

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRIXIVAN 200 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει θειική ινδιναβίρη που αντιστοιχεί σε 200 mg ινδιναβίρης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο των 200 mg περιέχει 74,8 mg λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Τα καψάκια είναι ημιδιαφανή λευκά με την ένδειξη "CRIXIVAN™ 200 mg", σε μπλε χρώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CRIXIVAN ενδείκνυται σε συνδυασμό με αντιρετροϊκά ανάλογα νουκλεοσιδίων για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με HIV-1 λοίμωξη

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το CRIXIVAN θα πρέπει να χορηγείται από γιατρούς με εμπειρία στην θεραπεία της HIV λοίμωξης. Με βάση τα ισχύοντα φαρμακοδυναμικά δεδομένα, η ινδιναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Όταν η ινδιναβίρη χορηγείται ως μονοθεραπεία ανθεκτικοί ιοί εμφανίζονται γρήγορα (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της ινδιναβίρης είναι 800 mg από το στόμα κάθε 8 ώρες.

Στοιχεία από δημοσιευμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι το CRIXIVAN 400 mg σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg, και τα δύο χορηγούμενα από το στόμα δύο φορές ημερησίως, μπορούν να αποτελέσουν ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα. Η πρόταση στηρίζεται σε περιορισμένα δημοσιευμένα στοιχεία (βλ. παράγραφο 5.2).

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ινδιναβίρης σε 600 mg κάθε 8 ώρες όταν χορηγείται με ιτρακοναζόλη ή κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία λόγω κίρρωσης, η δόση της ινδιναβίρης θα πρέπει να μειώνεται στα 600 mg ανά 8ωρο. Η σύσταση βασίζεται σε περιορισμένα στοιχεία φαρμακοκινητικής (βλ. παράγραφο 5.2). Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί, για αυτό το λόγο δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια σε ασθενείς με επιβαρυνμένη νεφρική λειτουργία δεν έχει μελετηθεί, ωστόσο, λιγότερο από 20 % της ινδιναβίρης απεκκρίνεται με τα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο ή ως μεταβολίτες (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του CRIXIVAN σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2). Πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας άνω των 4 ετών περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Επειδή το CRIXIVAN πρέπει να λαμβάνεται ανά 8ωρο, θα πρέπει να αναπτυχθεί ένα άνετο σχήμα για τον ασθενή. Για καλύτερη απορρόφηση, το CRIXIVAN θα πρέπει να χορηγείται χωρίς τροφή αλλά με νερό 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από γεύμα. Εναλλακτικά το CRIXIVAN μπορεί να χορηγηθεί με ένα χαμηλών λιπαρών, ελαφρύ γεύμα.

Εάν συγχωρηγηθεί με ριτοναβίρη, το CRIXIVAN μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Για να εξασφαλισθεί η επαρκής ενυδάτωση, συνιστάται οι ενήλικες να πίνουν τουλάχιστον 1,5 l υγρών κατά τη διάρκεια του 24ωρου.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ινδιναβίρη με ή χωρίς ριτοναβίρη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα στενού θεραπευτικού εύρους και τα οποία είναι υποστρώματα CYP3A4. Η αναστολή του CYP3A4 τόσο από το CRIXIVAN όσο και από τη ριτοναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των προϊόντων στο πλάσμα, που πιθανόν μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5).

Το CRIXIVAN με ή χωρίς ριτοναβίρη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αμιοδαρόνη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, αστεμιζόλη, κουετιαπίνη, αλπραζολάμη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη, χορηγούμενα από το στόμα (σχετικά με την προσοχή για τη μιδαζολάμη όταν χορηγείται παρεντερικώς, βλ. παράγραφο 4.5), πιμοζίδη, παράγωγα εργοταμίνης, σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο συνδυασμός ριτοναβίρης με CRIXIVAN με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5). Ταυτόχρονη χορήγηση ινδιναβίρης με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν υπερικό (St John's wort, Hypericum perforatum) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπλέον, η ινδιναβίρη με ριτοναβίρη δεν πρέπει να χορηγηθεί με αλφουζοσίνη, μεπεριδίνη, τιμοξικάμη, προποξυφίνη, μπεπριδίνη, ενκαϊνίνη, φλεκανίνη, προπαφενόνη, κινιδίνη, φουσιδικό οξύ, κλοζαπίνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη και φλουραζεπάμη.

Η ινδιναβίρη δεν πρέπει να χορηγείται με ριτοναβίρη σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο επειδή η ριτοναβίρη πρωταρχικά μεταβολίζεται και αποβάλλεται από το ήπαρ (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν το CRIXIVAN χορηγείται με ριτοναβίρη, συμβουλευθείτε το κείμενο των Χαρακτηριστικών του προϊόντος της ριτοναβίρης για επιπλέον αντενδείξεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρολιθίαση και διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα

Έχει εμφανισθεί νεφρολιθίαση με θεραπεία ινδιναβίρης σε ενήλικες ασθενείς με συνολική συχνότητα 12,4 % (εύρος κατά τις μεμονωμένες μελέτες: 4,7 % έως 34,4 %). Η συνολική συχνότητα των περιστατικών νεφρολιθίασης αυξήθηκε με την αυξημένη έκθεση στο CRIXIVAN. Ωστόσο, ο κίνδυνος με την πάροδο του χρόνου παραμένει σχετικά σταθερός. Σε μερικές περιπτώσεις, η νεφρολιθίαση συνδέθηκε με νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις η νεφρική ανεπάρκεια και η οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ήταν αναστρέψιμες. Εάν εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα νεφρολιθίασης περιλαμβανομένου λαγόνιου πόνου με ή χωρίς αιματουρία (περιλαμβανομένης της μικροσκοπικής αιματουρίας), θα πρέπει να ληφθεί υπόψη είτε προσωρινή διακοπή της θεραπείας (π.χ. 1 -3 ημέρες) κατά τη διάρκεια του οξέος επεισοδίου της νεφρολιθίασης ή λήξη της θεραπείας.

Η αξιολόγηση μπορεί να αποτελείται από την ανάλυση ούρων, το BUN ορού και την κρεατινίνη και τον υπέρηχο της ουροδόχου κύστης και των νεφρών. Συνιστάται επαρκής ενυδάτωση σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν ινδιναβίρη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η ιατρική αντιμετώπιση σε ασθενείς με ένα ή περισσότερα επεισόδια νεφρολιθίασης πρέπει να περιλαμβάνει επαρκή ενυδάτωση και ίσως προσωρινή διακοπή της θεραπείας (π.χ. 1 έως 3 ημέρες) κατά τη διάρκεια του οξέος επεισοδίου νεφρολιθίασης ή διακοπή της θεραπείας.

Σε ασθενείς με ασυμπτωματική σοβαρή αποβολή λευκοκυττάρων στα ούρα (>100 κύτταρα/ανά πεδίο υψηλής ισχύος) παρατηρήθηκε διάμεση νεφρίτιδα με μυελώδη ασβέστωση και φλοιώδη ατροφία. Σε ασθενείς με αυξανόμενο κίνδυνο, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πραγματοποίηση ενός πλήρους ουρολογικού ελέγχου. Εάν εμφανισθεί εμμένουσα σοβαρή πυουρία, τότε περαιτέρω διερεύνηση θεωρείται απαραίτητη.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Η ινδιναβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4. Η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ινδιναβίρης και ως συνέπεια αυξημένο κίνδυνο για υποθεραπεία και διευκόλυνση ανάπτυξης αντοχής (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν η ινδιναβίρη συγχορηγείται με ριτοναβίρη, οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μπορεί να αυξηθούν. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για πιθανές αλληλεπιδράσεις η παράγραφος Αλληλεπιδράσεις της ΠΧΠ της ριτοναβίρης.

Η αταζαναβίρη καθώς επίσης και η ινδιναβίρη σχετίζονται με έμμεση (μη συζευγμένη) υπερχολερυθριναιμία λόγω της αναστολής της UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσης (UGT). Ο συνδυασμός της αταζαναβίρης με ή χωρίς ριτοναβίρη και Crixivan δεν έχει μελετηθεί και η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν συνιστάται λόγω του κινδύνου επιδείνωσης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ταυτόχρονη χορήγηση της ινδιναβίρης με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Βάσει μιας μελέτης αλληλεπίδρασης με λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη, ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης και αναστολέων πρωτεασών δεν συνιστάται. Πρέπει επίσης να δίνεται προσοχή εάν η ινδιναβίρη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ατορβαστατίνη. Η αλληλεπίδραση της ινδιναβίρης ή ινδιναβίρης / ριτοναβίρης με πραβαστατίνη ή φλουβαστατίνη δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση του CRIVAN με σιλδεναφίλη, τανταλαφίλη, και βαρδεναφίλη (αναστολείς PDE5) αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση στο πλάσμα αυτών των ουσιών και μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους αναστολείς PDE5, συμπεριλαμβανομένων της υπότασης, των μεταβολών της όρασης και του πριαπισμού (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετάδοση του HIV

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οξεία αιμολυτική αναιμία

Οξεία αιμολυτική αναιμία έχει αναφερθεί, η οποία σε μερικές περιπτώσεις ήταν σοβαρή και προχώρησε ταχύτατα. Όταν η διάγνωση είναι προφανής, κατάλληλα μέτρα για τη θεραπεία της αιμολυτικής αναιμίας θα πρέπει να εφαρμόζονται τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν διακοπή της ινδιναβίρης.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ινδιναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιικής θεραπείας για την ηπατίτιδα B ή C, θα πρέπει να γίνεται αναφορά στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεφρολιθίας σε ασθενείς με προϋπάρχουσες ηπατικές διαταραχές όταν ελάμβαναν ινδιναβίρη.

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος:

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά τη έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis carinii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ασθενείς με συνυπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης, συμπεριλαμβανομένων αυθόρμητων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάθρων σε αιμορροφιλικούς ασθενείς τύπου A και B στους οποίους χορηγήθηκαν PIs. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετη δόση παράγοντα VIII. Σε περισσότερες από τις μισές των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν, η αγωγή με PIs συνεχίστηκε ή ξανάρχισε στην περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διαλευκανθεί. Συνεπώς, οι αιμορροφιλικοί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης.

Σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια λόγω κίρρωσης θα απαιτηθεί μείωση της δόσης της ινδιναβίρης, λόγω του μειωμένου μεταβολισμού της ινδιναβίρης (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί. Λόγω έλλειψης τέτοιων μελετών, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή καθώς μπορεί να εμφανισθούν αυξημένα επίπεδα ινδιναβίρης.

Η ασφάλεια σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας δεν έχει μελετηθεί, αν και λιγότερο από το 20 % της ινδιναβίρης απεκκρίνεται στα ούρα σαν αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν ή μεταβολίτες (βλ. παράγραφο 4.2).

Οστεονέκρωση:

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάσουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 299,2 mg λακτόζη σε κάθε δόση 800 mg (μέγιστη εφάπαξ δόση).

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της γαλακτόζης, ανεπάρκεια της λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός της ινδιναβίρης γίνεται με τη μεσολάβηση του ενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Γι' αυτό το λόγο, άλλα συστατικά τα οποία είτε μοιράζονται αυτή τη μεταβολική οδό ή τροποποιούν τη δραστηριότητα του CYP3A4, είναι δυνατόν να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης. Ομοίως, η ινδιναβίρη επίσης είναι δυνατόν να αλλάζει τη φαρμακοκινητική άλλων συστατικών που χρησιμοποιούν αυτή τη μεταβολική οδό. Η ενισχυτική δόση της ινδιναβίρης (ινδιναβίρη με ριτοναβίρη) μπορεί να έχει επιπρόσθετες φαρμακοκινητικές επιδράσεις στις ουσίες που ακολουθούν την οδό μεταβολισμού μέσω του CYP3A4, επειδή τόσο η ριτοναβίρη όσο και η ινδιναβίρη αναστέλλουν το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450.

Η ινδιναβίρη με ή χωρίς ριτοναβίρη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό δοσολογικό εύρος και τα οποία είναι υποστρώματα του CYP3A4. Η αναστολή του CYP3A4 τόσο από το CRIXIVAN όσο και από τη ριτοναβίρη θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμάκων, ικανές δυνητικά να προκαλέσουν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες. Το CRIXIVAN με ή χωρίς ριτοναβίρη δεν θα πρέπει να χορηγείται μαζί με αμιοδαρόνη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, αστεμιζόλη, κουετιαπίνη, αλπραζολάμη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από το στόμα (σχετικά με τη συνιστώμενη προσοχή για την παρεντερική χορήγηση της μιδαζολάμης, βλ. Πίνακα 1 και 2 παρακάτω), πιμοζίδη, παράγωγα εργοταμίνης, σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη. Επιπρόσθετα, η ινδιναβίρη μαζί με ριτοναβίρη δεν θα πρέπει να χορηγείται μαζί με αλφουζοσίνη, μεπεριδίνη, πιροξικάμη, προποξυφέννη, μπεπριδίλη, ενκαϊνίδη, φλεκανίδη, προπαφενόνη, κινιδίνη, φουσιδικό οξύ, κλοζαπίνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη και φλουραζεπάμη.

Ταυτόχρονη χορήγηση ινδιναβίρης με ριφαμπικίνη ή φυτικά σκευάσματα που περιέχουν υπερικό (St John's wort, Hypericum perforatum) αντενδείκνυται.

Τα ανωτέρω αναφερόμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν επαναλαμβάνονται στους Πίνακες 1 και 2 εκτός αν είναι διαθέσιμα δεδομένα ειδικών αλληλεπιδράσεων.

Ανατρέξτε επίσης στις παραγράφους 4.2 και 4.3.

Πίνακας 1. Αλληλεπιδράσεις και δοσολογικές συστάσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα – ΜΗ ΕΝΙΣΧΥΜΕΝΗ ΙΝΔΙΝΑΒΙΡΗ

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ινδιναβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων καταγράφονται στους παρακάτω πίνακες (η αύξηση συμβολίζεται ως “↑”, η μείωση συμβολίζεται ως “↓”, η μη μεταβολή ($\pm 20\%$) συμβολίζεται ως “↔”, η εφάπαξ δόση συμβολίζεται ως “SD”, η δόση άπαξ ημερησίως συμβολίζεται ως “QD”, δύο φορές την ημέρα συμβολίζεται ως “BID”, τρεις φορές την ημέρα συμβολίζεται ως “TID”, και τέσσερις φορές την ημέρα ως “QID”).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
Αντιρετροϊκά		
NRTIs		
Διδανοσίνη Φαρμακοτεχνική μορφή με ρυθμιστικό παράγοντα	Δεν έχει πραγματοποιηθεί κάποια επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης. Ένα φυσιολογικό (όξινο) γαστρικό pH μπορεί να είναι απαραίτητο για τη βέλτιστη απορρόφηση της ινδιναβίρης, ενώ το οξύ αποδομεί ταχέως τη διδανοσίνη, η οποία υπάρχει στη μορφή με ρυθμιστικούς παράγοντες για να αυξάνει το pH. Η αντιρετροϊκή δραστηριότητα δεν μεταβλήθηκε όταν η διδανοσίνη χορηγήθηκε 3 ώρες μετά τη θεραπεία με ινδιναβίρη.	Η ινδιναβίρη και οι μορφές διδανοσίνης που περιέχουν ρυθμιστικό παράγοντα θα πρέπει να χορηγούνται με μία ώρα τουλάχιστον διαφορά με κενό στομάχι.
Διδανοσίνη εντεροδιαλυτή 400 mg SD (Ινδιναβίρη 800 mg SD)	Ινδιναβίρη : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg SD μόνο) Διδανοσίνη : ↔	Μπορεί να χορηγηθεί χωρίς οποιοδήποτε περιορισμό όσον αφορά το χρόνο χορήγησης ή την τροφή
Σταβουδίνη 40 mg BID (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↔ Ινδιναβίρη C _{min} : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Σταβουδίνη AUC: ↑ 21% Σταβουδίνη C _{min} : δεν έχει εκτιμηθεί	Ινδιναβίρη και NRTIs μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχωρήγηση
Ζιδοβουδίνη 200 mg TID (Ινδιναβίρη 1000 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↔ Ινδιναβίρη C _{min} : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 1000 mg TID μόνο) Ζιδοβουδίνη AUC: ↔ Ζιδοβουδίνη C _{min} : ↑ 51%	
Ζιδοβουδίνη /Λαμβουδίνη 200/150 mg TID (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↔ Ινδιναβίρη C _{min} : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Ζιδοβουδίνη AUC: ↑ 39% Ζιδοβουδίνη C _{min} : ↔ Λαμβουδίνη AUC: ↔ Λαμβουδίνη C _{min} : ↔	
NNRTIs		
Δελαβιρδίνη 400 mg TID (Ινδιναβίρη 600 mg TID) Δελαβιρδίνη 400 mg TID Ινδιναβίρη 400 mg TID	Ινδιναβίρη AUC: ↑ 53% Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 298% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Ινδιναβίρη AUC: ↔ Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 118% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Δελαβιρδίνη: ↔	Μείωση της δόσης του CRIVAN σε 400-600 mg κάθε 8 ώρες πρέπει να ληφθεί υπόψη.
Εφαβιρένζη 600 mg QD (Ινδιναβίρη 1000 mg TID) Εφαβιρένζη 200 mg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 46% Ινδιναβίρη C _{min} : ↓ 57% (Σε σχέση με την Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Μία αυξημένη δόση (1000mg TID) Ινδιναβίρης δεν αντισταθμίζει την επαγωγική επίδραση της Εφαβιρένζης Ινδιναβίρη AUC: ↓ 31% Ινδιναβίρη C _{min} : ↓ 40% Εφαβιρένζη AUC: ↔	Δεν μπορεί να γίνει καμία ειδική σύσταση δοσολογίας
Νεβιραπίνη 200 mg BID (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 28 % Νεβιραπίνη: ↔ (CYP3A επαγωγή)	Αύξηση της δόσης της ινδιναβίρης σε 1000 mg κάθε 8 ώρες πρέπει να ληφθεί υπόψη, όταν χορηγείται με νεβιραπίνη.
PIs		
Αμπρεναβίρη 1200 mg BID (Ινδιναβίρη 1200 mg BID)	Αμπρεναβίρη AUC: ↑ 90% Ινδιναβίρη: ↔	Η κατάλληλη δόση γι' αυτό το συνδυασμό σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, δεν έχει τεκμηριωθεί.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχωρήγηση
Αταζαναβίρη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	Ο συνδυασμός της αταζαναβίρης με ή χωρίς ριτοναβίρη και Crivivan δεν συνιστάται λόγω του αυξημένου κινδύνου υπερχολερυθριναιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).
Ριτοναβίρη 100 mg BID (Ινδιναβίρη 800 mg BID)	Ινδιναβίρη AUC _{24hr} : ↑ 178% Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 111-πλάσια, (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο*) Ριτοναβίρη AUC: ↑ 72% Ριτοναβίρη C _{min} : ↑ 62%	Η κατάλληλη δόση γι' αυτό το συνδυασμό σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, δεν έχει τεκμηριωθεί. Προκαταρκτικά κλινικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι το CRIVIVAN 400 mg σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg, και τα δύο χορηγούμενα από το στόμα δύο φορές ημερησίως μπορούν να αποτελέσουν ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 5.2). Μία ενισχυτική δόση των 800 mg ινδιναβίρη/100 mg ριτοναβίρη δύο φορές ημερησίως οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.
Ριτοναβίρη 200 mg BID (Ινδιναβίρη 800 mg BID)	Ινδιναβίρη AUC _{24hr} : ↑ 266% Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 24-πλάσια, (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο *) Ριτοναβίρη AUC: ↑ 96% Ριτοναβίρη C _{min} : ↑ 371%	
Ριτοναβίρη 400 mg BID (Ινδιναβίρη 800 mg BID)	Ινδιναβίρη AUC _{24hr} : ↑ 220% Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 24-πλάσια (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο *) Ριτοναβίρη AUC _{24hr} : ↔	
Ριτοναβίρη 400 mg BID (Ινδιναβίρη 400 mg BID)	Ινδιναβίρη AUC _{24hr} : ↑ 68% Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 10-πλάσια (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο *) Ριτοναβίρη AUC _{24hr} : ↔	
Ριτοναβίρη 100 mg BID (Ινδιναβίρη 400 mg BID)	Ινδιναβίρη AUC and C _{min} : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο *) (*)έλεγχος βάσει ιστορικού	

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχωρήγηση
Σακουιναβίρη 600 mg SD (σε μορφή σκληρών καψακίων) (Ινδιναβίρη 800 mg TID) Σακουιναβίρη 800 mg SD (σε μορφή μαλακών καψακίων) (Ινδιναβίρη 800 mg TID) Σακουιναβίρη 1200 mg SD (σε μορφή μαλακών καψακίων) (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Σακουιναβίρη AUC: ↑ 500% Σακουιναβίρη C_{min}: ↑ 190% (Σε σχέση με Σακουιναβίρη 600 mg SD (σε μορφή σκληρών καψακίων) μόνο) Σακουιναβίρη AUC: ↑ 620% Σακουιναβίρη C_{min}: ↑ 450% (Σε σχέση με Σακουιναβίρη 800 mg SD (σε μορφή μαλακών καψακίων) μόνο). Σακουιναβίρη AUC: ↑ 360% Σακουιναβίρη C_{min}: ↑ 450% (Σε σχέση με Σακουιναβίρη 1200 mg (σε μορφή μαλακών καψακίων) μόνο). Ο σχεδιασμός αυτής της μελέτης δεν επέτρεψε την οριστική αξιολόγηση της επίδρασης της Σακουιναβίρης στην ινδιναβίρη, αλλά υποστηρίζει ότι υπάρχει λιγότερο από δύο φορές αύξηση της AUC_{8h} ινδιναβίρης κατά τη διάρκεια της συγχωρήγησης με Σακουιναβίρη.	Η κατάλληλη δόση γι' αυτό το συνδυασμό σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, δεν έχει τεκμηριωθεί.
Αντιβιοτικά		
Σουλφαμεθοξαζόλη / Τριμεθοπρίμη 800 mg/160 mg BID (Ινδιναβίρη 400 mg QID)	AUC Ινδιναβίρης and C_{min}: ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 400 mg QID μόνο) Σουλφαμεθοξαζόλη AUC και C_{min}: ↔	Ινδιναβίρη και σουλφαμεθοξαζόλη / τριμεθοπρίμη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
Αντιμυκητιασικά		
Φλουκοναζόλη 400 mg QD (Ινδιναβίρη 1000 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 24% Ινδιναβίρη C_{min}: ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 1000 mg TID μόνο)	Ινδιναβίρη και φλουκοναζόλη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
Ιτρακοναζόλη 200 mg BID (Ινδιναβίρη 600 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↔ Ινδιναβίρη C_{min}: ↑ 49% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο)	Μείωση της δόσης του CRIXIVAN σε 600 mg κάθε 8 ώρες συνιστάται με την ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης.
Κετοκοναζόλη 400 mg QD (Ινδιναβίρη 600 mg TID) Κετοκοναζόλη 400 mg QD (Ινδιναβίρη 400 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 20% Ινδιναβίρη C_{min}: ↑ 29% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Ινδιναβίρη AUC ↓ 56% Ινδιναβίρη C_{min} ↓ 27% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο)	Μείωση της δόσης του CRIXIVAN σε 600 mg κάθε 8 ώρες πρέπει να ληφθεί υπόψη
Αντι-μυκοβακτηριακά		
Ισονιαζίδη 300 mg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC and C_{min}: ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Ισονιαζίδη AUC and C_{min}: ↔	Ινδιναβίρη και ισονιαζίδη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δοσολογίας

