

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CRIXIVAN 200 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää indinaviirisulfaattia, joka vastaa 200 mg indinaviiria.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 200 mg:n kapseli sisältää 74,8 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Kapselit ovat hieman läpikuultavia valkoisia ja niissä on merkintä ”CRIXIVANTM 200 mg” sinisellä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CRIXIVAN on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä antiretroviraalisten nukleosidianalogien kanssa HIV-1 tartunnan saaneiden aikuispotilaiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tulisi antaa CRIXIVANia. Nykyisten farmakodynaamisten tietojen perusteella indinaviiria tulee käyttää yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa. Resistenttejä viruskantoja kehittyi nopeasti, kun indinaviiria käytetään yksin (ks. kohta 5.1).

Annostus

Indinaviirin suositeltu annos on 800 mg suun kautta joka 8. tunti.

Julkaistut tutkimustiedot viittaavat siihen, että myös CRIXIVAN 400 mg yhdessä 100 mg ritonaviiriannoksen kanssa (molemmat lääkkeitä otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa) voi olla mahdollinen annostusvaihtoehto. Tämä käsitys perustuu rajallisiin julkaistuihin tietoihin (ks. kohta 5.2).

Indinaviirin annoksen pienentämistä 600 mg:aan joka 8. tunti on syytä harkita, jos itrakonatsolia tai ketokonatsolia annetaan samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Erytisyryhmät

Maksan vajaatoiminta

Kirroosin aiheuttamassa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa indinaviirin annos pitää pienentää 600 mg:aan joka 8. tunti. Tämä suositus perustuu rajallisiin farmakokineettisiin tietoihin (ks. kohta 5.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu, joten annostusohjeita ei voida antaa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Turvallisuutta potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ei ole tutkittu. Alle 20 % indinaviirista erittyy kuitenkin virtsaan muuttumattomana lääkkeenä tai metaboliitteina (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

CRIXIVAN-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 4-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Yli 4-vuotiaiden lasten hoidosta saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

Kovat kapselit niellään kokonaisina.

Koska CRIXIVAN on otettava 8 tunnin välein, annostusajankohtien tulee olla potilaalle sopivat. Optimaalisen imeytymisen saavuttamiseksi CRIXIVAN tulee ottaa pelkän veden kanssa tunti ennen ruokailua tai kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Vaihtoehtoisesti CRIXIVAN voidaan ottaa vähärasvaisen, kevyen aterian yhteydessä.

Kun CRIXIVANia käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, se voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Riittävän nesteytyksen varmistamiseksi aikuisen on suositeltavaa juoda vuorokaudessa vähintään 1,5 litraa nestettä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Indinaviiria (yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) ei pidä käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joiden terapeuttinen leveys on pieni. Sekä CRIXIVAN että ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, mikä voi suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa ja johtaa mahdollisesti vakaviin tai hengenvaarallisiin reaktioihin (ks. kohta 4.5).

CRIXIVAN-valmistetta (yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) ei saa käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa: amiodaroni, terfenadiini, sisapridi, astemitsoli, ketiapiini, alpratsolaami, triatsolaami, suun kautta otettava midatsolaami (parenteraalisesti annettavan midatsolaamin käyttöä koskevat varoitukset, ks. kohta 4.5), pimotsidi, torajyväjohdannaiset, simvastatiini ja lovastatiini (ks. kohta 4.4).

CRIXIVAN-valmisteen käyttö (samanaikaisen pieniannoksisen ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) yhdessä rifampisiin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5). Indinaviiria ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ei myöskään saa käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa: alfutsosiini, petidiini, piroksikaami, propoksifeeni, bepridiili, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini, fusidiinihappo, klotsapiini, kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami ja fluratsepaami.

Indinaviiria ei saa käyttää ritonaviirin kanssa, jos potilaalla on kompensoitumaton maksasairaus, sillä ritonaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta (ks. kohta 4.4).

Kun CRIXIVAN-valmistetta käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, ks. muut ritonaviirin valmisteyhteenvedossa mainittavat vasta-aiheet.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaiskivitauti ja tubulointerstitiaalinen nefriitti

Munuaiskivitautia on esiintynyt indinaviirihoiton aikana aikuispotilaille ja sen kumulatiivinen esiintymistiheys on 12,4 % (vaihteluväli yksittäisissä tutkimuksissa: 4,7 % - 34,4 %).

Munuaiskivitautitapausten kumulatiivinen esiintymistiheys nousee CRIXIVAN-altistuksen kasvaessa; riski pysyy ajan myötä kuitenkin suhteellisen muuttumattomana. Joissakin tapauksissa munuaiskivitautiin on liittynyt munuaisten toiminnan heikkeneminen tai akuutti munuaisten vajaatoiminta; useimmissa näistä tapauksista munuaisten toiminnan heikkeneminen tai akuutti munuaisten vajaatoiminta oli palautuva. Mikäli munuaiskivitaudin merkkejä ja oireita, kuten kylkikipua yhdessä hematurian (myös mikrohematurian) kanssa tai ilman hematuriaa, ilmaantuu, voidaan munuaiskivitaudin akuutin vaiheen aikana harkita väliaikaista (esim. 1 - 3 päivää) hoidon keskeyttämistä tai hoidon lopettamista. Tutkimuksiin voivat kuulua PLV, S-urea, S-krea, sekä virtsarakon ja munuaisten ultraääni. Riittävästä nesteytyksestä huolehtiminen on suositeltavaa kaikilla indinaviirihoitoa saavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Potilailla, joilla on ollut yksi tai useampi munuaiskivikohtaus, on huolehdittava riittävästä nesteytyksestä, ja saattaa olla aiheellista keskeyttää hoito tilapäisesti (esim. 1-3 päiväksi) akuutin munuaiskivikohtauksen aikana tai lopettaa hoito.

Potilailla, joilla on oireeton runsas pyuria (> 100 solua/nk), on havaittu interstitiaalista nefriittiä, johon liittyy munuaisten ydinosaan kalkkeutumista ja kuorikerroksen atrofiaa. Niiden potilaiden, joilla vaara on suurempi, virtsan tutkimista on harkittava. Jos pysyvää, runsasta pyuriaa todetaan, jatkotutkimukset saattavat olla tarpeen.

Lääkeyhteisvaikutukset

Indinaviiria tulee käyttää varoen muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat tehokkaita CYP3A4:n induktoreita. Samanaikainen käyttö voi johtaa pienentyneisiin plasman indinaviiripitoisuuksiin ja sen seurauksena suboptimaalisen hoidon sekä resistenssin kehittymisen vaara voi lisääntyä (ks. kohta 4.5).

Jos indinaviiria annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa, yhteisvaikutuksen mahdollisuus saattaa lisääntyä. Ritonaviirin valmisteyhteenvedon Yhteisvaikutukset-kohdassa mainittuihin mahdollisiin yhteisvaikutuksiin on myös tutustuttava.

Atatsanaviirin kuten myös indinaviirin käytön yhteydessä on esiintynyt epäsuoraa (konjugoitumatonta) hyperbilirubinemiaa, joka liittyy UDP-glukuronosyylitransferaasin (UGT) estymiseen. Atatsanaviirin käyttöä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria yhdessä Crixivanin kanssa ei ole tutkittu eikä yhteiskäyttöä suositella, koska haittavaikutukset saattavat pahentua.

Indinaviirin käyttöä yhdessä lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei suositella myopatiariskin, mukaan lukien rhabdomyolyyysi, suurenemisen vuoksi. Lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä tehdyn yhteisvaikutustutkimuksen perusteella rosuvastatiinin ja proteaasineestäjien yhteiskäyttöä ei suositella. Varovaisuutta on myös noudatettava, jos indinaviiria käytetään yhdessä atorvastatiinin kanssa. Indinaviirin tai indinaviiri-/ritonaviirihoiton yhteisvaikutuksia pravastatiinin tai fluvastatiinin kanssa ei tunneta (ks. kohta 4.5).

CRIXIVANin ja sildenafilin, tadalafilin tai vardenafiilin (PDE5:n estäjiä) samanaikaisen käytön oletetaan suurentavan huomattavasti näiden aineiden pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa PDE5:n estäjään liittyvien haittavaikutusten, kuten hypotension, näkömuutosten ja priapismin, lisääntymiseen (ks. kohta 4.5).

HIV:n tarttuminen

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Akuutti hemolyyttinen anemia

Akuuttia hemolyyttistä anemiaa on todettu ja se on joskus ollut vakava ja edennyt nopeasti. Kun diagnoosi on selvä, hemolyyttisen anemian hoitamiseksi on aloitettava asianmukaiset toimenpiteet, joihin voi kuulua indinaviirihoiton lopettaminen.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Maksasairaus

Indinaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Niillä eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti fataaleja maksahaittoja. Jos hepatiitin B tai C hoitoon annetaan samanaikaisesti muita antiviraalisia lääkkeitä, on tutustuttava myös näiden valmisteiden tuoteselosteisiin.

Niillä potilailla, joilla on jo maksasairaus, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti käytettäessä. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos tällaisten potilaiden maksasairauden pahenemista todetaan, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Munuaiskivitaudin ilmaantuvuus on lisääntynyt indinaviiria saavilla potilailla, joilla on taustalla maksasairauksia.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista tulehdusreaktion oireettomia tai residuaalisia opportunistisia patogeeneja vastaan, mikä voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai oireiden pahenemista. Tällaisia oireita on havaittu yleensä yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis carinii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Potilaat, joilla on muita sairauksia

Tyypin A ja B hemofiliapotilailla, joita on hoidettu proteaasinestäjillä, on raportoitu tapauksia, joissa verenvuototaipumus on lisääntynyt, mm. spontaaneja ihohematoomia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin lisäannos faktori VIII:aa. Yli puolella raportoiduista tapauksista proteaasinestäjähoitoa jatkettiin tai aloitettiin hoito uudelleen, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteys on osoitettu, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille tulee sen vuoksi kertoa mahdollisesta verenvuodon lisääntymisestä.

Potilailla, joilla on kirroosin aiheuttama lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, indinaviirin annosta tulee vähentää, sillä indinaviirin metaboloituminen on tällöin hidastunut (ks. kohta 4.2). Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Koska nämä tutkimustulokset puuttuvat, on noudatettava varovaisuutta, sillä suurentuneita indinaviiripitoisuuksia saattaa esiintyä.

Turvallisuutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu; alle 20 % indinaviirista erittyi kuitenkin virtsaan muuttumattomana lääkkeenä tai metaboliitteina (ks. kohta 4.2).

Osteonekroosi

Vaikka osteonekroosin katsotaan johtuvan useista tekijöistä (joita ovat kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen, suuri painoindeksi), osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti pitkälle edenneen HIV-taudin ja/tai pitkään jatkuneen retroviruslääkkeiden

yhdistelmähoidon yhteydessä. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Laktoosi

800 mg:n annos (suurin kerta-annos) tätä valmistetta sisältää 299,2 mg laktoosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Indinaviiri metaboloituu sytokromi P450 entsyymien CYP3A4 välityksellä. Tämän vuoksi muut aineet, jotka käyttävät samaa metaboliareittiä tai muuttavat CYP3A4:n aktiivisuutta, voivat vaikuttaa indinaviirin farmakokinetiikkaan. Vastaavasti indinaviiri saattaa muuttaa muiden samaa metaboliareittiä käyttävien aineiden farmakokinetiikkaa. Tehostetulla indinaviirihoidolla (indinaviiri-/ritonaviirihoidolla) voi olla additiivinen vaikutus CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien aineiden farmakokinetiikkaan, sillä sekä ritonaviiri että indinaviiri estävät CYP3A4:n-toimintaa.

Indinaviiria (yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) ei pidä käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joiden terapeutinen leveys on pieni. Sekä CRIXIVAN että ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, mikä voi suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa ja johtaa mahdollisesti vakaviin tai hengenvaarallisiin reaktioihin. CRIXIVAN-valmistetta (yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) ei pidä käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa: amiodaroni, terfenadiini, sisapridi, astemitsoli, ketiapiini, alpratsolaami, triatsolaami, suun kautta otettava midatsolaami (parenteraalisesti annettavan midatsolaamin käyttöä koskevat varoitukset, ks. taulukot 1 ja 2 alla), pimotsidi, torajyväjohdannaiset, simvastatiini ja lovastatiini. Indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ei myöskään saa käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa: alfutsosiini, petidiini, piroksikaami, propoksifeeni, bepridiili, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini, fusidiinihappo, klotsapiini, kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami ja fluratsepaami.

Indinaviiria ei saa käyttää samanaikaisesti rifampisiinin tai mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Edellä lueteltuja lääkkeitä ei mainita uudelleen taulukoissa 1 ja 2, ellei niistä ole saatavilla spesifisiä yhteisvaikutustietoja.

Ks. myös kohdat 4.2 ja 4.3.

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja annossuositukset –
TEHOSTAMATON INDINAVIIRIHOITO**

Indinaviirin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset luetellaan seuraavissa taulukoissa (suurenee = “↑”, pienenee = “↓”, ei muutosta ($\leq \pm 20\%$) = “↔”, kerran vuorokaudessa = “x 1”, kahdesti vuorokaudessa = “x 2”, kolmesti vuorokaudessa = “x 3” ja neljästi vuorokaudessa = “x 4”).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Retroviruslääkkeet		
NRTI-lääkkeet		
Didanosiiini Puskuroitu valmiste	Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Mahan normaali (hapan) pH voi olla tarpeen, jotta indinaviiri imeytyisi mahdollisimman hyvin. Toisaalta happo hajottaa nopeasti didanosiiinin, joten didanosiiinivalmisteet sisältävät pH-arvoa suurentavia puskuraineita. Antiretroviraalinen teho ei muuttunut, kun didanosiiini otettiin 3 tunnin kuluttua indinaviirista.	Indinaviiri ja puskuraineita sisältävät didanosiiinivalmisteet tulee ottaa tyhjään mahaan niin, että valmisteiden välillä on vähintään tunti.
Enteropäällysteinen didanosiiini, 400 mg kerta-annos (Indinaviiri: 800 mg kerta-annos)	Indinaviiri: ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin 800 mg kerta-annoksena) Didanosiiini: ↔	Voidaan ottaa ilman rajoituksia, toisen valmisteiden ottamisajankohdasta ja aterioista riippumatta.
Stavudiini 40 mg x 2 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↔ Indinaviirin C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Stavudiinin AUC: ↑ 21 % Stavudiinin C _{min} : ei määritetty	Indinaviiria ja NRTI-lääkkeitä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Tsidovudiini 200 mg x 3 (Indinaviiri 1 000 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↔ Indinaviirin C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 1 000 mg x 3) Tsidovudiinin AUC: ↔ Tsidovudiinin C _{min} : ↑ 51 %	
Tsidovudiini/lamivudiini 200/150 mg x 3 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↔ Indinaviirin C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Tsidovudiinin AUC: ↑ 39 % Tsidovudiinin C _{min} : ↔ Lamivudiinin AUC: ↔ Lamivudiinin C _{min} : ↔	

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
NNRTI-lääkkeet		
Delavirdiini 400 mg x 3 (Indinaviiri 600 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↑ 53 % Indinaviirin C _{min} : ↑ 298 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3)	CRIXIVAN-annoksen pienentämistä tasolle 400–600 mg 8 tunnin välein tulee harkita.
Delavirdiini 400 mg x 3 Indinaviiri 400 mg x 3	Indinaviirin AUC: ↔ Indinaviirin C _{min} : ↑ 118 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Delavirdiini: ↔	
Efavirentsi 600 mg x 1 (Indinaviiri 1 000 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 46 % Indinaviirin C _{min} : ↓ 57 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Indinaviiriannoksen suurentaminen (1 000 mg x 3) ei kompensoi efavirentsin indusoivaa vaikutusta.	Spesifisiä annossuosituksia ei voida antaa.
Efavirentsi 200 mg x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 31 % Indinaviirin C _{min} : ↓ 40 % Efavirentsin AUC: ↔	
Nevirapiini 200 mg x 2 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 28 % Nevirapiini: ↔ (CYP3A:n induktio)	Jos indinaviiria käytetään yhdessä nevirapiinin kanssa, on harkittava indinaviiriannoksen suurentamista tasolle 1 000 mg 8 tunnin välein.
Proteasainestäjät		
Amprenaviiri 1 200 mg x 2 (Indinaviiri 1 200 mg x 2)	Amprenaviirin AUC: ↑ 90 % Indinaviiri: ↔	Yhdistelmän turvallisuuden ja tehon kannalta optimaalisia annoksia ei ole vahvistettu.
Atatsanaviiri	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Atatsanaviirin käyttöä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria yhdessä Crixivanin kanssa ei suositella, koska se voi lisätä hyperbilirubinemian vaaraa (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Ritonaviiri 100 mg x 2 (Indinaviiri 800 mg x 2)	Indinaviirin AUC _{24hr} : ↑ 178 % Indinaviirin C _{min} : ↑ 11-kertaiseksi (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3*) Ritonaviirin AUC: ↑ 72 % Ritonaviirin C _{min} : ↑ 62 %	Yhdistelmän turvallisuuden ja tehon kannalta optimaalisia annoksia ei ole vahvistettu. Alustavat kliiniset tiedot viittaavat siihen, että myös CRIXIVAN 400 mg yhdessä 100 mg ritonaviiriannoksen kanssa (molemmat lääkkeet otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa) voi olla sopiva annostusvaihtoehto (ks. kohta 5.2). 800 mg indinaviiriannoksen ja 100 mg ritonaviiriannoksen yhdistelmän käyttö kahdesti vuorokaudessa suurentaa haittavaikutusten riskiä.
Ritonaviiri 200 mg x 2 (Indinaviiri 800 mg x 2)	Indinaviirin AUC _{24hr} : ↑ 266 % Indinaviirin C _{min} : ↑ 124-kertaiseksi (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3*) Ritonaviirin AUC: ↑ 96 % Ritonaviirin C _{min} : ↑ 371 %	
Ritonaviiri 400 mg x 2 (Indinaviiri 800 mg x 2)	Indinaviirin AUC _{24hr} : ↑ 220 % Indinaviirin C _{min} : ↑ 24-kertaiseksi (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3*) Ritonaviirin AUC _{24hr} : ↔	
Ritonaviiri 400 mg x 2 (Indinaviiri 400 mg x 2)	Indinaviirin AUC _{24hr} : ↑ 68 % Indinaviirin C _{min} : ↑ 10-kertaiseksi (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3*) Ritonaviirin AUC _{24hr} : ↔	
Ritonaviiri 100 mg x 2 (Indinaviiri 400 mg x 2)	Indinaviirin AUC ja C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3*)	
	(*historialliset verrokot	
Sakinaviiri 600 mg kerta-annos (kova geelikapseli) (Indinaviiri 800 mg x 3)	Sakinaviirin AUC: ↑ 500 % Sakinaviirin C _{min} : ↑ 190 % (verrattuna pelkkään sakinaviiriin 600 mg kerta-annoksina [kova geelivalmiste])	Yhdistelmän turvallisuuden ja tehon kannalta optimaalisia annoksia ei ole vahvistettu.
Sakinaviiri 800 mg kerta-annos (pehmeä geelikapseli) (Indinaviiri 800 mg x 3)	Sakinaviirin AUC: ↑ 620 % Sakinaviirin C _{min} : ↑ 450 % (verrattuna pelkkään sakinaviiriin 800 mg kerta-annoksina [pehmeä geelivalmiste])	
Sakinaviiri 1 200 mg kerta-annos (pehmeä geelikapseli) (Indinaviiri 800 mg x 3)	Sakinaviirin AUC: ↑ 360 % Sakinaviirin C _{min} : ↑ 450 % (verrattuna pelkkään sakinaviiriin 1 200 mg kerta-annoksina [pehmeä geelivalmiste])	
	Tutkimuksen tutkimusasetelman vuoksi sakinaviirin vaikutusta indinaviiriin ei voida arvioida varmasti, mutta tulokset viittaavat siihen, että indinaviirin AUC _{8h} suurenee alle kaksinkertaiseksi, kun valmistetta käytetään yhdessä sakinaviirin kanssa.	

