилагат едновременно (вж. точка 4.3). С повишено внимание трябва да се прилагат едновременно CRIXIVAN и парентерален мидазолам. Ако CRIXIVAN се прилага едновременно с парентерален мидазолам, това трябва да става в интензивно отделение с внимателно мониториране за поява на респираторна депресия и/или продължително седирание. Трябва да се обмисли коригиране на дозата мидазолам , особено ако се прилага повече от еднократна доза мидазолам.</p>
<b>СТЕРОИДИ</b>		
Дексаметазон	<p>Взаимодействието не е проучено</p> <p>↑ експозицията на дексаметазон се очаква (инхибиране на CYP3A)</p> <p>↓ плазмени концентрации на индинавир могат да се очакват (индукция на CYP3A).</p>	<p>Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при едновременно прилагане на дексаметазон и индинавир.</p>

**Таблица 2. Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки за дозиране–ИНДИНАВИР УСИЛЕН С РИТОНАВИР. Няма специфични проучвания върху взаимодействията проведени при усилена доза 400 mg индинавир със 100 mg ритонавир.**

Взаимодействията между индинавир/ритонавир и други лекарствени продукти са изброени в таблицата по-долу (повишаването се означава със знак “↑”, повишаването със знак “↓”, без промяна ( $\leq \pm 20\%$ ) със знак “↔”, еднократна доза “SD”, един път дневно “QD”, два пъти дневно с “BID”, три пъти дневно с “TID”, и четири пъти дневно с “QID”).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ</b>		
<b>Антиретровирусни</b>		
Ампренавир	Ампренавир 1200 mg BID AUC ↑90 % с 800 mg TID индинавир самостоятелно ( вж Таблица 1). Ампренавир 600 mg BID AUC ↑ 64 % със 100 mg BID ритонавир самостоятелно (Отнесено към ампренавир 1 200 mg BID самостоятелно). Ритонавир повишава серумните нива на ампренавир в резултат на инхибиране на CYP3A4 Няма данни за взаимодействия при едновременно прилагане на индинавир/ритонавир и ампренавир.	Подходящите дози в тази комбинация по отношение на ефикасност и безопасност, не са определени. Ритонавир перорален разтвор не трябва да се прилага едновременно с ампренавир перорален разтвор при деца поради риск от токсичност от помощните вещества на двата състава.
Ефавиренц 600 mg QD (Индинавир/ритонавир 800/100 BID)	Индинавир AUC: ↓ 25 % Индинавир C <sub>min</sub> ↓ 50 % (Отнесено към индинавир/ритонавир 800/100 BID самостоятелно)  Ритонавир AUC ↓ 36 % Ритонавир C <sub>min</sub> : ↓ 39 %  Ефавиренц AUC и C <sub>min</sub> : ↔	Повишаване на дозата индинавир/ритонавир при едновременно прилагане в комбинация с ефавиренц не е проучвано.
<b>Антимикробактериални</b>		
Рифабутин	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено Очакват се понижени концентрации на индинавир и повишени концентрации на рифабутин	Не могат да бъдат дадени препоръки за дозирането на индинавир/ритонавир с рифабутин затова комбинацията не се препоръчва. Ако се налага лечение с рифабутин, трябва да се търсят алтернативни средства за лечение на HIV инфекцията.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
Рифампицин	Рифампицин е силен индуктор на CYP3A4 и е показал, че предизвиква 92 % намаляване на AUC на индинавир, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност. По време на опитите да се преодолее намалената експозиция чрез увеличаване на дозата на други протеазни инхибитори с ритонавир е наблюдавана голяма честота на чернодробни реакции.	Комбинирането на рифампицин с CRIVAN, който се прилага едновременно с ниска доза ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.5).
<b>Други антиинфекциозни средства</b>		
Атоваквон	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено Ритонавир индуцира глюкуронидиране и в резултат се очаква да понижи плазмените концентрации на атоваквон	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на атоваквон едновременно с индинавир/ритонавир.
Еритромицин, Итраконазол	Взаимодействието с индинавир/ ритонавир не е проучено. Индинавир и ритонавир потискат CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на еритромицин и итраконазол.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при приложение на еритромицин или итраконазол едновременно с индинавир/ритонавир.
Кетоконазол	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено Индинавир и ритонавир инхибират CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на кетоконазол. Едновременното прилагане на ритонавир и кетоконазол води до повишена честота на стомашно-чревните и чернодробни нежелани събития.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на кетоконазол едновременно с индинавир/ритонавир. Трябва да се обмисли понижаване на дозата кетоконазол при едновременно прилагане с индинавир/ритонавир.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>АНАЛГЕТИЦИ</b>		
Фентанил	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Индинавир и ритонавир инхибират CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на фентанил.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на фентанил едновременно с индинавир/ритонавир.
Метадон	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено  Няма значим ефект при прилагането на неусилен индинавир върху AUC на метадон (Вж. Таблица 1 по-горе).  Наблюдавано е намаляване на AUC на метадон при приложение с други усиленни с ритонавир протеазни инхибитори. Ритонавир може да индуцира глюкоронидиране на метадон.	Може да е необходимо повишение на дозата метадон при едновременно прилагане с индинавир/ритонавир. Трябва да се обмисли корекция на дозата в зависимост от клиничния отговор на пациента към лечението с метадон.
Морфин	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Нивата на морфин могат да се понижат поради индуциране на глюкоронидиране при едновременно прилагане на ритонавир.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на морфин едновременно с индинавир/ритонавир

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>АНТИАРИТМИЧНИ</b>		
Дигоксин 0,4 mg SD Ритонавир 200 mg BID	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е било проучено Дигоксин AUC: ↑ 22 %	Ритонавир може да повиши нивата на дигоксин поради модифициране на Р-гликопротеин медирания ефлукс на дигоксин. Препоръчва се внимателно мониториране на нивата на дигоксин при едновременното му прилагане с индинавир/ритонавир.
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>		
Варфарин Ритонавир 400 mg BID	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Нивата на R-варфарин могат да се понижат което ще доведе до намалена антикоагулационна активност поради индукцията на CYP1A2 и CYP2C9 от ритонавир.	Трябва да се следят показателите на антикоагулацията при едновременно прилагане на варфарин с индинавир/ритонавир.
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Карбамазепин	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Индинавир и ритонавир инхибират CYP3A4 и в резултат се очаква повишение на плазмените концентрации на карбамазепин.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при едновременно прилагане на карбамазепин с индинавир/ритонавир.
Дивалпроекс, Ламотрижин, Фенитоин	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучен. Ритонавир индуцира окисление чрез CYP2C9 и глюкуронидиране и в резултат се очаква да се понижат плазмените концентрации на антиконвулсантите.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при едновременно прилагане на тези лекарства с индинавир/ритонавир. Фенитоин може да понижи серумните нива на ритонавир.



Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
Тразодон 50 mg SD Ритонавир 200 mg BID	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Тразодон AUC: ↑ 2,4-кратно Наблюдава се повишение на честотата на свързаните с тразодон нежелани събития при едновременно прилагане с ритонавир.	Комбинацията от тразодон и индинавир/ритонавир трябва да се прилага с повишено внимание като лечението с тразодон се започва с най-ниска доза и се мониторира за клиничен отговор и поносимост.
<b>АНТИХИСТАМИНИ</b>		
Фексофенадин	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Ритонавир може да промени Р-гликопротеин медирания ефлукс на фексофенадин при едновременно прилагане с повишаване концентрациите на фексофенадин.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при едновременно прилагане на фексофенадин с индинавир/ритонавир.
Лоратидин	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Индинавир и ритонавир инхибират CYP3A4 и в резултат се очаква повишение на плазмените концентрации на лоратидин.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на лоратидин едновременно с индинавир/ритонавир.
<b>БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ</b>		
Дилтиазем 120 mg QD (Индинавир/ритонавир 800/100 BID)	Дилтиазем AUC <sub>0-24hr</sub> : ↑ 43 % Индинавир/ритонавир AUCs: ↔	Трябва да се обмисли корекция на дозата на блокери на калциевите канали при едновременното им прилагане с индинавир/ритонавир тъй като това може да доведе до повишен отговор.
Амлодипин 5 mg QD (Индинавир/ритонавир 800/100 BID)	Амлодипин AUC <sub>0-24hr</sub> : ↑ 80 % Индинавир/ритонавир AUCs: ↔	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>ИНХИБИТОРИ НА НМГ-CoA РЕДУКТАЗА</b>		
Същите препоръки както при индинавир без усилване с ритонавир (вж. таблица 1).		
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
Циклоспорин А (Индинавир/ритонавир 800/100 BID)	При едно проучване, след започване на лечение с индинавир/ритонавир 800/100 BID или лопинавир/ритонавир 400/100 BID, се налага понижение на дозата на циклоспорин с 5-20 % спрямо началната доза за поддържане нивата на циклоспорин в терапевтичните граници.	Корекцията на дозата циклоспорин А трябва да се прави в зависимост от измерените нива на циклоспорин А в кръвта.
Такролимус	Взаимодействието с Индинавир/ритонавир не е проучено индинавир и ритонавир инхибират CYP3A4 и в резултат се очаква да се повишат плазмените концентрации на такролимус.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на такролимус едновременно с индинавир/ритонавир.
<b>PDE5 ИНХИБИТОРИ</b>		
Силденафил, тадалафил	Взаимодействието не е проучено.	За силденафил и тадалафил важат същите препоръки като тези при индинавир неусилен с ритонавир (вж. таблица 1).
Варденафил	Взаимодействието не е проучено.	Дозата варденафил не трябва да превишава максимум от 2,5 mg за период от 72 часа при прилагане с усилен протеазен инхибитор.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>СЕДАТИВИ/ХИПНОТИЦИ</b>		
Буспирон	Взаимодействието с индинавир/ритонавир не е проучено. Индинавир и ритонавир инхибират СYP3A4 и в резултат се очакват повишени плазмени концентрации на буспирон.	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на буспирон едновременно с индинавир/ритонавир.
Мидазолам (парентерално)	Взаимодействие с индинавир/ритонавир Не е проучено, очаква се комбинираното прилагане да повиши значимо концентрациите на мидазолам, особено когато мидазолам се прилага орално (СYP3A4 инхибиране).	CRIXIVAN с ритонавир и перорален мидазолам не трябва да се прилагат едновременно (вж. точка 4.3). С повишено внимание трябва да се прилагат CRIXIVAN с ритонавир и парентерален мидазолам. Ако CRIXIVAN с ритонавир се прилага едновременно с парентерален мидазолам, това трябва да става в интензивно отделение с внимателно клинично мониториране за поява на респираторна депресия и/или продължително седиране. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам особено ако се прилага повече от еднократна доза мидазолам.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие	Препоръки по отношение на едновременно прилагане
<b>СТЕРОИДИ</b>		
Дексаметазон	Взаимодействие с индинавир/ритонавир не е проучено ↑ експозиция на дексаметазон се очаква (CYP3A инхибиране). ↓ плазмени концентрации на индинавир може да се очакват (CYP3A индукция).	Препоръчва се внимателно мониториране на терапевтичните и нежелани реакции при прилагане на дексаметазон едновременно с индинавир/ритонавир