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Ριφαμπουτίνη 300 mg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID) Ριφαμπουτίνη 150 mg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC ↓ 34% Ινδιναβίρη C_{min}: ↓ 39% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) AUC: ↑ 173% Ριφαμπουτίνη C_{min}: ↑ 244% (Σε σχέση με Ριφαμπουτίνη 300 mg QD μόνο) Ινδιναβίρη AUC: ↓ 32% Ινδιναβίρη C_{min}: ↓ 40% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Ριφαμπουτίνη AUC*: ↑ 54% Ριφαμπουτίνη C_{min}*: ↑ 99% (*Σε σχέση με Ριφαμπουτίνη 300 mg QD μόνο. Δεν έχουν ληφθεί στοιχεία από την σύγκριση της ριφαμπουτίνης 150 mg QD σε συνδυασμό με ινδιναβίρη 800 mg TID με συγκριτική δόση των 150 mg ριφαμπουτίνη μόνο)	Μείωση της δόσης της Ριφαμπουτίνης και μία αύξηση της δόσης του CRIXIVAN δεν έχει τεκμηριωθεί στις κλινικές μελέτες. Γι' αυτό η συγχορήγηση δεν συνιστάται. Εάν η θεραπεία με ριφαμπουτίνη είναι αναγκαία, πρέπει να αναζητηθούν εναλλακτικοί παράγοντες για την θεραπεία της HIV λοίμωξης.
Ριφαμπικίνη 600 mg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 92% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Αυτή η επίδραση βασίζεται στην επαγωγή του CYP3A4 από την ριφαμπικίνη	Η χορήγηση της ριφαμπικίνης με ινδιναβίρη αντενδείκνυται.
ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Μεθαδόνη 20-60 mg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↔ (Σε σχέση με ελέγχους βάσει ιστορικού της Ινδιναβίρης 800 mg TID) Μεθαδόνη AUC and C_{min}: ↔	Ινδιναβίρη και μεθαδόνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
ΑΝΤΙΔΥΣΗΜΙΚΑ		
Κινιδίνη 200 mg SD (Ινδιναβίρη 400 mg SD)	Ινδιναβίρη AUC and C_{min}: ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 400 mg SD) ↑ αναμένεται της συγκέντρωσης κινιδίνης (CYP3A4 αναστολή μέσω της ινδιναβίρης)	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης για την κινιδίνη όταν συγχορηγείται με CRIXIVAN. Η χορήγηση ινδιναβίρης/ριτοναβίρης με κινιδίνη αντενδείκνυται.
ΑΝΤΙΔΥΣΗΜΙΚΑ		
Θεοφυλλίνη 250 mg SD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Θεοφυλλίνη AUC and C _{min} : ↔	Ινδιναβίρη and Θεοφυλλίνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης
ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ		
Βαρφαρίνη	Δεν έχει μελετηθεί, η συνδυασμένη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα βαρφαρίνης.	Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη	Η Ινδιναβίρη αναστέλλει το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται η αύξηση των συγκεντρώσεων αυτών των αντισπασμωδικών στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι επαγωγείς του CYP3A4, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ινδιναβίρης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών εάν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με ινδιναβίρη.
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ		
Βενλαφαξίνη 50 mg TID (Ινδιναβίρη 800 mg SD)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 28% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg SD μόνο) Βενλαφαξίνη και ο ενεργός μεταβολίτης του O-desmethyl-venlafaxine: ↔	Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.
ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ		
Κουετιαπίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Λόγω της αναστολής του CYP3A από την ινδιναβίρη, οι συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης αναμένεται να αυξηθούν.	Ταυτόχρονη χορήγηση ινδιναβίρης και κουετιαπίνης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης στο πλάσμα οδηγώντας σε τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη, συμπεριλαμβανομένου του κόματος. Η συγχορήγηση κουετιαπίνης με ινδιναβίρη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ		
Διυδροπυριδίνη: π.χ., φελοδιπίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη	↑ συγκέντρωση ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου διυδροπυριδίνης Οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 που αναστέλλεται από την ινδιναβίρη.	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΦΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Υπερικό (St. John's wort, Hypericum perforatum) 300 mg TID (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 54% Ινδιναβίρη C _{min} : ↓ 81% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Μείωση των συγκεντρώσεων ινδιναβίρης λόγω επαγωγής του μεταβολισμού του φαρμακευτικού προϊόντος και/ ή των πρωτεϊνών μεταφορέων μέσω του υπερικού (St. John's wort).	Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν υπερικό (St. John's wort) αντενδείκνυνται με Crixivan. Εάν ένας ασθενής λαμβάνει ήδη υπερικό (St. John's wort), πρέπει να το σταματήσει, να ελεγχθούν τα ικκά επίπεδα και εάν είναι δυνατόν τα επίπεδα ινδιναβίρης. Τα επίπεδα ινδιναβίρης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του υπερικού (St. John's wort), κατά δόση του CRIVAN μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή. Η επίδραση της επαγωγής μπορεί να επιμείνει έως 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με υπερικό (St. John's wort).
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ Η₂ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ		
Σιμετιδίνη 600 mg BID (Ινδιναβίρη 400 mg SD)	Ινδιναβίρη AUC and C _{min} : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 400 mg SD μόνο)	Ινδιναβίρη και σιμετιδίνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης ..
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη	Η ινδιναβίρη αναστέλλει το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα αυτών των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης, οι οποίοι εξαρτώνται στενά από τον μεταβολισμό μέσω του CYP3A4	Ο συνδυασμός αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης
Ροσουβαστατίνη	Δεν έχουν μελετηθεί αλληλεπιδράσεις Μελέτη αλληλεπίδρασης με Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη +ροσουβαστατίνη: Ροσουβαστατίνη AUC ↑ 2,08-πλάσια Ροσουβαστατίνη C _{max} ↑ 4,66-πλάσια (Άγνωστος μηχανισμός)	Δεν συνιστάται ο συνδυασμός
Ατορβαστατίνη	↑ Συγκέντρωση Ατορβαστατίνης Η Ατορβαστατίνη εξαρτάται λιγότερο από το CYP3A4 ως προς τον μεταβολισμό από ό,τι η λοβαστατίνη ή η σιμβαστατίνη.	Να χορηγείται η μικρότερη δυνατή δόση ατορβαστατίνης με προσεκτική παρακολούθηση. Συνιστάται προσοχή.
Πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση Ο μεταβολισμός της πραβαστατίνης και φλουβαστατίνης δεν εξαρτάται από το CYP3A4. Δεν μπορούν να αποκλειστούν αλληλεπιδράσεις μέσω των επιδράσεων των μεταφορέων πρωτεϊνών.	Η αλληλεπίδραση είναι άγνωστη. Εάν δεν είναι διαθέσιμη άλλη θεραπεία, να χορηγείται με προσεκτική παρακολούθηση.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη Α	Τα επίπεδα Κυκλοσπορίνης Α (CsA) αυξάνουν σημαντικά σε ασθενείς που λαμβάνουν PIs, συμπεριλαμβανομένης της ινδιναβίρης.	Τα επίπεδα CsA απαιτούν προοδευτική αναπροσαρμογή της δόσης παρακολουθώντας την θεραπευτική ιδιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος.
ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ		
Νοραιθινδρόνη/ αιθινυλοιστραδιόλη 1/35 1 mcg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Νοραιθινδρόνη AUC: ↑ 26% Νοραιθινδρόνη C _{min} : ↑ 44%	Ινδιναβίρη και νοραιθινδρόνη/αιθινυλοιστραδιόλη 1/35 μπορούν να χορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ PDE5		
Σιλντεναφίλη 25 mg SD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↑ 11% Σιλντεναφίλη AUC ↑ 340% Η συγχορήγηση του CRIXIVAN με σιλντεναφίλη είναι πιθανόν να οδηγήσει σε αύξηση της σιλντεναφίλης μέσω ανταγωνιστικής αναστολής του μεταβολισμού.	Η δόση της σιλντεναφίλης δεν πρέπει να υπερβεί το μέγιστο των 25 mg σε διάστημα 48 ωρών σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ινδιναβίρη.
Βαρντεναφίλη 10 mg SD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Βαρντεναφίλη AUC: ↑ 16-πλάσιο. Η συγχορήγηση του CRIXIVAN με βαρντεναφίλη είναι πιθανόν να οδηγήσει σε αύξηση της βαρντεναφίλης μέσω ανταγωνιστικής αναστολής του μεταβολισμού.	Η δόση της βαρντεναφίλης δεν πρέπει να υπερβεί το μέγιστο των 2,5 mg σε διάστημα 24 ωρών σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ινδιναβίρη.
Τανταλαφίλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση Η συγχορήγηση του CRIXIVAN με τανταλαφίλη είναι πιθανόν να οδηγήσει σε αύξηση της τανταλαφίλης μέσω ανταγωνιστικής αναστολής του μεταβολισμού	Η δόση της τανταλαφίλης δεν πρέπει να υπερβεί το μέγιστο των 10 mg σε διάστημα 72 ωρών σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ινδιναβίρη.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
Μιδαζολάμη (παρεντερικά)	Δεν έχει μελετηθεί. Η συνδυασμένη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της μιδαζολάμης, ειδικότερα όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από το στόμα. Η μιδαζολάμη μεταβολίζεται εκτενώς από το CYP3A4.	Το CRIXIVAN και η από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη δεν πρέπει να συγχορηγούνται (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του CRIXIVAN και της παρεντερικώς χορηγούμενης μιδαζολάμης. Εάν το CRIXIVAN συγχορηγείται με παρεντερικώς χορηγούμενη μιδαζολάμη, αυτό πρέπει να γίνει σε μονάδα εντατικής θεραπείας με στενή κλινική παρακολούθηση σε περίπτωση αναπνευστικής κατάστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η αναπροσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα όταν χορηγηθούν περισσότερες από μία εφάπαξ δόσεις μιδαζολάμης.
ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
Δεξαμεθαζόνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση ↑ αναμένεται της έκθεσης στη δεξαμεθαζόνη (CYP3A αναστολή). ↓ μπορεί να αναμένονται στις συγκεντρώσεις της ινδιναβίρης στο πλάσμα (CYP3A επαγωγή).	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται δεξαμεθαζόνη με ινδιναβίρη.

Πίνακας 2. Αλληλεπιδράσεις και δοσολογικές συστάσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα – ΕΝΙΣΧΥΜΕΝΗ ΔΟΣΗ ΙΝΔΙΝΑΒΙΡΗΣ ΜΕ ΡΙΤΟΝΑΒΙΡΗ. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με ενισχυμένη δόση των 400 mg ινδιναβίρης με 100 mg ριτοναβίρη.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ινδιναβίρης/ ριτοναβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων καταγράφονται στους παρακάτω πίνακες (η αύξηση συμβολίζεται ως “↑”, η μείωση συμβολίζεται ως “↓”, η μη μεταβολή ($\leq \pm 20\%$) συμβολίζεται ως “↔”, η εφάπαξ δόση συμβολίζεται ως “SD”, η δόση άπαξ ημερησίως συμβολίζεται ως “QD”, δύο φορές την ημέρα συμβολίζεται ως “BID”, τρεις φορές την ημέρα συμβολίζεται ως “TID”, και τέσσερις φορές την ημέρα ως “QID”).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
Αντιρετροϊκά		
Αμπρεναβίρη	Αμπρεναβίρη 1200 mg BID AUC ↑90% με 800 mg TID ινδιναβίρη μόνο (βλ. πίνακα 1). Αμπρεναβίρη 600 mg BID AUC ↑ 64% με 100 mg BID Ριτοναβίρη μόνο (σε σχέση με αμπρεναβίρη 1200 mg BID μόνο). Η Ριτοναβίρη αυξάνει τα επίπεδα στο πλάσμα της αμπρεναβίρης ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία αλληλεπίδρασης σχετικά με τη συγχορήγηση της ινδιναβίρης/Ριτοναβίρης και αμπρεναβίρης.	Η κατάλληλη δόση γι' αυτό το συνδυασμό σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, δεν έχει τεκμηριωθεί. Το πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης δεν πρέπει να συγχορηγείται με διάλυμα αμπρεναβίρης από το στόμα σε παιδιά λόγω του κινδύνου τοξικότητας από τα έκδοχα και στις δύο μορφές.
Εφαβιρένζη 600mg QD (Ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη 800/100 BID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 25% Ινδιναβίρη C _{min} ↓ 50% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη 800/100 BID μόνο) Ριτοναβίρη AUC: ↓ 36% Ριτοναβίρη C _{min} : ↓ 39% Εφαβιρένζη AUC and C _{min} : ↔	Δεν έχουν μελετηθεί αυξήσεις της δόσης ινδιναβίρης/Ριτοναβίρης όταν χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με Εφαβιρένζη.
Αντι-Μυκοβακτηριακά		
ΡΙφαμπουτίνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη Αναμένονται μειωμένες συγκεντρώσεις ινδιναβίρης και αυξημένες συγκεντρώσεις ριφαμπουτίνης.	Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη με ριφαμπουτίνη. Γι' αυτό δεν συνιστάται ο συνδυασμός. Εάν απαιτείται η θεραπεία με ριφαμπουτίνη, πρέπει να αναζητηθούν εναλλακτικοί παράγοντες για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV .
ΡΙφαμπικίνη	Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και έδειξε ότι προκαλεί μείωση 92 % στην AUC της ινδιναβίρης που μπορεί να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής. Κατά τις προσπάθειες να αντιμετωπισθεί η μειωμένη έκθεση μέσω αύξησης της δόσης άλλων αναστολέων πρωτεάσης με ριτοναβίρη, έχουν παρατηρηθεί ηπατικές αντιδράσεις με μεγάλη συχνότητα.	Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και CRIVAN με ταυτόχρονη χορήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Άλλα φάρμακα κατά των λοιμώξεων		
Ατοβακόνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη. Η ριτοναβίρη επάγει γλυκουρονιδίωση και ως αποτέλεσμα αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις ατοβακόνης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται ατοβακόνη με Ινδιναβίρη/ ριτοναβίρη .
Ερυθρομυκίνη, Ιτρακοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη . Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ερυθρομυκίνης και ιτρακοναζόλης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται ερυθρομυκίνη ή ιτρακοναζόλη με ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη.
Κετοκοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη . Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της κετοκοναζόλης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση ριτοναβίρης και κετοκοναζόλης προκαλάσσει αυξημένη συχνότητα γαστρεντερικών και ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται Κετοκοναζόλη με ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη. Πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δοσολογίας της κετοκοναζόλης όταν συγχορηγείται με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Φαιτανύλη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη . Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της φαιτανύλης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται φαιτανύλη με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη
Μεθαδόνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Δεν υπάρχει σημαντική επίδραση της μη ενισχυμένης ινδιναβίρης στη AUC της μεθαδόνης (βλ. Πίνακα 1 παραπάνω). Μείωση της AUC της μεθαδόνης έχει παρατηρηθεί με άλλους ενισχυμένους με ριτοναβίρη αναστολείς πρωτεασών. Η ριτοναβίρη μπορεί να επάγει γλυκουρονιδίωση της μεθαδόνης.	Αυξημένη δόση της μεθαδόνης μπορεί να είναι απαραίτητη όταν συγχορηγείται με ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη. Πρέπει να ληφθεί υπόψη αναπροσαρμογή της δοσολογίας βάσει της κλινικής ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία με μεθαδόνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Μορφίνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Τα επίπεδα μορφίνης μπορεί να μειωθούν λόγω επαγωγής της γλυκουρονιδίωσης με την συγχορήγηση ριτοναβίρης.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται μορφίνη με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
ΑΝΤΙΔΥΣΗΜΙΚΑ		
Διγοξίνη 0,4 mg SD Ριτοναβίρη 200 mg BID	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Διγοξίνη AUC: ↑ 22%	Η ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της διγοξίνης λόγω τροποποίησης της εκροής διγοξίνης που διαμεσολαβείται από την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης όταν συγχορηγείται με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
ΑΝΤΙΨΗΚΤΙΚΑ		
Βαρφαρίνη Ριτοναβίρη 400 mg BID	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Τα επίπεδα της R-βαρφαρίνης μπορεί να μειωθούν οδηγώντας σε μειωμένη αντιπηκτική επίδραση λόγω της επαγωγής του CYP1A2 και CYP2C9 από την ριτοναβίρη.	Πρέπει να παρακολουθούνται οι παράμετροι αντιπηκτικότητας εάν συγχορηγηθεί η βαρφαρίνη με ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη.
ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται καρβαμαζεπίνη με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
Divalproex, λαμοτριγίνη, φαινυτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Η Ριτοναβίρη επάγει την οξειδωση μέσω του CYP2C9 και την γλυκουρονιδίωση και ως αποτέλεσμα αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις των αντισπασμωδικών στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων στο πλάσμα ή της θεραπευτικής επίδρασης όταν αυτά τα φάρμακα συγχορηγούνται με ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη. Η φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ριτοναβίρης στο πλάσμα .

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ		
Τραζοδόνη 50 mg SD ΡΙτοναβίρη 200 mg BID	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Τραζοδόνη AUC: ↑ 2,4-πλάσια Αναφέρθηκε αύξηση στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την τραζοδόνη, όταν συγχορηγήθηκε με ριτοναβίρη.	Ο συνδυασμός της τραζοδόνης με ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη πρέπει να χορηγείται με προσοχή, αρχίζοντας την τραζοδόνη στη μικρότερη δοσολογία και παρακολουθώντας την κλινική ανταπόκριση και ανεκτικότητα.
ΑΝΤΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ		
Fexofenadine	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Η ριτοναβίρη μπορεί να τροποποιήσει την εκροή του Fexofenadine που διαμεσολαβείται από την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη, όταν συγχορηγείται, οδηγώντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις του fexofenadine.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται fexofenadine με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
Λοραταδίνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις λοραταδίνης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται λοραταδίνη με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ		
Διλτιαζέμη 120 mg QD (Ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη 800/100 BID)	Διλτιαζέμη AUC _{0-24hr} : ↑ 43% Ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη AUCs: ↔	Πρέπει να ληφθεί υπόψη τροποποίηση της δόσης των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου όταν συγχορηγούνται με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη επειδή αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ανταπόκριση.
Αμλοδιπίνη 5 mg QD (Ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη 800/100 BID)	Αμλοδιπίνη AUC _{0-24hr} : ↑ 80% Ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη AUCs: ↔	
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		Οι ίδιες συστάσεις όπως για ινδιναβίρη χωρίς ενισχυμένη δόση ριτοναβίρης (βλ. Πίνακα 1).
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη Α (Ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη 800/100 BID)	Μετά την έναρξη ινδιναβίρης/ΡΙτοναβίρης 800/100 BID ή λοπιναβίρη/ΡΙτοναβίρη 400/100 BID, απαιτήθηκε μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης Α σε 5-20% της προηγούμενης δόσης για να διατηρηθούν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης Α μέσα στο θεραπευτικό εύρος σε μία μελέτη.	Η αναπροσαρμογή της δόσης της κυκλοσπορίνης Α πρέπει να γίνει σύμφωνα με τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης Α που μετρήθηκε στο αίμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Τακρόλιμους	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του τακρόλιμους στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται τακρόλιμους με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ PDE5		
Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση	Για τη σιλντεναφίλη και την τανταλαφίλη οι ίδιες συστάσεις όπως για ινδιναβίρη χωρίς ενίσχυση με ριτοναβίρη (βλ. Πίνακα 1).
Βαρντεναφίλη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση	Η δόση της βαρντεναφίλης δεν πρέπει να υπερβεί το μέγιστο των 2,5 mg σε διάστημα 72 ωρών όταν χορηγείται με αναστολέα πρωτεασών με ενισχυμένη δόση.
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
Βουσπιρόνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις βουσπιρόνης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται βουσπιρόνη με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη
Μιδαζολάμη (παρεντερικά)	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη. Η συνδυασμένη χορήγηση αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από το στόμα (αναστολή του CYP3A4).	Δεν πρέπει να συγχορηγείται το CRIXIVAN με ριτοναβίρη και μιδαζολάμη χορηγούμενη από το στόμα (βλ. παράγραφο 4.3). Συνιστάται προσοχή με την συγχορήγηση του CRIXIVAN με ριτοναβίρη και μιδαζολάμη χορηγούμενη παρεντερικά. Εάν το CRIXIVAN με ριτοναβίρη συγχορηγείται με παρεντερικώς χορηγούμενη μιδαζολάμη, αυτό πρέπει να γίνει σε μονάδα εντατικής θεραπείας με στενή κλινική παρακολούθηση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η αναπροσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα όταν χορηγηθούν περισσότερες από μία εφάπαξ δόσεις μιδαζολάμης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
Δεξαμεθαζόνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη ↑ αναμένεται της έκθεσης στη δεξαμεθαζόνη (αναστολή του CYP3A). ↓ μπορεί να αναμένεται στις συγκεντρώσεις της ινδιναβίρης στο πλάσμα (επαγωγή του CYP3A).	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται δεξαμεθαζόνη με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.

Για πληροφορίες σχετικά με την διαίτα ή την επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της ινδιναβίρης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους ασθενείς. Η ινδιναβίρη θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν τα δυνητικά οφέλη δικαιολογούν τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Λόγω της ουσιαστικά χαμηλής έκθεσης, που παρατηρήθηκε σε μία μικρής έκτασης μελέτη εγκύων ασθενών μολυσμένων με HIV και των περιορισμένων στοιχείων σ' αυτή την πληθυσμιακή ομάδα ασθενών, η ινδιναβίρη δεν συνιστάται σε εγκύους ασθενείς προσβεβλημένες από HIV (βλ. παράγραφο 5.2).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ινδιναβίρη στο 14 % των ασθενών εμφανίστηκε υπερχολερυθριναιμία κυρίως ως αυξημένη έμμεση χολερυθρίνη. Επειδή δεν είναι γνωστό εάν η ινδιναβίρη θα παροξύνει τη φυσιολογική υπερχολερυθριναιμία στα νεογνά, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η χρήση της ινδιναβίρης σε έγκυες γυναίκες κατά τη διάρκεια του τοκετού (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε πιθήκους Rhesus, η χορήγηση ινδιναβίρης σε νεογνά προκάλεσε ήπια παρόξυνση στην παροδικά φυσιολογική υπερχολερυθριναιμία που παρατηρείται σ' αυτά τα είδη μετά τη γέννηση. Σε εγκύους πιθήκους Rhesus η χορήγηση της ινδιναβίρης κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου δεν προκάλεσε παρόμοια παρόξυνση στα νεογνά, ωστόσο συνέβη μόνο περιορισμένη μεταφορά της ινδιναβίρης μέσω του πλακούντα.

Θηλασμός

Συνιστάται οι γυναίκες με HIV λοίμωξη να μην θηλάζουν τα βρέφη σε καμία περίπτωση ώστε να αποφύγουν την μετάδοση του HIV. Δεν είναι γνωστό εάν η ινδιναβίρη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι μητέρες πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία της διακοπής του θηλασμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με πιθανές επιδράσεις της θεραπείας με CRIVAN στη γονιμότητα αρρένων και θήλεων ατόμων.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η ινδιναβίρη επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και τη χρήση μηχανημάτων. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν ότι ίλιγγος και θάμβος οράσεως έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με ινδιναβίρη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Νεφρολιθίαση παρουσιάστηκε περίπου στο 10% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με την συνιστώμενη (μη ενισχυμένη) δόση του CRIXIVAN σε μία συγκεντρωτική ανάλυση ελεγχόμενων κλινικών μελετών (βλ. επίσης τον παρακάτω πίνακα και την παράγραφο 4.4).

Κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τους ερευνητές ως ενδεχόμενα, πιθανά ή οριστικά σχετιζόμενες με το CRIXIVAN σε $\geq 5\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με CRIXIVAN ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με NRTI(s) (n = 309) για 24 εβδομάδες παρατίθενται κατωτέρω. Πολλές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτοποιήθηκαν επίσης ως συχνές προϋπάρχουσες ή συχνά εμφανιζόμενες ιατρικές καταστάσεις σε αυτό τον πληθυσμό. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: ναυτία (35,3 %), κεφαλαλγία (25,2 %), διάρροια (24,6 %), εξασθένιση/κόπωση (24,3 %), εξάνθημα (19,1 %), ανωμαλία της γεύσης (19,1 %), ξηρό δέρμα (16,2 %), κοιλιακό άλγος (14,6 %), έμετος (11,0 %), ζάλη (10,7 %). Με εξαίρεση το ξηρό δέρμα, το εξάνθημα και την ανωμαλία της γεύσης, η συχνότητα των κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια ή μεγαλύτερη μεταξύ ασθενών της ομάδας ελέγχου που έλαβαν θεραπεία με αντιρετροϊκά νουκλεοσιδικά ανάλογα, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν θεραπεία με CRIXIVAN ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με NRTI(s). Αυτό το συνολικό προφίλ ασφάλειας παρέμεινε παρόμοιο για 107 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με CRIXIVAN ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με NRTI(s) μέχρι 48 εβδομάδες. Ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης της νεφρολιθίασης, μπορεί να οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν παγκοσμίως, η ινδιναβίρη χορηγήθηκε μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (ζιδοβουδίνη, διδανοσίνη, σταβουδίνη και/ή λαμβουδίνη) σε 2.000 ασθενείς περίπου, η πλειονότητα των οποίων ήταν ενήλικες Καυκάσιοι άνδρες (15 % γυναίκες).

Η ινδιναβίρη δε μετέβαλε τον τύπο, την συχνότητα ή τη σοβαρότητα γνωστών κύριων ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με τη χρήση της ζιδοβουδίνης, διδανοσίνης ή λαμβουδίνης.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε ενήλικες και/ ή κατά τη χορήγηση, μετά την κυκλοφορία, του CRIXIVAN ως μονοθεραπεία και/ή CRIXIVAN σε συνδυασμό με αντιρετροϊκή θεραπεία (CART).

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$, έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία). Ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί κατά το διάστημα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου*, όπως αυτές έχουν προκύψει από αυθόρμητες αναφορές όπου η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιορισθεί.

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες CRIXIVAN
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Μη γνωστές *	αυξήσεις σε MCV, μειώσεις των ουδετεροφίλων. αυξημένη αυτόματη αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία, αναιμία συμπεριλαμβανομένης της οξείας αιμολυτικής αναιμίας, θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.4.).
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές *	αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες CRIXIVAN
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μη γνωστές *	πρωτοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης ή υπεργλυκαιμία, ή παρόξυνση προϋπάρχοντος σακχαρώδους διαβήτη, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές Συχνές Μη γνωστές *	κεφαλαλγία, ζάλη αϋπνία, υπαισθησία, παραισθησία παραισθησία στοματικής κοιλότητας.
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές Συχνές Μη γνωστές *	ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσπεψία μετεωρισμός, ξηροστομία, παλινδρόμηση οξέος ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένων των αναφορών ηπατικής ανεπάρκειας, παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές Μη γνωστές	μεμονωμένη ασυμπτωματική υπερχολερυθριναιμία, αυξημένες ALT και ALP διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές Συχνές Μη γνωστές *	εξάνθημα, ξηρό δέρμα κνησμός εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος και του συνδρόμου Stevens Johnson, αγγειίτιδα από υπερευαισθησία, αλωπεκία, υπέρχρωση, κνίδωση, είσφρηση ονύχων των ποδιών και/ή παρωνυχία.
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές Μη γνωστές*	μυαλγία μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση, αυξημένη CPK, οστεονέκρωση (βλ. παράγραφο 4.4), περιαρθρίτιδα.
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές Συχνές Μη γνωστές *	αιματουρία, πρωτεϊνουρία, κρυσταλλουρία νεφρολιθίαση, δυσουρία. νεφρολιθίαση, σε ορισμένες περιπτώσεις με νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια, πυελονεφρίτιδα, διάμεσος νεφρίτις συνδεδεμένη μερικές φορές με την εναπόθεση κρυστάλλων ινδιναβίρης. Σε μερικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αποκατάσταση της διαμέσου νεφρίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας με ινδιναβίρη. Νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια, αποβολή λευκοκυττάρων στα ούρα (βλ. παράγραφο 4.4).
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	εξασθένιση/κόπωση, διαταραχή της γεύσης, κοιλιακό άλγος.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειπόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Νεφρολιθίαση

Έχει αναφερθεί νεφρολιθίαση, συμπεριλαμβανομένου του πόνου στα λαγόνια με ή χωρίς αιματουρία (συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής αιματουρίας) σε περίπου 10 % (252/2.577) των ασθενών που έλαβαν CRIXIVAN σε κλινικές μελέτες στη συνιστώμενη δόση, συγκρινόμενη με το 2,3 % των ομάδων ελέγχου. Γενικά, αυτά τα επεισόδια δεν σχετίστηκαν με νεφρική δυσλειτουργία και υποχώρησαν με ενυδάτωση και προσωρινή διακοπή της θεραπείας (π.χ. 1 – 3 ημέρες).