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Antibiootit		
Sulfametoksatsoli/ trimetopriimi 800 mg/160 mg x 2 (Indinaviiri 400 mg x 4)	Indinaviirin AUC ja C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 400 mg x 4) Sulfametoksatsolin AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiria sekä sulfametoksatsolin ja trimetopriimin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Sienilääkkeet		
Flukonatsoli 400 mg x 1 (Indinaviiri 1 000 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 24 % Indinaviirin C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 1 000 mg x 3)	Indinaviiria ja flukonatsolia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Itrakonatsoli 200 mg x 2 (Indinaviiri 600 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↔ Indinaviirin C _{min} : ↑ 49 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3)	Itrakonatsolin samanaikaisen käytön yhteydessä on harkittava CRIXIVAN-annoksen pienentämistä tasolle 600 mg 8 tunnin välein.
Ketokonatsoli 400 mg x 1 (Indinaviiri 600 mg x 3) Ketokonatsoli 400 mg x 1 (Indinaviiri 400 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 20 % Indinaviirin C _{min} : ↑ 29 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Indinaviirin AUC ↓ 56 % Indinaviirin C _{min} ↓ 27 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3)	CRIXIVAN-annoksen pienentämistä tasolle 600 mg 8 tunnin välein tulee harkita.
Mykobakteerilääkkeet		
Isoniatsidi 300 mg x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC ja C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Isoniatsidin AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiria ja isoniatsidia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Rifabutiini 300 mg x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 34 % Indinaviirin C _{min} : ↓ 39 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Rifabutiinin AUC: ↑ 173 % Rifabutiinin C _{min} : ↑ 244 % (verrattuna pelkkään rifabutiiniin annoksilla 300 mg x 1)	Rifabutiiniannoksen pienentämistä ja CRIXIVAN-annoksen suurentamista ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Näin ollen yhteiskäyttöä ei suositella. Jos rifabutiinihoito on tarpeen, on harkittava muiden HIV-infektion hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden käyttöä.
Rifabutiini 150 mg x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 32 % Indinaviirin C _{min} : ↓ 40 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Rifabutiinin AUC*: ↑ 54 % Rifabutiinin C _{min} *: ↑ 99 % (*Verrattuna pelkkään rifabutiiniin annoksilla 300 mg x 1. Rifabutiinin [150 mg x 1] ja indinaviirin [800 mg x 3] yhdistelmän vertailusta 150 mg suuruiseen rifabutiiniannokseen ei ole tietoja.)	
Rifampisiini 600 mg x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 92 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Vaikutus johtuu rifampisiinin aiheuttamasta CYP3A4:n induktiosta.	Rifampisiinin ja indinaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
KIPULÄÄKKEET		
Metadoni 20–60 mg x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↔ (verrattuna historiallisiin verrokkeihin, jotka saivat indinaviiria annoksilla 800 mg x 3) Metadonin AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiria ja metadonia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Kinidiini 200 mg kerta-annos (Indinaviiri 400 mg kerta-annos)	Indinaviirin AUC ja C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin 400 mg kerta-annoksena) ↑ Odotettavissa oleva vaikutus kinidiinipitoisuuteen (indinaviiri estää CYP3A4:n toimintaa)	Varovaisuutta on syytä noudattaa ja hoitopitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos kinidiiniä käytetään samanaikaisesti CRIXIVAN-hoidon kanssa. Indinaviirin/ritonaviirin ja kinidiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
ASTMALÄÄKKEET		
Teofylliini 250 mg kerta-annos (Indinaviiri 800 mg x 3)	Teofylliinin AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiria ja teofylliiniä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
ANTIKOAGULANTIT		
Varfariini	Ei tutkittu. Samanaikainen käyttö voi suurentaa varfariinipitoisuuksia.	Varfariiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini, fenobarbitaali Fenytoiini	Indinaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se suurentaa todennäköisesti näiden epilepsialääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. CYP3A4:n induktorien kuten karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin samanaikainen käyttö voi pienentää indinaviirin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti indinaviirin kanssa.
MASENNUSLÄÄKKEET		
Venlafaksiini 50 mg x 3 (Indinaviiri 800 mg kerta-annos)	Indinaviirin AUC: ↓ 28 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin 800 mg kerta-annoksena) Venlafaksiini ja sen aktiivinen metaboliitti, O-desmetyylivenlafaksiini: ↔	Ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta.
PSYKOOSILÄÄKKEET		
Ketiapiini	Ei tutkittu. Indinaviirin CYP3A:n estosta johtuen on odotettavissa, että ketiapiinipitoisuudet suurenevät.	Indinaviirin samanaikainen käyttö ketiapiinin kanssa saattaa suurentaa ketiapiinin pitoisuutta plasmassa ja johtaa ketiapiinitoksisuuteen, mukaan lukien kooma. Ketapiinia ei saa käyttää samanaikaisesti indinaviirin kanssa (ks. kohta 4.3).
KALSIUMINESTÄJÄT		
Dihydropyridiinit, esim. felodipiini, nifedipiini, nikardipiini	Dihydropyridiiniryhmän kalsiuminestäjien pitoisuudet ↑ Kalsiuminestäjät metaboloituvat CYP3A4-entsyymien välityksellä, ja indinaviiri estää tämän entsyymien toimintaa.	Varovaisuus on tarpeen, ja potilaiden kliininen seuranta on suositeltavaa.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg x 3 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 54 % Indinaviirin C _{min} : ↓ 81 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Mäkikuisma indusoi lääkeaineita metaboloivia entsyymejä ja/tai kuljettajaproteiineja, joten indinaviiripitoisuudet pienenevät.	Mäkikuismaa sisältävien rohdosvalmisteiden käyttö on vasta-aiheista Crixivan-hoidon aikana. Jos potilas käyttää jo mäkikuismaa, sen käyttö on lopetettava ja potilaan virusmäärät ja mahdollisuuksien mukaan myös indinaviiripitoisuudet on tarkistettava. Indinaviiripitoisuudet saattavat suurentua mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen, ja CRIXIVAN-annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Mäkikuisman indusoiva vaikutus voi kestää jopa 2 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
HISTAMIINI H₂-SALPAAJAT		
Simetidiini 600 mg x 2 (Indinaviiri 400 mg kerta-annos)	Indinaviirin AUC ja C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin 400 mg kerta-annoksena)	Indinaviiria ja simetidiiniä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
HMG-CoA-REDUKTAASINESTÄJÄT		
Lovastatiini, simvastatiini	Indinaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, josta HMG-CoA-reduktaasinestäjien metabolia on pitkälti riippuvainen. Näin ollen on todennäköistä, että indinaviiri suurentaa huomattavasti HMG-CoA-reduktaasinestäjien pitoisuuksia plasmassa.	Yhdistelmää ei saa käyttää, koska se voi lisätä myopatian, mukaan lukien rhabdomyolyyisin, vaaraa.
Rosuvastatiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja rosuvastatiinilla tehty yhteisvaikutustutkimus: Rosuvastatiinin AUC ↑ 2,08-kertaiseksi Rosuvastatiinin C _{max} ↑ 4,66-kertaiseksi (Mekanismia ei tunneta)	Yhdistelmän käyttöä ei suositella
Atorvastatiini	↑ atorvastatiinipitoisuus Atorvastatiinin metabolia ei ole yhtä suuressa määrin riippuvainen CYP3A4:n toiminnasta kuin lovastatiinin tai simvastatiinin metabolia.	Käytetään pienintä mahdollista atorvastatiiniannosta ja seurataan potilaan tilaa huolellisesti. Varovaisuutta on noudatettava.
Pravastatiini, fluvastatiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei ole riippuvainen CYP3A4:n toiminnasta. Kuljetusproteiineihin kohdistuvan vaikutuksen aiheuttamaa yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois.	Yhteisvaikutusta ei tunneta. Jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti käytön aikana.
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
Siklosporiini A	Siklosporiini A:n (CsA) pitoisuudet suurenevat huomattavasti, jos potilas käyttää proteaasinestäjiä kuten indinaviiria.	CsA-pitoisuuksia on seurattava, ja annosmuutokset on toteutettava vähitellen hoitopitoisuuksien määritysten perusteella.
EHKÄISYTABLETIT		
Noretindroni/etinyyliestradioli 1/35 mikrog x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Noretindronin AUC: ↑ 26 % Noretindronin C _{min} : ↑ 44 %	Indinaviiria sekä noretindronin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää (1/35) voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
PDE5-ESTÄJÄT		
Sildenafil 25 mg kerta-annos (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↑ 11 % Sildenafilin AUC ↑ 340 % CRIXIVAN-valmisteen ja sildenafilin samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti sildenafilipitoisuuksia, sillä CRIVAN estää kilpailevasti sildenafilin metaboliaa.	Jos potilas saa samanaikaisesti indinaviirihoitoa, 48 tunnin aikana otettava sildenafiliannos saa olla enintään 25 mg.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Vardenafiili 10 mg kerta-annos (Indinaviiri 800 mg x 3)	Vardenafiilin AUC: ↑ 16-kertaiseksi CRIXIVAN-valmisteen ja vardenafiilin samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti vardenafiilipitoisuuksia, sillä CRIXIVAN estää kilpailevasti vardenafiilin metaboliaa.	Jos potilas saa samanaikaisesti indinaviirihoitoa, 24 tunnin aikana otettava vardenafiiliannos saa olla enintään 2,5 mg.
Tadalafiili	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. CRIXIVAN-valmisteen ja tadalafiilin samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti tadalafiilipitoisuuksia, sillä CRIXIVAN estää kilpailevasti tadalafiilin metaboliaa.	Jos potilas saa samanaikaisesti indinaviirihoitoa, 72 tunnin aikana otettava tadalafiiliannos saa olla enintään 10 mg.
<i>RAUHOITTAVAT LÄÄKKEET JA UNILÄÄKKEET</i>		
Midatsolaami (parenteraalisesti)	Ei tutkittu. Indinaviirin ja midatsolaamin samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti midatsolaamipitoisuuksia merkitsevässä määrin, etenkin, jos midatsolaami otetaan suun kautta. Midatsolaami metaboloituu suuressa määrin CYP3A4:n kautta.	CRIXIVAN-valmistetta ei saa ottaa samanaikaisesti suun kautta otettavan midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, jos CRIXIVAN-hoitoa annetaan samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa. CRIXIVAN-hoitoa saa käyttää samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla, kun potilaan tarkka kliininen seuranta mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation varalta on mahdollista. Midatsolaamiannoksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen.
<i>STEROIDIT</i>		
Deksametasoni	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. ↑ Odotettavissa oleva vaikutus deksametonialtistukseen (CYP3A:n inhibitio). ↓ Odotettavissa oleva vaikutus indinaviirin pitoisuuksiin plasmassa (CYP3A:n induktio).	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos deksametasonia käytetään samanaikaisesti indinaviirin kanssa.