За информация относно диетата или ефекта на храната върху абсорбцията на индинавир (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания при бременни жени. Индинавир трябва да се използва само когато потенциалната полза превишава потенциалния риск за плода. Като се има предвид наблюдението от едно малко проучване върху значително малък брой инфектирани с HIV бременни жени, провели преди раждане лечение с лекарствени продукти, както и малкото данни, които има при тази популация, индинавир не се препоръчва при инфектирани с HIV бременни пациентки (вж. точка 5.2).

Хипербилирубинемия, предимно като повишен индиректен билирубин, се е появила в 14 % от пациентите по време на лечението с индинавир. Тъй като не е известно дали индинавир ще утежни физиологичната хипербилирубинемия при новороденото, трябва да се направи внимателна преценка за употребата на индинавир при бременни жени по времето на раждане (вж. точка 4.8).

При *Rhesus* маймуни, приемането на индинавир от новородени причинява леко обостряне на преходната физиологична хипербилирубинемия, наблюдавана при тези видове след раждане. Приемът на индинавир от бременни *Rhesus* маймуни по време на третия триместър не причинява подобно обостряне при новородените; въпреки това, е наблюдавано само ограничено преминаване на индинавир през плацентата.

##### Кърмене

Препоръчва се жените, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаване на HIV. Не е известно, дали индинавир се екскретира в кърмата при хора. Майките следва да бъдат инструктирани да прекъснат кърменето по време на лечение.

##### Фертилитет

Няма налични данни относно потенциалните ефекти от лечението с CRIVAN върху фертилитета при мъже или жени.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Няма данни, които да дават основания да се предполага, че индинавир повлиява способността за шофиране и работа с машини. Обаче, пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението с индинавир са наблюдавани замаяност и замъглено виждане.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нефролитиаза се развива при близо 10 % от пациентите, лекувани с препоръчаната (неподсилена) доза CRIXIVAN при сборен анализ на контролирани клинични изпитвания (вж. също таблицата по-долу и точка 4.4).

Клиничните нежелани лекарствени реакции, съобщавани от изследователите като възможни, вероятни или определено свързани с CRIXIVAN при  $\geq 5\%$  от пациентите лекувани с CRIXIVAN монотерапия или в комбинация с NRTI(s) (n = 309) за 24 седмици са изброени по-долу. Много от тези нежелани лекарствени реакции се идентифицират, също така като често съществуващите преди това или често проявяващи се болестни състояния при тази популация. Тези нежелани лекарствени реакции включат: гадене (35,3 %), главоболие (25,2 %), диария (24,6 %), астения/умора (24,3 %), обрив (19,1 %), извращение на вкуса (19,1 %), суха кожа (16,2 %), коремна болка (14,6 %), повръщане (11,0 %), замайване (10,7 %). С изключение на суха кожа, обрив и извращение на вкуса, честотата на клиничните нежелани лекарствени реакции е подобна или по-висока при пациенти, лекувани с антиретровирусни нуклеозидни аналози контроли отколкото сред пациенти, лекувани с CRIXIVAN монотерапия или в комбинация с NRTI(s). този общ профил на безопасност остава сходен при 107 пациенти лекувани с CRIXIVAN монотерапия или в комбинация с NRTI(s) за период до 48 седмици. Нежеланите лекарствени реакции, включително нефролитиаза, могат да доведат до спиране на лечението.

В контролирани клинични изпитвания, проведени в целия свят, индинавир е прилаган самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни продукти (зидовудин, диданозин, ставудин и/или ламивудин) на приблизително 2 000 пациенти, по-голямата част от които са били бели мъже (15 % жени).

Индинавир не е променил типа, честотата или тежестта на познатите основни нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на зидовудин, диданозин и ламивудин.

Посочените по-долу нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на клинични проучвания при възрастни и/или в постмаркетинговия период на използване на CRIXIVAN монотерапия и/или CRIXIVAN с комбинирана антиретровирусна терапия(CART).

Много чести ( $\geq 1/10$ ); Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); Много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Нежелани лекарствени реакции са съобщавани и по време на постмаркетинговия опит\* но тъй като те са получени от спонтанни съобщения, честотата им не може да бъде определена.

Системо-органи класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции CRIXIVAN
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести  С неизвестна честота*	повишаване на MCV, понижаване на неутрофилите  повишена честота на спонтанно кървене при пациенти с хемофилия, анемия, включително остра хемолитична анемия; тромбоцитопения (вж. точка 4.4).
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота*	анафилактоидни реакции

Системо-органи класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции CRIXIVAN
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота*	ново появил се захарен диабет или хипергликемия, или обостряне на предхождащ захарен диабет, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия.
Нарушения на нервната система	Много чести  Чести  С неизвестна честота*	главоболие, замаяност  безсъние; хипоестезия; парестезия  орална парестезия.
Стомашно-чревни нарушения	Много чести  Чести  С неизвестна честота*	гадене; повръщане; диария; диспепсия  флатуленция; сухота в устата; кисела регургитация  хепатит, включително съобщения за чернодробна недостатъчност; панкреатит.
Хепатобилиарни нарушения	Много чести  С неизвестна честота*	изолирана асимптоматична хипербилирубинемия, повишени ALT и AST  патологични промени в чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести  Чести  С неизвестна честота*	обрив, суха кожа  сърбеж  обрив, включително еритема мултиформе и синдром на <i>Stevens Johnson</i> ; алергичен васкулит; алопеция, хиперпигментация; уртикария; враснал нокът на палеца на крака и/или паронихия.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести  С неизвестна честота*	миалгия  миозит, рабдомиолиза, повишена СРК, остеонекроза (вж. точка 4.4), периартрит.

Системо-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции CRIXIVAN
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много често	хематурия, протеинурия, кристалурия
	Често	нефролитиаза, дизурия
	С неизвестна честота*	нефролитиаза, в някои случаи с бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност; пиелонефрит, интерстициален нефрит, понякога свързан с отлагане на кристали индинавир. При някои пациенти не се наблюдава преминаване на интерстициалния нефрит след преустановяване на лечението с индинавир; нарушена бъбречна функция, бъбречна недостатъчност левкоцитурия (вж. точка 4.4).
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много често	астения/уморяемост; извращение на вкуса; коремна болка.

#### *Метаболитни параметри*

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да се развие възпалителна реакция до асимптоматична или остатъчна опортюнистична инфекция. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимуен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Нефролитиаза*

Нефролитиаза, включително болка в хълбока, със или без хематурия (включително микроскопска хематурия), се съобщава при приблизително 10 % (252/2 577) от пациентите, получаващи CRIXIVAN в препоръчаната доза при клинични изпитвания, в сравнение с 2,2 % в контролните групи. Като цяло тези събития не се свързват с бъбречна дисфункция и преминават при хидратация и временно преустановяване на лечението (напр за 1-3 дни).