Υπερχολερυθριναιμία

Μεμονωμένη ασυμπτωματική υπερχολερυθριναιμία (ολική χολερυθρίνη $> 5 \text{ mg/dl}$, 43 μmol/l), που αναφέρθηκε κατά κύριο λόγο ως αυξημένη έμμεση χολερυθρίνη και σπάνια συσχετίστηκε με αυξήσεις στην ALT, AST ή αλκαλική φωσφατάση, έχει εμφανισθεί περίπου στο 14 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με CRIXIVAN ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με CRIXIVAN χωρίς μείωση της δοσολογίας και οι τιμές της χολερυθρίνης βαθμιαία μειώθηκαν στα επίπεδα της βασικής τιμής. Υπερχολερυθριναιμία εμφανίστηκε πιο συχνά σε δόσεις που ξεπερνούσαν τα $2,4 \text{ g/ημέρα}$ συγκριτικά με δόσεις χαμηλότερες από τα $2,4 \text{ g/ημέρα}$.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε κλινικές μελέτες με παιδιατρικούς ασθενείς (≥ 3 ετών), το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο με αυτό για τους ενήλικες ασθενείς εκτός από την υψηλότερη συχνότητα νεφρολιθίας σε ποσοστό 29 % (20/70) σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν CRIXIVAN. Ασυμπτωματική πυουρία άγνωστης αιτιολογίας διαπιστώθηκε στο 10,9 % (6/55) των παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν CRIXIVAN. Γενικά από αυτά τα επεισόδια σχετίστηκαν με ήπια αύξηση της κρεατινίνης ορού.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν υπάρξει αναφορές υπερδοσολογίας με CRIXIVAN στον άνθρωπο. Τα πιο συχνά αναφερθέντα συμπτώματα ήταν γαστρεντερικά (π.χ. ναυτία, έμετος, διάρροια) και νεφρικά (π.χ. νεφρολιθίαση, λαγόνιος πόνος, αιματουρία).

Δεν είναι γνωστό αν η ινδιναβίρη απομακρύνεται με περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοδιάλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιρετροϊκά για συστηματική χορήγηση, αναστολέας πρωτεάσης, κωδικός ATC JO5AE02

Μηχανισμός δράσης

Η ινδιναβίρη αναστέλλει την ανασυνδυασμένη HIV-1 και HIV-2 πρωτεάση με εκλεκτικότητα περίπου 10πλάσια για την HIV-1 έναντι της HIV-2 πρωτεΐνης. Η ινδιναβίρη δεσμεύεται αναστρέψιμα στο ενεργό μέρος της πρωτεάσης και αναστέλλει ανταγωνιστικά το ένζυμο, ως εκ τούτου αποτρέπει τον τεμαχισμό της πρόδρομης ικής πολυπρωτεΐνης η οποία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της ωρίμασης του νεοσχηματισθέντος σωματιδίου του ιού. Τα προκύπτοντα ανώριμα σωματίδια είναι μη λοιμογόνα και δεν έχουν την ικανότητα να εγκαταστήσουν νέους κύκλους λοίμωξης. Η ινδιναβίρη δεν αναστέλλει σημαντικά τις ευκαρυωτικές πρωτεάσες, ανθρώπινη ρενίνη, ανθρώπινη καθεψίνη D, ανθρώπινη ελαστάση και τον ανθρώπινο παράγοντα Χα.

Μικροβιολογία

Η ινδιναβίρη σε συγκεντρώσεις από 50 έως 100 nM οδήγησε σε 95 %, αναστολή (IC_{95}) της εξάπλωσης του ιού (σε σχέση με ένα μη θεραπευόμενο μολυσμένο με τον ιό μάρτυρα) σε καλλιέργειες ανθρώπινων T-λεμφοειδών κυττάρων και στα αρχέγονα ανθρώπινα μονοκύτταρα/μακροφάγα μολυσμένων με αρκετές παραλλαγές του HIV-1, LAI, MN, RF και μιας μακροφαγοτροπικής παραλλαγής του SF - 162, αντίστοιχα.

Η ινδιναβίρη σε συγκεντρώσεις από 25 έως 100 nM ανέστειλε κατά 95 % την εξάπλωση του ιού σε καλλιέργειες ενεργοποιημένων από μιτογόνα ανθρώπινων περιφερικών μονοπύρηνων του αίματος, μολυσμένων με ποικιλότροπα πρωτογενή κλινικά στελέχη HIV-1 περιλαμβανομένων απομονωθέντων στελεχών ανθεκτικών στη ζιδοβουδίνη και των μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs). Συνεργική αντιρετροϊκή δράση παρατηρήθηκε όταν ανθρώπινα T-λεμφοειδή κύτταρα μολυσμένα με το στέλεχος LAI του HIV-1 επώασθηκαν με ινδιναβίρη και/ή ζιδοβουδίνη, διδανασίνη ή NNRTIs.

Αντοχή στα φαρμακευτικά προϊόντα

Απώλεια της καταστολής των επιπέδων του ιικού RNA εμφανίστηκε σε μερικούς ασθενείς, παρ'όλα αυτά, ο αριθμός των CD4 κυττάρων παρέμεινε πάνω από τα προ θεραπείας επίπεδα. Όταν παρατηρήθηκε απώλεια της καταστολής του ιικού RNA, σχετιζόταν χαρακτηριστικά με την αντικατάσταση του κυκλοφορούντος ευαίσθητου ιού με ανθεκτικές ποικιλίες ιού. Η αντοχή σχετίστηκε με τη συσσώρευση μεταλλάξεων στο γονιδίωμα του ιού, η οποία οδήγησε στην έκφραση υποκαταστάσεων αμινοξέων στην πρωτεάση του ιού.

Τουλάχιστον έντεκα θέσεις αμινοξέων της πρωτεάσης έχουν συνδεθεί με την αντοχή στην ινδιναβίρη: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84, και L90. Ωστόσο, είναι πολύπλοκος ο τρόπος με τον οποίο συμβάλλουν στην ανάπτυξη αντοχής. Καμία από αυτές τις υποκαταστάσεις δεν ήταν αναγκαία ή επαρκής για εμφάνιση αντοχής. Για παράδειγμα, καμία απλή υποκατάσταση ή ζεύγος υποκαταστάσεων δεν ήταν ικανές να προκαλέσουν μετρήσιμη ($\geq$ από τέσσερις φορές) αντοχή στην ινδιναβίρη και το επίπεδο της αντοχής εξαρτιόταν από τους τρόπους με τους οποίους συνδυάζονταν οι πολλαπλές υποκαταστάσεις. Γενικά, ωστόσο, υψηλότερα επίπεδα αντοχής εμφανίστηκαν από την συνένκφραση των μεγαλύτερων αριθμών των υποκαταστάσεων στις έντεκα πιστοποιημένες θέσεις. Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν επαναφορά στις τιμές του ιικού RNA κατά τη διάρκεια μονοθεραπείας με ινδιναβίρη 800 mg κάθε 8 ώρες, στους περισσότερους ασθενείς παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις μόνο σε τρεις από τις θέσεις: V82 (στην A ή F), M46 (στην I ή L) L10 (στην I ή R). Άλλες υποκαταστάσεις παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά. Οι παρατηρούμενες υποκαταστάσεις αμινοξέων φαίνεται να συσσωρεύονται διαδοχικά και χωρίς σταθερή σειρά, πιθανόν ως αποτέλεσμα του ιικού αναδιπλασιασμού που συμβαίνει.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μείωση στην καταστολή των επιπέδων του ιικού RNA, παρατηρήθηκε πιο συχνά όταν η θεραπεία με ινδιναβίρη άρχισε σε δόσεις χαμηλότερες από την από του στόματος συνιστώμενη δόση των 2,4 g/ημέρα. **Συνεπώς η θεραπεία με ινδιναβίρη θα πρέπει να αρχίζει με τη**

συνιστώμενη δόση ώστε να αυξηθεί η καταστολή του ιικού αναδιπλασιασμού και έτσι να αποτρέψει την εμφάνιση ανθεκτικού ιού.

Η ταυτόχρονη χρήση ινδιναβίρης με νουκλεοσιδικά ανάλογα (τα οποία ο ασθενής ουδέποτε προηγουμένως έχει λάβει) μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής και στην ινδιναβίρη και στα νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε μια συγκριτική μελέτη, συνδυασμένη θεραπεία με ανάλογα νουκλεοσιδίων (τριπλή θεραπεία με ζιδοβουδίνη και διδανοσίνη) προσέφερε προστασία έναντι της επιλογής του ιού με έκφραση τουλάχιστον μιας υποκατάστασης αμινοξέος που να συσχετίζεται με αντοχή και στην ινδιναβίρη (από 13/24 σε 2/20 στην 24η εβδομάδα θεραπείας) και στα ανάλογα νουκλεοσιδίων (από 10/16 σε 0/20 στην 24η εβδομάδα θεραπείας).

Διασταυρούμενη αντοχή

Στελέχη ασθενούς με HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στην ινδιναβίρη εμφάνισαν ποικίλους τύπους και βαθμούς διασταυρούμενης αντοχής σε μία σειρά από διάφορους αναστολείς PI της HIV συμπεριλαμβανομένων των ριτοναβίρη και σακουιναβίρη. Πλήρης διασταυρούμενη αντοχή σημειώθηκε μεταξύ ινδιναβίρης και ριτοναβίρης εν τούτοις η διασταυρούμενη αντοχή στη σακουιναβίρη διέφερε μεταξύ των στελεχών. Πολλές από τις αντικαταστάσεις αμινοξέων στην πρωτεάση που αναφέρθηκαν ότι σχετίζονται με αντοχή στη ριτοναβίρη και σακουιναβίρη συσχετίστηκαν επίσης με αντοχή στην ινδιναβίρη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ενήλικες

Η θεραπεία με ινδιναβίρη μόνο ή σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (δηλ. νουκλεοσιδικά ανάλογα) έχει μέχρι στιγμής τεκμηριωθεί ότι μειώνει το ιικό φορτίο και αυξάνει τα CD4 λεμφοκύτταρα σε ασθενείς με αριθμό CD4 κυττάρων κάτω των 500 κυττάρων/mm³.

Σε μία δημοσιευμένη μελέτη, 20 ασθενείς προσβεβλημένοι με HIV με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο στο πλάσμα (<200 αντίγραφα/ml) που έλαβαν ινδιναβίρη 800 mg κάθε 8 ώρες εντάχθηκαν σε ένα ανοιχτό, διασταυρούμενο σχήμα σε ινδιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg κάθε 12 ώρες. Δεκαοκτώ ασθενείς ολοκλήρωσαν την μελέτη την εβδομάδα 48. Το ιικό φορτίο παρέμεινε <200 αντίγραφα /ml για 48 εβδομάδες σε όλους τους ασθενείς.

Σε μία άλλη δημοσιευμένη μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ινδιναβίρης/ ριτοναβίρης 400/100 mg κάθε 12 ώρες σε 40 ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία. Τριάντα άτομα ολοκλήρωσαν θεραπεία 48 εβδομάδων. Κατά την εβδομάδα 4, η C_{min} της ινδιναβίρης ήταν 500 ng/ml με σημαντική μεταβλητότητα ως προς τις ελάχιστες τιμές (εύρος 5 έως 8100 ng/ml).

Κατά την ανάλυση των προς θεραπεία, το 65 % των ασθενών είχαν HIV RNA <400 αντίγραφα /ml και 50% είχαν ιικό φορτίο < 50 αντίγραφα /ml. Στην ανάλυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας 96% των ασθενών είχαν HIV RNA <400 αντίγραφα /ml και 74% είχαν ιικό φορτίο <50 αντίγραφα /ml.

Ογδόντα ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία εισήχθησαν σε μία τρίτη δημοσιευμένη μελέτη. Αυτή την ανοιχτή μη τυχαιοποιημένη μονού σκέλους μελέτη, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σταβουδίνη και λαμβουδίνη συν ινδιναβίρη/ ριτοναβίρη 400/100 mg κάθε 12 ώρες. Εξήντα δύο ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη την εβδομάδα 96. Κατά την ανάλυση των προς θεραπεία, και την ανάλυση κατά την διάρκεια της θεραπείας, η αναλογία των ασθενών με HIV RNA <50 αντίγραφα /ml ήταν 68,8% και 88,7%, αντιστοίχως κατά την εβδομάδα 96.

Η ινδιναβίρη μόνη της ή σε συνδυασμό με ανάλογα νουκλεοσιδίων (ζιδοβουδίνη/ σταβουδίνη και λαμβουδίνη) έχει δείξει ότι επιβραδύνει το ρυθμό της κλινικής εξέλιξης συγκρινόμενη με τα ανάλογα νουκλεοσιδίων και ότι έχει μία συνεχή επίδραση στο ιικό φορτίο και στον αριθμό των CD4 κυττάρων.

Σε ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν ζιδοβουδίνη, ο συνδυασμός ινδιναβίρης, ζιδοβουδίνης και λαμβουδίνης συγκρινόμενος με λαμβουδίνη που προστέθηκε σε ζιδοβουδίνη μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης μίας ασθένειας προσδιοριστικής του AIDS ή το θάνατο (ADID) στις 48 εβδομάδες από 13 % σε 7 %. Ομοίως σε ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει αντιρετροϊκούς παράγοντες, η

ινδιναβίρη με ή χωρίς τη ζιδοβουδίνη σε σύγκριση με τη ζιδοβουδίνη μόνη της μείωσε την πιθανότητα για ADID στις 48 εβδομάδες, από 15 % με τη ζιδοβουδίνη μόνη της σε 6 % περίπου με ινδιναβίρη μόνη της ή σε συνδυασμό με τη ζιδοβουδίνη.

Οι επιδράσεις στο ιικό φορτίο ήταν σταθερά περισσότερο εμφανείς στους ασθενείς που θεραπεύονταν με ινδιναβίρη σε συνδυασμό με ανάλογα νουκλεοσιδίων, αλλά η αναλογία των ασθενών με ιικό RNA στον ορό λιγότερο από το όριο ανίχνευσης της μεθόδου (500 αντίγραφα/ml) διέφερε μεταξύ των μελετών, την εβδομάδα 24 από 40 % σε περισσότερο από 80 %. Αυτή η αναλογία τείνει να παραμένει σταθερή σε όλη τη διάρκεια παρατεταμένων περιόδων παρακολούθησης. Ομοίως, οι επιδράσεις στον αριθμό των CD4 κυττάρων τείνουν να είναι περισσότερο σαφείς στους ασθενείς που θεραπεύονταν με ινδιναβίρη σε συνδυασμό με ανάλογα νουκλεοσιδίων σε σύγκριση με ινδιναβίρη μόνη της. Στις μελέτες, η επίδραση αυτή παραμένει σταθερή και διατηρείται στις παρατεταμένες περιόδους παρακολούθησης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δύο κλινικές μελέτες με 41 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 4 έως 15) είχαν σχεδιαστεί για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της αντιρετροϊκής δράσης και της φαρμακοκινητικής της ινδιναβίρης σε συνδυασμό με σταβουδίνη και λαμβουδίνη. Στην μία μελέτη, κατά την εβδομάδα 24, η αναλογία των ασθενών με ιικό RNA στο πλάσμα μικρότερο των 400 αντιγράφων/ml ήταν 60 % η μέση αύξηση σε ποσοστό των μετρήσεων των CD4 κυττάρων ήταν 242 κύτταρα/mm³, και η μέση αύξηση σε ποσοστό των μετρήσεων των CD4 κυττάρων ήταν 4,2 %. Κατά την εβδομάδα 60, η αναλογία των ασθενών με ιικό RNA στο πλάσμα μικρότερο των 400 αντιγράφων/ml ήταν 59 %. Σε μια άλλη μελέτη κατά την 16 εβδομάδα, η αναλογία των ασθενών με ιικό RNA στο πλάσμα κάτω των 400 αντιγράφων/ml ήταν 59 %, η μέση αύξηση των μετρήσεων των CD4 κυττάρων ήταν 73 κύτταρα/mm³, και η μέση αύξηση σε ποσοστό των μετρήσεων των CD4 κυττάρων ήταν 1,2 %. Κατά την εβδομάδα 24, η αναλογία των ασθενών με ιικό RNA στο πλάσμα μικρότερο των 400 αντιγράφων/ml ήταν 60 %.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ινδιναβίρη απορροφάται ταχέως σε κατάσταση νηστείας, με χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα 0,8 ώρες $\pm$ 0,3 ώρες (μέση $\pm$ SD). Μεγαλύτερη της αναλογικής στη δόση, αύξηση των συγκεντρώσεων της ινδιναβίρης στο πλάσμα παρατηρήθηκε για το δοσολογικό εύρος 200 - 800 mg. Για επίπεδα μεταξύ 800 mg και 1.000 mg η απόκλιση από την αναλογούσα στη δόση είναι λιγότερο εμφανής. Ως αποτέλεσμα του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής, $1,8 \pm 0,4$ ώρες, μόνο μία ελάχιστη αύξηση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρήθηκε μετά από πολλαπλές δόσεις. Η βιοδιαθεσιμότητα μίας εφάπαξ δόσης 800 mg ινδιναβίρης ήταν περίπου 65 % (90 % CI, 58 - 72 %).

Δεδομένα από μελέτη σταθεροποιημένης κατάστασης σε υγιείς εθελοντές υποδεικνύει ότι εμφανίζεται ημερήσια διακύμανση στην φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης. Σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα των 800 mg κάθε 8 ώρες, οι μετρήσεις των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (C_{max}) μετά τις πρωινές, μεσημεριανές και απογευματινές δόσεις ήταν αντίστοιχα 15.550 nM, 8.720 nM, και 8.880 nM, αντίστοιχα. Οι εμφανιζόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 8 ώρες μετά από τη δόση, ήταν 220 nM, 310 nM και 370 nM, αντίστοιχα. Δεν είναι γνωστή η σχέση αυτών των ευρημάτων με την αύξηση της ινδιναβίρης από τη ριτοναβίρη. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση που ακολουθεί μετά από το δοσολογικό σχήμα των 800 mg κάθε 8 ώρες επιτεύχθηκαν σε μια μελέτη με HIV οροθετικούς ενήλικες ασθενείς οι γεωμετρικοί μέσοι όροι: AUC_{0-8h} 27.813 nM *h (90 % διάστημα εμπιστοσύνης = 22.185, 34.869), μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 11.144 nM (90 % διάστημα εμπιστοσύνης = 9.192, 13.512) και συγκεντρώσεις στο πλάσμα 8 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης 211 nM (90 % διάστημα εμπιστοσύνης = 163, 274).

Επίδραση τροφής

Στην σταθεροποιημένη κατάσταση που ακολουθεί μετά από το δοσολογικό σχήμα των 800 mg/100 mg ινδιναβίρης/ριτοναβίρης κάθε 12 ώρες μετά από γεύμα χαμηλών λιπαρών, επιτεύχθηκαν σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές οι γεωμετρικοί μέσοι όροι: AUC_{0-12h} 116.067 nM *h (90 % διάστημα εμπιστοσύνης = 101.680, 132.490), μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 19.001 nM (90 % διάστημα εμπιστοσύνης = 17.538, 20.588), και συγκεντρώσεις στο πλάσμα 12 ώρες μετά τη

χορήγηση δόσης 2.274 nM (90 % διάστημα εμπιστοσύνης = 1.701, 3.042). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη έκθεση όταν η δοσολογία δόθηκε με γεύμα υψηλών λιπαρών.

Ενισχυμένο δοσολογικό σχήμα ινδιναβίρης. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία για την φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης σε σχέση με μικρές δόσεις ριτοναβίρης. Η φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης (400 mg) με ριτοναβίρη 100 mg χορηγούμενων δύο φορές ημερησίως αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες. Η φαρμακοκινητική ανάλυση στη μία μελέτη διεξήχθη σε δεκαεννέα ασθενείς, με μέση τιμή (εύρος) ινδιναβίρης AUC 0-12hr, C_{max}, και C_{min} των 25.421 nM*h (21.489-36.236 nM*h), 5.758 nM (5.056-6.742 nM) και 239 (169-421 nM), αντιστοίχως. Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής στη δεύτερη μελέτη ήταν συγκρίσιμοι.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με HIV, το δοσολογικό σχήμα με σκληρά καψάκια ινδιναβίρης 500 mg/η κάθε 8 ώρες, έδωσε τιμές AUC_{0-8hr} 27.412 nM *h, μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 12.182 nM και συγκεντρώσεις στο πλάσμα 8 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης 122 nM. Η AUC και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν γενικώς παρόμοιες με αυτές που είχαν παρατηρηθεί προηγούμενα σε ενήλικες ασθενείς με HIV που ελάμβαναν δόση 800 mg κάθε 8 ώρες, θα πρέπει να παρατηρηθεί ότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα 8 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης ήταν χαμηλότερες.

Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης έχειδειχθεί ότι η συστηματική έκθεση της ινδιναβίρης είναι σχετικά μειωμένη (PACTG 358.Crixivan, 800 mg κάθε 8 ώρες + ζιδοβουδίνη 200 mg κάθε 8 ώρες και λαμβουδίνη 150 mg δύο φορές την ημέρα). Η μέση συγκέντρωση AUC_{0-8hr} της ινδιναβίρης στο πλάσμα κατά την εβδομάδα 30 - 32 της εγκυμοσύνης (n=11) ήταν 9.231 nM/hr, η οποία είναι 74 % (95 % CI:50 %, 86 %) χαμηλότερη από αυτή των 6 εβδομάδων μετά τον τοκετό. Έξι από τις 11 αυτές ασθενείς (55 %) είχαν μέση συγκέντρωση της ινδιναβίρης στο πλάσμα 8 ώρες μετά τη δόση (C_{min}) κάτω από το τριπλάσιο αξιόπιστης ποσοτικής αξιολόγησης. Η φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης σ' αυτές τις 11 ασθενείς κατά τις 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό ήταν γενικά παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε μη εγκυμονούσες ασθενείς σε μία άλλη μελέτη (βλ. παράγραφο 4.6).

Η χορήγηση της ινδιναβίρης με ένα γεύμα πλούσιο σε θερμίδες, λίπος και πρωτεΐνη οδήγησε σε άμβλυνση και μειωμένη απορρόφηση με περίπου 80 % μείωση στην AUC και μία κατά 86 % μείωση στη C_{max}. Η χορήγηση με ελαφρά γεύματα (π.χ. φρυγανιές με μαρμελάδα, ή κομπόστα φρούτου, χυμό μήλου και καφέ με ημιαποβουτυρωμένο ή αποβουτυρωμένο γάλα και ζάχαρη ή κορν φλέικς, ημιαποβουτυρωμένο ή αποβουτυρωμένο γάλα και ζάχαρη) οδήγησε σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες τιμές σε κατάσταση νηστείας.

Η φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης όταν λαμβάνεται ως θειικό άλας της ινδιναβίρης (από ανοιγμένα, σκληρά καψάκια) αναμεμιγμένο με ζωμό/πολτό μήλου, ήταν γενικά συγκρίσιμη με την φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης όταν λαμβάνεται ως σκληρό καψάκιο υπό συνθήκες νηστείας. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με HIV, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ινδιναβίρης σε ζωμό/πολτό μήλου ήταν: AUC_{0-8hr} 26.980 nM *h, μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα 13.711 nM, και συγκέντρωση στο πλάσμα 8 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης 146 nM.

Κατανομή

Η ινδιναβίρη δεν εμφανίζει υψηλή δέσμευση με τις πρωτεΐνες πλάσματος, (39 % αδέσμευτη).

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη διείσδυση της ινδιναβίρης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα σε ανθρώπους.

Βιομετασχηματισμός

Έχουν αναγνωρισθεί επτά κύριοι μεταβολίτες και οι μεταβολικοί οδοί αναγνωρίστηκαν ως γλυκουρονιδίωση στο άζωτο της πυριδίνης, οξείδωση αζώτου της πυριδίνης με ή χωρίς 3'-υδροξυλίωση στο δακτύλιο του ινδανίου 3'-υδροξυλίωση του ινδανίου, π'-υδροξυλίωση της φαινυλομεθυλομάδας και N- αποπυριδομεθυλίωση με ή χωρίς την 3'-υδροξυλίωση. In vitro μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μιτοχόνδρια έδειξαν ότι το κυτόχρωμα CYP3A4 είναι το μόνο P450 ισοένζυμο το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στον οξειδωτικό μεταβολισμό της ινδιναβίρης. Ανάλυση δειγμάτων πλάσματος και ούρων από άτομα που έλαβαν ινδιναβίρη έδειξε ότι οι μεταβολίτες της ινδιναβίρης είχαν μικρή ανασταλτική δραστηριότητα στην πρωτεΐνωση.

Αποβολή

Για εύρος δόσης από 200 - 1.000 mg που χορηγήθηκε και σε εθελοντές και σε ασθενείς μολυσμένους με HIV, υπήρξε μια ελαφρώς μεγαλύτερη από την ανάλογη για τη δόση, αύξηση στην ανάκτηση στα ούρα της ινδιναβίρης. Η νεφρική κάθαρση (116 ml/min) της ινδιναβίρης είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση για όλο το κλινικό δοσολογικό εύρος. Λιγότερο από το 20 % της ινδιναβίρης απεκκρίνεται από τα νεφρά. Η μέση απέκκριση στα ούρα αμετάβλητου φαρμάκου μετά από χορήγηση μιας δόσης σε κατάσταση νηστείας ήταν 10,4 % μετά από δόση 700 mg και 12,0 % μετά από δόση 1.000 mg. Η ινδιναβίρη μειώθηκε ταχέως με χρόνο ημίσειας ζωής 1,8 ώρες.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Η φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τη φύση.

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις παραμέτρους της φαρμακοκινητικής της ινδιναβίρης σε αυτές τις γυναίκες σε σύγκριση με τους HIV οροθετικούς άντρες .

Ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και κλινικά σημεία κίρρωσης είχαν ενδείξεις μειωμένου μεταβολισμού της ινδιναβίρης που οδήγησε σε περίπου 60 % υψηλότερη μέση AUC μετά από δόση 400 mg. Η μέση ημιπερίοδος ζωής της ινδιναβίρης αυξήθηκε σε 2,8 ώρες περίπου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κρύσταλλοι έχουν παρατηρηθεί στα ούρα επιμύων, ενός πιθήκου και ενός σκύλου. Οι κρύσταλλοι δεν έχουν συσχετισθεί με επαγόμενη από το φάρμακο νεφρική βλάβη. Μία αύξηση στο βάρος του θυρεοειδούς και υπερπλασία στα θυλακώδη κύτταρα του θυρεοειδούς, λόγω αύξησης της κάθαρσης της θυροξίνης παρατηρήθηκε σε ποντικούς που έλαβαν αγωγή με ινδιναβίρη σε δόσεις ≥ 160 mg/kg/ημέρα. Μία αύξηση στο ηπατικό βάρος εμφανίστηκε σε επίμυες που έλαβαν αγωγή με ινδιναβίρη σε δόσεις ≥ 40 mg/kg/ημέρα και συνοδεύθηκε από ηπατοκυτταρική υπερτροφία σε δόσεις ≥ 320 mg/kg/ημέρα.