Taulukko 2. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja annossuositukset – RITONAVIIRILLA TEHOSTETTU INDINAVIIRIHOITO. 100 mg ritonaviiriannoksella tehostetun 400 mg indinaviiriannoksen käyttöä koskevia spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Indinaviiri-/ritonaviirihoitoon ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset luetellaan seuraavissa taulukoissa (suurenee = “↑”, pienenee = “↓”, ei muutosta ($\leq \pm 20\%$) = “↔”, kerran vuorokaudessa = “x 1”, kahdesti vuorokaudessa = x 2”, kolmesti vuorokaudessa = “x 3” ja neljästi vuorokaudessa = “x 4”).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Retroviruslääkkeet		
Amprenaviiri	Amprenaviiri annoksilla 1 200 mg x 2: AUC ↑ 90 %, kun samanaikaisesti käytetään myös pelkkää indinaviiriä annoksilla 800 mg x 3 (ks. taulukko 1). Amprenaviiri annoksilla 600 mg x 2: AUC ↑ 64 %, kun samanaikaisesti käytetään myös pelkkää ritonaviiriä annoksilla 100 mg x 2 (verrattuna pelkkään amprenaviiriin annoksilla 1 200 mg x 2). Ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa ja suurentaa siten amprenaviirin pitoisuuksia seerumissa. Indinaviirin/ritonaviirin ja amprenaviirin samanaikaisesta käytöstä ei ole yhteisvaikutustietoja.	Yhdistelmän turvallisuuden ja tehon kannalta optimaalisia annoksia ei ole vahvistettu. Ritonaviiri oraaliliuosta ei pidä antaa lapsille samanaikaisesti amprenaviiri-oraaliliuoksen kanssa, sillä valmisteiden apuaineet voivat aiheuttaa toksisuutta.
Efavirentsi 600mg x 1 (Indinaviiri/ritonaviiri 800/100 x 2)	Indinaviirin AUC: ↓ 25 % Indinaviirin C _{min} : ↓ 50 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin/ritonaviiriin annoksilla 800/100 mg x 2) Ritonaviirin AUC: ↓ 36 % Ritonaviirin C _{min} : ↓ 39 % Efavirentsin AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiri-/ritonaviiriannosten suurentamista ei ole tutkittu tilanteissa, joissa yhdistelmää käytetään yhdessä efavirentsin kanssa.
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. On odotettavissa, että indinaviiripitoisuudet pienenevät ja rifabutiinipitoisuudet suurenevat.	Indinaviiri-/ritonaviirihoitoon ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä koskevia annossuosituksia ei voida antaa, joten yhdistelmän käyttö ei ole suositeltavaa. Jos rifabutiinihoito on tarpeen, HIV-infektion hoidossa tulee pyrkiä siirtymään muihin lääkkeisiin.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Rifampisiini	Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori ja sen on osoitettu aiheuttavan 92 %:n pienenemisen indinaviirin AUC-arvossa. Tämä voi johtaa virologisen vasteen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun pienentyntä altistusta yritettiin kompensoida nostamalla muiden proteaasineestäjien ja ritonaviirin yhdistelmän annosta, havaittiin hyvin yleisesti maksahaittoja.	Rifampisiinin käyttö yhdessä Crixivanin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Muut infektiolääkkeet		
Atovakoni	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota, joten se pienentää todennäköisesti atovakonin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos atovakonia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
Erytromysiini, itrakonatsoli	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti erytromysiinin ja itrakonatsolin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos erytromysiiniä tai itrakonatsolia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
Ketokonatsoli	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti ketokonatsolin pitoisuuksia plasmassa. Ritonaviirin ja ketokonatsolin samanaikainen käyttö lisäsi ruoansulatuskanavaan ja maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos ketokonatsolia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa. Ketokonatsoliannoksen pienentämistä tulee harkita, jos lääkettä käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
ANALGEETIT		
Fentanyyli	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti fentanyylin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos fentanyyliä käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
Metadoni	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Tehostamattomalla indinaviirihoidolla ei ole merkitsevää vaikutusta metadonin AUC-arvoihin (ks. taulukko 1 edellä). Metadonin AUC-arvon on havaittu pienenevän, kun sitä on käytetty yhdessä muiden ritonaviirilla tehostettujen proteaasineestäjähoitojen kanssa. Ritonaviiri saattaa indusoida metadonin glukuronidaatiota.	Metadoniannoksen suurentaminen voi olla tarpeen, kun lääkettä käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa. Annosmuutoksia tulee harkita metadonihoidon kliinisen vasteen perusteella.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Morfiini	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Samanaikaisesti käytettävä ritonaviiri indusoi morfiinin glukuronidaatiota ja saattaa siten pienentää morfiinipitoisuuksia.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos morfiinia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
<i>RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET</i>		
Digoksiini 0,4 mg kerta-annos Ritonaviiri 200 mg x 2	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Digoksiinin AUC: ↑ 22 %	Ritonaviiri vaikuttaa digoksiinin P-gp-välitteiseen ulosvirtaukseen solusta ja saattaa siten suurentaa digoksiinipitoisuuksia. Digoksiinipitoisuuksien huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos digoksiinia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
<i>ANTIKOAGULANTIT</i>		
Varfariini Ritonaviiri 400 mg x 2	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Ritonaviiri indusoi CYP1A2:n ja CYP2C9:n toimintaa ja saattaa siten pienentää R-varfariinipitoisuuksia, mikä heikentää varfariinin antikoagulanttivaikutusta.	Veren hyytymisarvoja on seurattava, jos varfariinia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
<i>EPILEPSIALÄÄKKEET</i>		
Karbamatsepiini	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti karbamatsepiinin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos karbamatsepiinia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
Valproaatti, lamotrigiini, fenytoiini	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Ritonaviiri indusoi CYP2C9-välitteistä oksidaatiota ja glukuronidaatiota, joten se pienentää todennäköisesti epilepsialääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.	Seerumin lääkepitoisuuksien tai hoitovaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa. Fenytoiini saattaa pienentää seerumin ritonaviiripitoisuuksia.
<i>MASENNUSLÄÄKKEET</i>		
Tratsodoni 50 mg kerta-annos Ritonaviiri 200 mg x 2	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Tratsodonin AUC: ↑ 2,4-kertaiseksi Tratsodonin ja ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä todettiin tratsodoniin liittyvien haittatapahtumien lisääntymistä.	Tratsodonin ja indinaviirin/ritonaviirin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, ja tratsodonihoito tulee aloittaa mahdollisimman pienellä annoksella ja kliinistä vastetta ja siedettävyyttä tulee seurata.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
ANTIHIISTAMIINIT		
Feksofenadiini	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Ritonaviiri saattaa vaikuttaa samanaikaisesti käytettävän feksofenadiinin P-gp-välitteiseen ulosvirtaukseen solusta ja suurentaa siten feksofenadiinin pitoisuuksia.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos feksofenadiinia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
Loratadiini	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti loratadiinin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos loratadiinia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
KALSIUMINESTÄJÄT		
Diltiatseemi 120 mg x 1 (Indinaviiri/ritonaviiri 800/100 x 2)	Diltiatseemin AUC _{0-24hr} : ↑ 43 % Indinaviirin/ritonaviirin AUC-arvot: ↔	Jos kalsiuminestäjiä käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa, kalsiumestäjäannoksen muuttamista tulee harkita, sillä vaste saattaa olla tavanomaista voimakkaampi.
Amlodipiini 5 mg x 1 (Indinaviiri/ritonaviiri 800/100 x 2)	Amlodipiinin AUC _{0-24hr} : ↑ 80 % Indinaviirin/ritonaviirin AUC-arvot: ↔	
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		Suosituksia ovat samat kuin ritonaviirilla tehostamatonta indinaviirihoitoa käytettäessä (ks. taulukko 1).
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
Siklosporiini A (Indinaviiri/ritonaviiri 800/100 x 2)	Kun potilaan hoitoon lisättiin indinaviiri/ritonaviiri annoksina 800/100 mg x 2 tai lopinaviiri/ritonaviiri annoksina 400/100 mg x 2, siklosporiini A -annosta jouduttiin yhdessä tutkimuksessa pienentämään 5–20 %, jotta siklosporiini A -pitoisuudet olisivat pysyneet hoitoalueella.	Siklosporiini A -annosmuutosten tulee perustua siklosporiini A:n minimipitoisuuksiin veressä.
Takrolimuusi	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti takrolimuusin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos takrolimuusia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
PDE5-ESTÄJÄT		
Sildenafil, tadalafil	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Sildenafilia ja tadalafilia koskevat suositukset ovat samat kuin ritonaviirilla tehostamatonta indinaviirihoitoa käytettäessä (ks. taulukko 1).
Vardenafiili	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Jos potilas saa samanaikaisesti tehostettua proteaasinäjähoitoa, 72 tunnin aikana otettava vardenafiiliannos saa olla enintään 2,5 mg.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
RAUHOITAVAT LÄÄKKEET JA UNILÄÄKKEET		
Buspironi	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti buspironin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos buspironia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
Midatsolaami (parenteraalinen käyttö)	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti midatsolaamipitoisuuksia merkitsevässä määrin, etenkin, jos midatsolaami otetaan suun kautta (CYP3A4:n inhibitio).	CRIXIVAN-valmistetta yhdessä ritonaviirin kanssa ei saa ottaa samanaikaisesti suun kautta otettavan midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, jos CRIXIVAN-hoitoa yhdessä ritonaviirin kanssa käytetään samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa. CRIXIVAN-hoitoa yhdessä ritonaviirin kanssa saa käyttää samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla, kun potilaan tarkka kliininen seuranta mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation varalta on mahdollista. Midatsolaamiannoksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen.
STEROIDIT		
Deksametasoni	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. ↑ Odotettavissa oleva vaikutus deksametasonialtistukseen (CYP3A:n inhibitio). ↓ Odotettavissa oleva vaikutus indinaviirin pitoisuuksiin plasmassa (CYP3A:n induktio).	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos deksametasonia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.