##### *Хипербилирубинемия*

Изолирана асимптоматична хипербилирубинемия (общ билирубин  $\geq 2,5$  mg/dl, 43  $\mu$ mol/l) се съобщава предимно като повишаване на индиректния билирубин и рядко се свързва с повишаване на ALT, AST или алкалната фосфатаза, проявява се приблизително при 14 % от пациентите, лекувани с CRIXIVAN самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. Повечето пациенти продължават лечението с CRIXIVAN без намаляване на дозата, като стойностите на билирубина постепенно спадат към изходната стойност.

Хипербилирубинемия се наблюдава по-често при дози надвишаващи 2,4 g/ден в сравнение с дози под 2,4 g/ден.

### Педиатрична популация

При клинични изпитвания при педиатрични пациенти ( $\geq 3$  години), профилът на нежеланите реакции е подобен на този при възрастни пациенти, с изключение на по-високата честота на нефролитиазата – 29 % (20/70) при педиатрични пациенти лекувани с CRIXIVAN. Асимптоматична пиурия с неизвестна етиология се наблюдава при 10,9 % (6/55) от педиатричните пациенти лекувани с CRIXIVAN. Някои от тези събития са свързани с леко повишаване на серумния креатинин.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Има данни за случаи на предозиране на CRIXIVAN при хора. Най-често се съобщават стомашно-чревни (напр. гадене, повръщане, диария) и бъбречни (напр., нефролитиаза, болка в хълбока, хематурия) симптоми.

Не е известно дали е възможно индинавир да бъде диализиран чрез перитонеална или хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба, протеазен инхибитор, АТС код JO5AE02

#### Механизъм на действие

Индинавир потиска рекомбинантната HIV-1 и HIV-2 протеаза, с приблизително десетократно по-изразена селективност за HIV-1, отколкото за HIV-2. Индинавир се свързва обратимо с активното място на протеазата и потиска конкурентно ензима, предотвратявайки по този начин деленето на предшественика на вирусния липопротеин, което се извършва по време на съзряването на новооформените вирусни частици. Получаващите се незрели частици не са инфекциозни и не са в състояние да причинят нови цикли на инфекция. Индинавир не потиска значимо еукариотните протеази човешки ренин, човешки катепсин D, човешка еластаза и човешки фактор Ха.

#### Микробиология

Индинавир медира в концентрации от 50 до 100 nM, 95 % потискане (IC<sub>95</sub>) на вирусното разпространение (сравнено с нелекувани контроли, инфектирани с вируса) в човешки Т-лимфоцитни клетъчни култури и първични човешки моноцити/макрофаги, заразени с HIV-1 варианти LAI, MN и RF и с макрофаго-тропичен вариант SF-162, съответно. В концентрации от 25 до 100 nM индинавир води също така до 95 % потискане на вирусното разпространение в култури на митоген-активирани човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв, заразени с различни, първични клинични изолати на HIV-1, включващи изолати, резистентни на зидовудин и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI). Открита е синергична антиретровирусна активност, когато човешки Т-лимфоцитни клетки, инфектирани с LA-варианта на HIV-1, са инкубирани с индинавир и или със зидовудин, диданозин, или с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI).



### Лекарствена резистентност

При някои пациенти е наблюдавана загуба на супресия на нивата на вирусна РНК; обаче, броят на CD4 клетките бил често поддържан над нивата преди лечението. Когато възникне загуба на супресия на вирусната РНК, това обикновено е свързано със замяна на циркулиращия чувствителен вирус с резистентни вирусни варианти. Резистентността корелирала с натрупването на мутации във вирусния геном, което води до експресия на замествания на аминокиселини във вирусната протеаза.

Идентифицирани са най-малко единадесет аминокиселинни позиции на протеазата, свързани с резистентността към индинавир: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 и L90. Базата на техния принос за резистентността, обаче, е комплексна. Нито едно от тези замествания не е било или необходимо, или достатъчно за появата на резистентност. Например, няма единично заместване или група от замествания, което да бъде способно да предизвика измерима (над или равна на четири пъти) резистентност към индинавир, като нивото на резистентност зависи от начина, чрез който са комбинирани множествените замествания. Основно, обаче, по-високите нива на резистентност произхождат от едновременната експресия на по-голям брой замествания на единадесетте идентифицирани позиции. Сред пациентите, преживяли възвръщане на вирусната РНК по време на монотерапията с индинавир 800 mg на 8 часа, е наблюдавано заместване на само три от тези места при повечето пациенти: V82 (до A или F), M46 (до I или L), и L10 (от I или R). Други замествания се наблюдават по-рядко. Наблюдаваните аминокиселинни замествания изглеждат се натрупват последователно и не в стриктен ред, вероятно като резултат на продължаваща вирусна репликация.

Следва да бъде отбелязано, че по-слаба супресия на нивата на вирусна РНК е наблюдавана по-често, когато лечението с индинавир е било започнато с по-ниски дози от препоръчваната перорална доза от 2,4 g/дневно. **Заради това, лечението с индинавир трябва да бъде започнато с препоръчваната доза, за да се увеличи супресията на вирусната репликация и по този начин да се намали появата на резистентни вируси.**

Едновременната употреба на индинавир с нуклеозидни аналози (които пациентът не е взимал), може да намали риска от развитие на резистентност, както към индинавир, така и към нуклеозидните аналози. В едно сравнително проучване, комбинираната терапия с нуклеозидни аналози (тройна терапия със зидовудин плюс диданозин) създава защита срещу селекцията на вирусна експресия на най-малко едно свързано с резистентността аминокиселинно заместване при индинавир (от 13/24 до 2/20 през 24 седмица на терапията) и при нуклеозидни аналози (от 10/16 до 0/20 през 24 седмица на терапията).

### Кръстосана резистентност

HIV-1 изолати на пациенти с понижена чувствителност към индинавир, проявяват различни видове и степени на кръстосана резистентност към серии от разнообразни HIV-1 PI, включително ритонавир и саквинавир. Пълна кръстосана резистентност е описана между индинавир и ритонавир; обаче кръстосаната резистентност към саквинавир се променя при отделните изолати. Съобщава се, че много от заместванията в протеазните аминокиселини, свързани с резистентност към ритонавир и саквинавир, също са свързани с резистентност към индинавир.

### Фармакодинамични ефекти

#### Възрастни

Досега е било документирано, че лечението с индинавир, самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни агенти (напр. нуклеозидни аналози), намалява вирусното натоварване и увеличава CD4 лимфоцитите при пациенти с брой на CD4 клетките под 500 клетки/mm<sup>3</sup>.

В едно публикувано изпитване, 20 инфектирани с HIV пациенти с неоткриваеми нива на вирусен товар в плазмата (< 200 копия/ml), които получават индинавир 800 mg през 8 часа са прехвърлени в отворено, с кръстосан дизайн изпитване с индинавир ритонавир 400/100 mg през

12 часа. Осемнадесет пациента завършват проучването до 48 –та седмица. Вирусният товар остава < 200 копия/ml в продължение на 48 седмици при всички пациенти.

Друго публикувано изпитване прави оценка на ефикасността и безопасността на индинавир/ритонавир 400/100 mg през 12 часа при 40 пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства. Тридесет лица завършват 48 седмици лечение. На седмица 4,  $S_{min}$  на индинавир е 500 ng/ml със значителна вариабилност при най-ниската концентрация (диапазон 5 до 8 100 ng/ml). При *intent- to- treat* 65 % от пациентите са с HIV РНК < 400 копия/ml и 50 % са с вирусен товар < 50 копия/ml; а при анализ върху проведеното лечение 96 % от пациентите са с HIV РНК < 400 копия/ml и 74 % са с вирусен товар < 50 копия/ml.

Осемдесет пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства са включени в трето публикувано изпитване. При това отворено нерандомизирано изпитване, с едно рамо пациентите са лекувани със ставудин и ламивудин плюс индинавир/ритонавир 400/100 mg през 12 часа. Шестдесет и два пациенти завършват проучването до 96-та седмица. При *intent- to- treat* анализа и анализа върху проведеното лечение дялът на пациентите с HIV РНК < 50 копия/ml е съответно 68,8 % и 88,7 %, на 96-та седмица.

Индинавир, самостоятелно или в комбинация с нуклеозидни аналози (зидовудин/ставудин и ламивудин), е показал забавяне на скоростта на клинична прогресия в сравнение с нуклеозидните аналози и има продължителен ефект върху вирусното натоварване и броя на CD4 клетките.

При лекувани със зидовудин пациенти, индинавир, зидовудин и ламивудин в комбинация, в сравнение с ламивудин, добавен към зидовудин, намалява вероятността от заболяемост или смърт, свързана със СПИН на 48-та седмици от 13 % на 7 %. Подобно, при пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства, индинавир с или без зидовудин, в сравнение със зидовудин прилаган самостоятелно, намалява вероятността от появата на заболяването СПИН на 48-та седмица от 15 % при зидовудин прилаган самостоятелно на приблизително 6 % при индинавир прилаган самостоятелно или в комбинация със зидовудин.

Ефектите върху вирусното натоварване са съществено по-изразени при пациентите, лекувани с индинавир в комбинация с нуклеозидни аналози, но пропорцията на пациентите със серумна вирусна РНК под границата на количествена преценка (500 копия/ml) варира при проучванията от 40 % до повече от 80 % на 24-та седмица. Тази пропорция проявява тенденция за стабилност за продължителен период на проследяване. Подобно, ефектите върху броя на CD4 клетките, са с тенденция да бъдат по-изразени при пациенти, лекувани с индинавир в комбинация с нуклеозидни аналози, в сравнение с индинавир самостоятелно. В рамките на проучванията, този ефект е траен също така след продължителен период на проследяване.