Η μέγιστη μη θανατηφόρος από του στόματος δόση της ινδιναβίρης ήταν τουλάχιστον 5.000 mg/kg σε επίμυες και μύες, η υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε σε μελέτες οξείας τοξικότητας.

Μελέτες σε επίμυες έδειξαν ότι η πρόσληψη στον εγκεφαλικό ιστό ήταν περιορισμένη, η κατανομή εντός και εκτός του λεμφικού συστήματος ήταν ταχεία και η έκκριση στο γάλα θηλαζόντων επιμύων ήταν ανεπαρκής. Η κατανομή της ινδιναβίρης δια του πλακουντιακού φραγμού σε επίμυες ήταν σημαντική, αλλά περιορισμένη στα κουνέλια.

Μεταλλαξιogenese

Η ινδιναβίρη δεν είχε κάποια μεταλλαξιogenή ή γονοτοξική δραστηριότητα σε μελέτες με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση.

Καρκινογένεση

Δε σημειώθηκε καρκινογένεση σε ποντίκια με τη μέγιστη ανεκτή δόση, η οποία αντιστοιχεί σε συστηματική έκθεση περίπου 2 έως 3 φορές υψηλότερη από την κλινική έκθεση. Σε επίμυες, με παρόμοια επίπεδα έκθεσης, παρατηρήθηκε μία αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης θυρεοειδικού αδενώματος, πιθανόν σχετιζόμενη με αύξηση στην απελευθέρωση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης,

δευτεροπαθώς λόγω αύξησης της απομάκρυνσης της θυροξίνης. Η σημασία των ευρημάτων για τον άνθρωπο είναι πιθανόν περιορισμένη.

Μελέτες ανάπτυξης τοξικότητας

Μελέτες ανάπτυξης τοξικότητας πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες, κουνέλια και σκύλους (σε δόσεις οι οποίες επάγουν συστηματικές εκθέσεις συγκρίσιμες ή ελαφρά υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση) και δεν αποκάλυψαν ενδείξεις τερατογένεσης. Δεν παρατηρήθηκαν σε επίμυες εξωτερικές ή σπλαχνικές αλλαγές ωστόσο αυξήσεις στη συχνότητα επίπτωσης υπεράριθμων πλευρών και αυχενικών πλευρών έχουν παρατηρηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν εξωτερικές σπλαχνικές ή σκελετικές αλλαγές σε κουνέλια ή σκύλους. Δεν παρατηρήθηκαν σε επίμυες και κουνέλια επιδράσεις στην εμβρυονική/εμβρυική επιβίωση ή στο βάρος των κυημάτων. Σε σκύλους, παρατηρήθηκε μία μικρή αύξηση στις αποβολές, ωστόσο, όλα τα κυήματα στα πειραματόζωα που θεραπεύονταν με φάρμακο ήταν βιώσιμα και το ποσοστό των ζωντανών κυημάτων στα πειραματόζωα που θεραπεύονταν με φάρμακο ήταν συγκρίσιμο με αυτό στα πειραματόζωα αναφοράς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

λακτόζη άνυδρη
μαγνήσιο στεατικό

Κέλυφος καψακίου:

ζελατίνη
τιτανίου διοξείδιο (E 171)
εκτυπωτική μελάνη: ινδικοκαρμίνιο (E 132).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε την φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα πολυπροπυλενίου και λεπτό κάλυμμα από έλασμα (foil induction cap) που περιέχουν 180 , 270 ή 360 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα φιαλίδια περιέχουν αποξηραντικό που θα πρέπει να παραμένει μέσα στον περιέκτη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 04 Οκτωβρίου 1996
Ημερομηνία της τελευταίας ανανέωσης της άδειας: 18 Ιουλίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRIXIVAN 400 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει θειική ινδιναβίρη που αντιστοιχεί σε 400 mg ινδιναβίρης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο των 400 mg περιέχει 149,6 mg λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Τα καψάκια είναι ημιδιαφανή λευκά με την ένδειξη "CRIXIVAN™ 400 mg", σε πράσινο χρώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CRIXIVAN ενδείκνυται σε συνδυασμό με αντιρετροϊκά ανάλογα νουκλεοσιδίων για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με HIV-1 λοίμωξη

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το CRIXIVAN θα πρέπει να χορηγείται από γιατρούς με εμπειρία στην θεραπεία της HIV λοίμωξης. Με βάση τα ισχύοντα φαρμακοδυναμικά δεδομένα, η ινδιναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες όταν η ινδιναβίρη χορηγείται ως μονοθεραπεία ανθεκτικοί ιοί εμφανίζονται γρήγορα (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της ινδιναβίρης είναι 800 mg από το στόμα κάθε 8 ώρες.

Στοιχεία από δημοσιευμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι το CRIXIVAN 400 mg σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg, και τα δύο χορηγούμενα από το στόμα δύο φορές ημερησίως, μπορούν να αποτελέσουν ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα. Η πρόταση στηρίζεται σε περιορισμένα δημοσιευμένα στοιχεία (βλ. παράγραφο 5.2).

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ινδιναβίρης σε 600 mg κάθε 8 ώρες όταν χορηγείται με ιτρακοναζόλη ή κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία λόγω κίρρωσης, η δόση της ινδιναβίρης θα πρέπει να μειώνεται στα 600 mg ανά 8ωρο. Η σύσταση βασίζεται σε περιορισμένα στοιχεία φαρμακοκινητικής (βλ. παράγραφο 5.2). Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί, για αυτό το λόγο δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια σε ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία δεν έχει μελετηθεί, ωστόσο, λιγότερο από 20 % της ινδιναβίρης απεκκρίνεται με τα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο ή ως μεταβολίτες (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του CRIXIVAN σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας άνω των 4 ετών περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Επειδή το CRIXIVAN πρέπει να λαμβάνεται ανά 8ωρο, θα πρέπει να αναπτυχθεί ένα άνετο σχήμα για τον ασθενή. Για καλύτερη απορρόφηση, το CRIXIVAN θα πρέπει να χορηγείται χωρίς τροφή αλλά με νερό 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από γεύμα. Εναλλακτικά το CRIXIVAN μπορεί να χορηγηθεί με ένα χαμηλών λιπαρών, ελαφρύ γεύμα.

Εάν συγχωρηγηθεί με ριτοναβίρη, το CRIXIVAN μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Για να εξασφαλισθεί η επαρκής ενυδάτωση, συνιστάται οι ενήλικες να πίνουν τουλάχιστον 1,5 l υγρών κατά τη διάρκεια του 24ωρου.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ινδιναβίρη με ή χωρίς ριτοναβίρη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα στενού θεραπευτικού εύρους και τα οποία είναι υποστρώματα CYP3A4. Η αναστολή του CYP3A4 τόσο από το CRIXIVAN όσο και από τη ριτοναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των προϊόντων στο πλάσμα, που πιθανόν μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5).

Το CRIXIVAN με ή χωρίς ριτοναβίρη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αμιοδαρόνη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, αστεμιζόλη, κουετιαπίνη, αλπραζολάμη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη, χορηγούμενα από το στόμα (σχετικά με την προσοχή για τη μιδαζολάμη όταν χορηγείται παρεντερικώς, βλ. παράγραφο 4.5), πιμοζίδη, παράγωγα εργοταμίνης, σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο συνδυασμός ριτοναβίρης με CRIXIVAN με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5). Ταυτόχρονη χορήγηση ινδιναβίρης με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν υπερικό (St John's wort, Hypericum perforatum) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιπλέον, η ινδιναβίρη με ριτοναβίρη δεν πρέπει να χορηγηθεί με αλφουζοσίνη, μεπεριδίνη, τιμοξικάμη, προποξυφίνη, μπεπριδίλη, ενκαϊνίδη, φλεκανίδη, προπαφενόνη, κινιδίνη, φουσιδικό οξύ, κλοζαπίνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη και φλουραζεπάμη.

Η ινδιναβίρη δεν πρέπει να χορηγείται με ριτοναβίρη σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο επειδή η ριτοναβίρη πρωταρχικά μεταβολίζεται και αποβάλλεται από το ήπαρ (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν το CRIXIVAN χορηγείται με ριτοναβίρη, συμβουλευθείτε το κείμενο των Χαρακτηριστικών του προϊόντος της ριτοναβίρης για επιπλέον αντενδείξεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρολιθίαση και διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα.

Έχει εμφανισθεί νεφρολιθίαση με θεραπεία ινδιναβίρης σε ενήλικες ασθενείς με συνολική συχνότητα 12,4 % (εύρος κατά τις μεμονωμένες μελέτες: 4,7 % έως 34,4 %). Η συνολική συχνότητα των περιστατικών νεφρολιθίασης αυξήθηκε με την αυξημένη έκθεση στο CRIXIVAN. Ωστόσο, ο κίνδυνος με την πάροδο του χρόνου παραμένει σχετικά σταθερός. Σε μερικές περιπτώσεις, η νεφρολιθίαση συνδέθηκε με νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις η νεφρική ανεπάρκεια και η οξεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ήταν αναστρέψιμες. Εάν εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα νεφρολιθίασης περιλαμβανομένου λαγόνιου πόνου με ή χωρίς αιματουρία (περιλαμβανομένης της μικροσκοπικής αιματουρίας), θα πρέπει να ληφθεί υπόψη είτε προσωρινή διακοπή της θεραπείας (π.χ. 1 -3 ημέρες) κατά τη διάρκεια του οξέος επεισοδίου της νεφρολιθίασης ή λήξη της θεραπείας.

Η αξιολόγηση μπορεί να αποτελείται από την ανάλυση ούρων, το BUN ορού και την κρεατινίνη και τον υπέρηχο της ουροδόχου κύστης και των νεφρών.

Συνιστάται επαρκής ενυδάτωση σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν ινδιναβίρη (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.8).

Η ιατρική αντιμετώπιση σε ασθενείς με ένα ή περισσότερα επεισόδια νεφρολιθίασης πρέπει να περιλαμβάνει επαρκή ενυδάτωση και ίσως προσωρινή διακοπή της θεραπείας (π.χ. 1 έως 3 ημέρες) κατά τη διάρκεια του οξέος επεισοδίου νεφρολιθίασης ή διακοπή της θεραπείας.

Σε ασθενείς με ασυμπτωματική σοβαρή αποβολή λευκοκυττάρων στα ούρα (>100 κύτταρα/ανά πεδίο υψηλής ισχύος) παρατηρήθηκε διάμεση νεφρίτιδα με μυελώδη ατροφία και φλοιώδη ατροφία. Σε ασθενείς με αυξανόμενο κίνδυνο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πραγματοποίηση ενός πλήρους ουρολογικού ελέγχου. Εάν εμφανισθεί εμμένουσα σοβαρή πυουρία, τότε περαιτέρω διερεύνηση θεωρείται απαραίτητη.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Η ινδιναβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4. Η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ινδιναβίρης και ως συνέπεια αυξημένο κίνδυνο για υποθεραπεία και διευκόλυνση ανάπτυξης αντοχής (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν η ινδιναβίρη συγχορηγείται με την ριτοναβίρη, οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μπορεί να αυξηθούν. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για πιθανές αλληλεπιδράσεις η παράγραφος Αλληλεπιδράσεις της ΠΧΠ της ριτοναβίρης.

Η αταζαναβίρη καθώς επίσης και η ινδιναβίρη σχετίζονται με έμμεση (μη συζευγμένη) υπερχολερυθριναιμία λόγω της αναστολής της UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσης (UGT). Ο συνδυασμός της αταζαναβίρης με ή χωρίς ριτοναβίρη και Crixivan δεν έχει μελετηθεί και η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν συνιστάται λόγω του κινδύνου επιδείνωσης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ταυτόχρονη χορήγηση της ινδιναβίρης με λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη δεν συνιστάται λόγω αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Βάσει μιας μελέτης αλληλεπίδρασης με ινδιναβίρη/ ριτοναβίρη, ο συνδυασμός ροσουβαστατίνης και αναστολέων πρωτεασών δεν συνιστάται. Πρέπει επίσης να δίνεται προσοχή εάν η ινδιναβίρη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ατορβαστατίνη. Η αλληλεπίδραση της ινδιναβίρης ή ινδιναβίρης / ριτοναβίρης με πραβαστατίνη ή φλουβαστατίνη δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση του CRIVAN με σιλδεναφίλη, τανταλαφίλη, και βαρδεναφίλη (αναστολείς PDE5) αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση στο πλάσμα αυτών των ουσιών και μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους αναστολείς PDE5, συμπεριλαμβανομένων της υπότασης, των μεταβολών της όρασης και του πριαπισμού (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετάδοση του HIV

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οξεία αιμολυτική αναιμία

Οξεία αιμολυτική αναιμία έχει αναφερθεί, η οποία σε μερικές περιπτώσεις ήταν σοβαρή και προχώρησε ταχύτατα. Όταν η διάγνωση είναι προφανής, κατάλληλα μέτρα για τη θεραπεία της αιμολυτικής αναιμίας θα πρέπει να εφαρμόζονται τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν διακοπή της ινδιναβίρης.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ινδιναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές προϋπάρχουσες διαταραχές του ήπατος. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιιικής θεραπείας για την ηπατίτιδα B ή C, θα πρέπει να γίνεται αναφορά στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμακευτικών σκευασμάτων.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεφρολιθίας σε ασθενείς με προϋπάρχουσες ηπατικές διαταραχές όταν ελάμβαναν ινδιναβίρη.

Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος:

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά τη έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis carinii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ασθενείς με συνυπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης, συμπεριλαμβανομένων αυθόρμητων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάθρων σε αιμορροφιλικούς ασθενείς τύπου A και B στους οποίους χορηγήθηκαν PIs. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετη δόση παράγοντα VIII. Σε περισσότερες από τις μισές των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν, η αγωγή με PIs συνεχίστηκε ή ξανάρχισε στην περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διαλευκανθεί. Συνεπώς, οι αιμορροφιλικοί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης.

Σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια λόγω κίρρωσης θα απαιτηθεί μείωση της δόσης της ινδιναβίρης, λόγω του μειωμένου μεταβολισμού της ινδιναβίρης (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί. Λόγω έλλειψης τέτοιων μελετών, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή καθώς μπορεί να εμφανισθούν αυξημένα επίπεδα ινδιναβίρης.

Η ασφάλεια σε ασθενείς με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας δεν έχει μελετηθεί, αν και λιγότερο από το 20 % της ινδιναβίρης απεκκρίνεται στα ούρα σαν αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν ή μεταβολίτες (βλ. παράγραφο 4.2).

Οστεονέκρωση:

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 299,2 mg λακτόζη σε κάθε δόση 800 mg (μέγιστη εφάπαξ δόση).

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της γαλακτόζης, ανεπάρκεια της λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός της ινδιναβίρης γίνεται με τη μεσολάβηση του ενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Γι' αυτό το λόγο, άλλα συστατικά τα οποία είτε μοιράζονται αυτή τη μεταβολική οδό ή τροποποιούν τη δραστηριότητα του CYP3A4, είναι δυνατόν να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης. Μοίως, η ινδιναβίρη επίσης είναι δυνατόν να αλλάζει τη φαρμακοκινητική άλλων συστατικών που χρησιμοποιούν αυτή τη μεταβολική οδό. Η ενισχυτική δόση της ινδιναβίρης (ινδιναβίρη με ριτοναβίρη) μπορεί να έχει επιπρόσθετες φαρμακοκινητικές επιδράσεις στις ουσίες που ακολουθούν την οδό μεταβολισμού μέσω του CYP3A4, επειδή τόσο η ριτοναβίρη όσο και η ινδιναβίρη αναστέλλουν το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450.

Η ινδιναβίρη με ή χωρίς ριτοναβίρη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό δοσολογικό εύρος και τα οποία είναι υποστρώματα του CYP3A4. Η αναστολή του CYP3A4 τόσο από το CRIXIVAN όσο και από τη ριτοναβίρη θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμάκων, ικανές δυνητικά να προκαλέσουν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες. Το CRIXIVAN με ή χωρίς ριτοναβίρη δεν θα πρέπει να χορηγείται μαζί με αμιοδαρόνη, τερφεναδίνη, σισαπρίδη, αστεμιζόλη, κουετιαπίνη, αλπραζολάμη, τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από το στόμα (σχετικά με τη συνιστώμενη προσοχή για την παρεντερική χορήγηση της μιδαζολάμης, βλ. Πίνακα 1 και 2 παρακάτω), πιμοζίδη, παράγωγα εργοταμίνης, σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη. Επιπρόσθετα, η ινδιναβίρη μαζί με ριτοναβίρη δεν θα πρέπει να χορηγείται μαζί με αλφουζοσίνη, μεπεριδίνη, πιροξικάμη, προποξυφένη, μπεπριδίλη, ενκαϊνίδη, φλεκανίδη, προπαφενόνη, κινιδίνη, φουσιδικό οξύ, κλοζαπίνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη και φλουραζεπάμη.

Ταυτόχρονη χορήγηση ινδιναβίρης με ριφαμπικίνη ή φυτικά σκευάσματα που περιέχουν υπερικό (St John's wort, Hypericum perforatum) αντενδείκνυται.

Τα ανωτέρω αναφερόμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν επαναλαμβάνονται στους Πίνακες 1 και 2 εκτός αν είναι διαθέσιμα δεδομένα ειδικών αλληλεπιδράσεων.

Ανατρέξτε επίσης στις παραγράφους 4.2 και 4.3.

Πίνακας 1. Αλληλεπιδράσεις και δοσολογικές συστάσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα – ΜΗ ΕΝΙΣΧΥΜΕΝΗ ΙΝΔΙΝΑΒΙΡΗ

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ινδιναβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων καταγράφονται στους παρακάτω πίνακες (η αύξηση συμβολίζεται ως “↑”, η μείωση συμβολίζεται ως “↓”, η μη μεταβολή ($\pm 20\%$) συμβολίζεται ως “↔”, η εφάπαξ δόση συμβολίζεται ως “SD”, η δόση άπαξ ημερησίως συμβολίζεται ως “QD”, δύο φορές την ημέρα συμβολίζεται ως “BID”, τρεις φορές την ημέρα συμβολίζεται ως “TID”, και τέσσερις φορές την ημέρα ως “QID”).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
Αντιρετροϊκά		
NRTIs		
Διδανοσίνη Φαρμακοτεχνική μορφή με ρυθμιστικό παράγοντα	Δεν έχει πραγματοποιηθεί κάποια επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης. Ένα φυσιολογικό (όξινο) γαστρικό pH μπορεί να είναι απαραίτητο για τη βέλτιστη απορρόφηση της ινδιναβίρης, ενώ το οξύ αποδομεί ταχέως τη διδανοσίνη, η οποία υπάρχει στη μορφή με ρυθμιστικούς παράγοντες για να αυξάνει το pH. Η αντιρετροϊκή δραστηριότητα δεν μεταβλήθηκε όταν η διδανοσίνη χορηγήθηκε 3 ώρες μετά τη θεραπεία με ινδιναβίρη.	Η ινδιναβίρη και οι μορφές διδανοσίνης που περιέχουν ρυθμιστικό παράγοντα θα πρέπει να χορηγούνται με μία ώρα τουλάχιστον διαφορά με κενό στομάχι.
Διδανοσίνη εντεροδιαλυτή 400 mg SD (Ινδιναβίρη 800 mg SD)	Ινδιναβίρη : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg SD μόνο) Διδανοσίνη : ↔	Μπορεί να χορηγηθεί χωρίς οποιοδήποτε περιορισμό όσον αφορά το χρόνο χορήγησης ή την τροφή
Σταβουδίνη 40 mg BID (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↔ Ινδιναβίρη C _{min} : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Σταβουδίνη AUC: ↑ 21% Σταβουδίνη C _{min} : δεν έχει εκτιμηθεί	Ινδιναβίρη και NRTIs μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχωρήγηση
Ζιδοβουδίνη 200 mg TID (Ινδιναβίρη 1000 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↔ Ινδιναβίρη C _{min} : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 1000 mg TID μόνο) Ζιδοβουδίνη AUC: ↔ Ζιδοβουδίνη C _{min} : ↑ 51%	
Ζιδοβουδίνη /Λαμβουδίνη 200/150 mg TID (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↔ Ινδιναβίρη C _{min} : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Ζιδοβουδίνη AUC: ↑ 39% Ζιδοβουδίνη C _{min} : ↔ Λαμβουδίνη AUC: ↔ Λαμβουδίνη C _{min} : ↔	
NNRTIs		
Δελαβιρδίνη 400 mg TID (Ινδιναβίρη 600 mg TID) Δελαβιρδίνη 400 mg TID Ινδιναβίρη 400 mg TID	Ινδιναβίρη AUC: ↑ 53% Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 298% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Ινδιναβίρη AUC: ↔ Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 118% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Δελαβιρδίνη: ↔	Μείωση της δόσης του CRIVAN σε 400-600 mg κάθε 8 ώρες πρέπει να ληφθεί υπόψη.
Εφαβιρένζη 600 mg QD (Ινδιναβίρη 1000 mg TID) Εφαβιρένζη 200 mg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 46% Ινδιναβίρη C _{min} : ↓ 57% (Σε σχέση με την Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Μία αυξημένη δόση (1000mg TID) Ινδιναβίρης δεν αντισταθμίζει την επαγωγική επίδραση της Εφαβιρένζης Ινδιναβίρη AUC: ↓ 31% Ινδιναβίρη C _{min} : ↓ 40% Εφαβιρένζη AUC: ↔	Δεν μπορεί να γίνει καμία ειδική σύσταση δοσολογίας
Νεβιραπίνη 200 mg BID (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 28 % Νεβιραπίνη: ↔ (CYP3A επαγωγή)	Αύξηση της δόσης της ινδιναβίρης σε 1000 mg κάθε 8 ώρες πρέπει να ληφθεί υπόψη, όταν χορηγείται με νεβιραπίνη.
PIs		
Αμπρεναβίρη 1200 mg BID (Ινδιναβίρη 1200 mg BID)	Αμπρεναβίρη AUC: ↑ 90% Ινδιναβίρη: ↔	Η κατάλληλη δόση γι' αυτό το συνδυασμό σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, δεν έχει τεκμηριωθεί.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχωρήγηση
Αταζαναβίρη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση	Ο συνδυασμός της αταζαναβίρης με ή χωρίς ριτοναβίρη και Crivivan δεν συνιστάται λόγω του αυξημένου κινδύνου υπερχολερυθριναιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).
Ριτοναβίρη 100 mg BID (Ινδιναβίρη 800 mg BID)	Ινδιναβίρη AUC _{24hr} : ↑ 178% Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 111-πλάσια (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο*) Ριτοναβίρη AUC: ↑ 72% Ριτοναβίρη C _{min} : ↑ 62%	Η κατάλληλη δόση γι' αυτό το συνδυασμό σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, δεν έχει τεκμηριωθεί. Προκαταρκτικά κλινικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι το CRIVIVAN 400 mg σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg, και τα δύο χορηγούμενα από το στόμα δύο φορές ημερησίως μπορούν να αποτελέσουν ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 5.2). Μία ενισχυτική δόση των 800 mg ινδιναβίρη/100 mg ριτοναβίρη δύο φορές ημερησίως οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.
Ριτοναβίρη 200 mg BID (Ινδιναβίρη 800 mg BID)	Ινδιναβίρη AUC _{24hr} : ↑ 266% Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 24-πλάσια, (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο *) Ριτοναβίρη AUC: ↑ 96% Ριτοναβίρη C _{min} : ↑ 371%	
Ριτοναβίρη 400 mg BID (Ινδιναβίρη 800 mg BID)	Ινδιναβίρη AUC _{24hr} : ↑ 220% Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 24-πλάσια (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο *) Ριτοναβίρη AUC _{24hr} : ↔	
Ριτοναβίρη 400 mg BID (Ινδιναβίρη 400 mg BID)	Ινδιναβίρη AUC _{24hr} : ↑ 68% Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 10-πλάσια (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο *) Ριτοναβίρη AUC _{24hr} : ↔	
Ριτοναβίρη 100 mg BID (Ινδιναβίρη 400 mg BID)	Ινδιναβίρη AUC and C _{min} : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο *) (*)έλεγχος βάσει ιστορικού	

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Σακουιναβίρη 600 mg SD (σε μορφή σκληρών καψακίων) (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Σακουιναβίρη AUC: ↑ 500% Σακουιναβίρη C _{min} : ↑ 190% (Σε σχέση με Σακουιναβίρη 600 mg SD (σε μορφή σκληρών καψακίων) μόνο)	Η κατάλληλη δόση γι' αυτό το συνδυασμό σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, δεν έχει τεκμηριωθεί.
Σακουιναβίρη 800 mg SD (σε μορφή μαλακών καψακίων) (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Σακουιναβίρη AUC: ↑ 620% Σακουιναβίρη C _{min} : ↑ 450% (Σε σχέση με Σακουιναβίρη 800 mg SD (σε μορφή μαλακών καψακίων) μόνο.	
Σακουιναβίρη 1200 mg SD (σε μορφή μαλακών καψακίων) (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Σακουιναβίρη AUC: ↑ 360% Σακουιναβίρη C _{min} : ↑ 450% (Σε σχέση με Σακουιναβίρη 1200 mg (σε μορφή μαλακών καψακίων) μόνο. Ο σχεδιασμός αυτής της μελέτης δεν επέτρεψε την οριστική αξιολόγηση της επίδρασης της Σακουιναβίρης στην ινδιναβίρη, αλλά υποστηρίζει ότι υπάρχει λιγότερο από δύο φορές αύξηση της AUC _{8h} ινδιναβίρης κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης με Σακουιναβίρη.	
Αντιβιοτικά		
Σουλφαμεθοξαζόλη / Τριμεθοπρίμη 800 mg/160 mg BID (Ινδιναβίρη 400 mg QID)	AUC Ινδιναβίρης and C _{min} : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 400 mg QID μόνο) Σουλφαμεθοξαζόλη AUC και C _{min} : ↔	Ινδιναβίρη και σουλφαμεθοξαζόλη / τριμεθοπρίμη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
Αντιμυκητιασικά		
Φλουκοναζόλη 400 mg QD (Ινδιναβίρη 1000 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 24% Ινδιναβίρη C _{min} : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 1000 mg TID μόνο)	Ινδιναβίρη και φλουκοναζόλη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
Ιτρακοναζόλη 200 mg BID (Ινδιναβίρη 600 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↔ Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 49% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο)	Μείωση της δόσης του CRIVAN σε 600 mg κάθε 8 ώρες συνιστάται με την ταυτόχρονη χορήγηση ιτρακοναζόλης .
Κετοκοναζόλη 400 mg QD (Ινδιναβίρη 600 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 20% Ινδιναβίρη C _{min} : ↑ 29% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο)	Μείωση της δόσης του CRIVAN σε 600 mg κάθε 8 ώρες πρέπει να ληφθεί υπόψη
Κετοκοναζόλη 400 mg QD (Ινδιναβίρη 400 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC ↓ 56% Ινδιναβίρη C _{min} ↓ 27% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο)	
Αντι-μυκοβακτηριακά		
Ισονιαζίδη 300 mg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC and C _{min} : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Ισονιαζίδη AUC and C _{min} : ↔	Ινδιναβίρη και ισονιαζίδη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δοσολογίας