Tiedot ruokavaliosta tai ruoan vaikutuksesta indinaviirin imeytymiseen (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Indinaviiria tulee käyttää raskauden aikana vain, jos siitä mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin sen sikiölle mahdollisesti aiheuttama vaara. Indinaviiria ei suositella HIV-tartunnan saaneille raskaana oleville potilaille, koska eräässä pienessä tälle potilasryhmälle tehdyssä tutkimuksessa todettiin vähäistä sikiöiden altistumista indinaviirille ennen synnytystä. Tutkimustiedot indinaviirin käytöstä tässä potilasryhmässä ovat vähäiset (ks. kohta 5.2).

Hyperbilirubinemiaa, joka on lähinnä ilmennyt kohonneena konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuutena, on todettu 14 %:lla potilaista indinaviirihoidon aikana. Koska ei tiedetä, pahentaako

indinaviiri vastasyntyneiden fysiologista hyperbilirubinemiaa, indinaviirin käyttöä raskaana oleville naisille synnytyksen lähestyessä on huolellisesti harkittava (ks. kohta 4.8).

Indinaviirin antaminen vastasyntyneille reesusapinoille pahensi lievästi tällä lajilla syntymän jälkeen normaalisti ilmenevää ohimenevää hyperbilirubinemiaa. Indinaviirin antaminen tiineille reesusapinoille kantoajan kolmannen kolmanneksen aikana ei aiheuttanut vastasyntyneillä vastaavaa hyperbilirubinemian voimistumista; indinaviiri läpäisi kuitenkin istukan vain vähäisessä määrin.

Imetys

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lainkaan, jotta HIV:n siirtymistä lapseen voitaisiin ehkäistä. Indinaviirin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Äitejä tulee kehottaa lopettamaan imettäminen hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

CRIXIVAN-hoidon mahdollisista vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Mitkään tiedot eivät viittaa siihen, että indinaviiri vaikuttaisi ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Potilaille tulee kuitenkin kertoa, että indinaviirihoidon aikana on raportoitu heitehuimausta ja näön hämärtymistä.

4.8 Haittavaikutukset

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhdistetty analyysi osoitti, että munuaiskivitautia esiintyi noin 10 %:lla potilaista, jotka saivat CRIXIVANia suositeltuina (tehostamattomina) annoksina (ks. myös taulukko alla ja kohta 4.4)

Kliinisiä haittavaikutuksia, joita tutkijat pitivät mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti CRIXIVANista johtuvina ≥ 5 %:lla joko CRIXIVANia yksin tai yhdistelmähoitona NRTI-lääkkeiden kanssa (n=309) 24 viikon ajan saaneista potilaista on lueteltu seuraavassa. Näistä haittavaikutuksista monien todettiin myös olleen tässä potilasryhmässä tavallisia tutkimusta edeltäviä tai yleisesti esiintyviä vaivoja. Näitä haittavaikutuksia olivat: pahoinvointi (35,3 %), päänsärky (25,2 %), ripuli (24,6 %), voimattomuus/väsymys (24,3 %), ihottuma (19,1 %), makuaistin muutokset (19,1 %), ihon kuivuminen (16,2 %), vatsakipu (14,6 %), oksentelu (11,0 %) ja heitehuimaus (10,7 %).

Lukuunottamatta ihon kuivumista, ihottumaa ja makuaistin muutoksia kliinisten haittavaikutusten ilmaantuvuus oli sama tai suurempi potilailla, joita oli hoidettu antiretroviraalisilla nukleosidianalogivertailuvalmisteilla, kuin potilailla, joita oli hoidettu CRIXIVANilla yksin tai yhdistelmähoitona NRTI-lääkkeiden kanssa. Tämä turvallisuusprofiili oli samanlainen 107 potilaalla, jotka saivat CRIXIVANia yksin tai yhdistelmähoitona NRTI-lääkkeiden kanssa 48 viikkoon asti. Haittavaikutukset, mukaan lukien munuaiskivitauti, voivat johtaa hoidon keskeyttämiseen.

Maa- ja maailmanlaajuisissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa indinaviiria on annettu joko yksin tai yhdessä muiden antiretroviraalisten valmisteiden (tsidovudiinin, didanosiin, stavudiinin ja/tai lamivudiinin) kanssa n. 2000 potilaalle, joista suurin osa oli aikuisia valkoihoisia miehiä (15 % naisia).

Indinaviiri ei vaikuttanut tsidovudiinin, didanosiin ja lamivudiinin käytön yhteydessä ilmenevien tunnettujen tärkeimpien haittavaikutusten tyyppiin, ilmenemistäajuuteen eikä vaikeusasteeseen.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu CRIXIVANilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja/tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen, kun CRIXIVANia on käytetty yksin ja/tai osana antiretroviraalista yhdistelmähoitoa.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); Tuntematon (koska saatavissa

oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutuksia on lisäksi raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä*; koska ne ovat peräisin spontaaniraporteista, niiden perusteella ei voida määrittää ilmaantuvuuksia.

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutukset CRIXIVAN
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	MCV-arvon nousu, neutrofiilien lukumäärän väheneminen
	Tuntematon*	lisääntynyt spontaani verenvuototaipumus hemofiliapotilailla; anemia, myös akuutti hemolyyttinen anemia; trombosytopenia (ks. kohta 4.4)
Immuunijärjestelmä	Tuntematon*	anafylaktoidit reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon*	diabeteksen tai hyperglykemian puhkeaminen tai aiemman diabeteksen paheneminen, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia
Hermosto	Hyvin yleinen	päänsärky, heitehuimaus
	Yleinen	unettomuus, hypestesia, parestesia
	Tuntematon*	suun parestesia
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	pahoinvointi, oksentelu, ripuli, dyspepsia
	Yleinen	ilmavaivat, suun kuivuminen, happamat röyhtäykset
	Tuntematon*	hepatiitti, mukaan lukien maksan vajaatoiminta, pankreatiitti
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	isoloitu oireeton hyperbilirubinemia, ALAT- ja ASAT-arvon nousu
	Tuntematon*	poikkeamat maksan toiminnassa
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	ihottuma, ihon kuivuminen
	Yleinen	kutina
	Tuntematon*	ihottuma, myös erythema multiforme ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä, yliherkkyysvaskuliitti, hiustenlähtö, pigmentaation lisääntyminen, nokkosihottuma, varpaankynsien sisäänkasvaminen ja/tai paronykia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	lihassärky
	Tuntematon*	lihastulehdus, rhabdomyolyyysi, CK-arvon nousu, osteonekroosi (ks. kohta 4.4), periartriitti

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutukset CRIXIVAN
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon*	hematuria, proteinuria, kiteiden erittyminen virtsaan munuaiskivitauti, dysuria munuaiskivitauti, johon saattaa joissakin tapauksissa liittyä munuaisten vajaatoiminta tai akuutti munuaisten vajaatoiminta; pyelonefriitti, interstitiaalinen nefriitti, johon liittyy joskus indinaviirikiteitten kertymistä. Joillakin potilailla interstitiaalinen nefriitti ei parantunut, kun indinaviirihoito lopetettiin; munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan lakkaaminen, pyuria (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Hyvin yleinen	voimattomuus/uupumus, makuuain häiriö, vatsakipu

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Sellaisille HIV-infektioituneille potilaille, joilla on vaikea-asteinen immuunivaje antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehduksellinen reaktio oireetonta tai piilevää opportunisti-infektiota kohtaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Munuaiskivitauti

Munuaiskivitautia, jonka oireita ovat olleet kylkikipu yhdessä makro- tai mikrohematurian kanssa tai ilman hematuriaa, on todettu noin 10 %:lla (252/2577) potilaista, jotka saivat CRIXIVANia kliinisissä tutkimuksissa suositeltuina annoksina, ja 2,2 %:lla vertailuryhmän potilaista. Näihin tapahtumiin ei yleensä liittynyt munuaisten toimintahäiriötä ja ne korjaantuivat nesteytyksellä ja hoidon tilapäisellä keskeyttämisellä (esim. 1-3 päivää).

Hyperbilirubinemia

Noin 14 %:lla potilaista, jotka ovat saaneet CRIXIVANia yksin tai yhdessä muiden antiretroviraalisten valmisteiden kanssa, on todettu isoletua oireetonta hyperbilirubinemiaa (seerumin kokonaisbilirubiinipitoisuus $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l), joka on pääasiassa ilmennyt kohonneena konjugoitumattoman bilirubiinin määränä ja jonka yhteydessä on harvoin esiintynyt suurentuneita ALAT-, ASAT- tai AFOS-arvoja. Useimmat potilaat jatkoivat CRIXIVAN-hoitoa ilman annoksen pienentämistä, ja bilirubiiniarvot laskivat vähitellen kohti lähtöarvoja.

Hyperbilirubinemiaa todettiin useammin yli 2,4 g:n vuorokausiannoksilla kuin alle 2,4 g:n vuorokausiannoksilla.

Pediatriiset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa 3-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsipotilailla haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuispotilailla lukuun ottamatta munuaiskivitautin suurempaa esiintyvyyttä (29 %, 20/70) lapsipotilailla, jotka saivat CRIXIVANia. Tuntemattomasta syystä johtuvaa oireetonta pyuriaa todettiin 10,9 %:lla (6/55) potilaista, jotka saivat CRIXIVANia. Joihinkin näistä tapauksista liittyi lievää seerumin kreatiniiniarvojen suurenemista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

CRIVANIN yliannostustapauksia ihmisellä on raportoitu. Yleisimmin raportoituja ovat olleet gastrointestinaaliset oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli) ja munuaisoireet (esim. munuaiskivitauti, kylkikipu, verivirtsaisuus).

Indinaviirin dialysoitumista peritoneali- ja hemodialyysissa ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, proteaasintäjäät, ATC-koodi J05AE02

Vaikutusmekanismi

Indinaviiri estää rekombinanttia HIV-1:n ja HIV-2:n proteaasia. Sen vaikutus HIV-1:n proteaasiin on noin kymmenkertainen HIV-2:n proteaasiin verrattuna. Indinaviiri sitoutuu reversiibelisti proteaasin aktiiviseen kohtaan ja estää entsyymiä kompetitiivisesti estäen näin uuden viruspartikkelin kypsymisen yhteydessä esiintyvien viruksen prekursoristen polyproteiinien pilkkoutumisen. Tuloksena olevat kypsymättömät partikkelit eivät ole infektiivisiä, eivätkä kykene aikaansaamaan uutta infektiocykliä. Indinaviiri ei estä merkittävästi eukaryoottisia proteaaseja, ihmisen reniiniä, ihmisen katepsiini D:tä, ihmisen elastaasia eikä ihmisen hyytymistekijää Xa.