#### Педиатрична популация

Две клинични проучвания при 41 пациенти в детска възраст (възраст 4 до 15 години) имат за цел определяне на безопасността, антивирусната активност, и фармакокинетиката на индинавир в комбинация със ставудин и ламивудин. В едното проучване, на 24-та седмица, дялът на пациентите с плазмено ниво на вирусна РНК под 400 копия/ml е 60 %; средното увеличение на броя на CD4 клетките е 242 клетки/mm<sup>3</sup>; и средното увеличение на процента на CD4 клетките е 4,2 %. На 60<sup>-тата</sup> седмица дялът на пациентите с плазмено ниво на вирусна РНК под 400 копия/ml е 59 %. В другото проучване, на 16<sup>-тата</sup> седмица дялът на пациентите с плазмено ниво на вирусна РНК под 400 копия/ml е 59 %; средното увеличение на броя на CD4 клетките е 73 клетки/mm<sup>3</sup>; а средното увеличение на броя на CD4 клетките е 1,2 %. На 24-тата седмица, дялът на пациентите с плазмено ниво на вирусна РНК под 400 копия/ml е 60 %.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Индинавир се абсорбира бързо на гладно с време на достигане на пикова плазмена концентрация от 0,8 часа  $\pm$  0,3 часа (средно  $\pm$  S.D.). По-голямо увеличение на плазмените концентрации на индинавир от дозопропорционалното е наблюдавано в границите 200-800 mg дозов режим. При нива на дозиране между 800 mg и 1 000 mg, отклоненията от дозовата пропорционалност са по-слабо изразени. В резултат на краткият елиминационен полуживот,  $1.8 \pm 0.4$  часа, се наблюдава само минимално увеличение в плазмените концентрации след многократно приложение. Бионаличността на единичната доза от 800 mg индинавир е приблизително 65 % (90 % CI, 58-72 %).

Данните от проучване при стационарно състояние, при здрави доброволци показват, че фармакокинетиката на индинавир се изменя в хода на деня. Следвайки дозов режим от 800 mg на всеки 8 часа, измерените пикови плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) след сутрешната, следобедната и вечерната доза са съответно 15 550 nM, 8 720 nM и 8 880 nM. Съответните плазмени концентрации 8 часа след дозата са 220 nM, 210 nM и 370 nM. Не е известно доколко тези данни са съпоставими при индинавир, подсилен с ритонавир. При стационарно състояние, след дозов режим от 800 mg на всеки 8 часа, HIV-серопозитивните пациенти в едно изследване достигат средногеометрични стойности на  $AUC_{0-8h}$  от 27 813 nM\*h (90 % CI = 22 185, 34 869), пикови плазмени концентрации 11 144 nM (90 % CI = 9 192, 13 512) и плазмени концентрации на 8-ия час след дозата 211 nM (90 % CI = 163, 274).

### Ефекти на храната

При стационарно състояние, след дозов режим от 800 mg/100 mg от индинавир/ ритонавир всеки 12 часа с храна с ниско съдържание на мазнини, здрави доброволци в едно изпитване са достигнали средногеометрични:  $AUC_{0-12h}$  11 6067 nM\*h (90 % CI = 101 680, 132 490), пикови плазмени концентрации 19 001 nM (90 % CI = 17 538, 20 588) и плазмени концентрации на 12-ия час след дозата 2274 nM (90 % CI = 1 701, 3 042). Не е наблюдавана значима разлика в експозицията, когато дозовият режим се е прилагал с храна с високо съдържание на мазнини.

Схема с усилен индинавир. Има ограничени данни за фармакокинетиката на индинавир прилаган едновременно с ниска доза ритонавир. Фармакокинетиката на индинавир (400 mg) с ритонавир (100 mg), прилагани два пъти дневно, е проучена в две изпитвания. Фармакокинетичният анализ при едно от изпитванията е извършен върху деветнадесет пациенти, с медиана (диапазон) на индинавир  $AUC_{0-12hr}$ ,  $C_{max}$ , и  $C_{min}$  съответно 25 421 nM\*h (21 489-36 236 nM\*h), 5 758 nM (5 056-674 nM) и 239 (169-421 nM), Фармакокинетичните параметри във второто изпитване са подобни.

При HIV-инфектирани пациенти в детска възраст, схема на прилагане на индинавир твърди капсули, 500 mg/m<sup>2</sup> на всеки 8 часа, води до стойности на  $AUC_{0-8hr}$  от 27 412 nM\*h, пикови плазмени концентрации от 12182 nM, и плазмени концентрации на 8 час след дозата от 122 nM.  $AUC$  и пиковите плазмени концентрации са в основни линии подобни на тези, наблюдавани преди при HIV-инфектирани възрастни пациенти, получаващи препоръчаната доза от 800 mg на всеки 8 часа; трябва да се отбележи, че плазмените концентрации са по-ниски 8 часа след приема на дозата.

По време на бременност е установено, че системната експозиция на индинавир е значително понижена (PACTG 358. CRXIVAN 800 mg на всеки 8 часа + зидовудин 200 mg на всеки 8 часа и ламивудин 150 mg два пъти дневно). Средната плазмена концентрация на индинавир  $AUC_{0-8h}$  през 30-32 седмица на бременността (n = 11) е 9 231 nM\*hr, което е със 74 % (95 % CI : 50 %, 86 %) по-ниско от наблюдаваното 6 седмици след раждането. Шест от тези 11 (55 %) пациентки са имали 8 часа след приемане на дозата средна плазмена концентрация на индинавир ( $C_{min}$ ) под допустимия праг за точно количествено определяне по прилагания метод. Фармакокинетиката на индинавир при тези 11 пациентки на шестата седмица след раждането е в по-голямата си част сходна с тази наблюдавана при не бременни пациентки от друго проучване (вж. точка 4.6).

Приложението на индинавир с висококалорична храна, богата на мазнини и белтъци, води до затруднена и намалена резорбция, с приблизително 80 % намаление на AUC и 86 % намаление на  $C_{max}$ . Приложението с лека храна (напр. сух препечен хляб с мармалад или консервирани плодове, ябълков сок и кафе с обезмаслено или бедно на мазнини мляко и захар или царевични люспи, обезмаслено или бедно на мазнини мляко и захар) води до плазмени концентрации, сравними със съответните стойности на гладно.

Фармакокинетиката на индинавир, приет като индинавир сулфатна сол (от отворена твърда капсула) смесен с ябълков мус е като цяло сравнима с фармакокинетиката на индинавир, приет под формата на твърди капсули на гладно. При HIV-инфектирани пациенти в детска възраст, фармакокинетичните параметри на индинавир в ябълков мус са:  $AUC_{0-8hr}$  26 980 nM\*h; пикова плазмена концентрация от 13 711 nM; и плазмена концентрация на 8-ия час след приема от 146 nM.

#### Разпределение

Индинавир не се свързва във висока степен с плазмените белтъци (39 % несвързан).

Няма данни за преминаването на индинавир в централната нервна система при хора.

#### Биотрансформация

Открити са седем главни метаболита, а метаболитните процеси са идентифицирани като глюкуронизация до пиридин-азот, пиридин-N-оксидация с и без 3'-хидроксилиране на индановия пръстен, 3'-хидроксилиране на индана, p- хидроксилиране на фенилметил функционални групи и N- депиридометилиране с и без 3'-хидроксилиране. *In vitro* изследвания с човешки чернодробни микросоми показват, че цитохром CYP 3A4 е единственият P 450 изоензим, който играе основна роля в оксидацията на индинавир. Анализът на плазма и урина, получени от лица, получаващи индинавир, показват, че метаболитите му имат слаба инхибираща активност върху протеиназата.

#### Елиминиране

При дози в рамките на 200 до 1 000 mg, прилагани и на доброволци, и на инфектирани с HIV-1 пациенти, наличността на индинавир в урината се е повишавала малко повече, отколкото е съответствало на нарастването на дозите. Бъбречният клирънс (116 ml/min) на индинавир е независим от концентрацията в границата на клинично дозиране. По-малко от 20 % от индинавир се отделят през бъбреците. Средната екскреция на непроменен лекарствен продукт в урината, след приложението на единична доза на гладно, е 10,4 % след доза от 700 mg и 12,0 % след доза от 1 000 mg. Индинавир бързо се елиминира, като елиминационният му полуживот е 1,8 часа.

#### Характеристики при пациенти

Не е установено фармакокинетиката на индинавир да се повлиява от расата.

Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на индинавир при HIV серопозитивни жени, сравнени с HIV серопозитивни мъже.