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Ριφαμπουτίνη 300 mg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID) Ριφαμπουτίνη 150 mg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC ↓ 34% Ινδιναβίρη C_{min}: ↓ 39% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) AUC: ↑ 173% Ριφαμπουτίνη C_{min}: ↑ 244% (Σε σχέση με Ριφαμπουτίνη 300 mg QD μόνο) Ινδιναβίρη AUC: ↓ 32% Ινδιναβίρη C_{min}: ↓ 40% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Ριφαμπουτίνη AUC*: ↑ 54% Ριφαμπουτίνη C_{min}*: ↑ 99% (*Σε σχέση με Ριφαμπουτίνη 300 mg QD μόνο. Δεν έχουν ληφθεί στοιχεία από την σύγκριση της ριφαμπουτίνης 150 mg QD σε συνδυασμό με ινδιναβίρη 800 mg TID με συγκριτική δόση των 150 mg ριφαμπουτίνη μόνο)	Μείωση της δόσης της Ριφαμπουτίνης και μία αύξηση της δόσης του CRIXIVAN δεν έχει τεκμηριωθεί στις κλινικές μελέτες. Γι' αυτό η συγχορήγηση δεν συνιστάται. Εάν η θεραπεία με ριφαμπουτίνη είναι αναγκαία, πρέπει να αναζητηθούν εναλλακτικοί παράγοντες για την θεραπεία της HIV λοίμωξης.
Ριφαμπικίνη 600 mg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 92% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Αυτή η επίδραση βασίζεται στην επαγωγή του CYP3A4 από την ριφαμπικίνη	Η χορήγηση της ριφαμπικίνης με ινδιναβίρη αντενδείκνυται.
ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Μεθαδόνη 20-60 mg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↔ (Σε σχέση με ελέγχους βάσει ιστορικού της Ινδιναβίρης 800 mg TID) Μεθαδόνη AUC and C_{min}: ↔	Ινδιναβίρη και μεθαδόνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
ΑΝΤΙΔΥΣΗΤΙΚΑ		
Κινιδίνη 200 mg SD (Ινδιναβίρη 400 mg SD)	Ινδιναβίρη AUC and C_{min}: ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 400 mg SD) ↑ αναμένεται της συγκέντρωσης κινιδίνης (CYP3A4 αναστολή μέσω της ινδιναβίρης)	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης για την κινιδίνη όταν συγχορηγείται με CRIXIVAN. Η χορήγηση ινδιναβίρης/ριτοναβίρης με κινιδίνη αντενδείκνυται.
ΑΝΤΙΔΥΣΗΤΙΚΑ		
Θεοφυλλίνη 250 mg SD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Θεοφυλλίνη AUC and C _{min} : ↔	Ινδιναβίρη and Θεοφυλλίνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης
ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ		
Βαρφαρίνη	Δεν έχει μελετηθεί, η συνδυασμένη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα βαρφαρίνης.	Μπορεί να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δόσης της βαρφαρίνης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη φαινυτοΐνη	Η Ινδιναβίρη αναστέλλει το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται η αύξηση των συγκεντρώσεων αυτών των αντισπασμωδικών στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι επαγωγείς του CYP3A4, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ινδιναβίρης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών εάν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με ινδιναβίρη.
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ		
Βενλαφαξίνη 50 mg TID (Ινδιναβίρη 800 mg SD)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 28% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg SD μόνο) Βενλαφαξίνη και ο ενεργός μεταβολίτης του O-desmethyl-venlafaxine: ↔	Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.
ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ		
Κουετιαπίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Λόγω της αναστολής του CYP3A από την ινδιναβίρη, οι συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης αναμένεται να αυξηθούν.	Ταυτόχρονη χορήγηση ινδιναβίρης και κουετιαπίνης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κουετιαπίνης στο πλάσμα οδηγώντας σε τοξικότητα που σχετίζεται με την κουετιαπίνη, συμπεριλαμβανομένου του κόματος. Η συγχορήγηση κουετιαπίνης με ινδιναβίρη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ		
Διυδροπυριδίνη: π.χ., φελοδιπίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη	↑ συγκέντρωση ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου διυδροπυριδίνης Οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 που αναστέλλεται από την ινδιναβίρη.	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχωρήγηση
ΦΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Υπερικό (St. John's wort, Hypericum perforatum) 300 mg TID (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 54% Ινδιναβίρη C _{min} : ↓ 81% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 800 mg TID μόνο) Μείωση των συγκεντρώσεων ινδιναβίρης λόγω επαγωγής του μεταβολισμού του φαρμακευτικού προϊόντος και/ ή των πρωτεϊνών μεταφορών μέσω του υπερικού (St. John's wort).	Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν υπερικό (St. John's wort) αντενδείκνυνται με Crixivan. Εάν ένας ασθενής λαμβάνει ήδη υπερικό (St. John's wort), πρέπει να το σταματήσει, να ελεγχθούν τα ικκά επίπεδα και εάν είναι δυνατόν τα επίπεδα ινδιναβίρης. Τα επίπεδα ινδιναβίρης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του υπερικού (St. John's wort), και η δόση του CRIXIVAN μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή. Η επίδραση της επαγωγής μπορεί να επιμείνει έως 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με υπερικό (St. John's wort).
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ Η₂ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ		
Σιμετιδίνη 600 mg BID (Ινδιναβίρη 400 mg SD)	Ινδιναβίρη AUC and C _{min} : ↔ (Σε σχέση με Ινδιναβίρη 400 mg SD μόνο)	Ινδιναβίρη και σιμετιδίνη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς ρύθμιση της δόσης.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη	Η ινδιναβίρη αναστέλλει το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα αυτών των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής, οι οποίοι εξαρτώνται στενά από τον μεταβολισμό μέσω του CYP3A4.	Ο συνδυασμός αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης.
Ροσουβαστατίνη	Δεν έχουν μελετηθεί αλληλεπιδράσεις Μελέτη αλληλεπίδρασης με Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη +ροσουβαστατίνη: Ροσουβαστατίνη AUC ↑ 2,08-πλάσια Ροσουβαστατίνη C _{max} ↑ 4,66-πλάσια (Άγνωστος μηχανισμός)	Δεν συνιστάται ο συνδυασμός
Ατορβαστατίνη	↑ Συγκέντρωση Ατορβαστατίνης Η Ατορβαστατίνη εξαρτάται λιγότερο από το CYP3A4 ως προς τον μεταβολισμό από ότι η λοβαστατίνη ή η σιμβαστατίνη.	Να χορηγείται η μικρότερη δυνατή δόση ατορβαστατίνης με προσεκτική παρακολούθηση. Συνιστάται προσοχή.
Πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση Ο μεταβολισμός της πραβαστατίνης και φλουβαστατίνης δεν εξαρτάται από το CYP3A4. Δεν μπορούν να αποκλειστούν αλληλεπιδράσεις μέσω των επιδράσεων των μεταφορών πρωτεϊνών.	Η αλληλεπίδραση είναι άγνωστη. Εάν δεν είναι διαθέσιμη άλλη θεραπεία, να χορηγείται με προσεκτική παρακολούθηση.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη Α	Τα επίπεδα Κυκλοσπορίνης Α (CsA) αυξάνουν σημαντικά σε ασθενείς που λαμβάνουν PIs, συμπεριλαμβανομένης της ινδιναβίρης.	Τα επίπεδα CsA απαιτούν προοδευτική αναπροσαρμογή της δόσης παρακολουθώντας την θεραπευτική ιδιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος.
ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ		
Νοραιθινδρόνη/αιθινυλοιστραδιόλη 1/35 1 mcg QD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Νοραιθινδρόνη AUC: ↑ 26% Νοραιθινδρόνη C _{min} : ↑ 44%	Ινδιναβίρη και νοραιθινδρόνη/αιθινυλοιστραδιόλη 1/35 μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ PDE5		
Σιλντεναφίλη 25 mg SD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Ινδιναβίρη AUC: ↑ 11% Σιλντεναφίλη AUC ↑ 340% Η συγχορήγηση του CRIXIVAN με σιλντεναφίλη είναι πιθανόν να οδηγήσει σε αύξηση της σιλντεναφίλης μέσω ανταγωνιστικής αναστολής του μεταβολισμού.	Η δόση της σιλντεναφίλης δεν πρέπει να υπερβεί το μέγιστο των 25 mg σε διάστημα 48-ωρών σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ινδιναβίρη.
Βαρντεναφίλη 10 mg SD (Ινδιναβίρη 800 mg TID)	Βαρντεναφίλη AUC: ↑ 16-πλάσιο. Η συγχορήγηση του CRIXIVAN με βαρντεναφίλη είναι πιθανόν να οδηγήσει σε αύξηση της βαρντεναφίλης μέσω ανταγωνιστικής αναστολής του μεταβολισμού.	Η δόση της βαρντεναφίλης δεν πρέπει να υπερβεί το μέγιστο των 2,5 mg σε διάστημα 24 ωρών σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ινδιναβίρη.
Τανταλαφίλη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση Η συγχορήγηση του CRIXIVAN με τανταλαφίλη είναι πιθανόν να οδηγήσει σε αύξηση της τανταλαφίλης μέσω ανταγωνιστικής αναστολής του μεταβολισμού	Η δόση του της τανταλαφίλης δεν πρέπει να υπερβεί το μέγιστο των 10 mg σε διάστημα 72 ωρών σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ινδιναβίρη.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
Μιδαζολάμη (παρεντερικά)	Δεν έχει μελετηθεί. Η συνδυασμένη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της μιδαζολάμης, ειδικότερα όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από το στόμα. Η μιδαζολάμη μεταβολίζεται εκτενώς από το CYP3A4.	Το CRIXIVAN και η από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη δεν πρέπει να συγχορηγούνται (βλ. παράγραφο 4.3). Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του CRIXIVAN και της παρεντερικώς χορηγούμενης μιδαζολάμης. Εάν το CRIXIVAN συγχορηγείται με παρεντερικώς χορηγούμενη μιδαζολάμη, αυτό πρέπει να γίνει σε μόνιμα εντατικής θεραπείας με στενή κλινική παρακολούθηση σε περίπτωση αναπνευστικής κατάστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η αναπροσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα όταν χορηγηθούν περισσότερες από μία εφάπαξ δόσεις μιδαζολάμης.
ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
Δεξαμεθαζόνη	Δεν έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση ↑ αναμένεται της έκθεσης στη δεξαμεθαζόνη (CYP3A αναστολή). ↓ μπορεί να αναμένονται συγκεντρώσεις της ινδιναβίρης στο πλάσμα (CYP3A επαγωγή).	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται δεξαμεθαζόνη με ινδιναβίρη.

Πίνακας 2. Αλληλεπιδράσεις και δοσολογικές συστάσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα – ΕΝΙΣΧΥΜΕΝΗ ΔΟΣΗ ΙΝΔΙΝΑΒΙΡΗΣ ΜΕ ΡΙΤΟΝΑΒΙΡΗ. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με ενισχυμένη δόση των 400 mg ινδιναβίρης με 100 mg ριτοναβίρη.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ινδιναβίρης/ ριτοναβίρης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων καταγράφονται στους παρακάτω πίνακες (η αύξηση συμβολίζεται ως “↑”, η μείωση συμβολίζεται ως “↓”, η μη μεταβολή ($\leq \pm 20\%$) συμβολίζεται ως “↔”, η εφάπαξ δόση συμβολίζεται ως “SD”, η δόση άπαξ ημερησίως συμβολίζεται ως “QD”, δύο φορές την ημέρα συμβολίζεται ως “BID”, τρεις φορές την ημέρα συμβολίζεται ως “TID”, και τέσσερις φορές την ημέρα ως “QID”).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
Αντιρετροϊκά		
Αμπρεναβίρη	Αμπρεναβίρη 1200 mg BID AUC ↑90% με 800 mg TID ινδιναβίρη μόνο (βλ. πίνακα 1). Αμπρεναβίρη 600 mg BID AUC ↑ 64% με 100 mg BID Ριτοναβίρη μόνο (σε σχέση με αμπρεναβίρη 1200 mg BID μόνο). Η Ριτοναβίρη αυξάνει τα επίπεδα στο πλάσμα της αμπρεναβίρης ως αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία αλληλεπίδρασης σχετικά με τη συγχορήγηση της ινδιναβίρης/Ριτοναβίρης και αμπρεναβίρης.	Η κατάλληλη δόση γι' αυτό το συνδυασμό σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια δεν έχει τεκμηριωθεί. Το ποτιστικό διάλυμα ριτοναβίρης δεν πρέπει να συγχορηγείται με διάλυμα αμπρεναβίρης από το στόμα σε παιδιά λόγω του κινδύνου τοξικότητας από τα έκδοχα και στις δύο μορφές.
Εφαβιρένζη 600mg QD (Ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη 800/100 BID)	Ινδιναβίρη AUC: ↓ 25% Ινδιναβίρη C _{min} ↓ 50% (Σε σχέση με Ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη 800/100 BID μόνο) Ριτοναβίρη AUC ↓ 36% Ριτοναβίρη C _{min} ↓ 39% Εφαβιρένζη AUC and C _{min} : ↔	Δεν έχουν μελετηθεί αυξήσεις της δόσης ινδιναβίρης/Ριτοναβίρης όταν χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με Εφαβιρένζη.
Αντι-Μυκοβακτηριακά		
Ριφαμπουτίνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη Αναμένονται μειωμένες συγκεντρώσεις ινδιναβίρης και αυξημένες συγκεντρώσεις ριφαμπουτίνης.	Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη με ριφαμπουτίνη. Γι' αυτό δεν συνιστάται ο συνδυασμός. Εάν απαιτείται η θεραπεία με ριφαμπουτίνη, πρέπει να αναζητηθούν εναλλακτικοί παράγοντες για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV.
Ριφαμπικίνη	Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και έδειξε ότι προκαλεί μείωση 92 % στην AUC της ινδιναβίρης που μπορεί να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής. Κατά τις προσπάθειες να αντιμετωπισθεί η μειωμένη έκθεση μέσω αύξησης της δόσης άλλων αναστολέων πρωτεάσης με ριτοναβίρη, έχουν παρατηρηθεί ηπατικές αντιδράσεις με μεγάλη συχνότητα.	Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και CRIVAN με ταυτόχρονη χορήγηση μικρής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Άλλα φάρμακα κατά των λοιμώξεων		
Ατοβακόνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη. Η ριτοναβίρη επάγει γλυκουρονιδίωση και ως αποτέλεσμα αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις ατοβακόνης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται ατοβακόνη με Ινδιναβίρη/ ριτοναβίρη .
Ερυθρομυκίνη, Ιτρακοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη . Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ερυθρομυκίνης και ιτρακοναζόλης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται ερυθρομυκίνη ή ιτρακοναζόλη με ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη.
Κετοκοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη. Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις κετοκοναζόλης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση ριτοναβίρης και κετοκοναζόλης προκάλεσε αυξημένη συχνότητα γαστρεντερικών και ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται Κετοκοναζόλη με ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη. Πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δοσολογίας της κετοκοναζόλης όταν συγχορηγείται με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Φαιντανύλη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη . Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της φαιντανύλης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται φαιντανύλη με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
Μεθαδόνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Δεν υπάρχει σημαντική επίδραση της μη ενισχυμένης ινδιναβίρης στην AUC της μεθαδόνης (βλ. Πίνακα 1 παραπάνω). Μείωση της AUC της μεθαδόνης έχει παρατηρηθεί με άλλους ενισχυμένους με ριτοναβίρη αναστολείς πρωτεασών. Η ριτοναβίρη μπορεί να επάγει γλυκουρονιδίωση της μεθαδόνης.	Αυξημένη δόση της μεθαδόνης μπορεί να είναι απαραίτητη όταν συγχορηγείται με ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη. Πρέπει να ληφθεί υπόψη αναπροσαρμογή της δοσολογίας βάσει της κλινικής ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία με μεθαδόνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Μορφίνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Τα επίπεδα μορφίνης μπορεί να μειωθούν λόγω επαγωγής της γλυκουρονιδίωσης με την συγχορήγηση ριτοναβίρης.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται μορφίνη με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
ANTIAPPYΘMIKA		
Διγοξίνη 0,4 mg SD Ριτοναβίρη 200 mg BID	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Διγοξίνη AUC: ↑ 22%	Η ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της διγοξίνης λόγω τροποποίησης της εκροής διγοξίνης που διαμεσολαβείται από την P-γλυκοπρωτεΐνη. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης όταν συγχορηγείται με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
ANTIPIHKTIKA		
Βαρφαρίνη Ριτοναβίρη 400 mg BID	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Τα επίπεδα της R-βαρφαρίνης μπορεί να μειωθούν οδηγώντας σε μειωμένη αντιπηκτική επίδραση λόγω της επαγωγής του CYP1A2 και CYP2C9 από την ριτοναβίρη.	Πρέπει να παρακολουθούνται οι παράμετροι αντιπηκτικότητας εάν συγχορηγηθεί η βαρφαρίνη με ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη.
ANTISPASMOΔIKA		
Καρβαμαζεπίνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της καρβαμαζεπίνης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται καρβαμαζεπίνη με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
Divalproex, λαμοτριγίνη, φαινυτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Η Ριτοναβίρη επάγει την οξείδωση μέσω του CYP2C9 και την γλυκουρονιδίωση και ως αποτέλεσμα αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις των αντισπασμωδικών στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων στο πλάσμα ή της θεραπευτικής επίδρασης όταν αυτά τα φάρμακα συγχορηγούνται με ινδιναβίρη/Ριτοναβίρη. Η φαινυτοΐνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ριτοναβίρης στο πλάσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ		
Τραζοδόνη 50 mg SD ΡΙτοναβίρη 200 mg BID	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Τραζοδόνη AUC: ↑ 2,4-πλάσια Αναφέρθηκε αύξηση στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την τραζοδόνη, όταν συγχορηγήθηκε με ριτοναβίρη.	Ο συνδυασμός της τραζοδόνης με ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη πρέπει να χορηγείται με προσοχή, αρχίζοντας την τραζοδόνη στη μικρότερη δοσολογία και παρακολουθώντας την κλινική ανταπόκριση και ανεκτικότητα.
ΑΝΤΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ		
Fexofenadine	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Η ριτοναβίρη μπορεί να τροποποιήσει την εκροή του Fexofenadine που διαμεσολαβείται από την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη, όταν συγχορηγείται, οδηγώντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις του fexofenadine.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται fexofenadine με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
Λοραταδίνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις λοραταδίνης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται λοραταδίνη με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ		
Διλτιαζέμη 120 mg QD (Ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη 800/100 BID)	Διλτιαζέμη AUC _{0-24hr} : ↑ 43% Ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη AUCs: ↔	Πρέπει να ληφθεί υπόψη τροποποίηση της δόσης των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου όταν συγχορηγούνται με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη επειδή αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ανταπόκριση.
Αμλοδιπίνη 5 mg QD (Ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη 800/100 BID)	Αμλοδιπίνη AUC _{0-24hr} : ↑ 80% Ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη AUCs: ↔	
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		Οι ίδιες συστάσεις όπως για ινδιναβίρη χωρίς ενισχυμένη δόση ριτοναβίρης (βλ. Πίνακα 1).
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη Α (Ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη 800/100 BID)	Μετά την έναρξη ινδιναβίρης/ΡΙτοναβίρης 800/100 BID ή ινδιναβίρη/ΡΙτοναβίρη 400/100 BID, απαιτήθηκε μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης Α σε 5-20% της προηγούμενης δόσης για να διατηρηθούν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης Α μέσα στο θεραπευτικό εύρος σε μία μελέτη.	Η αναπροσαρμογή της δόσης της κυκλοσπορίνης Α πρέπει να γίνει σύμφωνα με τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης Α που μετρήθηκε στο αίμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχωρήγηση
Τακρόλιμους	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη. Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του τακρόλιμους στο πλάσμα του.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχωρηγείται τακρόλιμους με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ PDE5		
Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση.	Για τη σιλντεναφίλη και την τανταλαφίλη οι ίδιες συστάσεις όπως για ινδιναβίρη χωρίς ενίσχυση με ριτοναβίρη (βλ. Πίνακα 1).
Βαρντεναφίλη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση.	Η δόση της βαρντεναφίλης δεν πρέπει να υπερβεί το μέγιστο των 2,5 mg σε διάστημα 72 ωρών όταν χορηγείται με αναστολέα πρωτεασών με ενισχυμένη δόση.
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
Βουσπιρόνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη Η ινδιναβίρη και η ριτοναβίρη αναστέλλουν το CYP3A4 και ως αποτέλεσμα αναμένεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις βουσπιρόνης στο πλάσμα.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχωρηγείται βουσπιρόνη με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.
Μιδαζολάμη (παρεντερικά)	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη. Η συνδυασμένη χορήγηση αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από το στόμα (αναστολή του CYP3A4).	Δεν πρέπει να συγχωρηγείται το CRIXIVAN με ριτοναβίρη και μιδαζολάμη χορηγούμενη από το στόμα (βλ. παράγραφο 4.3). Συνιστάται προσοχή με την συγχωρήγηση του CRIXIVAN με ριτοναβίρη και μιδαζολάμη χορηγούμενη παρεντερικά. Εάν το CRIXIVAN με ριτοναβίρη συγχωρηγείται με παρεντερικώς χορηγούμενη μιδαζολάμη, αυτό πρέπει να γίνει σε μονάδα εντατικής θεραπείας με στενή κλινική παρακολούθηση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η αναπροσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα όταν χορηγηθούν περισσότερες από μία εφάπαξ δόσεις μιδαζολάμης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικές περιοχές	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
Δεξαμεθαζόνη	Δεν έχει μελετηθεί αλληλεπίδραση με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη ↑ αναμένεται της έκθεσης στη δεξαμεθαζόνη (αναστολή του CYP3A). ↓ μπορεί να αναμένεται στις συγκεντρώσεις της ινδιναβίρης στο πλάσμα (επαγωγή του CYP3A).	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής επίδρασης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγχορηγείται δεξαμεθαζόνη με ινδιναβίρη/ριτοναβίρη.

Για πληροφορίες σχετικά με την διαίτα ή την επίδραση της τροφής στην απορρόφηση της ινδιναβίρης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους ασθενείς. Η ινδιναβίρη θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν τα δυνητικά οφέλη δικαιολογούν τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Λόγω της ουσιαστικά χαμηλής έκθεσης, που παρατηρήθηκε σε μία μικρής έκτασης μελέτη εγκύων ασθενών μολυσμένων με HIV και των περιορισμένων στοιχείων σ' αυτή την πληθυσμιακή ομάδα ασθενών, η ινδιναβίρη δεν συνιστάται σε εγκύους ασθενείς προσβεβλημένες από HIV (βλ. παράγραφο 5.2).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ινδιναβίρη στο 14 % των ασθενών εμφανίστηκε υπερχολερυθριναιμία κυρίως ως αυξημένη έμμεση χολερυθρίνη. Επειδή δεν είναι γνωστό εάν η ινδιναβίρη θα παροξύνει τη φυσιολογική υπερχολερυθριναιμία στα νεογνά, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η χρήση της ινδιναβίρης σε έγκυες γυναίκες κατά τη διάρκεια του τοκετού (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε πιθήκους Rhesus, η χορήγηση ινδιναβίρης σε νεογνά προκάλεσε ήπια παρόξυνση στην παροδικά φυσιολογική υπερχολερυθριναιμία που παρατηρείται σ' αυτά τα είδη μετά τη γέννηση. Σε εγκύους πιθήκους Rhesus η χορήγηση της ινδιναβίρης κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου δεν προκάλεσε παρόμοια παρόξυνση στα νεογνά, ωστόσο συνέβη μόνο περιορισμένη μεταφορά της ινδιναβίρης μέσω του πλακούντα.

Θηλασμός

Συνιστάται οι γυναίκες με HIV λοίμωξη να μην θηλάζουν τα βρέφη σε καμία περίπτωση ώστε να αποφύγουν την μετάδοση του HIV. Δεν είναι γνωστό εάν η ινδιναβίρη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι μητέρες πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία της διακοπής του θηλασμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με πιθανές επιδράσεις της θεραπείας με CRIVAN στη γονιμότητα αρρένων και θήλεων ατόμων.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι η ινδιναβίρη επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και τη χρήση μηχανημάτων. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν ότι ίλιγγος και θάμβος οράσεως έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με ινδιναβίρη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Νεφρολιθίαση παρουσιάστηκε περίπου στο 10% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με την συνιστώμενη (μη ενισχυμένη) δόση του CRIXIVAN σε μία συγκεντρωτική ανάλυση ελεγχόμενων κλινικών μελετών (βλ. επίσης τον παρακάτω πίνακα και την παράγραφο 4.4).

Κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τους ερευνητές ως ενδεχόμενα, πιθανά ή οριστικά σχετιζόμενες με το CRIXIVAN σε $\geq 5\%$ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με CRIXIVAN ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με NRTI(s) (n = 309) για 24 εβδομάδες παρατίθενται κατωτέρω. Πολλές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτοποιήθηκαν επίσης ως συχνές προϋπάρχουσες ή συχνά εμφανιζόμενες ιατρικές καταστάσεις σε αυτό τον πληθυσμό. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: ναυτία (35,3 %), κεφαλαλγία (25,2 %), διάρροια (24,6 %), εξασθένιση/κόπωση (24,3 %), εξάνθημα (19,1 %), ανωμαλία της γεύσης (19,1 %), ξηρό δέρμα (16,2 %), κοιλιακό άλγος (14,6 %) ή έμετος (11,0 %), ζάλη (10,7 %). Με εξαίρεση το ξηρό δέρμα, το εξάνθημα και την ανωμαλία της γεύσης, η συχνότητα των κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια ή μεγαλύτερη μεταξύ ασθενών της ομάδας ελέγχου που έλαβαν θεραπεία με αντιρετροϊκά νουκλεοσιδικά ανάλογα, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν θεραπεία με CRIXIVAN ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με NRTI(s). Αυτό το συνολικό προφίλ ασφάλειας παρέμεινε παρόμοιο για 107 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με CRIXIVAN ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με NRTI(s) μέχρι 48 εβδομάδες. Ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης της νεφρολιθίασης, μπορεί να οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν παγκοσμίως, η ινδιναβίρη χορηγήθηκε μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (ζιδοβουδίνη, διδανοσίνη, σταβουδίνη και/ή λαμβουδίνη) σε 2.000 ασθενείς περίπου, η πλειονότητα των οποίων ήταν ενήλικες Καυκάσιοι άνδρες (15 % γυναίκες).

Η ινδιναβίρη δε μετέβαλε τον τύπο, την συχνότητα ή τη σοβαρότητα γνωστών κύριων ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται με τη χρήση της ζιδοβουδίνης, διδανοσίνης ή λαμβουδίνης.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε ενήλικες και/ ή κατά τη χορήγηση, μετά την κυκλοφορία, του CRIXIVAN ως μονοθεραπεία και/ή CRIXIVAN σε συνδυασμό με αντιρετροϊκή θεραπεία (CART).

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$, έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία). Ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί κατά το διάστημα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου*, όπως αυτές έχουν προκύψει από αυθόρμητες αναφορές όπου η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιορισθεί.

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες CRIXIVAN
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές Μη γνωστές *	αυξήσεις σε MCV, μειώσεις των ουδετεροφίλων. αυξημένη αυτόματη αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία, αναιμία συμπεριλαμβανομένης της οξείας αιμολυτικής αναιμίας, θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.4.).
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές *	αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες CRIXIVAN
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μη γνωστές *	πρωτοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης ή υπεργλυκαιμία, ή παρόξυνση προϋπάρχοντος σακχαρώδους διαβήτη, υπερτριγλυκεριδαμία, υπερχοληστερολαιμία.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	κεφαλαλγία, ζάλη
	Συχνές	αϋπνία, υπαισθησία, παραισθησία
	Μη γνωστές *	παραισθησία στοματικής κοιλότητας.
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσπεψία
	Συχνές	μετεωρισμός, ξηροστομία, παλινδρόμηση οξέος
	Μη γνωστές *	ηπατίτιδα συμπεριλαμβανομένων των αναφορών ηπατικής ανεπάρκειας, παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	μεμονωμένη ασυμπτωματική υπερχολερυθριναιμία, αυξημένες ALT και ALP
	Μη γνωστές*	διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	εξάνθημα, ξηρό δέρμα
	Συχνές	κνησμός
	Μη γνωστές *	εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος και του συνδρόμου Stevens Johnson, αγγειίτιδα από υπερευαισθησία, αλωπεκία, υπέρχρωση, κνίδωση, είσφρηση ονύχων των ποδιών και/ή παρωνυχία.
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	μυαλγία
	Μη γνωστές*	μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση, αυξημένη CPK, οστεονέκρωση (βλ. παράγραφο 4.4), περιαρθρίτιδα.
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	αιματουρία, πρωτεϊνουρία, κρυσταλλουρία
	Συχνές	νεφρολιθίαση, δυσουρία.
	Μη γνωστές *	νεφρολιθίαση, σε ορισμένες περιπτώσεις με νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια, πυελονεφρίτιδα, διάμεσος νεφρίτις συνδεδεμένη μερικές φορές με την εναπόθεση κρυστάλλων ινδιναβίρης. Σε μερικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αποκατάσταση της διαμέσου νεφρίτιδας μετά τη διακοπή της θεραπείας με ινδιναβίρη. Νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια, αποβολή λευκοκυττάρων στα ούρα (βλ. παράγραφο 4.4)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	εξασθένιση/κόπωση, διαταραχή της γεύσης, κοιλιακό άλγος.

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειπόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Νεφρολιθίαση

Έχει αναφερθεί νεφρολιθίαση, συμπεριλαμβανομένου του πόνου στα λαγόνια με ή χωρίς αιματουρία (συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής αιματουρίας) σε περίπου 10 % (252/2.577) των ασθενών που έλαβαν CRIXIVAN σε κλινικές μελέτες στη συνιστώμενη δόση, συγκρινόμενη με το 2,2 % των ομάδων ελέγχου. Γενικά, αυτά τα επεισόδια δεν σχετίστηκαν με νεφρική δυσλειτουργία και υποχώρησαν με ενυδάτωση και προσωρινή διακοπή της θεραπείας (π.χ. 1 – 3 ημέρες).

Υπερχολερρυθριναιμία

Μεμονωμένη ασυμπτωματική υπερχολερρυθριναιμία (ολική χολερρυθρίνη $\leq 2,5$ mg/dl, 43 $\mu\text{mol/l}$), που αναφέρθηκε κατά κύριο λόγο ως αυξημένη έμμεση χολερρυθρίνη και σπάνια συσχετίστηκε με αυξήσεις στην ALT, AST ή αλκαλική φωσφατάση, έχει εμφανισθεί περίπου στο 14 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με CRIXIVAN ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με CRIXIVAN χωρίς μείωση της δοσολογίας και οι τιμές της χολερρυθρίνης βαθμιαία μειώθηκαν στα επίπεδα της βασικής τιμής. Υπερχολερρυθριναιμία εμφανίστηκε πιο συχνά σε δόσεις που ξεπερνούσαν τα 2,4g /ημέρα συγκριτικά με δόσεις χαμηλότερες από τα 2,4g /ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε κλινικές μελέτες με παιδιατρικούς ασθενείς (≥ 3 ετών), το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο με αυτό για τους ενήλικες ασθενείς εκτός από την υψηλότερη συχνότητα νεφρολιθίας σε ποσοστό 29 % (20/70) σε παιδιατρικούς ασθενείς που ελάμβαναν CRIXIVAN. Ασυμπτωματική πυουρία άγνωστης αιτιολογίας διαπιστώθηκε στο 10,9 % (6/55) των παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν CRIXIVAN. Μερικά από αυτά τα επεισόδια σχετίστηκαν με ήπια αύξηση της κρεατινίνης ορού.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν υπάρξει αναφορές υπερδοσολογίας με CRIXIVAN στον άνθρωπο. Τα πιο συχνά αναφερθέντα συμπτώματα ήταν γαστρεντερικά (π.χ. ναυτία, έμετος, διάρροια) και νεφρικά (π.χ. νεφρολιθίαση, λαγόνιος πόνος, αιματουρία).

Δεν είναι γνωστό αν η ινδιναβίρη απομακρύνεται με περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοδιάλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιρετροϊκά για συστηματική χορήγηση, αναστολέας πρωτεάσης, κωδικός ATC JO5AE02

Μηχανισμός δράσης

Η ινδιναβίρη αναστέλλει την ανασυνδυασμένη HIV-1 και HIV-2 πρωτεάση με εκλεκτικότητα περίπου 10πλάσια για την HIV-1 έναντι της HIV-2 πρωτεΐνης. Η ινδιναβίρη δεσμεύεται αναστρέψιμα στο ενεργό μέρος της πρωτεάσης και αναστέλλει ανταγωνιστικά το ένζυμο, ως εκ τούτου αποτρέπει τον τεμαχισμό της πρόδρομης ικής πολυπρωτεΐνης η οποία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της ωρίμασης του νεοσχηματισθέντος σωματιδίου του ιού. Τα προκύπτοντα ανώριμα σωματίδια είναι μη λοιμογόνα και δεν έχουν την ικανότητα να εγκαταστήσουν νέους κύκλους λοίμωξης. Η ινδιναβίρη δεν αναστέλλει σημαντικά τις ευκαρυωτικές πρωτεάσες, ανθρώπινη ρενίνη, ανθρώπινη καθεψίνη D, ανθρώπινη ελαστάση και τον ανθρώπινο παράγοντα Χα.

Μικροβιολογία

Η ινδιναβίρη σε συγκεντρώσεις από 50 έως 100 nM οδήγησε σε 95 %, αναστολή (IC_{95}) της εξάπλωσης του ιού (σε σχέση με ένα μη θεραπευόμενο μολυσμένο με τον ιό μάρτυρα) σε καλλιέργειες ανθρώπινων T-λεμφοειδών κυττάρων και στα αρχέγονα ανθρώπινα μονοκύτταρα/μακροφάγα μολυσμένων με αρκετές παραλλαγές του HIV-1, LAI, MN, RF και μιας μακροφαγοτροπικής παραλλαγής του SF - 162, αντίστοιχα.

Η ινδιναβίρη σε συγκεντρώσεις από 25 έως 100 nM ανέστειλε κατά 95 % την εξάπλωση του ιού σε καλλιέργειες ενεργοποιημένων από μιτογόνα ανθρώπινων περιφερικών μονοπύρηνων του αίματος, μολυσμένων με ποικιλότροπα πρωτογενή κλινικά στελέχη HIV-1 περιλαμβανομένων απομονωθέντων στελεχών ανθεκτικών στη ζιδοβουδίνη και των μη νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs). Συνεργική αντιρετροϊκή δράση παρατηρήθηκε όταν ανθρώπινα T-λεμφοειδή κύτταρα μολυσμένα με το στέλεχος LAI του HIV-1 επώασθηκαν με ινδιναβίρη και/ή ζιδοβουδίνη, διδανασίνη ή NNRTIs.

Αντοχή στα φαρμακευτικά προϊόντα

Απώλεια της καταστολής των επιπέδων του ιικού RNA εμφανίστηκε σε μερικούς ασθενείς, παρ'όλα αυτά, ο αριθμός των CD4 κυττάρων παρέμεινε πάνω από τα προ θεραπείας επίπεδα. Όταν παρατηρήθηκε απώλεια της καταστολής του ιικού RNA, σχετιζόταν χαρακτηριστικά με την αντικατάσταση του κυκλοφορούντος ευαίσθητου ιού με ανθεκτικές ποικιλίες ιού. Η αντοχή σχετίστηκε με τη συσσώρευση μεταλλάξεων στο γονιδίωμα του ιού, η οποία οδήγησε στην έκφραση υποκαταστάσεων αμινοξέων στην πρωτεάση του ιού.

Τουλάχιστον έντεκα θέσεις αμινοξέων της πρωτεάσης έχουν συνδεθεί με την αντοχή στην ινδιναβίρη: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84, και L90. Ωστόσο, είναι πολύπλοκος ο τρόπος με τον οποίο συμβάλλουν στην ανάπτυξη αντοχής. Καμία από αυτές τις υποκαταστάσεις δεν ήταν αναγκαία ή επαρκής για εμφάνιση αντοχής. Για παράδειγμα, καμία απλή υποκατάσταση ή ζεύγος υποκαταστάσεων δεν ήταν ικανές να προκαλέσουν μετρήσιμη ($\geq$ από τέσσερις φορές) αντοχή στην ινδιναβίρη και το επίπεδο της αντοχής εξαρτιόταν από τους τρόπους με τους οποίους συνδυάζονταν οι πολλαπλές υποκαταστάσεις. Γενικά, ωστόσο, υψηλότερα επίπεδα αντοχής εμφανίστηκαν από την συνένκφραση των μεγαλύτερων αριθμών των υποκαταστάσεων στις έντεκα πιστοποιημένες θέσεις. Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν επαναφορά στις τιμές του ιικού RNA κατά τη διάρκεια μονοθεραπείας με ινδιναβίρη 800 mg κάθε 8 ώρες, στους περισσότερους ασθενείς παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις μόνο σε τρεις από τις θέσεις: V82 (στην A ή F), M46 (στην I ή L) L10 (στην I ή R). Άλλες υποκαταστάσεις παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά. Οι παρατηρούμενες υποκαταστάσεις αμινοξέων φαίνεται να συσσωρεύονται διαδοχικά και χωρίς σταθερή σειρά, πιθανόν ως αποτέλεσμα του ιικού αναδιπλασιασμού που συμβαίνει.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μείωση στην καταστολή των επιπέδων του ιικού RNA, παρατηρήθηκε πιο συχνά όταν η θεραπεία με ινδιναβίρη άρχισε σε δόσεις χαμηλότερες από την από του στόματος συνιστώμενη δόση των 2,4 g/ημέρα. **Συνεπώς η θεραπεία με ινδιναβίρη θα πρέπει να αρχίζει με τη**

συνιστώμενη δόση ώστε να αυξηθεί η καταστολή του ιικού αναδιπλασιασμού και έτσι να αποτρέψει την εμφάνιση ανθεκτικού ιού.

Η ταυτόχρονη χρήση ινδιναβίρης με νουκλεοσιδικά ανάλογα (τα οποία ο ασθενής ουδέποτε προηγουμένως έχει λάβει) μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής και στην ινδιναβίρη και στα νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε μια συγκριτική μελέτη, συνδυασμένη θεραπεία με ανάλογα νουκλεοσιδίων (τριπλή θεραπεία με ζιδοβουδίνη και διδανοσίνη) προσέφερε προστασία έναντι της επιλογής του ιού με έκφραση τουλάχιστον μιας υποκατάστασης αμινοξέος που να συσχετίζεται με αντοχή και στην ινδιναβίρη (από 13/24 σε 2/20 στην 24η εβδομάδα θεραπείας) και στα ανάλογα νουκλεοσιδίων (από 10/16 σε 0/20 στην 24η εβδομάδα θεραπείας).

Διασταυρούμενη αντοχή

Στελέχη ασθενούς με HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στην ινδιναβίρη εμφάνισαν ποικίλους τύπους και βαθμούς διασταυρούμενης αντοχής σε μία σειρά από διάφορους αναστολείς PI της HIV συμπεριλαμβανομένων των ριτοναβίρη και σακουιναβίρη. Πλήρης διασταυρούμενη αντοχή σημειώθηκε μεταξύ ινδιναβίρης και ριτοναβίρης εν τούτοις η διασταυρούμενη αντοχή στη σακουιναβίρη διέφερε μεταξύ των στελεχών. Πολλές από τις αντικαταστάσεις αμινοξέων στην πρωτεάση που αναφέρθηκαν ότι σχετίζονται με αντοχή στη ριτοναβίρη και σακουιναβίρη συσχετίστηκαν επίσης με αντοχή στην ινδιναβίρη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ενήλικες

Η θεραπεία με ινδιναβίρη μόνο ή σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (δηλ. νουκλεοσιδικά ανάλογα) έχει μέχρι στιγμής τεκμηριωθεί ότι μειώνει το ιικό φορτίο και αυξάνει τα CD4 λεμφοκύτταρα σε ασθενείς με αριθμό CD4 κυττάρων κάτω των 500 κυττάρων/mm³.

Σε μία δημοσιευμένη μελέτη, 20 ασθενείς προσβεβλημένοι με HIV με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο στο πλάσμα (<200 αντίγραφα/ml) που έλαβαν ινδιναβίρη 800 mg κάθε 8 ώρες εντάχθηκαν σε ένα ανοιχτό, διασταυρούμενο σχήμα σε ινδιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg κάθε 12 ώρες. Δεκαοκτώ ασθενείς ολοκλήρωσαν την μελέτη την εβδομάδα 48. Το ιικό φορτίο παρέμεινε <200 αντίγραφα /ml για 48 εβδομάδες σε όλους τους ασθενείς.

Σε μία άλλη δημοσιευμένη μελέτη αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ινδιναβίρης/ ριτοναβίρης 400/100 mg κάθε 12 ώρες σε 40 ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία. Τριάντα άτομα ολοκλήρωσαν θεραπεία 48 εβδομάδων. Κατά την εβδομάδα 4, η C_{min} της ινδιναβίρης ήταν 500 ng/ml με σημαντική μεταβλητότητα ως προς τις ελάχιστες τιμές (εύρος 5 έως 8100 ng/ml).

Κατά την ανάλυση των προς θεραπεία, το 65 % των ασθενών είχαν HIV RNA <400 αντίγραφα /ml και 50% είχαν ιικό φορτίο < 50 αντίγραφα /ml. Στην ανάλυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας 96% των ασθενών είχαν HIV RNA <400 αντίγραφα /ml και 74% είχαν ιικό φορτίο <50 αντίγραφα /ml.

Ογδόντα ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία εισήχθησαν σε μία τρίτη δημοσιευμένη μελέτη. Σ αυτή την ανοιχτή μη τυχαιοποιημένη μονού σκέλους μελέτη, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σταβουδίνη και λαμβουδίνη συν ινδιναβίρη/ ριτοναβίρη 400/100 mg κάθε 12 ώρες. Εξήντα δύο ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη την εβδομάδα 96. Κατά την ανάλυση των προς θεραπεία, και την ανάλυση κατά την διάρκεια της θεραπείας, η αναλογία των ασθενών με HIV RNA <50 αντίγραφα /ml ήταν 68,8% και 88,7%, αντιστοίχως κατά την εβδομάδα 96.

Η ινδιναβίρη μόνη της ή σε συνδυασμό με ανάλογα νουκλεοσιδίων (ζιδοβουδίνη/ σταβουδίνη και λαμβουδίνη) έχει δείξει ότι επιβραδύνει το ρυθμό της κλινικής εξέλιξης συγκρινόμενη με τα ανάλογα νουκλεοσιδίων και ότι έχει μία συνεχή επίδραση στο ιικό φορτίο και στον αριθμό των CD4 κυττάρων.

Σε ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν ζιδοβουδίνη, ο συνδυασμός ινδιναβίρης, ζιδοβουδίνης και λαμβουδίνης συγκρινόμενος με λαμβουδίνη που προστέθηκε σε ζιδοβουδίνη μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης μίας ασθένειας προσδιοριστικής του AIDS ή το θάνατο (ADID) στις 48 εβδομάδες από 13 % σε 7 %. Ομοίως σε ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει αντιρετροϊκούς παράγοντες, η

ινδιναβίρη με ή χωρίς τη ζιδοβουδίνη σε σύγκριση με τη ζιδοβουδίνη μόνη της μείωσε την πιθανότητα για ADID στις 48 εβδομάδες, από 15 % με τη ζιδοβουδίνη μόνη της σε 6 % περίπου με ινδιναβίρη μόνη της ή σε συνδυασμό με τη ζιδοβουδίνη.

Οι επιδράσεις στο ιικό φορτίο ήταν σταθερά περισσότερο εμφανείς στους ασθενείς που θεραπεύονταν με ινδιναβίρη σε συνδυασμό με ανάλογα νουκλεοσιδίων, αλλά η αναλογία των ασθενών με ιικό RNA στον ορό λιγότερο από το όριο ανίχνευσης της μεθόδου (500 αντίγραφα/ml) διέφερε μεταξύ των μελετών, την εβδομάδα 24 από 40 % σε περισσότερο από 80 %. Αυτή η αναλογία τείνει να παραμείνει σταθερή σε όλη τη διάρκεια παρατεταμένων περιόδων παρακολούθησης. Ομοίως, οι επιδράσεις στον αριθμό των CD4 κυττάρων τείνουν να είναι περισσότερο σαφείς στους ασθενείς που θεραπεύονταν με ινδιναβίρη σε συνδυασμό με ανάλογα νουκλεοσιδίων σε σύγκριση με ινδιναβίρη μόνη της. Στις μελέτες, η επίδραση αυτή παραμένει σταθερή και διατηρείται στις παρατεταμένες περιόδους παρακολούθησης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δύο κλινικές μελέτες με 41 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 4 έως 15) είχαν σχεδιαστεί για την αξιολόγηση της ασφάλειας της αντιρετροϊκής δράσης και της φαρμακοκινητικής της ινδιναβίρης σε συνδυασμό με σταβουδίνη και λαμβουδίνη. Στην μία μελέτη, κατά την εβδομάδα 24, η αναλογία των ασθενών με ιικό RNA στο πλάσμα μικρότερο των 400 αντιγράφων/ml ήταν 60 %, η μέση αύξηση σε ποσοστό των μετρήσεων των CD4 κυττάρων ήταν 242 κύτταρα/mm³, και η μέση αύξηση σε ποσοστό των μετρήσεων των CD4 κυττάρων ήταν 4,2 %. Κατά την εβδομάδα 60, η αναλογία των ασθενών με ιικό RNA στο πλάσμα μικρότερο των 400 αντιγράφων/ml ήταν 59 %. Σε μια άλλη μελέτη κατά την 16 εβδομάδα, η αναλογία των ασθενών με ιικό RNA στο πλάσμα κάτω των 400 αντιγράφων/ml ήταν 59 %, η μέση αύξηση των μετρήσεων των CD4 κυττάρων ήταν 73 κύτταρα/mm³, και η μέση αύξηση σε ποσοστό των μετρήσεων των CD4 κυττάρων ήταν 1,2 %. Κατά την εβδομάδα 24, η αναλογία των ασθενών με ιικό RNA στο πλάσμα μικρότερο των 400 αντιγράφων/ml ήταν 60 %.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ινδιναβίρη απορροφάται ταχέως σε κατάσταση νηστείας, με χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα 0,8 ώρες $\pm$ 0,3 ώρες (μέση $\pm$ SD). Μεγαλύτερη της αναλογικής στη δόση, αύξηση των συγκεντρώσεων της ινδιναβίρης στο πλάσμα παρατηρήθηκε για το δοσολογικό εύρος 200 - 800 mg. Για επίπεδα μεταξύ 800 mg και 1.000 mg η απόκλιση από την αναλογούσα στη δόση είναι λιγότερο εμφανής. Ως αποτέλεσμα του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής, $1,8 \pm 0,4$ ώρες, μόνο μία ελάχιστη αύξηση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρήθηκε μετά από πολλαπλές δόσεις. Η βιοδιαθεσιμότητα μίας εφάπαξ δόσης 800 mg ινδιναβίρης ήταν περίπου 65 % (90 % CI, 58 - 72 %).

Δεδομένα από μελέτη σταθεροποιημένης κατάστασης σε υγιείς εθελοντές υποδεικνύει ότι εμφανίζεται ημερήσια διακύμανση στην φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης. Σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα των 800 mg κάθε 8 ώρες, οι μετρήσεις των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (C_{max}) μετά τις πρωινές, μεσημεριανές και απογευματινές δόσεις ήταν αντίστοιχα 15.550 nM, 8.720 nM, και 8.880 nM, αντίστοιχα. Οι εμφανιζόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 8 ώρες μετά από τη δόση, ήταν 220 nM, 310 nM και 370 nM, αντίστοιχα. Δεν είναι γνωστή η σχέση αυτών των ευρημάτων με την αύξηση της ινδιναβίρης από τη ριτοναβίρη. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση που ακολουθεί μετά από το δοσολογικό σχήμα των 800 mg κάθε 8 ώρες επιτεύχθηκαν σε μια μελέτη με HIV οροθετικούς ενηλίκους ασθενείς οι γεωμετρικοί μέσοι όροι AUC_{0-8h} 27.813 nM *h (90 % διάστημα εμπιστοσύνης = 22.185, 34.869), μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 11.144 nM (90 % διάστημα εμπιστοσύνης = 9.192, 13.512) και συγκεντρώσεις στο πλάσμα 8 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης 211 nM (90 % διάστημα εμπιστοσύνης = 163, 274).

Επίδραση τροφής

Στην σταθεροποιημένη κατάσταση που ακολουθεί μετά από το δοσολογικό σχήμα των 800 mg/100 mg ινδιναβίρης/ριτοναβίρης κάθε 12 ώρες μετά από γεύμα χαμηλών λιπαρών, επιτεύχθηκαν σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές οι γεωμετρικοί μέσοι όροι: AUC_{0-12h} 116.067 nM *h (90 % διάστημα εμπιστοσύνης = 101.680, 132.490), μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 19.001 nM (90 % διάστημα εμπιστοσύνης = 17.538, 20.588), και συγκεντρώσεις στο πλάσμα 12 ώρες μετά τη

χορήγηση δόσης 2.274 nM (90 % διάστημα εμπιστοσύνης = 1.701, 3.042). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη έκθεση όταν η δοσολογία δόθηκε με γεύμα υψηλών λιπαρών.

Ενισχυμένο δοσολογικό σχήμα ινδιναβίρης. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία για την φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης σε σχέση με μικρές δόσεις ριτοναβίρης. Η φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης (400 mg) με ριτοναβίρη 100 mg χορηγούμενων δύο φορές ημερησίως αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες. Η φαρμακοκινητική ανάλυση στη μία μελέτη διεξήχθη σε δεκαεννέα ασθενείς, με μέση τιμή (εύρος) ινδιναβίρης AUC 0-12hr, C_{max}, και C_{min} των 25.421 nM*h (21.489-36.236 nM*h), 5.758 nM (5.056-6.742 nM) και 239 (169-421 nM), αντιστοίχως. Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής στη δεύτερη μελέτη ήταν συγκρίσιμοι.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με HIV, το δοσολογικό σχήμα με σκληρά καψάκια ινδιναβίρης 500 mg/η κάθε 8 ώρες, έδωσε τιμές AUC_{0-8hr} 27.412 nM *h, μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 12.182 nM και συγκεντρώσεις στο πλάσμα 8 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης 122 nM. Η AUC και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν γενικώς παρόμοιες με αυτές που είχαν παρατηρηθεί προηγουμένως σε ενήλικες ασθενείς με HIV που ελάμβαναν δόση 800 mg κάθε 8 ώρες, θα πρέπει να παρατηρηθεί ότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα 8 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης ήταν χαμηλότερες.

Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης έχειδειχθεί ότι η συστηματική έκθεση της ινδιναβίρης είναι σχετικά μειωμένη (PACTG 358.Crixivan, 800 mg κάθε 8 ώρες + ζιδοβουδίνη 200 mg κάθε 8 ώρες και λαμβουδίνη 150 mg δύο φορές την ημέρα). Η μέση συγκέντρωση AUC_{0-8hr} της ινδιναβίρης στο πλάσμα κατά την εβδομάδα 30 - 32 της εγκυμοσύνης (n=11) ήταν 9.231 nM/hr, η οποία είναι 74 % (95 % CI:50 %, 86 %) χαμηλότερη από αυτή των 6 εβδομάδων μετά τον τοκετό. Έξι από τις 11 αυτές ασθενείς (55 %) είχαν μέση συγκέντρωση της ινδιναβίρης στο πλάσμα 8 ώρες μετά τη δόση (C_{min}) κάτω από το τριπλάσιο αξιόπιστης ποσοτικής αξιολόγησης. Η φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης σ' αυτές τις 11 ασθενείς κατά τις 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό ήταν γενικά παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε μη εγκυμονούσες ασθενείς σε μία άλλη μελέτη (βλ. παράγραφο 4.6).

Η χορήγηση της ινδιναβίρης με ένα γεύμα πλούσιο σε θερμίδες, λίπος και πρωτεΐνη οδήγησε σε άμβλυνση και μειωμένη απορρόφηση με περίπου 80 % μείωση στην AUC και μία κατά 86 % μείωση στη C_{max}. Η χορήγηση με ελαφρά γεύματα (π.χ. φρυγανιές με μαρμελάδα, ή κομπόστα φρούτου, χυμό μήλου και καφέ με ημιαποβουτυρωμένο ή αποβουτυρωμένο γάλα και ζάχαρη ή κορν φλέικς, ημιαποβουτυρωμένο ή αποβουτυρωμένο γάλα και ζάχαρη) οδήγησε σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες τιμές σε κατάσταση νηστείας.

Η φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης όταν λαμβάνεται ως θειικό άλας της ινδιναβίρης (από ανοιγμένα, σκληρά καψάκια) αναμεμιγμένο με ζωμό/πολτό μήλου, ήταν γενικά συγκρίσιμη με την φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης όταν λαμβάνεται ως σκληρό καψάκιο υπό συνθήκες νηστείας. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με HIV, οι φαρμακοκινητικές παράμετρος της ινδιναβίρης σε ζωμό/πολτό μήλου ήταν: AUC_{0-8hr} 26.980 nM *h, μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα 13.711 nM, και συγκέντρωση στο πλάσμα 8 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης 146 nM.

Κατανομή

Η ινδιναβίρη δεν εμφανίζει υψηλή δέσμευση με τις πρωτεΐνες πλάσματος, (39 % αδέσμευτη).

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη διείσδυση της ινδιναβίρης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα σε ανθρώπους.

Βιομετασχηματισμός

Έχουν αναγνωρισθεί επτά κύριοι μεταβολίτες και οι μεταβολικοί οδοί αναγνωρίστηκαν ως γλυκουρονιδίωση στο άζωτο της πυριδίνης, οξείδωση αζώτου της πυριδίνης με ή χωρίς 3'-υδροξυλίωση στο δακτύλιο του ινδανίου 3'-υδροξυλίωση του ινδανίου, π'-υδροξυλίωση της φαινυλομεθυλομάδας και N- αποπυριδομεθυλίωση με ή χωρίς την 3'-υδροξυλίωση. In vitro μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μιτοχόνδρια έδειξαν ότι το κυτόχρωμα CYP3A4 είναι το μόνο P450 ισοένζυμο το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στον οξειδωτικό μεταβολισμό της ινδιναβίρης. Ανάλυση δειγμάτων πλάσματος και ούρων από άτομα που έλαβαν ινδιναβίρη έδειξε ότι οι μεταβολίτες της ινδιναβίρης είχαν μικρή ανασταλτική δραστηριότητα στην πρωτεΐνωση.

Αποβολή

Για εύρος δόσης από 200 - 1.000 mg που χορηγήθηκε και σε εθελοντές και σε ασθενείς μολυσμένους με HIV, υπήρξε μια ελαφρώς μεγαλύτερη από την ανάλογη για τη δόση, αύξηση στην ανάκτηση στα ούρα της ινδιναβίρης. Η νεφρική κάθαρση (116 ml/min) της ινδιναβίρης είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση για όλο το κλινικό δοσολογικό εύρος. Λιγότερο από το 20 % της ινδιναβίρης απεκκρίνεται από τα νεφρά. Η μέση απέκκριση στα ούρα αμετάβλητου φαρμάκου μετά από χορήγηση μιας δόσης σε κατάσταση νηστείας ήταν 10,4 % μετά από δόση 700 mg και 12,0 % μετά από δόση 1.000 mg. Η ινδιναβίρη μειώθηκε ταχέως με χρόνο ημίσειας ζωής 1,8 ώρες.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Η φαρμακοκινητική της ινδιναβίρης δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τη φύση.

Δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις παραμέτρους της φαρμακοκινητικής της ινδιναβίρης σε αυτές τις γυναίκες σε σύγκριση με τους HIV οροθετικούς άντρες.

Ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και κλινικά σημεία κίρρωσης είχαν ενδείξεις μειωμένου μεταβολισμού της ινδιναβίρης που οδήγησε σε περίπου 60 % υψηλότερη μέση AUC μετά από δόση 400 mg. Η μέση ημιπερίοδος ζωής της ινδιναβίρης αυξήθηκε σε 2,8 ώρες περίπου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κρύσταλλοι έχουν παρατηρηθεί στα ούρα επιμύων, ενός πιθήκου και ενός σκύλου. Οι κρύσταλλοι δεν έχουν συσχετισθεί με επαγόμενη από το φάρμακο νεφρική βλάβη. Μία αύξηση στο βάρος του θυρεοειδούς και υπερπλασία στα θυλακώδη κύτταρα του θυρεοειδούς, λόγω αύξησης της κάθαρσης της θυροξίνης παρατηρήθηκε σε ποντικούς που έλαβαν αγωγή με ινδιναβίρη σε δόσεις ≥ 160 mg/kg/ημέρα. Μία αύξηση στο ηπατικό βάρος εμφανίστηκε σε επίμυες που έλαβαν αγωγή με ινδιναβίρη σε δόσεις ≥ 40 mg/kg/ημέρα και συνοδεύθηκε από ηπατοκυτταρική υπερτροφία σε δόσεις ≥ 320 mg/kg/ημέρα.

Η μέγιστη μη θανατηφόρος από του στόματος δόση της ινδιναβίρης ήταν τουλάχιστον 5.000 mg/kg σε επίμυες και μύες, η υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε σε μελέτες οξείας τοξικότητας.

Μελέτες σε επίμυες έδειξαν ότι η πρόσληψη στον εγκεφαλικό ιστό ήταν περιορισμένη, η κατανομή εντός και εκτός του λεμφικού συστήματος ήταν ταχεία και η έκκριση στο γάλα θηλαζόντων επιμύων ήταν ανεπαρκής. Η κατανομή της ινδιναβίρης δια του πλακουντιακού φραγμού σε επίμυες ήταν σημαντική, αλλά περιορισμένη στα κουνέλια.

Μεταλλαξιogenese

Η ινδιναβίρη δεν είχε κάποια μεταλλαξιogenή ή γονοτοξική δραστηριότητα σε μελέτες με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση.

Καρκινογένεση

Δε σημειώθηκε καρκινογένεση σε ποντίκια με τη μέγιστη ανεκτή δόση, η οποία αντιστοιχεί σε συστηματική έκθεση περίπου 2 έως 3 φορές υψηλότερη από την κλινική έκθεση. Σε επίμυες, με παρόμοια επίπεδα έκθεσης, παρατηρήθηκε μία αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης θυρεοειδικού αδενώματος, πιθανόν σχετιζόμενη με αύξηση στην απελευθέρωση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης,

δευτεροπαθώς λόγω αύξησης της απομάκρυνσης της θυροξίνης. Η σημασία των ευρημάτων για τον άνθρωπο είναι πιθανόν περιορισμένη.

Μελέτες ανάπτυξης τοξικότητας

Μελέτες ανάπτυξης τοξικότητας πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες, κουνέλια και σκύλους (σε δόσεις οι οποίες επάγουν συστηματικές εκθέσεις συγκρίσιμες ή ελαφρά υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση) και δεν αποκάλυψαν ενδείξεις τερατογένεσης. Δεν παρατηρήθηκαν σε επίμυες εξωτερικές ή σπλαχνικές αλλαγές ωστόσο αυξήσεις στη συχνότητα επίπτωσης υπεράριθμων πλευρών και αυχενικών πλευρών έχουν παρατηρηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν εξωτερικές σπλαχνικές ή σκελετικές αλλαγές σε κουνέλια ή σκύλους. Δεν παρατηρήθηκαν σε επίμυες και κουνέλια επιδράσεις στην εμβρυονική/εμβρυική επιβίωση ή στο βάρος των κυημάτων. Σε σκύλους, παρατηρήθηκε μία μικρή αύξηση στις αποβολές, ωστόσο, όλα τα κυήματα στα πειραματόζωα που θεραπεύονταν με φάρμακο ήταν βιώσιμα και το ποσοστό των ζωντανών κυημάτων στα πειραματόζωα που θεραπεύονταν με φάρμακο ήταν συγκρίσιμο με αυτό στα πειραματόζωα αναφοράς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

λακτόζη άνυδρη
μαγνήσιο στεατικό

Κέλυφος καψακίου:

ζελατίνη
τιτανίου διοξείδιο (E 171)
εκτυπωτική μελάνη: τιτανίου διοξείδιο (E 171), ινδικόκαρμίνιο (E 132) και σιδήρου οξείδιο (E 172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια για φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) που περιέχουν 90 και 180 σκληρά καψάκια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε την φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα πολυπροπυλενίου και λεπτό κάλυμμα από έλασμα (foil induction cap) που περιέχουν, 90 ή 180 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης ή άλλος χειρισμός

Τα φιαλίδια περιέχουν αποξηραντικό που θα πρέπει να παραμένει μέσα στον περιέκτη. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 04 Οκτωβρίου 1996
Ημερομηνία της τελευταίας ανανέωσης της άδειας : 18 Ιουλίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

CRIXIVAN 200 mg - συσκευασίες των 180, 270 και 360 καψακίων - Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRIXIVAN 200 mg σκληρά καψάκια
Ινδιναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει θειική ινδιναβίρη ισοδύναμη με 200 mg ινδιναβίρη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη άνυδρη. Δείτε το Φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

180 σκληρά καψάκια
270 σκληρά καψάκια
360 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Τα σκληρά καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Το αποξηραντικό δεν πρέπει να απομακρύνεται από τον περιέκτη.
Το αποξηραντικό δεν πρέπει να καταπίνεται.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/024/001 180 σκληρά καψάκια
EU/1/96/024/002 270 σκληρά καψάκια
EU/1/96/024/003 360 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

CRIXIVAN 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**CRIXIVAN 200 mg - συσκευασίες των 180, 270 και 360 καψακίων - Ετικέτα φιάλης****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CRIXIVAN 200 mg σκληρά καψάκια
Ινδιναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει θειική ινδιναβίρη ισοδύναμη με 200 mg ινδιναβίρη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη άνυδρη. Δείτε το Φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

180 σκληρά καψάκια
270 σκληρά καψάκια
360 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Τα σκληρά καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Το αποξηραντικό δεν πρέπει να απομακρύνεται από τον περιέκτη.
Το αποξηραντικό δεν πρέπει να καταπίνεται.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/024/001 180 σκληρά καψάκια
EU/1/96/024/002 270 σκληρά καψάκια
EU/1/96/024/003 360 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**CRIXIVAN 400 mg - συσκευασίες των 90 και 180 καψακίων - Εξωτερικό κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CRIXIVAN 400 mg σκληρά καψάκια
Ινδιναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει θειική ινδιναβίρη ισοδύναμη με 400 mg ινδιναβίρη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη άνυδρη. Δείτε το Φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 σκληρά καψάκια
180 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Τα σκληρά καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Το αποξηραντικό δεν πρέπει να απομακρύνεται από τον περιέκτη.
Το αποξηραντικό δεν πρέπει να καταπίνεται.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/024/004 90 σκληρά καψάκια
EU/1/96/024/005 180 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

CRIXIVAN 400 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**CRIXIVAN 400 mg - συσκευασίες των 90 και 180 καψακίων - Ετικέτα φιάλης****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

CRIXIVAN 400 mg σκληρά καψάκια
Ινδιναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει θειική ινδιναβίρη ισοδύναμη με 400 mg ινδιναβίρη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Λακτόζη άνυδρη. Δείτε το Φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 σκληρά καψάκια
180 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Τα σκληρά καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Το αποξηραντικό δεν πρέπει να απομακρύνεται από τον περιέκτη.
Το αποξηραντικό δεν πρέπει να καταπίνεται.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/024/004 90 σκληρά καψάκια
EU/1/96/024/005 180 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

CRIXIVAN 200 mg σκληρά καψάκια ινδιναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο συμπληρώθηκε αποκλειστικά για σας. Μην το δώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το CRIXIVAN και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το CRIXIVAN
3. Πώς να πάρετε το CRIXIVAN
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το CRIXIVAN
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το CRIXIVAN και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το CRIXIVAN

Το CRIXIVAN περιέχει μία ουσία που ονομάζεται ινδιναβίρη. Ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που καλούνται «αναστολείς πρωτεάσης».

Ποια είναι η χρήση του CRIXIVAN

Το CRIXIVAN χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του Ιού Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σε ενήλικες. Το CRIXIVAN χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλες HIV θεραπείες (αντιρετροϊκά φάρμακα). Αυτό ονομάζεται αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού.

- Ένα παράδειγμα άλλου φαρμάκου που μπορεί να σας δοθεί ταυτόχρονα με το CRIXIVAN είναι η ριτοναβίρη.

Πώς δρα το CRIXIVAN

Το CRIXIVAN θεραπεύει τον ιό HIV και βοηθά στη μείωση του αριθμού των HIV σωματιδίων στο αίμα σας.

Το CRIXIVAN βοηθά:

- να μειωθεί ο κίνδυνος να εμφανίσετε ασθένειες που σχετίζονται με τον HIV.
- να μειωθεί η ποσότητα του HIV στο σώμα σας (το «ικό φορτίο» σας)
- να αυξηθεί ο αριθμός των CD4 (T) κυττάρων σας. Τα κύτταρα CD4 είναι ένα σημαντικό τμήμα του ανοσοποιητικού σας συστήματος. Ο κύριος ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι να σας προστατεύει από τις λοιμώξεις.

Το CRIXIVAN μπορεί να μην κάνει τα παραπάνω σε όλους τους ασθενείς. Ο γιατρός σας θα ελέγξει πώς δρα αυτό το φάρμακο σε σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το CRIXIVAN

Μην πάρετε CRIXIVAN:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ινδιναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην Παράγραφο 6).
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - ριφαμπικίνη – ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των λοιμώξεων
 - σισαπρίδη – χρησιμοποιείται σε προβλήματα του εντέρου
 - αμιωδαρόνη – χρησιμοποιείται σε προβλήματα του καρδιακού ρυθμού
 - πιμοζίδη – χρησιμοποιείται σε ορισμένα προβλήματα ψυχικής υγείας
 - λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη – χρησιμοποιούνται στη μείωση της χοληστερόλης
 - υπερικό (St. John's wort, *Hypericum perforatum*) – ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στην κατάθλιψη
 - εργοταμική ταρτραμίνη (με ή χωρίς καφεΐνη) - χρησιμοποιείται στις ημικρανίες
 - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη – αντισταμινικά που χρησιμοποιούνται στην εποχική μορφή αλλεργικής ρινίτιδας και άλλες αλλεργίες
 - κουετιαπίνη – χρησιμοποιείται σε ορισμένες ψυχικές ασθένειες όπως η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή και η μείζων καταθλιπτική διαταραχή
 - αλπραζολάμη, τριαζολάμη και μιδαζολάμη (από το στόμα) – χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να ηρεμήσετε ή να κοιμηθείτε.

Μην πάρετε το CRIXIVAN εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας. Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το CRIXIVAN.

Επιπρόσθετα, όταν το CRIXIVAN δίνεται ταυτόχρονα με το φάρμακο ριτοναβίρη:

Μην λαμβάνετε είτε το CRIXIVAN είτε τη ριτοναβίρη:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα
- εάν λαμβάνετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - φουσιδικό οξύ – ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των λοιμώξεων
 - πιροξικάμη – χρησιμοποιείται στην αρθρίτιδα
 - αλφουζοσίνη – χρησιμοποιείται σε προβλήματα του προστάτη
 - μπεπριδύλη – χρησιμοποιείται στον θωρακικό πόνο (στηθάγχη)
 - κλοζαπίνη – χρησιμοποιείται σε ορισμένα προβλήματα ψυχικής υγείας
 - πεθιδίνη ή προποξυφαίνη – χρησιμοποιούνται στον πόνο
 - εσταζολάμη ή φλουραζεπάμη – χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε
 - κλοραζεπάτη ή διαζεπάμη – χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να ηρεμήσετε
 - ενκαϊνίδη, φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη ή κινιδίνη - χρησιμοποιούνται σε ακανόνιστους καρδιακούς ρυθμούς

Μην λαμβάνετε είτε το CRIXIVAN είτε τη ριτοναβίρη εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας. Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε στο γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το CRIXIVAN.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το CRIXIVAN, εάν είχατε ή εμφανίσατε οτιδήποτε από τα ακόλουθα:

- **αλλεργίες**
- **νεφρικά προβλήματα** (συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής σε νεφρά, λίθους στα νεφρά ή πόνος στη μέση με ή χωρίς αίμα στα ούρα σας)
- **«αιμορροφιλία»** - είναι πολύ πιθανό το CRIXIVAN να σας κάνει να αιμορραγήσετε. Εάν παρατηρήσετε αιμορραγία ή εάν αισθανθείτε αδυναμία, μιλήστε αμέσως στο γιατρό σας.

- **ηπατικά προβλήματα** – άτομα με «χρόνια ηπατίτιδα Β ή C» ή «κίρρωση» που λαμβάνουν θεραπεία με «αντιρετροϊκά» φάρμακα είναι πιο πιθανό να έχουν σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο. Μπορεί να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για να ελέγξετε πώς λειτουργεί το ήπαρ σας.
- **σοβαρό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία στους μύες σας** - αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί εάν λαμβάνετε φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη και ονομάζονται «στατίνες» (όπως η σιμβαστατίνη). Σε σπάνιες περιπτώσεις τα μυϊκά προβλήματα μπορεί να είναι σοβαρά (ραβδομυόλυση). Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σοβαρό μυϊκό πόνο ή αδυναμία.
- **σημεία λοίμωξης** – μπορεί να είναι μία προηγούμενη λοίμωξη που επανέρχεται αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι το σώμα είναι ικανό να ξεκινήσει να καταπολεμά ξανά τις λοιμώξεις. Αυτό συμβαίνει σε ορισμένα άτομα με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και οι οποίοι είχαν προηγουμένως σχετιζόμενες με το HIV λοιμώξεις. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλείστε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- **ανοσοάνοσες διαταραχές** (μια κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.
- **προβλήματα στα οστά** – τα σημεία περιλαμβάνουν δύσκαμπτες αρθρώσεις, άλγη και πόνους, ιδιαίτερα στο γόφο και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία, μιλήστε στο γιατρό σας. Τέτοια προβλήματα μπορεί να οφείλονται σε μία ασθένεια των οστών που ονομάζεται «οστεονέκρωση» (έλλειψη αιμάτωσης του οστού που προκαλεί νέκρωση του οστού), η οποία μπορεί να εμφανιστεί μήνες έως και χρόνια μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Ο κίνδυνος να έχετε προβλήματα με τα οστά είναι μεγαλύτερος εάν:
 - πίνετε αλκοόλ
 - έχετε υψηλό δείκτη μάζας σώματος
 - έχετε ανοσοποιητικό σύστημα το οποίο είναι πολύ εξασθενημένο
 - λαμβάνετε κορτικοστεροειδή ταυτόχρονα με το CRIXIVAN
 - λαμβάνετε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας (ή εάν δεν είστε σίγουροι) ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το CRIXIVAN.

Παιδιά και έφηβοι

Το CRIXIVAN δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και CRIXIVAN

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό ισχύει και για τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων.

Το CRIXIVAN μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που ορισμένα άλλα φάρμακα δρουν. Επίσης ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που το CRIXIVAN δρα.

Ριτοναβίρη

Η ριτοναβίρη χρησιμοποιείται για την αύξηση των επιπέδων του CRIXIVAN στο αίμα ή, λιγότερο συχνά και σε υψηλότερες δόσεις, για τη θεραπεία του HIV. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν

πρόκειται να πάρετε το CRIXIVAN μαζί με ριτοναβίρη. Επίσης δείτε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης της ριτοναβίρης.

Παρακαλείσθε να δείτε το «**Μην πάρετε το CRIXIVAN**» και το «**Μην πάρετε είτε CRIXIVAN είτε ριτοναβίρη**» παραπάνω στην Παράγραφο 2 για έναν σημαντικό κατάλογο φαρμάκων που δεν πρέπει να συνδυάζετε με το CRIXIVAN. Μην παίρνετε το CRIXIVAN εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιαδήποτε από αυτά τα φάρμακα. Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε στο γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το CRIXIVAN.

Επιπρόσθετα, μιλήστε στο γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το CRIXIVAN εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, διότι μπορεί ο γιατρός σας να θέλει να ρυθμίσει τη δόση των φαρμάκων σας:

- θεοφυλλίνη – χρησιμοποιείται στο άσθμα
- βαρφαρίνη – χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό του αίματος
- μορφίνη, φαιτανύλη – χρησιμοποιούνται στον πόνο
- βουσπιρόνη – χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να ηρεμήσετε
- φλουκοναζόλη – χρησιμοποιείται σε μυκητιασικές λοιμώξεις
- βενλαφαξίνη, τραζοδόνη – χρησιμοποιούνται στην κατάθλιψη
- τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη – χρησιμοποιούνται κυρίως μετά από μεταμόσχευση οργάνων
- δελαβιρδίνη, εφαβιρένζη, νεβιραπίνη – χρησιμοποιούνται στον HIV
- αμπρεναβίρη, σακουιναβίρη, αταζαναβίρη - χρησιμοποιούνται στον HIV
- σιλντεναφίλη, βαρντεναφίλη, τανταλαφίλη – χρησιμοποιούνται στην ανικανότητα
- δεξαμεθαζόνη – χρησιμοποιείται για να σταματήσει το οίδημα (φλεγμονή)
- ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη – χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων
- ατορβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη – χρησιμοποιούνται στη μείωση της χοληστερόλης
- fexofenadine, λοραταδίνη – αντισταμινικά που χρησιμοποιούνται στη εποχική μορφή αλλεργικής ρινίτιδας και σε άλλες αλλεργικές καταστάσεις
- αντισυλληπτικά φάρμακα λαμβανόμενα από το στόμα («Το Χάπι») που περιέχουν νορεθιδρόνη ή αιθινυλοιστραδιόλη
- φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, divalproex, λαμοτριγίνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των κρίσεων (επιληψία)
- μιδαζολάμη (ενέσιμη) – χρησιμοποιείται στις οξείες κρίσεις (σπασμούς) και για να βοηθήσει τους ασθενείς να κοιμηθούν πριν από κάποιες ιατρικές πράξεις
- αμλοδιπίνη, φελοδιπίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διγοξίνη, διλτιαζέμη – χρησιμοποιούνται στην υψηλή αρτηριακή πίεση και σε ορισμένα καρδιακά προβλήματα.
- κουετιαπίνη – χρησιμοποιείται σε ορισμένες ψυχικές ασθένειες όπως η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή και η μείζων καταθλιπτική διαταραχή

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας (ή εάν δεν είστε σίγουροι), μιλήστε στο γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το CRIXIVAN.

Το CRIXIVAN με τροφή και ποτό

Δείτε παρακάτω στην Παράγραφο 3 πληροφορίες για το πώς να λαμβάνετε το CRIXIVAN. Ωστόσο είναι ιδιαίτερα σημαντικό:

- να μην λαμβάνετε το CRIXIVAN με τροφές που είναι υψηλές σε θερμίδες, λιπαρά και πρωτεΐνες. Αυτό ισχύει διότι αυτές οι τροφές εμποδίζουν το σώμα σας να είναι ικανό να λάβει όσο το δυνατόν περισσότερο CRIXIVAN με αποτέλεσμα αυτό να μην δράσει το ίδιο καλά.

Κύηση και θηλασμός

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, πάρτε CRIXIVAN μόνο εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι είναι σαφώς απαραίτητο. Δεν είναι γνωστό εάν το CRIXIVAN είναι επιζήμιο σε ένα αγέννητο μωρό όταν λαμβάνεται από μια εγκυμονούσα γυναίκα.
- Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν HIV να μη θηλάζουν τα παιδιά τους. Αυτό γίνεται για να εμποδιστεί η μετάδοση του HIV στο μωρό τους.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ζάλη και θαμπή όραση έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CRIXIVAN. Εάν συμβεί αυτό, να μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

Άλλα πράγματα που θα πρέπει να γνωρίζετε

Το CRIXIVAN δεν είναι μία ίαση για τον HIV. Μπορεί να συνεχίσετε να εμφανίζετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τον HIV. Επομένως θα πρέπει να συνεχίσετε να επισκέπτεστε τον γιατρό σας για όσο διάστημα λαμβάνετε το CRIXIVAN.

Ο HIV μεταδίδεται μέσω του αίματος ή της σεξουαλικής επαφής με ένα άτομο που έχει HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Το CRIXIVAN περιέχει λακτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη (έναν τύπο σακχάρου). Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι δεν μπορείτε να ανεχθείτε ή να μεταβολίσετε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το CRIXIVAN

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πόσο να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση του CRIXIVAN είναι:

- Τέσσερα καψάκια των 200 mg (800 mg) – λαμβανόμενα τρεις φορές ημερησίως (κάθε 8 ώρες). Αυτό σημαίνει ότι θα πάρετε συνολικά δώδεκα καψάκια των 200 mg (2400 mg) κάθε μέρα.