Mikrobiologia

50 nM ja 100 nM indinaviiri esti virusten leviämisen 95-prosenttisesti (IC_{95}) (käsittelemättömiin viruksilla infektioituihin vertailuviljelmiin verrattuna) HIV-1:n varianteilla LAI, MN ja RF ja vastaavasti makrofagitrooppisella variantilla SF-162 infektoiduissa ihmisen T-lymfosyyttiviljelmissä ja primääreissä ihmisen monosyytti/makrofagiviljelmissä. 25–100 nM indinaviiri esti virusten leviämisen 95-prosenttisesti mitogeenilla aktivoituissa ihmisen perifeerisen veren mononukleaaristen solujen viljelmissä, jotka oli infektioitu erilaisilla primaarisilla potilaista eristetyillä HIV-1-kannoilla, mm. tsidovudiinille ja ei-nukleosidisille käänteiskopioijaentsyymien estäjille (NNRTIs) resistentillä kannoilla. Synergistinen antiretroviraalinen vaikutus havaittiin, kun HIV-1:n LAI-variantilla infektioituja ihmisen T-lymfosyyttejä inkuboitui samanaikaisesti indinaviirin ja joko tsidovudiinin, didanosinin tai NNRTI-lääkkeiden kanssa.

Lääkeresistenssi

Joillakin potilailla lääkkeen virus-RNA:ta estävä vaikutus hävisi; CD4-solujen määrä säilyi kuitenkin usein hoitoa edeltävää tasoa suurempana. Virus-RNA:ta estävän vaikutuksen häviämisen yhteydessä todettiin lääkkeelle herkän viruksen yleensä korvautuneen resistentillä viruskannoilla potilaan veressä. Resistenssi korreloi sellaisten viruksen genomissa todettujen mutaatioiden kanssa, jotka aiheuttivat aminohapposubstituutioita viruksen proteaasissa.

Proteaasissa ainakin seuraavien yhdentoista aminohappokohdan on todettu liittyvän indinaviiriresistenssiin: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 ja L90. Niiden kunkin osuus resistenssin muodostumiseen määräytyy monimutkaisesti. Mikään näistä aminohapposubstituutioista ei ollut välttämätön eikä toisaalta riittävä resistenssin muodostumiseksi. Esimerkiksi mikään yksittäinen substituutio tai substituutiopari ei saanut aikaan mitattavissa olevaa (\geq nelinkertaista) indinaviiriresistenssiä ja resistenssin voimakkuus riippui useiden samanaikaisten substituutioiden yhdistymistavoista. Yleensä resistenssi oli kuitenkin sitä voimakkaampi, mitä useampi mainituista 11 aminohaposta oli samanaikaisesti substituutuneena. Potilailla, joilla virus-

RNA -pitoisuus nousi uudelleen indinaviiri-monoterapian (800 mg/8 h) aikana, todettiin useimmiten vain seuraavat kolme substituutiota: V82 (→ A tai F), M46 (→ I tai L) ja L10 (→ I tai R). Muut substituutiot olivat harvinaisempia. Todennäköisesti viruksen jatkuvan replikaation johdosta aminohapposubstituutiot näyttivät ilmaantuvan yksi kerrallaan ilman mitään johdonmukaista järjestystä.

On huomattava, että tutkimuksissa lääkkeen virus-RNA:ta estävän vaikutuksen heikkeneminen oli keskimääräistä yleisempää silloin, kun indinaviirihoito oli aloitettu suositusannosta, 2,4 g/vrk, pienemmällä annoksella. **Näin ollen indinaviirihoito on aloitettava suositusannoksella, jotta viruksen replikaatio ja resistenttien virusten ilmaantuminen estyy mahdollisimman tehokkaasti.**

Indinaviirin käyttö yhdessä nukleosidianalogien kanssa (joita potilas ei ole ennen saanut) saattaa vähentää resistenssin kehittymisen vaaraa sekä indinaviirille että nukleosidianalogeille. Yhdessä vertailututkimuksessa yhdistelmähoito nukleosidianalogien kanssa (kolmoishoitona tsidovudiinin sekä didanosiin kanssa) antoi suojan sellaisen viruksen valikoitumista vastaan, jolla oli vähintään yksi aminohapposubstituutio, joka liittyi resistenssiin indinaviirille (13/24:stä 2/20:een hoitoviikolla 24) ja nukleosidianalogeille (10/16:sta 0/20:een hoitoviikolla 24).

Ristiresistenssi

Potilaista eristetyillä HIV-1-kannoilla, joiden indinaviiriherkkyys on vähentynyt, on todettu vaihtelevasti eri suuruista ristiresistenssiä erilaisille HIV-proteasiin inhibiittoreille, kuten ritonaviirille ja sakinaviirille. Tutkimuksissa indinaviirin ja ritonaviirin välillä todettiin täydellinen ristiresistenssi; sen sijaan ristiresistenssi sakinaviirin kanssa vaihteli kannasta toiseen. Monet sellaiset proteasiin aminohapposubstituutiot, joiden on raportoitu liittyvän ritonaviiri- ja sakinaviiri-resistenssiin, todettiin myös indinaviiri-resistenssin yhteydessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aikuiset

Pelkän indinaviirin tai indinaviirin ja muiden antiretroviraalisten aineiden (ts. nukleosidianalogien) yhdistelmähoiton on tähän mennessä osoitettu vähentävän viruskuormaa ja lisäävän CD4-lymfosyyttejä potilailla, joilla CD4-solujen määrä on < 500 solua/mm³.

Yhdessä julkaistussa tutkimuksessa 20 HIV-positiivista potilasta, joiden plasman virusmäärät alittivat mittauskynnyksen (< 200 kopiota/ml) ja jotka käyttivät indinaviiria 800 mg annoksina 8 tunnin välein, siirrettiin avoimessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa käyttämään indinaviiria/ritonaviiria 400/100 mg annoksina 12 tunnin välein. 18 potilasta jatkoi tutkimuksessa viikolle 48 asti. Kaikkien potilaiden virusarvot pysyivät 48 viikon ajan tasolla < 200 kopiota/ml.

Toisessa julkaistussa tutkimuksessa arvioitiin indinaviiri-/ritonaviirihoiton (400/100 mg 12 tunnin välein) tehoa ja turvallisuutta 40 potilaalla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet retroviruslääkkeitä. 30 potilasta jatkoi tutkimuksessa 48 hoitoviikon ajan. Viikolla 4 indinaviirin C_{min}-pitoisuus oli 500 ng/ml, ja minimiarvoissa oli huomattavaa vaihtelua (vaihteluväli 5–8 100 ng/ml). Intent-to-treat-(ITT)-analyysissä HIV-RNA-arvot olivat 65 %:lla potilaista < 400 kopiota/ml ja viruskuorma oli 50 %:lla < 50 kopiota/ml. Toteutuneen hoidon mukaan tehdyssä analyysissä taas HIV-RNA-arvot olivat 96 %:lla potilaista < 400 kopiota/ml ja viruskuorma oli 74 %:lla potilaista < 50 kopiota/ml.

Kolmanteen julkaistuun tutkimukseen otettiin 80 potilasta, jotka eivät olleet saaneet aiemmin retroviruslääkkeitä. Tässä avoimessa, satunnaistamattomassa, yhdessä hoitoryhmässä toteutetussa tutkimuksessa potilaat saivat stavudiinia ja lamivudiinia sekä indinaviiria/ritonaviiria annoksina 400/100 mg 12 tunnin välein. 62 potilasta jatkoi tutkimuksessa sen päättymiseen saakka eli viikolle 96 asti. Niiden potilaiden osuus, joiden HIV-RNA-arvot olivat < 50 kopiota/ml, oli ITT-analyysissä 68,8 % ja hoidon mukaan toteutuneessa analyysissä 88,7 % viikolla 96.

Yksin tai yhdessä nukleosidianalogien (tsidovudiinin tai stavudiinin ja lamivudiinin) kanssa annetun indinaviirin on osoitettu hidastavan taudin kliinistä etenemistä verrattuna nukleosidianalogeihin ja vaikuttavan pitkäaikaisesti virusten ja CD4-solujen määrään.

Aikaisemmin tsidovudiinia saaneilla potilailla indinaviirin, tsidovudiinin ja lamivudiinin yhdistelmä vähensi tsidovudiinin ja lamivudiinin yhdistelmään verrattuna AIDS-vaiheen tai kuoleman todennäköisyyttä 48 viikon hoitoaikana 13 %:sta 7 %:in. Samaten potilailla, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu antiretroviraalisilla valmisteilla, yksin tai yhdessä tsidovudiinin kanssa annettu indinaviiri vähensi AIDS-vaiheen tai kuoleman todennäköisyyttä 48 viikon hoitoaikana pelkällä tsidovudiinilla todetusta 15 %:sta pelkällä indinaviirilla tai indinaviirin ja tsidovudiinin yhdistelmällä todettuun noin 6 %:in.

Vaikutus virusten määrään oli johdonmukaisesti voimakkaampi potilailla, joita hoidettiin indinaviirin ja nukleosidianalogien yhdistelmällä. Sen sijaan niiden potilaiden osuus, joilla seerumin virus-RNA-pitoisuus oli alle määrittäysrajan (500 kopiota/ml), vaihteli tutkimuksesta toiseen ollen 24 viikon hoidon jälkeen pienimmillään 40 % ja suurimmillaan 80 %. Suhdeluku pysyi yleensä vakiona pitkiä aikoja kussakin tutkimuksessa. Samaten CD4-solujen määrään kohdistuva vaikutus oli yleensä voimakkaampi potilailla, joita hoidettiin indinaviirin ja nukleosidianalogien yhdistelmällä, kuin pelkällä indinaviirilla hoidetuilla potilailla. Tutkimuskohtaisesti vaikutus säilyi pitkänkin tutkimusajan.