Има данни за намален метаболизъм на индинавир при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност и клиника на цироза, водещ до приблизително 60 % по-високи средни AUC след доза от 400 mg. Средният елиминационен полуживот на индинавир се увеличава на приблизително 2,8 часа.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Установено е наличието на кристали в урината на плъхове, една маймуна и едно куче. Появата им не се свързва с причинено от лекарствения продукт бъбречно увреждане. Увеличаване на телното на щитовидната жлеза и хиперплазия на тиреоидните фоликулни клетки, дължащи се

на повишен тироксинов клирънс, са наблюдавани при плъхове, третирани с индинавир в дози от или  $\geq 160$  mg/kg/дневно. Има увеличаване на теглото на черния дроб при плъхове, лекувани с индинавир в дози от или  $\geq 40$  mg/kg/дневно, съпътствано от хепатоцелуларна хипертрофия при дози от или  $\geq 320$  mg/kg/дневно.

Максималната нелетална перорална доза на индинавир е не по-малка от 5 000 mg/kg за плъхове и мишки, което е най-високата доза, тествана в изследвания за остра токсичност.

Изследвания при плъхове показват, че поемането в мозъчната тъкан е ограничено, разпределението в и извън лимфната система е бързо и отделянето в кърмата на кърмещи плъхове е екстензивно. Разпределението на индинавир през плацентарната бариера е значително при плъхове, но ограничено при зайци.

#### Мутагенност

При изследвания индинавир не показва мутагенна или генотоксична активност с или без метаболитна активация.

#### Канцерогенност

Не е установена канцерогенност при мишки при максималната поносима доза, която отговаря на системна експозиция приблизително 2 до 3 пъти по-висока от тази при клинични условия. При плъхове, при същите нива на експозиция, е наблюдавано увеличаване на честотата на тироидни аденоми, вероятно свързано с увеличаване на освобождаването на тиреотропен хормон (TSH) вследствие на увеличаването на клирънса на тироксина. Значимостта на тези данни при хора вероятно е ограничена.

#### Токсични ефекти върху развитието

Изследвания за токсични ефекти върху развитието са проведени при плъхове, зайци и кучета (в дози, които предизвикват системен ефект, сравним с или малко по-голям от този при хора) и не показват наличието на доказателства за тератогенност. Не са наблюдавани външни или органични промени при плъхове, обаче, са наблюдавани увеличения на случаите на допълнителни ребра и на шийните ребра. При зайци или кучета не са открити външни, органични или скелетни промени. При плъхове и зайци не са наблюдавани ефекти върху преживяемостта на зародиша/плода или върху теглото на плода. При кучета, е наблюдавано леко увеличаване на резорбциите; обаче, всички плодове при третираните животни са жизнеспособни, а броят на живите плодове при третираните животни е сравним с този от контролната група.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна  
магнезиев стеарат

#### Състав на капсулата:

желатин  
титанов диоксид (E 171)  
печатно мастило: титанов диоксид (E 171), индиго кармин (E 132) и железен оксид (E 172).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години за HDPE бутилки съдържащи 90 и 180 твърди капсули.

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Бутилката да се съхранява плътно затворена, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

HDPE бутилки с полипропиленова капачка и запечатващо фолио съдържащи 90 или 180 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Бутилките съдържат сушител, който трябва да остане в опаковката. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/024/004  
EU/1/96/024/005

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04 октомври 1996 г.  
Дата на последно подновяване: 18 юли 2011 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**CRIXIVAN 200 mg – опаковки от 180, 270 и 360 капсули –картонена кутия**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CRIXIVAN 200 mg твърди капсули  
Индинавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа индинавиров сулфат, съответстващ на 200 mg индинавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Лактоза, безводна. Виж листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

180 твърди капсули  
270 твърди капсули  
360 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.  
Твърдите капсули да се поглъщат цели.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Сушителят да не се изважда от опаковката.  
Сушителят да не се поглъща

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Бутилката да се съхранява плътно затворено, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/024/001 180 твърди капсули  
EU/1/96/024/002 270 твърди капсули  
EU/1/96/024/003 360 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

КРИКСИВАН 200 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**CRIXIVAN 200 mg – опаковки от 180, 270 и 360 капсули – Етикет на бутилката**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CRIXIVAN 200 mg твърди капсули  
Индинавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа индинавиров сулфат, съответстващ на 200 mg индинавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Лактоза, безводна. Виж листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

180 твърди капсули  
270 твърди капсули  
360 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.  
Твърдите капсули да се поглъщат цели.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Сушителят да не се изважда от опаковката.  
Сушителят да не се поглъща

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Бутилката да се съхранява плътно затворено, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/024/001 180 твърди капсули  
EU/1/96/024/002 270 твърди капсули  
EU/1/96/024/003 360 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**CRIXIVAN 400 mg –опаковки от 90 и 180 капсули – Вторична картонена кутия**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CRIXIVAN 400 mg твърди капсули  
Индинавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа индинавиров сулфат, съответстващ на 400 mg индинавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Лактоза, безводна. Виж листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

90 твърди капсули  
180 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.  
Твърдите капсули да се поглъщат цели.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Сушителят да не се изважда от опаковката.  
Сушителят да не се поглъща

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Бутилката да се съхранява плътно затворена, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/024/004 90 твърди капсули  
EU/1/96/024/005 180 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

КРИКСИВАН 400 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**CRIXIVAN 400 mg –опаковката от 90 и 180 капсули – Етикет на бутилка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CRIXIVAN 400 mg твърди капсули  
Индинавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа индинавиров сулфат, съответстващ на 400 mg индинавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Лактоза, безводна. Виж листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

90 твърди капсули  
180 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.  
Твърдите капсули да се поглъщат цели.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Сушителят да не се изважда от опаковката.  
Сушителят да не се поглъща

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Бутилката да се съхранява плътно затворена, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/96/024/004 90 твърди капсули  
EU/1/96/024/005 180 твърди капсули

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### CRIXIVAN 200 mg твърди капсули indinavir (индинавир)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CRIXIVAN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CRIXIVAN
3. Как да приемате CRIXIVAN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CRIXIVAN
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява CRIXIVAN и за какво се използва

##### Какво представлява CRIXIVAN

CRIXIVAN съдържа вещество, наречено индинавир. То принадлежи към група лекарства, наречени „протеазни инхибитори“.

##### За какво се използва CRIXIVAN

CRIXIVAN се използва при възрастни за лечение срещу вируса на човешката имунна недостатъчност (HIV). CRIXIVAN се използва едновременно с други лекарства срещу HIV (антиретровирусни лекарства). Това се нарича комбинирано антиретровирусно лечение.

- Пример за друго лекарство, което може да Ви бъде приложено едновременно с CRIXIVAN е ритонавир.

##### Как действа CRIXIVAN

CRIXIVAN действа срещу HIV и помага да се намали броя на HIV частиците в кръвта Ви.

CRIXIVAN помага:

- да се намали риска от заболявания, свързани с HIV
- да се намали количеството на HIV във Вашия организъм (Вашето вирусно натоварване)
- да се увеличи броя на CD4 (T) клетките. CD4 клетките са важна част от имунната Ви система. Главната роля на имунната система е да Ви предпазва от инфекции.

CRIXIVAN може да няма тези ефекти при всички пациенти. Вашият лекар ще проследява как това лекарство Ви действа.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CRIXIVAN

### Не приемайте CRIXIVAN

- ако сте алергични към индинавир или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате някои от следните лекарства:
  - рифампицин – антибиотик, използван за лечение на инфекции
  - цизаприд – използван при проблеми с храносмилането
  - амиодарон – използван при проблеми със сърдечния ритъм
  - пимозид – използван при някои психични заболявания
  - ловастатин или симвастатин – използвани за понижаване на холестерола
  - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – растителен лекарствен продукт, използван при депресия
  - ерготаминов тартарат (със или без кофеин) – използван при мигрена
  - астемизол или терфенадин – антихистамини, използвани при сенна хрема и други алергични състояния
  - кветиапин – използван при някои психични заболявания като шизофрения, биполярно разстройство и тежък депресивен епизод
  - алпразолам, триазолам и мидазолам (приети през устата) – използвани за успокоение или да Ви помогнат да спите.

Не приемайте CRIXIVAN, ако някое от гореизброените се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете CRIXIVAN.

Освен това, когато CRIXIVAN се прилага едновременно с лекарството ритонавир:

### Не приемайте нито CRIXIVAN, нито ритонавир:

- ако имате чернодробни проблеми
- ако приемате някое от следните лекарства:
  - фузидова киселина – антибиотик, използван за лечение на инфекции
  - пироксикам – използван при артрит
  - алфузозин – използван при проблеми с простатата
  - бепридил – използван при гръдна болка (стенокардия)
  - клозапин – използван при някои психични заболявания
  - петидин или пропоксифен – използвани при болка
  - естазолам или флуразепам – използвани да Ви помогнат да спите
  - клоразепат или диазепам – използвани за успокоение
  - енкаинид, флеканид, пропафенон или хинидин – използвани при нарушен ритъм на сърцето

Не приемайте нито CRIXIVAN, нито ритонавир, ако някое от гореизброените се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете CRIXIVAN.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете CRIXIVAN, ако сте имали или получите някое от следните:

- **алергии**
- **проблеми с бъбреците** (включително възпаление на бъбреците, камъни в бъбреците или болка в гърба, със или без наличие на кръв в урината)
- **хемофилия** – CRIXIVAN може да повиши риска от кървене. Ако забележите кървене или се чувствате отпаднали, незабавно говорете с Вашия лекар.