Συνήθως λαμβάνετε λιγότερο CRIXIVAN εάν παίρνετε ταυτόχρονα και ριτοναβίρη. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι:

- CRIXIVAN – δύο καψάκια των 200 mg (400 mg) – λαμβανόμενα δύο φορές ημερησίως. Αυτό σημαίνει ότι θα πάρετε συνολικά τέσσερα καψάκια των 200 mg (800 mg) κάθε μέρα.
ριτοναβίρη – 100 mg - λαμβανόμενα δύο φορές ημερησίως.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- Να καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με λίγο νερό, αποβουτυρωμένο ή χαμηλό σε λιπαρά γάλα, χυμό, τσάι ή καφέ.
- Να μην θρυμματίζετε ή μασάτε τα καψάκια.
- Είναι σημαντικό για τους ενήλικες να πίνουν τουλάχιστον 1,5 λίτρο υγρού κάθε μέρα ενώ λαμβάνουν το CRIXIVAN. Αυτό θα βοηθήσει να μειωθούν οι πιθανότητες να εμφανίσετε λίθους στα νεφρά.

- Να μην λαμβάνετε το CRIXIVAN με τροφές που είναι υψηλές σε θερμίδες, λιπαρά και πρωτεΐνες. Αυτό ισχύει διότι αυτές οι τροφές εμποδίζουν το σώμα σας να είναι ικανό να λάβει όσο το δυνατόν περισσότερο CRIXIVAN με αποτέλεσμα αυτό να μην δράσει το ίδιο καλά.

Πότε να το πάρετε

- Να το λαμβάνετε 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα.
- Εάν δεν μπορείτε να το πάρετε χωρίς τροφή, τότε να παίρνετε το CRIXIVAN με ένα ελαφρύ χαμηλό σε λιπαρά γεύμα. Αυτό θα μπορούσε να είναι φρυγανιά με μαρμελάδα ή κορν φλέικς με αποβουτυρωμένο ή χαμηλό σε λιπαρά γάλα και ζάχαρη.
- Εάν λαμβάνετε ταυτόχρονα και ριτοναβίρη, τότε μπορείτε να πάρετε το CRIXIVAN οποιαδήποτε ώρα της ημέρας με ή χωρίς τροφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση CRIXIVAN από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερο CRIXIVAN απ'ό,τι θα έπρεπε, μιλήστε όσο το δυνατόν πιο σύντομα με τον γιατρό σας. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν:

- ναυτία
- έμετος
- διάρροια
- πόνος στην πλάτη
- αίμα στα ούρα σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το CRIXIVAN

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν χάσετε μία δόση, μην τη λαμβάνετε αργότερα την ίδια ημέρα. Απλά συνεχίστε να ακολουθείτε το συνηθισμένο σας πρόγραμμα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το CRIXIVAN

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το CRIXIVAN ακριβώς όπως ο γιατρός σας, σας έχει πει – εκείνος ή εκείνη θα σας ενημερώσει για πόσο διάστημα θα πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο σας.

- Μην σταματήσετε να λαμβάνετε το CRIXIVAN χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό σας.
- Αυτό γίνεται διότι η μείωση ή η παράλειψη δόσεων θα αυξήσει την πιθανότητα να γίνει ανθεκτικός ο HIV στο CRIXIVAN.
- Εάν συμβεί αυτό, τότε η θεραπεία σας θα σταματήσει να δρα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί από ασθενείς που παίρνουν το CRIXIVAN:

Επισκεφθείτε αμέσως τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- αλλεργικές αντιδράσεις - τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κνησμώδες δέρμα, ερυθρότητα δέρματος, «πομποί» ή «κνίδωση», οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον λαιμό και δυσκολία στην αναπνοή. Δεν είναι γνωστό πόσο συχνά μπορεί να συμβεί αυτό (δεν μπορεί να

εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα), αλλά η αντίδραση ορισμένες φορές μπορεί να είναι σοβαρή και να περιλαμβάνει σοκ.

Υπάρχουν επίσης και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανίσετε για όσο διάστημα λαμβάνετε αυτό το φάρμακο όπως η αυξημένη αιμορραγία στους αιμορροφιλικούς, μυϊκά προβλήματα, σημεία λοίμωξης και προβλήματα στα οστά. Παρακαλείστε να δείτε τις «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» πιο πάνω στην Παράγραφο 2.

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- κεφαλαλγία
- εξάνθημα ή ξηροδερμία
- ναυτία
- έμετος
- μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης
- δυσπεψία ή διάρροια
- πόνος στο στομάχι ή πρήξιμο
- αίσθημα ζάλης, αδυναμίας ή κούρασης.

Συχνές (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- δημιουργία αερίων
- κνησμός
- ξηροστομία
- παλινδρόμηση οξέος
- μυϊκός πόνος
- πόνος κατά την ούρηση
- δυσκολία στον ύπνο
- αίσθηση μούδιασματος ή ασυνήθιστη αίσθηση του δέρματος.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί από τότε που το φάρμακο χρησιμοποιήθηκε. Δεν είναι γνωστό πόσο συχνά συμβαίνουν:

- απώλεια μαλλιών
- ερεθισμένο πάγκρεας
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις
- σκουρόχρωμο δέρμα
- αίσθηση μούδιασμένου στόματος
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων
- εσωτερική ανάπτυξη των νυχιών των ποδιών με ή χωρίς λοίμωξη
- ηπατικά προβλήματα όπως φλεγμονή ή ηπατική ανεπάρκεια
- νεφρικά προβλήματα όπως λοίμωξη των νεφρών, επιδείνωση ή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας
- πόνος και δυσκολία κίνησης του ώμου.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το CRIXIVAN

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη ή στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε το CRIXIVAN στην αρχική φιάλη και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να το προστατεύετε από την υγρασία. Η φιάλη περιέχει αφυγραντικά που θα πρέπει να παραμένουν στη φιάλη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το CRIXIVAN

- Η δραστική ουσία είναι η ινδιναβίρη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει θεακή ινδιναβίρη που αντιστοιχεί σε 200 mg ινδιναβίρη.
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη άνηδρη, μαγνήσιο στεατικό, ζελατίνη και τιτανίου διοξείδιο (E 171).
- Τα καψάκια εκτυπώνονται με εκτυπωτική μελάνη, που περιέχει ινδικοκαρμίνιο (E 132).

Εμφάνιση του CRIXIVAN και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια CRIXIVAN 200 mg διατίθενται σε φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πόμα πολυπροπυλενίου και με αεροστεγές φύλλο που περιέχουν 180, 270 ή 360 καψάκια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Τα καψάκια είναι λευκά ημιδιαφανή και με τυπωμένο το «CRIXIVAN 200 mg» πάνω τους σε μπλέ χρώμα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Ολλανδία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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.: +36 1 888 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

CRIXIVAN 400 mg σκληρά καψάκια ινδιναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο συμπληρώθηκε αποκλειστικά για σας. Μην το δώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το CRIXIVAN και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το CRIXIVAN
3. Πώς να πάρετε το CRIXIVAN
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το CRIXIVAN
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το CRIXIVAN και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το CRIXIVAN

Το CRIXIVAN περιέχει μία ουσία που ονομάζεται ινδιναβίρη. Ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που καλούνται «αναστολείς πρωτεάσης».

Ποια είναι η χρήση του CRIXIVAN

Το CRIXIVAN χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του Ιού Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σε ενήλικες. Το CRIXIVAN χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλες HIV θεραπείες (αντιρετροϊκά φάρμακα). Αυτό ονομάζεται αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού.

- Ένα παράδειγμα άλλου φαρμάκου που μπορεί να σας δοθεί ταυτόχρονα με το CRIXIVAN είναι η ριτοναβίρη.

Πώς δρα το CRIXIVAN

Το CRIXIVAN θεραπεύει τον ιό HIV και βοηθά στη μείωση του αριθμού των HIV σωματιδίων στο αίμα σας.

Το CRIXIVAN βοηθά:

- να μειωθεί ο κίνδυνος να εμφανίσετε ασθένειες που σχετίζονται με τον HIV.
- να μειωθεί η ποσότητα του HIV στο σώμα σας (το «ικό φορτίο» σας)
- να αυξηθεί ο αριθμός των CD4 (T) κυττάρων σας. Τα κύτταρα CD4 είναι ένα σημαντικό τμήμα του ανοσοποιητικού σας συστήματος. Ο κύριος ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι να σας προστατεύει από τις λοιμώξεις.

Το CRIXIVAN μπορεί να μην κάνει τα παραπάνω σε όλους τους ασθενείς. Ο γιατρός σας θα ελέγξει πώς δρα αυτό το φάρμακο σε σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το CRIXIVAN

Μην πάρετε CRIXIVAN:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ινδιναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην Παράγραφο 6).
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - ριφαμπικίνη – ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των λοιμώξεων
 - σισαπρίδη – χρησιμοποιείται σε προβλήματα του εντέρου
 - αμιωδαρόνη – χρησιμοποιείται σε προβλήματα του καρδιακού ρυθμού
 - πιμοζίδη – χρησιμοποιείται σε ορισμένα προβλήματα ψυχικής υγείας
 - λοβαστατίνη ή σιμβαστατίνη – χρησιμοποιούνται στη μείωση της χοληστερόλης
 - υπερικό (St. John's wort, *Hypericum perforatum*) – ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στην κατάθλιψη
 - εργοταμική ταρτραμίνη (με ή χωρίς καφεΐνη) - χρησιμοποιείται στις ημικρανίες
 - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη – αντισταμινικά που χρησιμοποιούνται στην εποχική μορφή αλλεργικής ρινίτιδας και άλλες αλλεργίες
 - κουετιαπίνη – χρησιμοποιείται σε ορισμένες ψυχικές ασθένειες όπως η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή και η μείζων καταθλιπτική διαταραχή
 - αλπραζολάμη, τριαζολάμη και μιδαζολάμη (από το στόμα) – χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να ηρεμήσετε ή να κοιμηθείτε.

Μην πάρετε το CRIXIVAN εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας. Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το CRIXIVAN.

Επιπρόσθετα, όταν το CRIXIVAN δίνεται ταυτόχρονα με το φάρμακο ριτοναβίρη:

Μην λαμβάνετε είτε το CRIXIVAN είτε τη ριτοναβίρη:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - φουσιδικό οξύ – ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των λοιμώξεων
 - πιροξικάμη – χρησιμοποιείται στην αρθρίτιδα
 - αλφουζοσίνη – χρησιμοποιείται σε προβλήματα του προστάτη
 - μπεπριδύλη – χρησιμοποιείται στον θωρακικό πόνο (στηθάγχη)
 - κλοζαπίνη – χρησιμοποιείται σε ορισμένα προβλήματα ψυχικής υγείας
 - πεθιδίνη ή προποξυφαίνη – χρησιμοποιούνται στον πόνο
 - εσταζολάμη ή φλουραζεπάμη – χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε
 - κλοραζεπάτη ή διαζεπάμη – χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να ηρεμήσετε
 - ενκαϊνίδη, φκεκανίδη, προπαφαινόνη ή κινιδίνη - χρησιμοποιούνται σε ακανόνιστους καρδιακούς ρυθμούς.

Μην λαμβάνετε είτε το CRIXIVAN είτε τη ριτοναβίρη εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας. Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε στο γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το CRIXIVAN.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το CRIXIVAN, εάν είχατε ή εμφανίσατε οτιδήποτε από τα ακόλουθα:

- **αλλεργίες**
- **νεφρικά προβλήματα** (συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής σε νεφρά, λίθους στα νεφρά ή πόνος στη μέση με ή χωρίς αίμα στα ούρα σας)
- **«αιμορροφιλία»** - είναι πολύ πιθανό το CRIXIVAN να σας κάνει να αιμορραγήσετε. Εάν παρατηρήσετε αιμορραγία ή εάν αισθανθείτε αδυναμία, μιλήστε αμέσως στο γιατρό σας.

- **ηπατικά προβλήματα** – άτομα με «χρόνια ηπατίτιδα Β ή C» ή «κίρρωση» που λαμβάνουν θεραπεία με «αντιρετροϊκά» φάρμακα είναι πιο πιθανό να έχουν σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτό το φάρμακο. Μπορεί να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος για να ελέγξετε πώς λειτουργεί το ήπαρ σας.
- **σοβαρό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία στους μύες σας**- αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί εάν λαμβάνετε φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη και ονομάζονται «στατίνες» (όπως η σιμβαστατίνη). Σε σπάνιες περιπτώσεις τα μυϊκά προβλήματα μπορεί να είναι σοβαρά (ραβδομυόλυση). Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σοβαρό μυϊκό πόνο ή αδυναμία.
- **σημεία λοίμωξης** – μπορεί να είναι μία προηγούμενη λοίμωξη που επανέρχεται αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι το σώμα είναι ικανό να ξεκινήσει να καταπολεμά ξανά τις λοιμώξεις. Αυτό συμβαίνει σε ορισμένα άτομα με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και οι οποίοι είχαν προηγουμένως σχετιζόμενες με το HIV λοιμώξεις. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλείστε να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- **ανοσοάνοσες διαταραχές** (μια κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευθεί για την απαραίτητη αγωγή.
- **προβλήματα στα οστά** – τα σημεία περιλαμβάνουν δύσκαμπτες αρθρώσεις, άλγη και πόνους, ιδιαίτερα στο γόφο και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία, μιλήστε στο γιατρό σας. Τέτοια προβλήματα μπορεί να οφείλονται σε μία ασθένεια των οστών που ονομάζεται «οστεονέκρωση» (έλλειψη αιμάτωσης του οστού που προκαλεί νέκρωση του οστού), η οποία μπορεί να εμφανιστεί μήνες έως και χρόνια μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Ο κίνδυνος να έχετε προβλήματα με τα οστά είναι μεγαλύτερος εάν:
 - πίνετε αλκοόλ
 - έχετε υψηλό δείκτη μάζας σώματος
 - έχετε ανοσοποιητικό σύστημα το οποίο είναι πολύ εξασθενημένο
 - λαμβάνετε κορτικοστεροειδή ταυτόχρονα με το CRIXIVAN
 - λαμβάνετε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας (ή εάν δεν είστε σίγουροι) ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το CRIXIVAN.

Παιδιά και έφηβοι

Το CRIXIVAN δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και CRIXIVAN

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Αυτό ισχύει και για τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών φαρμάκων.

Το CRIXIVAN μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που ορισμένα άλλα φάρμακα δρουν. Επίσης ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που το CRIXIVAN δρα.

Ριτοναβίρη

Η ριτοναβίρη χρησιμοποιείται για την αύξηση των επιπέδων του CRIXIVAN στο αίμα ή, λιγότερο συχνά και σε υψηλότερες δόσεις, για τη θεραπεία του HIV. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν

πρόκειται να πάρετε το CRIXIVAN μαζί με ριτοναβίρη. Επίσης δείτε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης της ριτοναβίρης.

Παρακαλείσθε να δείτε το «**Μην πάρετε το CRIXIVAN**» και το «**Μην πάρετε είτε CRIXIVAN είτε ριτοναβίρη**» παραπάνω στην παράγραφο 2 για έναν σημαντικό κατάλογο φαρμάκων που δεν πρέπει να συνδυάζετε με το CRIXIVAN. Μην παίρνετε το CRIXIVAN εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιαδήποτε από αυτά τα φάρμακα. Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε στο γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το CRIXIVAN.

Επιπρόσθετα, μιλήστε στο γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το CRIXIVAN εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, διότι μπορεί ο γιατρός σας να θέλει να ρυθμίσει τη δόση των φαρμάκων σας:

- θεοφυλλίνη – χρησιμοποιείται στο άσθμα
- βαρφαρίνη – χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό του αίματος
- μορφίνη, φαιτανύλη – χρησιμοποιούνται στον πόνο
- βουσπιρόνη – χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να ηρεμήσετε
- φλουκοναζόλη – χρησιμοποιείται σε μυκητιασικές λοιμώξεις
- βενλαφαξίνη, τραζοδόνη – χρησιμοποιούνται στην κατάθλιψη
- τακρόλιμους, κυκλοσπορίνη – χρησιμοποιούνται κυρίως μετά από μεταμόσχευση οργάνων
- δελαβιρδίνη, εφαβιρένζη, νεβιραπίνη – χρησιμοποιούνται στον HIV
- αμπρεναβίρη, σακουιναβίρη, αταζαναβίρη – χρησιμοποιούνται στον HIV
- σιλντεναφίλη, βαρντεναφίλη, τανταλαφίλη – χρησιμοποιούνται στην ανικανότητα
- δεξαμεθαζόνη – χρησιμοποιείται για να σταματήσει το οίδημα (φλεγμονή)
- ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη – χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων
- ατορβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη – χρησιμοποιούνται στη μείωση της χοληστερόλης
- fexofenadine, λοραταδίνη – αντισταμινικά που χρησιμοποιούνται στη εποχική μορφή αλλεργικής ρινίτιδας και σε άλλες αλλεργικές καταστάσεις
- αντισυλληπτικά φάρμακα λαμβανόμενα από το στόμα («Το Χάπι») που περιέχουν νορεθιδρόνη ή αιθινυλοιστραδιόλη
- φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, divalproex, λαμοτριγίνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των κρίσεων (επιληψία)
- μιδαζολάμη (ενέσιμη) – χρησιμοποιείται στις οξείες κρίσεις (σπασμούς) και για να βοηθήσει τους ασθενείς να κοιμηθούν πριν από κάποιες ιατρικές πράξεις
- αμλοδιπίνη, φελοδιπίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διγοξίνη, διλτιαζέμη – χρησιμοποιούνται στην υψηλή αρτηριακή πίεση και σε ορισμένα καρδιακά προβλήματα.
- κουετιαπίνη – χρησιμοποιείται σε ορισμένες ψυχικές ασθένειες όπως η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή και η μείζων καταθλιπτική διαταραχή

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας (ή εάν δεν είστε σίγουροι), μιλήστε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το CRIXIVAN.

Το CRIXIVAN με τροφή και ποτό

Δείτε παρακάτω στην Παράγραφο 3 πληροφορίες για το πώς να λαμβάνετε το CRIXIVAN. Ωστόσο είναι ιδιαίτερα σημαντικό:

- να μην λαμβάνετε το CRIXIVAN με τροφές που είναι υψηλές σε θερμίδες, λιπαρά και πρωτεΐνες. Αυτό ισχύει διότι αυτές οι τροφές εμποδίζουν το σώμα σας να είναι ικανό να λάβει όσο το δυνατόν περισσότερο CRIXIVAN με αποτέλεσμα αυτό να μην δράσει το ίδιο καλά.

Κύηση και θηλασμός

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, πάρτε CRIXIVAN μόνο εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι είναι σαφώς απαραίτητο. Δεν είναι γνωστό εάν το CRIXIVAN είναι επιζήμιο σε ένα αγέννητο μωρό όταν λαμβάνεται από μια έγκυμονούσα γυναίκα.

- Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν HIV να μη θηλάζουν τα παιδιά τους. Αυτό γίνεται για να εμποδιστεί η μετάδοση του HIV στο μωρό τους.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ζάλη και θαμπή όραση έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CRIXIVAN. Εάν συμβεί αυτό, να μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

Άλλα πράγματα που θα πρέπει να γνωρίζετε

Το CRIXIVAN δεν είναι μία ίαση για τον HIV. Μπορεί να συνεχίσετε να εμφανίζετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τον HIV. Επομένως θα πρέπει να συνεχίσετε να επισκέπτεστε τον γιατρό σας για όσο διάστημα λαμβάνετε το CRIXIVAN.

Ο HIV μεταδίδεται μέσω του αίματος ή της σεξουαλικής επαφής με ένα άτομο που έχει HIV. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Το CRIXIVAN περιέχει λακτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη (έναν τύπο σακχάρου). Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι δεν μπορείτε να ανεχθείτε ή να μεταβολίσετε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το CRIXIVAN

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πόσο να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση του CRIXIVAN είναι:

- Δύο καψάκια των 400 mg (800 mg) – λαμβανόμενα τρεις φορές ημερησίως (κάθε 8 ώρες). Αυτό σημαίνει ότι θα πάρετε συνολικά έξι καψάκια των 400 mg (2400 mg) κάθε μέρα.

Συνήθως λαμβάνετε λιγότερο CRIXIVAN εάν παίρνετε ταυτόχρονα και ριτοναβίρη. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι:

- CRIXIVAN – ένα καψάκιο των 400 mg (400 mg) – λαμβανόμενα δύο φορές ημερησίως. Αυτό σημαίνει ότι θα πάρετε συνολικά δύο καψάκια των 400 mg (800 mg) κάθε μέρα.
- ριτοναβίρη – 100 mg - λαμβανόμενα δύο φορές ημερησίως.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- Να καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με λίγο νερό, αποβουτυρωμένο ή χαμηλό σε λιπαρά γάλα, χυμό, τσάι ή καφέ.
Να μην θρυμματίζετε ή μασάτε τα καψάκια
- Είναι σημαντικό για τους ενήλικες να πίνουν τουλάχιστον 1,5 λίτρο υγρού κάθε μέρα ενώ λαμβάνουν το CRIXIVAN. Αυτό θα βοηθήσει να μειωθούν οι πιθανότητες να εμφανίσετε λίθους στα νεφρά.
- Να μην λαμβάνετε το CRIXIVAN με τροφές που είναι υψηλές σε θερμίδες, λιπαρά και πρωτεΐνες. Αυτό ισχύει διότι αυτές οι τροφές εμποδίζουν το σώμα σας να είναι ικανό να λάβει όσο το δυνατόν περισσότερο CRIXIVAN με αποτέλεσμα αυτό να μην δράσει το ίδιο καλά.

Πότε να το πάρετε

- Να το λαμβάνετε 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα.

- Εάν δεν μπορείτε να το πάρετε χωρίς τροφή, τότε να παίρνετε το CRIXIVAN με ένα ελαφρύ χαμηλό σε λιπαρά γεύμα. Αυτό θα μπορούσε να είναι φρυγανιά με μαρμελάδα ή κορν φλέικς με αποβουτυρωμένο ή χαμηλό σε λιπαρά γάλα και ζάχαρη.
- Εάν λαμβάνετε ταυτόχρονα και ριτοναβίρη, τότε μπορείτε να πάρετε το CRIXIVAN οποιαδήποτε ώρα της ημέρας με ή χωρίς τροφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση CRIXIVAN από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερο CRIXIVAN απ'ό,τι θα έπρεπε, μιλήστε όσο το δυνατόν πιο σύντομα με τον γιατρό σας. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν:

- ναυτία
- έμετος
- διάρροια
- πόνος στην πλάτη
- αίμα στα ούρα σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το CRIXIVAN

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν χάσετε μία δόση, μην τη λαμβάνετε αργότερα την ίδια ημέρα. Απλά συνεχίστε να ακολουθείτε το συνηθισμένο σας πρόγραμμα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το CRIXIVAN

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε το CRIXIVAN ακριβώς όπως ο γιατρός σας, σας έχει πει – εκείνος ή εκείνη θα σας ενημερώσει για πόσο διάστημα θα πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο σας.

- Μην σταματήσετε να λαμβάνετε το CRIXIVAN χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό σας.
- Αυτό γίνεται διότι η μείωση ή η παράλειψη δόσεων θα αυξήσει την πιθανότητα να γίνει ανθεκτικός ο HIV στο CRIXIVAN.
- Εάν συμβεί αυτό, τότε η θεραπεία σας θα σταματήσει να δρα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλονται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί από ασθενείς που παίρνουν το CRIXIVAN:

Επισκεφθείτε αμέσως τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- αλλεργικές αντιδράσεις - τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κνησμώδες δέρμα, ερυθρότητα δέρματος, «πομπούι» ή «κνίδωση», οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον λαιμό και δυσκολία στην αναπνοή. Δεν είναι γνωστό πόσο συχνά μπορεί να συμβεί αυτό (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα), αλλά η αντίδραση ορισμένες φορές μπορεί να είναι σοβαρή και να περιλαμβάνει σοκ.

Υπάρχουν επίσης και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανίσετε για όσο διάστημα λαμβάνετε αυτό το φάρμακο όπως η αυξημένη αιμορραγία στους αιμορροφίλικους, μυϊκά

προβλήματα, σημεία λοίμωξης και προβλήματα στα οστά. Παρακαλείστε να δείτε τις «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» πιο πάνω στην Παράγραφο 2.

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- κεφαλαλγία
- εξάνθημα ή ξηροδερμία
- ναυτία
- έμετος
- μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης
- δυσπεψία ή διάρροια
- πόνος στο στομάχι ή πρήξιμο
- αίσθημα ζάλης, αδυναμίας ή κούρασης.

Συχνές (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- δημιουργία αερίων
- κνησμός
- ξηροστομία
- παλινδρόμηση οξέος
- μυϊκός πόνος
- πόνος κατά την ούρηση
- δυσκολία στον ύπνο
- αίσθηση μούδιασματος ή ασυνήθιστη αίσθηση του δέρματος.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί από τότε που το φάρμακο χρησιμοποιήθηκε. Δεν είναι γνωστό πόσο συχνά συμβαίνουν:

- απώλεια μαλλιών
- ερεθισμένο πάγκρεας
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις,
- σκουρόχρωμο δέρμα
- αίσθηση μούδιασμένου στόματος
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων
- εσωτερική ανάπτυξη των μυχίων των ποδιών με ή χωρίς λοίμωξη
- ηπατικά προβλήματα όπως φλεγμονή ή ηπατική ανεπάρκεια
- νεφρικά προβλήματα όπως λοίμωξη των νεφρών, επιδείνωση ή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας
- πόνος και δυσκολία κίνησης του ώμου.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το CRIXIVAN

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε το CRIXIVAN στην αρχική φιάλη και διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να το προστατεύετε από την υγρασία. Η φιάλη περιέχει αφυγραντικά που θα πρέπει να παραμένουν στη φιάλη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το CRIXIVAN

- Η δραστική ουσία είναι η ινδιναβίρη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει θειική ινδιναβίρη που αντιστοιχεί σε 400 mg ινδιναβίρη.
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη άνηδρη, μαγνήσιο στεατικό, ζελατίνη και τιτανίου διοξείδιο (E 171).
- Τα καψάκια εκτυπώνονται με εκτυπωτική μελάνη, που περιέχει τιτανίου διοξείδιο (E 171), ινδικοκαρμίνιο (E 132) και σιδήρου οξείδιο (E 172).

Εμφάνιση του CRIXIVAN και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια CRIXIVAN 400 mg διατίθενται σε φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πόμα πολυπροπυλενίου και με αεροστεγές φύλλο, που περιέχει 90 ή 180 καψάκια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Τα καψάκια είναι λευκά ημιδιαφανή και με τυπωμένο το «CRIXIVAN 400 mg» πάνω τους σε πράσινο χρώμα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Ολλανδία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

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

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 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.Β.Ε.Ε.
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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