- **проблеми с черния дроб** – хора с хроничен хепатит В или С или цироза, които се лекуват с антиретровирусни лекарства са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. Може да са необходими кръвни изследвания за проверка на чернодробната Ви функция.
- **силна мускулна болка, болезненост или мускулна слабост** – това е по-вероятно да се случи, ако приемате понижаващи холестерола лекарства, наречени статини (като симвастатин). В редки случаи тези мускулни проблеми може да бъдат сериозни (рабдомиолиза). Информирайте Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите силна мускулна болка или слабост.
- **признаци на инфекция** – това може да е предходна инфекция, която се възобновява скоро след като анти-HIV терапията е започнала. Може да се дължи на факта, че Вашият организъм е отново способен да се бори срещу инфекциите. Това се случва при някои хора с напреднала HIV инфекция (СПИН), които са имали предишни, свързани с HIV инфекции. Ако забележите някакви симптоми на инфекция, моля незабавно информирайте Вашия лекар.
- **автоимунни нарушения** (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма) може също да настъпят след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- **проблеми с костите** – признаците включват скованост на ставите, болки в ставите, особено в тазобедрената става, и затруднение в движенията. Ако забележите някои от тези признаци, говорете с Вашия лекар. Тези проблеми може да се дължат на заболяване на костите, наречено остеонекроза (прекъсване на притока на кръв към костите, което води до умиране на костната тъкан), което може да се появи месеци или години след започване на лечението на HIV. Рискът от костни проблеми е по-висок, ако Вие:
  - консумирате алкохол
  - имате висок индекс на телесна маса
  - имате много слаба имунна система
  - сте приемали кортикостероиди едновременно с CRIXIVAN
  - приемате от дълго време комбинирана антиретровирусна терапия.

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете CRIXIVAN.

### **Деца и юноши**

CRIXIVAN не се препоръчва при деца на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и CRIXIVAN**

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта, както и растителни лекарствени продукти.

CRIXIVAN може да повлияе начина, по който действат някои други лекарства. Същевременно някои други лекарства могат да повлияят начина на действие на CRIXIVAN.

## **Ритонавир**

Ритонавир се използва за повишаване на нивата на CRIXIVAN в кръвта или, по-рядко и затова в по-високи дози, за лечение на HIV. Говорете с Вашия лекар, ако Ви предстои да приемате CRIXIVAN и ритонавир едновременно. Вижте също листовката за пациента за ритонавир.

Моля вижте „**Не приемайте CRIXIVAN**“, както и „**Не приемайте нито CRIXIVAN, нито ритонавир**“ по-горе в точка 2 за важния списък с лекарства, които Вие не трябва да комбинирате с CRIXIVAN. Не приемайте CRIXIVAN, ако приемате или наскоро сте приемали някое от тези лекарства. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете CRIXIVAN.

**Освен това говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете CRIXIVAN, ако приемате някое от следните лекарства**, тъй като Вашият лекар може да поиска да коригира дозата на лекарствата Ви:

- теофилин – използван при астма
- варфарин – използван за разреждане на кръвта
- морфин, фентанил – използвани при болка
- буспирон – използван за успокоение
- флуконазол – използван при гъбични инфекции
- венлафаксин, тразодон – използвани при депресия
- такролимус, циклоспорин – използвани предимно след трансплантация на орган
- делавирдин, ефавиренц, невирапин – използвани при HIV
- ампренавир, саквинавир, атазанавир – използвани при HIV
- силденафил, варденафил, тадалафил – използвани при импотентност
- дексаметазон – използван за предотвратяване на оток (възпаление)
- итраконазол, кетоконазол – използвани за лечение на гъбични инфекции
- аторвастатин, розувастатин, правастатин, флувастатин – използвани за понижаване на холестерола
- фексофенадин, лоратадин – антихистамини, използвани при сенна хрема и други алергични състояния
- перорални противозачатъчни (хапчета), съдържащи норетиндрон или етинилестрадиол
- фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, дивалпроекс, ламотригин – лекарства, използвани за лечение на припадъци (епилепсия)
- мидазолам (прилаган чрез инжекция) – използван при остри припадъци и за подпомагане на заспиването на пациентите преди определени медицински процедури
- амлодипин, фелодипин, нифедипин, никардипин, дигоксин, дилтиазем – използвани при високо кръвно налягане и някои сърдечни проблеми
- кветиапин – използван при някои психични заболявания като шизофрения, биполарно разстройство и тежък депресивен епизод

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете CRIXIVAN.

## **CRIXIVAN с храна и напитки**

Вижте точка 3 по-долу за информация как да приемате CRIXIVAN. Особено важно е:

- да не приемате CRIXIVAN с висококалорична храна, храна богата на мазнини и протеини. Причината за това е, че тези храни намаляват способността на Вашия организъм да усвоява CRIXIVAN и поради това намалява неговата ефективност.

## **Бременност и кърмене**

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, Вие трябва да приемате CRIXIVAN само ако Вашият лекар реши, че това е абсолютно

необходимо. Не е известно, дали CRIXIVAN е вреден за нероденото, когато е приеман от бременна жена.

- Не се препоръчва инфектирани с HIV жени да кърмят. Това е необходимо, за да се избегне предаването на HIV вируса на кърмачето.

### **Шофиране и работа с машини**

По време на лечението с CRIXIVAN са наблюдавани замаяност и замъглено виждане. Ако това се случи при Вас, не шофирайте и не работете с машини.

### **Друга важна информация, която трябва да знаете**

CRIXIVAN не лекува напълно HIV. Вие все още може да бъдете засегнати от инфекции или други заболявания, свързани с HIV. Ето защо Вие трябва да продължавате да посещавате Вашия лекар, докато приемате CRIXIVAN.

HIV се разпространява по кръвен път или при полов контакт с човек, носител на HIV. Когато приемате това лекарство, вие все още може да предадете HIV, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

### **CRIXIVAN съдържа лактоза**

Това лекарство съдържа лактоза (вид захар). Ако някога Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари или не можете да ги усвоявате, говорете с него преди да вземете това лекарство.

## **3. Как да приемате CRIXIVAN**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Колко трябва да приемате**

Препоръчителната доза CRIXIVAN е:

- Четири капсули от 200 mg (800 mg) – приемани три пъти дневно (на всеки 8 часа). Това означава, че Вие ще приемате общо 12 капсули от 200 mg (2 400 mg) всеки ден.

Обикновено Вие приемате по-малко CRIXIVAN, ако приемате и ритонавир. Препоръчителните дози са:

- CRIXIVAN – две капсули от 200 mg (400 mg) – приемани два пъти дневно. Това означава, че Вие ще приемате общо четири капсули от 200 mg (800 mg) всеки ден.
- Ритонавир – 100 mg – приемани два пъти дневно.

### **Как да приемате това лекарство**

- Приемайте това лекарство през устата.
- Гълтайте капсулите цели, с вода, обезмаслено или нискомаслено мляко, сок, чай или кафе.
- Не трошете и не дъвчете капсулите.
- Важно е възрастните всеки ден да изпиват най-малко 1,5 литра течности, докато приемат CRIXIVAN. Това ще намали риска от образуване на камъни в бъбреците.
- Не приемайте CRIXIVAN с висококалорична храна, богата на мазнини и протеини. Причината за това е, че тези храни намаляват способността на Вашия организъм да усвоява CRIXIVAN и поради това намалява неговата ефективност.



### **Кога да приемате лекарството**

- Приемайте го 1 час преди или 2 часа след хранене.
- Ако не можете да го приемате без храна, тогава го приемайте с нискомаслена лека храна. Това може да е препечена филия със сладко или зърнена закуска с обезмаслено или нискомаслено мляко и захар.
- Ако приемате също и ритонавир, може да приемате CRIXIVAN по всяко време на деня със или без храна.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза CRIXIVAN**

Ако приемете повече от предписаната доза CRIXIVAN, говорете с Вашия лекар възможно най-скоро. Може да се появят следните ефекти:

- гадене
- повръщане
- диария
- болка в гърба
- кръв в урината.

### **Ако сте пропуснали да приемете CRIXIVAN**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако пропуснете доза, не я вземайте по-късно през деня. Просто продължете да следвате Вашата обичайна схема.

### **Ако сте спрели приема на CRIXIVAN**

Важно е да приемате CRIXIVAN точно както Вашият лекар Ви е казал – той или тя ще Ви каже колко дълго трябва да приемате Вашето лекарство.

- Не спирайте приема на CRIXIVAN без да информирате Вашия лекар.
- Намалването или пропускането на доза ще увеличи риска от настъпване на резистентност на HIV вируса към CRIXIVAN.
- Ако това се случи, Вашето лечение ще стане неефективно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

По време на лечение на ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции са съобщавани от пациенти, приемащи CRIXIVAN:

**Обърнете се към Вашия лекар незабавно, ако забележите следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от незабавно медицинско лечение:**

- алергични реакции – признаци, включващи сърбеж на кожата, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето, устните, езика или гърлото и затруднено дишане. Не се знае колко често може да се случи това (от наличните данни не може да бъде направена оценка), но реакцията може понякога да бъде тежка и да включва шок.

**В допълнение има и други нежелани реакции, които може да получите докато приемате това лекарство като повишен риск от кръвоизливи при хемофилиците, мускулни**

**проблеми, признаци на инфекция и проблеми с костите. Моля вижте „Предупреждения и предпазни мерки“ в точка 2 по-горе.**

**Допълнителните нежелани реакции включват:**

**Много често** (засягат повече от един на 10 пациенти):

- главоболие
- обрив или суха кожа
- гадене
- повръщане
- променени вкусови усещания
- нарушено храносмилане или диария
- стомашна болка или подуване
- чувство на замаяност, слабост или умора

**Често** (засягат по-малко от 1 на 10 пациенти):

- газове
- сърбеж
- сухота в устата
- киселини
- мускулна болка
- болезнено уриниране
- трудно заспиване
- изтръпване или необичайно усещане по кожата.

**Откакто лекарството е в употреба, има съобщения за следните нежелани реакции. Не е известно с каква честота се получават:**

- косопад
- възпаление на панкреаса
- тежки кожни реакции
- потъмняване на кожата
- сковаване на устата
- нисък брой на червените кръвни клетки
- врастване на нокът на пръст на крака, със или без инфектиране
- чернодробни проблеми като възпаление или чернодробна недостатъчност
- бъбречни проблеми като бъбречна инфекция, влошаване или загуба на бъбречната функция
- болка и затруднено движение в рамото.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате CRIXIVAN**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката или картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте CRIXIVAN в оригиналната бутилка като я държите плътно затворена, за да се предпази от влага. Бутилката съдържа сушител, който трябва да остане в нея.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа CRIXIVAN**

- Активното вещество е индинавир. Всяка твърда капсула съдържа индинавиров сулфат, съответстващ на 200 mg индинавир.
- Другите съставки са лактоза, безводна, магнезиев стеарат, желатин и титанов диоксид (E 171).
- Върху капсулата има отпечатан надпис с печатно мастило, съдържащо индиго кармин (E 132).

### **Как изглежда CRIXIVAN и какво съдържа опаковката**

CRIXIVAN 200 mg твърди капсули се предоставя в HDPE бутилки с полипропиленова капачка и запечатани с фолио, съдържащи 180, 270 и 360 капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Капсулите са полупрозрачни бели с надпис „CRIXIVAN 200 mg“ върху тях в синьо.

### **Притежател на разрешителното за употреба и производител**

#### Притежател на разрешението за употреба:

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

#### Производител:

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem  
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@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 91 321 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

**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

**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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com.

**United Kingdom**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

## Листовка: информация за потребителя

### CRIXIVAN 400 mg твърди капсули indinavir (индинавир)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CRIXIVAN и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CRIXIVAN
3. Как да приемате CRIXIVAN
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CRIXIVAN
6. Съдържание на опаковката и друга информация

#### 1. Какво представлява CRIXIVAN и за какво се използва

##### Какво представлява CRIXIVAN

CRIXIVAN съдържа вещество, наречено индинавир. То принадлежи към група лекарства, наречени „протеазни инхибитори“.

##### За какво се използва CRIXIVAN

CRIXIVAN се използва при възрастни за лечение срещу вируса на човешката имунна недостатъчност (HIV). CRIXIVAN се използва едновременно с други лекарства срещу HIV (антиретровирусни лекарства). Това се нарича комбинирано антиретровирусно лечение.

- Пример за друго лекарство, което може да Ви бъде приложено едновременно с CRIXIVAN е ритонавир.

##### Как действа CRIXIVAN

CRIXIVAN действа срещу HIV и помага да се намали броя на HIV частиците в кръвта Ви.

CRIXIVAN помага:

- да се намали риска от заболявания, свързани с HIV
- да се намали количеството на HIV във Вашия организъм (Вашето вирусно натоварване)
- да се увеличи броя на CD4 (T) клетките. CD4 клетките са важна част от имунната Ви система. Главната роля на имунната система е да Ви предпазва от инфекции.

CRIXIVAN може да няма тези ефекти при всички пациенти. Вашият лекар ще проследява как това лекарство Ви действа.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CRIXIVAN

### Не приемайте CRIXIVAN

- ако сте алергични към индинавир или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате някои от следните лекарства:
  - рифампицин – антибиотик, използван за лечение на инфекции
  - цизаприд – използван при проблеми с храносмилането
  - амиодарон – използван при проблеми със сърдечния ритъм
  - пимозид – използван при някои психични заболявания
  - ловастатин или симвастатин – използвани за понижаване на холестерола
  - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – растителен лекарствен продукт, използван при депресия
  - ерготаминов тартарат (със или без кофеин) – използван при мигрена
  - астемизол или терфенадин – антихистамини, използвани при сenna хрема и други алергични състояния
  - кветиапин – използван при някои психични заболявания като шизофрения, биполарно разстройство и тежък депресивен епизод
  - алпразолам, триазолам и мидазолам (приети през устата) – използвани за успокоение или да Ви помогнат да спите.

Не приемайте CRIXIVAN, ако някое от гореизброените се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете CRIXIVAN.

Освен това, когато CRIXIVAN се прилага едновременно с лекарството ритонавир:

### Не приемайте нито CRIXIVAN, нито ритонавир:

- ако имате чернодробни проблеми
- ако приемате някое от следните лекарства:
  - фузидова киселина – антибиотик, използван за лечение на инфекции
  - пироксикам – използван при артрит
  - алфузозин – използван при проблеми с простатата
  - бепридил – използван при гръдна болка (стенокардия)
  - клозапин – използван при някои психични заболявания
  - петидин или пропоксифен – използвани при болка
  - естазолам или флуразепам – използвани да Ви помогнат да спите
  - клоразепат или диазепам – използвани за успокоение
  - енкаинид, флеканид, пропафенон или хинидин – използвани при нарушен ритъм на сърцето

Не приемайте нито CRIXIVAN, нито ритонавир, ако някое от гореизброените се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете CRIXIVAN.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете CRIXIVAN, ако сте имали или получите някое от следните:

- **алергии**
- **проблеми с бъбреците** (включително възпаление на бъбреците, камъни в бъбреците или болка в гърба, със или без наличие на кръв в урината)
- **хемофилия** – CRIXIVAN може да повиши риска от кървене. Ако забележите кървене или се чувствате отпаднали, незабавно говорете с Вашия лекар.

- **проблеми с черния дроб** – хора с хроничен хепатит В или С или цироза, които се лекуват с антиретровирусни лекарства са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. Може да са необходими кръвни изследвания за проверка на чернодробната Ви функция.
- **силна мускулна болка, болезненост или мускулна слабост** – това е по-вероятно да се случи, ако приемате понижаващи холестерола лекарства, наречени статини (като симвастатин). В редки случаи тези мускулни проблеми може да бъдат сериозни (рабдомиолиза). Информирайте Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите силна мускулна болка или слабост.
- **признаци на инфекция** – това може да е предходна инфекция, която се възобновява скоро след като анти-HIV терапията е започнала. Може да се дължи на факта, че Вашият организъм е отново способен да се бори срещу инфекциите. Това се случва при някои хора с напреднала HIV инфекция (СПИН), които са имали предишни, свързани с HIV инфекции. Ако забележите някакви симптоми на инфекция, моля незабавно информирайте Вашия лекар.
- **автоимунни нарушения** (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма) може също да настъпят след като започнете да приемате лекарства за лечение на HIV инфекцията. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.
- **проблеми с костите** – признаците включват скованост на ставите, болки в ставите, особено в тазобедрената става, и затруднение в движенията. Ако забележите някои от тези признаци, говорете с Вашия лекар. Тези проблеми може да се дължат на заболяване на костите, наречено остеонекроза (прекъсване на притока на кръв към костите, което води до умиране на костната тъкан), което може да се появи месеци или години след започване на лечението на HIV. Рискът от костни проблеми е по-висок, ако Вие:
  - консумирате алкохол
  - имате висок индекс на телесна маса
  - имате много слаба имунна система
  - сте приемали кортикостероиди едновременно с CRIXIVAN
  - приемате от дълго време комбинирана антиретровирусна терапия.

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете CRIXIVAN.

### **Деца и юноши**

CRIXIVAN не се препоръчва при деца на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и CRIXIVAN**

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта, както и растителни лекарствени продукти.

CRIXIVAN може да повлияе начина, по който действат някои други лекарства. Същевременно някои други лекарства могат да повлияят начина на действие на CRIXIVAN.



## **Ритонавир**

Ритонавир се използва за повишаване на нивата на CRIXIVAN в кръвта или, по-рядко и затова в по-високи дози, за лечение на HIV. Говорете с Вашия лекар, ако Ви предстои да приемате CRIXIVAN и ритонавир едновременно. Вижте също листовката за пациента за ритонавир.

Моля вижте „**Не приемайте CRIXIVAN**“, както и „**Не приемайте нито CRIXIVAN, нито ритонавир**“ по-горе в точка 2 за важния списък с лекарства, които Вие не трябва да комбинирате с CRIXIVAN. Не приемайте CRIXIVAN, ако приемате или наскоро сте приемали някое от тези лекарства. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете CRIXIVAN.

**Освен това говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете CRIXIVAN, ако приемате някое от следните лекарства**, тъй като Вашият лекар може да поиска да коригира дозата на лекарствата Ви:

- теофилин – използван при астма
- варфарин – използван за разреждане на кръвта
- морфин, фентанил – използвани при болка
- буспирон – използван за успокоение
- флуконазол – използван при гъбични инфекции
- венлафаксин, тразодон – използвани при депресия
- такролимус, циклоспорин – използвани предимно след трансплантация на орган
- делавирдин, ефавиренц, невирапин – използвани при HIV
- ампренавир, саквинавир, атазанавир – използвани при HIV
- силденафил, варденафил, тадалафил – използвани при импотентност
- дексаметазон – използван за предотвратяване на оток (възпаление)
- итраконазол, кетоконазол – използвани за лечение на гъбични инфекции
- аторвастатин, розувастатин, правастатин, флувастатин – използвани за понижаване на холестерола
- фексофенадин, лоратадин – антихистамини, използвани при сенна хрема и други алергични състояния
- перорални противозачатъчни (хапчета), съдържащи норетиндрон или етинилестрадиол
- фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, дивалпроекс, ламотригин – лекарства, използвани за лечение на припадъци (епилепсия)
- мидазолам (прилаган чрез инжекция) – използван при остри припадъци и за подпомагане на заспиването на пациентите преди определени медицински процедури
- амлодипин, фелодипин, нифедипин, никардипин, дигоксин, дилтиазем – използвани при високо кръвно налягане и някои сърдечни проблеми
- кветиапин – използван при някои психични заболявания като шизофрения, биполарно разстройство и тежък депресивен епизод

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете CRIXIVAN.

## **CRIXIVAN с храна и напитки**

Вижте точка 3 по-долу за информация как да приемате CRIXIVAN. Особено важно е:

- да не приемате CRIXIVAN с висококалорична храна, храна богата на мазнини и протеини. Причината за това е, че тези храни намаляват способността на Вашия организъм да усвоява CRIXIVAN и поради това намалява неговата ефективност.

## **Бременност и кърмене**

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, Вие трябва да приемате CRIXIVAN само ако Вашият лекар реши, че това е абсолютно

необходимо. Не е известно, дали CRIXIVAN е вреден за нероденото, когато е приеман от бременна жена.

- Не се препоръчва инфектирани с HIV жени да кърмят. Това е необходимо, за да се избегне предаването на HIV вируса на кърмачето.

### **Шофиране и работа с машини**

По време на лечението с CRIXIVAN са наблюдавани замаяност и замъглено виждане. Ако това се случи при Вас, не шофирайте и не работете с машини.

### **Друга важна информация, която трябва да знаете**

CRIXIVAN не лекува напълно HIV. Вие все още може да бъдете засегнати от инфекции или други заболявания, свързани с HIV. Ето защо Вие трябва да продължавате да посещавате Вашия лекар докато приемате CRIXIVAN.

HIV се разпространява по кръвен път или при полов контакт с човек, носител на HIV. Когато приемате това лекарство, вие все още може да предадете HIV, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

### **CRIXIVAN съдържа лактоза**

Това лекарство съдържа лактоза (вид захар). Ако някога Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари или не можете да ги усвоявате, говорете с него преди да вземете това лекарство.

## **3. Как да приемате CRIXIVAN**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Колко трябва да приемате**

Препоръчителната доза CRIXIVAN е:

- Четири капсули от 200 mg (800 mg) – приемани три пъти дневно (на всеки 8 часа). Това означава, че Вие ще приемате общо 12 капсули от 200 mg (2 400 mg) всеки ден.

Обикновено Вие приемате по-малко CRIXIVAN, ако приемате и ритонавир. Препоръчителните дози са:

- CRIXIVAN – две капсули от 200 mg (400 mg) – приемани два пъти дневно. Това означава, че Вие ще приемате общо четири капсули от 200 mg (800 mg) всеки ден.
- Ритонавир – 100 mg – приемани два пъти дневно.

### **Как да приемате това лекарство**

- Приемайте това лекарство през устата.
- Гълтайте капсулите цели, с вода, обезмаслено или нискомаслено мляко, сок, чай или кафе.
- Не трошете и не дъвчете капсулите.
- Важно е възрастните всеки ден да изпиват най-малко 1,5 литра течности, докато приемат CRIXIVAN. Това ще намали риска от образуване на камъни в бъбреците.
- Не приемайте CRIXIVAN с висококалорична храна, богата на мазнини и протеини. Причината за това е, че тези храни намаляват способността на Вашия организъм да усвоява CRIXIVAN и поради това намалява неговата ефективност.

### **Кога да приемате лекарството**

- Приемайте го 1 час преди или 2 часа след хранене.
- Ако не можете да го приемате без храна, тогава го приемайте с нискомаслена лека храна. Това може да е препечена филия със сладко или зърнена закуска с обезмаслено или нискомаслено мляко и захар.
- Ако приемате също и ритонавир, може да приемате CRIXIVAN по всяко време на деня със или без храна.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза CRIXIVAN**

Ако приемете повече от предписаната доза CRIXIVAN, говорете с Вашия лекар възможно най-скоро. Може да се появят следните ефекти:

- гадене
- повръщане
- диария
- болка в гърба
- кръв в урината.

### **Ако сте пропуснали да приемете CRIXIVAN**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако пропуснете доза, не я вземайте по-късно през деня. Просто продължете да следвате Вашата обичайна схема.

### **Ако сте спрели приема на CRIXIVAN**

Важно е да приемате CRIXIVAN точно както Вашият лекар Ви е казал – той или тя ще Ви каже колко дълго трябва да приемате Вашето лекарство.

- Не спирайте приема на CRIXIVAN без да информирате Вашия лекар.
- Намаляването или пропускането на доза ще увеличи риска от настъпване на резистентност на HIV вируса към CRIXIVAN.
- Ако това се случи, Вашето лечение ще стане неефективно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

По време на лечение на ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции са съобщавани от пациенти, приемащи CRIXIVAN:

**Обърнете се към Вашия лекар незабавно, ако забележите следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от незабавно медицинско лечение:**

- алергични реакции – признаци, включващи сърбеж на кожата, зачервяване на кожата, уртикария, подуване на лицето, устните, езика или гърлото и затруднено дишане. Не се знае колко често може да се случи това (от наличните данни не може да бъде направена оценка), но реакцията може понякога да бъде тежка и да включва шок.

**В допълнение има и други нежелани реакции, които може да получите докато приемате това лекарство като повишен риск от кръвоизливи при хемофилиците, мускулни**

**проблеми, признаци на инфекция и проблеми с костите. Моля вижте „Предупреждения и предпазни мерки“ в точка 2 по-горе.**

**Допълнителните нежелани реакции включват:**

**Много чести** (засягат повече от един на 10 пациенти):

- главоболие
- обрив или суха кожа
- гадене
- повръщане
- променени вкусови усещания
- нарушено храносмилане или диария
- стомашна болка или подуване
- чувство на замаяност, слабост или умора

**Чести** (засягат по-малко от 1 на 10 пациенти):

- газове
- сърбеж
- сухота в устата
- киселини
- мускулна болка
- болезнено уриниране
- трудно заспиване
- изтръпване или необичайно усещане по кожата

**Откакто лекарството е в употреба, има съобщения за следните нежелани реакции. Не е известно с каква честота се получават:**

- косопад
- възпаление на панкреаса
- тежки кожни реакции
- потъмняване на кожата
- сковаване на устата
- нисък брой на червените кръвни клетки
- врастване на нокът на пръст на крака, със или без инфектиране
- чернодробни проблеми като възпаление или чернодробна недостатъчност
- бъбречни проблеми като бъбречна инфекция, влошаване или загуба на бъбречната функция
- болка и затруднено движение в рамото.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате CRIXIVAN**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката или картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте CRIXIVAN в оригиналната бутилка като я държите плътно затворена, за да се предпази от влага. Бутилката съдържа сушител, който трябва да остане в нея.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа CRIXIVAN**

- Активното вещество е индинавир. Всяка твърда капсула съдържа индинавиров сулфат, съответстващ на 400 mg индинавир.
- Другите съставки са лактоза, безводна, магнезиев стеарат, желатин и титанов диоксид (E 171).
- Върху капсулата има отпечатан надпис с печатно мастило, съдържащо титанов диоксид (E 171), индиго кармин (E 132) и железен оксид (E 172).

### **Как изглежда CRIXIVAN и какво съдържа опаковката**

CRIXIVAN 400 mg твърди капсули се предоставя в HDPE бутилки с полипропиленова капачка и запечатани с фолио, съдържащи 90 или 180 капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Капсулите са полупрозрачни бели с надпис „CRIXIVAN 400 mg“ върху тях в зелено.

### **Притежател на разрешителното за употреба и производител**

#### Притежател на разрешението за употреба:

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

#### Производител:

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem  
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**Belgique/België/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

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

**Luxembourg/Luxemburg**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@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 91 321 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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**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

**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

**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.

**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

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.