Pediatriset potilaat

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa 41 lapsipotilaalla (ikä 4 - 15 vuotta) selvitettiin indinaviirin turvallisuutta, antiretroviraalista vaikutusta ja farmakokinetiikkaa yhdistelmähoidossa stavudiinin ja lamivudiinin kanssa. Toisessa näistä tutkimuksista 24 viikon hoidon jälkeen plasman virus-RNA-pitoisuus oli alle 400 kopiota/ml 60 %:lla potilaista, keskimääräinen lisäys CD4-solujen määrässä oli 242 solua/mm³ ja CD4-solujen prosenttiosuuden keskimääräinen lisäys oli 4,2 %. 60 viikon hoidon jälkeen plasman virus-RNA-pitoisuus oli alle 400 kopiota/ml 59 %:lla potilaista. Toisessa tutkimuksessa 16 viikon hoidon jälkeen plasman virus-RNA -pitoisuus oli alle 400 kopiota/ml 59 %:lla potilaista, keskimääräinen lisäys CD4-solujen määrässä oli 73 solua/mm³ ja CD4-solujen prosenttiosuuden keskimääräinen lisäys oli 1,2 %. 24 viikon hoidon jälkeen plasman virus-RNA -pitoisuus oli alle 400 kopiota/ml 60 %:lla potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tyhjään mahaan otettu indinaviiri imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa $0,8 \pm 0,3$ tunnin (keskiarvo \pm S.D.) kuluttua. 200–800 mg:n annoksilla pitoisuudet plasmassa olivat suhteellisesti korkeampia suurilla kuin pienillä annoksilla. Annosvälillä 800–1000 mg poikkeama annos-pitoisuussuhteesta on vähäisempi. Koska indinaviirin puoliintumisaika on lyhyt ($1,8 \pm 0,4$ tuntia), lisäsivät toistetut annokset lääkeainepitoisuutta plasmassa vain vähän. Yksittäisen 800 mg:n indinaviiriannoksen hyötyosuus oli noin 65 % (90 %:n luottamusväli, 58–72 %).

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehty tutkimus osoittaa, että indinaviirin farmakokinetiikassa on vuorokausivaihtelua. Annoksen oltua 800 mg joka 8. tunti huippupitoisuudet (C_{max}) plasmassa olivat aamu-, iltapäivä- ja ilta-annoksen jälkeen 15 550 nM, 8 720 nM ja 8 880 nM. Vastaavasti pitoisuudet plasmassa kahdeksan tunnin kuluttua annoksesta olivat 220 nM, 210 nM ja 370 nM. Näiden havaintojen merkitystä ritonaviirin ja indinaviirin yhteisvaikutuksessa ei tiedetä. Eräissä tutkimuksissa HIV-positiivisilla aikuispotilailla, joiden indinaviiriannos oli 800 mg joka 8. tunti, tasapainotilan geometriset keskiarvot olivat seuraavat: AUC_{0-8h} 27 813 nM*h (90 %:n luottamusväli: 22 185, 34 869), huippupitoisuus plasmassa 11 144 nM (90 %:n luottamusväli: 9 192, 13 512) ja pitoisuus plasmassa 8 tunnin kuluttua annoksesta 211 nM (90 %:n luottamusväli: 163, 274).

Ruoan vaikutus

Terveille vapaaehtoisille annettiin yhdessä tutkimuksessa vähärasvaisen aterian yhteydessä indinaviiria/ritonaviiria annoksena 800 mg/100 mg joka 12. tunti. Tasapainotilan geometriset keskiarvot olivat seuraavat: AUC_{0-12h} 116 067 nM*h (90 %:n luottamusväli: 101 680, 132 490), huippupitoisuus plasmassa 19 001 nM (90 %:n luottamusväli: 17 538, 20 588) ja pitoisuus plasmassa 12 tunnin kuluttua annoksesta 2 274 nM (90 %:n luottamusväli: 1 701, 3 042). Altistumisessa ei ollut merkitsevää eroa, kun lääkitys annettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä.

Tehostettu indinaviirihoito. Indinaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikasta on vain rajallisesti tietoa. Indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg x 2) farmakokinetiikkaa tutkittiin kahdessa tutkimuksessa. Yhdessä tutkimuksessa farmakokinetiikkaa analysoitiin 19 potilaalla, ja indinaviirin mediaaninen $AUC_{0-12\text{ h}}$ -arvo oli 25 421 nM*h (vaihteluväli 21 489–36 236 nM*h), mediaaninen C_{\max} 5 758 nM (vaihteluväli 5 056–6 742 nM) ja mediaaninen C_{\min} 239 (vaihteluväli 169–421 nM). Toisessa tutkimuksessa saadut farmakokineettiset parametrit olivat verrattavissa näihin tuloksiin.

HIV-tartunnan saaneilla lapsipotilailla, jotka saivat indinaviiria kovina kapseleina 500 mg/m² joka 8. tunti, $AUC_{0-8\text{ h}}$ -arvo oli 27 412 nM*h, huippupitoisuus plasmassa oli 12 182 nM, ja pitoisuus plasmassa 8 tunnin kuluttua annoksesta oli 122 nM. AUC -arvot ja huippupitoisuudet plasmassa olivat yleensä samankaltaiset kuin HIV-tartunnan saaneilla aikuisilla, jotka saivat suositellun annoksen indinaviiria (800 mg) joka 8. tunti. On huomioitava, että indinaviirin pitoisuudet plasmassa 8 tunnin kuluttua annoksesta olivat lapsipotilailla alemmat kuin aikuisilla.

Systeemisen altistuksen indinaviirille on osoitettu vähenevän merkittävästi raskauden aikana (PACTG 358 -tutkimus, CRIVAN 800 mg joka 8. tunti + tsidovudiini 200 mg joka 8. tunti ja lamivudiini 150 mg kahdesti päivässä). Indinaviirin keskimääräinen $AUC_{0-8\text{ h}}$ plasmassa 30. – 32. raskausviikolla (n = 11) oli 9 231 nM*h, joka on 74 % (95 %:n luottamusväli: 50 %, 86 %) alhaisempi kuin 6 viikkoa synnytyksen jälkeen saatu arvo. Kuudella näistä 11:stä (55 %) indinaviirin keskimääräinen pitoisuus plasmassa 8 tunnin kuluttua annoksesta (C_{\min}) oli alle luotettavan määritysrajan. Indinaviirin farmakokinetiikka näillä 11 potilaalla 6 viikon kuluttua synnytyksestä oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin ei-raskaana olevilla potilailla toisessa tutkimuksessa (ks. kohta 4.6).

Kun indinaviiri otettiin runsaasti energiaa, rasvaa ja proteiinia sisältävän aterian yhteydessä, indinaviirin imeytyminen hidastui ja väheni siten, että AUC pieneni noin 80 % ja C_{\max} väheni 86 %. Kevyen aterian (esim. hillolla tai marmeladilla päällystetty paahtoleipä ilman rasvaveitettä, omenamehu ja kahvi rasvattoman maidon ja sokerin kanssa tai maissihiutaleet rasvattoman maidon ja sokerin kanssa) yhteydessä annettaessa plasman indinaviiripitoisuudet olivat samaa luokkaa kuin otettaessa lääke tyhjään mahaan.

Kun avatuista kovista kapseleista saatua, omenasoseeseen sekoitettua indinaviirisulfaattia otettiin tyhjään mahaan, indinaviirin farmakokinetiikka oli yleensä samankaltainen kuin kovina kapseleina otetulla lääkkeellä. HIV-tartunnan saaneilla lapsipotilailla omenamehuun sekoitetun indinaviirin farmakokineettiset arvot olivat seuraavat: $AUC_{0-8\text{ h}}$ -arvo 26 980 nM*h, huippupitoisuus plasmassa 13 711 nM ja pitoisuus plasmassa 8 tunnin kuluttua annoksesta 146 nM.

Jakautuminen

Indinaviiri ei sitoudu voimakkaasti plasman proteiineihin (sitoutumaton osuus 39 %). Indinaviirin kulkeutumisesta keskushermostoon ihmisellä ei ole tietoa.

Biotransformaatio

Tutkimuksissa indinaviirilla todettiin seitsemän päämetaboliittia, ja sen metaboliareitit olivat seuraavat: pyridiinityypen glukuronidaatio, pyridiinin N-oksidaatio joko indaanirenkaan 3'-hydroksylaation kanssa tai ilman 3'-hydroksylaatiota, indaanin 3'-hydroksylaatio, fenyylimetyyliryhmän p-hydroksylaatio sekä N-depyridometylaatio joko 3'-hydroksylaation kanssa tai ilman 3'-hydroksylaatiota. Ihmisen maksan mikrosomifraktiolla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittivat sytokromi CYP3A4:n olevan P450-isoentsyymeistä ainoa, jolla on merkittävä osuus indinaviirin oksidatiivisessa metaboliassa. Indinaviiria saaneiden potilaiden plasma- ja virtsanäytteiden analysointi on osoittanut, että indinaviirin metaboliiteilla on vain vähäistä proteinaasia estävää vaikutusta.

Eliminaatio

Kun 200–1000 mg:n annoksia annettiin vapaaehtoisille koehenkilöille ja HIV-tartunnan saaneille potilaille, virtsan mukana erittyi suhteellisesti enemmän indinaviiria suurilla kuin pienillä annoksilla. Kliinisesti käytetyillä annoksilla indinaviirin munuaispuhdistuma (116 ml/min) on riippumaton pitoisuudesta. Vähemmän kuin 20 % indinaviirista erittyy munuaisten kautta. Kun lääkettä otettiin

tyhjään mahaan, 700 mg:n kerta-annoksesta erittyi muuttumattomana virtsan mukana keskimäärin 10,4 % ja 1000 mg:n kerta-annoksesta 12,0 %. Indinaviirin poistuminen elimistöstä oli nopeaa: sen puoliintumisaika oli 1,8 tuntia.

Ominaisuudet eri potilasryhmillä

Etninen tausta ei näytä vaikuttavan indinaviirin farmakokinetiikkaan.

Indinaviirin farmakokinetiikka HIV-seropositiivisilla naisilla ei eroa kliinisesti merkitsevästi farmakokinetiikasta HIV-seropositiivisilla miehillä.

Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta sekä kliiniset kirroosin löydökset, todettiin merkkejä alentuneesta indinaviirin metaboloitumisesta siten, että 400 mg:n annoksen jälkeen mitattu keskimääräinen AUC oli noin 60 % korkeampi. Indinaviirin keskimääräinen puoliintumisaika piteni noin 2,8 tuntiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rottien, yhden apinan ja yhden koiran virtsassa on havaittu kiteitä. Kiteiden esiintymiseen ei ole todettu liittyvän lääkkeen aiheuttamaa munuaisvauriota. Kun rottia altistettiin indinaviiriannoksille ≥ 160 mg/kg/vrk, niillä todettiin tyroksiinin puhdistuman lisääntymisestä johtuvaa kilpirauhasen painon lisääntymistä ja kilpirauhasen follikulaarista hyperplasiaa. Kun rottia altistettiin indinaviiriannoksille ≥ 40 mg/kg/vrk, niillä todettiin maksan painon lisääntymistä, johon annoksilla ≥ 320 mg/kg/vrk liittyi maksasolujen hypertrofia.

Indinaviirin ei-letaali peroraalinen maksimiannos rotilla ja hiirillä oli vähintään 5 000 mg/kg, mikä on suurin akuuttitoksisuuskokeissa käytetty annos.

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin, että indinaviiri kulkeutui rajoitetusti aivokudokseen, siirtyi nopeasti imunesteeseen ja siitä pois sekä erittyi suuressa määrin imettävien rottien maitoon. Rotilla indinaviiri läpäisi istukan merkittävässä määrin, mutta kaniineilla rajoitetusti.

Mutageenisuus

Indinaviirilla ei ollut mutageenista tai genotoksista vaikutusta tutkimuksissa metabolisen aktivaation kanssa tai ilman sitä.

Karsinogeenisuus

Suurimman siedetyn annoksen, jonka aikaansaama systeeminen altistus oli noin 2 - 3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna, ei havaittu vaikuttavan karsinogeenisesti hiiriin. Vastaavalla altistustasolla rotilla havaittiin lisääntynyt kilpirauhasadenooman ilmaantuvuus, mikä todennäköisesti johtui lisääntyneen tyroksiinipuhdistuman aiheuttamasta tyreotropiinierityksen kiihtymisestä. Näiden havaintojen sovellettavuus ihmiseen on todennäköisesti vähäinen.

Lisääntymistoksisuus

Lisääntymistoksisuustutkimuksia suoritettiin rotilla, kaniineilla ja koirilla (annoksilla, joilla saatiin aikaan samaa luokkaa oleva tai hieman suurempi systeeminen altistus kuin ihmiseen kohdistuva altistus) eikä merkkejä teratogeenisuudesta todettu. Rotilla ei todettu ulkoisia eikä sisäelinten muutoksia. Rotilla todettiin kuitenkin ylimääräisten kylkiluiden ja kaulakylkiluiden ilmaantuvuuden lisääntymistä. Kaniineilla ja koirilla ei todettu ulkoisia, sisäelinten tai luuston muutoksia. Rotilla ja kaniineilla ei todettu vaikutuksia alkioiden/sikiöiden eloonjäämiseen tai sikiöiden painoon. Koirilla todettiin vähäistä resorptioiden lisääntymistä; kaikki lääkettä saaneiden eläinten sikiöt olivat kuitenkin elinkykyisiä ja elävien sikiöiden määrä lääkettä saaneilla eläimillä oli verrattavissa elävien sikiöiden määrään kontrollieläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö
vedetön laktoosi
magnesiumstearaatti

Kapselikuori
liivate
titaanidioksidi (E 171)
painomuste: indigokarmiini (E 132).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE-purkki, jossa on polypropyleenikorkki ja suojakalvo ja joka sisältää 180, 270 tai 360 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pakkauksissa on kuivatusainesäiliöitä, jotka on pidettävä purkissa.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. lokakuuta 1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. heinäkuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CRIXIVAN 400 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää indinaviirisulfaattia, joka vastaa 400 mg indinaviiria.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 400 mg:n kapseli sisältää 149,6 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Kapselit ovat hieman läpikuultavia valkoisia ja niissä on merkintä ”CRIXIVAN™ 400 mg” vihreällä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CRIXIVAN on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä antiretroviraalisten nukleosidianalogien kanssa HIV-1 tartunnan saaneiden aikuispotilaiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tulisi antaa CRIXIVANia. Nykyisten farmakodynaamisten tietojen perusteella indinaviiria tulee käyttää yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa. Resistenttejä viruskantoja kehittyi nopeasti, kun indinaviiria käytetään yksin (ks. kohta 5.1).

Annostus

Indinaviirin suositeltu annos on 800 mg suun kautta joka 8. tunti.

Julkaistut tutkimustiedot viittaavat siihen, että myös CRIXIVAN 400 mg yhdessä 100 mg ritonaviiriannoksen kanssa (molemmat lääkkeitä otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa) voi olla mahdollinen annostusvaihtoehto. Tämä käsitys perustuu rajallisiin julkaistuihin tietoihin (ks. kohta 5.2).

Indinaviirin annoksen pienentämistä 600 mg:aan joka 8. tunti on syytä harkita, jos itrakonatsolia tai ketokonatsolia annetaan samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Erytisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Kirroosin aiheuttamassa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa indinaviirin annos pitää pienentää 600 mg:aan joka 8. tunti. Tämä suositus perustuu rajallisiin farmakokineettisiin tietoihin (ks. kohta 5.2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu, joten annostusohjeita ei voida antaa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Turvallisuutta potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ei ole tutkittu. Alle 20 % indinaviirista erittyy kuitenkin virtsaan muuttumattomana lääkkeenä tai metaboliitteina (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

CRIXIVAN-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 4-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Yli 4-vuotiaiden lasten hoidosta saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

Kovat kapselit niellään kokonaisina.

Koska CRIXIVAN on otettava 8 tunnin välein, annostusajankohtien tulee olla potilaalle sopivat. Optimaalisen imeytymisen saavuttamiseksi CRIXIVAN tulee ottaa pelkän veden kanssa tunti ennen ruokailua tai kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Vaihtoehtoisesti CRIXIVAN voidaan ottaa vähärasvaisen, kevyen aterian yhteydessä.

Kun CRIXIVANia käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, se voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Riittävän nesteytyksen varmistamiseksi aikuisen on suositeltavaa juoda vuorokaudessa vähintään 1,5 litraa nestettä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Indinaviiria (yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) ei pidä käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joiden terapeuttinen leveys on pieni. Sekä CRIXIVAN että ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, mikä voi suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa ja johtaa mahdollisesti vakaviin tai hengenvaarallisiin reaktioihin (ks. kohta 4.5).

CRIXIVAN-valmistetta (yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) ei saa käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa: amiodaroni, terfenadiini, sisapridi, astemitsoli, ketiapiini, alpratsolaami, triatsolaami, suun kautta otettava midatsolaami (parenteraalisesti annettavan midatsolaamin käyttöä koskevat varoitukset, ks. kohta 4.5), pimotsidi, torajyväjohdannaiset, simvastatiini ja lovastatiini (ks. kohta 4.4).

CRIXIVAN-valmisteen käyttö (samanaikaisen pieniannoksisen ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) yhdessä rifampisiin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5). Indinaviiria ei saa käyttää samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ei myöskään saa käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa: alfutsosiini, petidiini, piroksikaami, propoksifeeni, bepridiili, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini, fusidiinihappo, klotsapiini, kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami ja fluratssepaami.

Indinaviiria ei saa käyttää ritonaviirin kanssa, jos potilaalla on kompensoitumaton maksasairaus, sillä ritonaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta (ks. kohta 4.4).

Kun CRIXIVAN-valmistetta käytetään yhdessä ritonaviirin kanssa, ks. muut ritonaviirin valmisteyhteenvedossa mainittavat vasta-aiheet.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaiskivitauti ja tubulointerstitiaalinen nefriitti

Munuaiskivitautia on esiintynyt indinaviirihoiton aikana aikuispotilailta ja sen kumulatiivinen esiintymistiheys on 12,4 % (vaihteluväli yksittäisissä tutkimuksissa: 4,7 %–34,4 %).

Munuaiskivitautitapausten kumulatiivinen esiintymistiheys nousee CRIXIVAN-altistuksen kasvaessa; riski pysyy ajan myötä kuitenkin suhteellisen muuttumattomana. Joissakin tapauksissa munuaiskivitautiin on liittynyt munuaisten toiminnan heikkeneminen tai akuutti munuaisten vajaatoiminta; useimmissa näistä tapauksista munuaisten toiminnan heikkeneminen tai akuutti munuaisten vajaatoiminta oli palautuva. Mikäli munuaiskivitaudin merkkejä ja oireita, kuten kylkikipua yhdessä hematurian (myös mikrohematurian) kanssa tai ilman hematuriaa, ilmaantuu, voidaan munuaiskivitaudin akuutin vaiheen aikana harkita väliaikaista (esim. 1–3 päivää) hoidon keskeyttämistä tai hoidon lopettamista. Tutkimuksiin voivat kuulua PLV, S-urea, S-krea, sekä virtsarakon ja munuaisten ultraääni. Riittävästä nesteytyksestä huolehtiminen on suositeltavaa kaikilla indinaviirihoitoa saavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Potilailla, joilla on ollut yksi tai useampi munuaiskivikohtaus, on huolehdittava riittävästä nesteytyksestä, ja saattaa olla aiheellista keskeyttää hoito tilapäisesti (esim. 1–3 päiväksi) akuutin munuaiskivikohtauksen aikana tai lopettaa hoito.

Potilailla, joilla on oireeton runsas pyuria (> 100 solua/nk), on havaittu interstitiaalista nefriittiä, johon liittyy munuaisten ydinosaan kalkkeutumista ja kuorikerroksen atrofiaa. Niiden potilaiden, joilla vaara on suurempi, virtsan tutkimista on harkittava. Jos pysyvää, runsasta pyuriaa todetaan, jatkotutkimukset saattavat olla tarpeen.

Lääkeyhteisvaikutukset

Indinaviiria tulee käyttää varoen muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat tehokkaita CYP3A4:n induktoreita. Samanaikainen käyttö voi johtaa pienentyneisiin plasman indinaviiripitoisuuksiin ja sen seurauksena suboptimaalisen hoidon sekä resistenssin kehittymisen vaara voi lisääntyä (ks. kohta 4.5).

Jos indinaviiria annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa, yhteisvaikutuksen mahdollisuus saattaa lisääntyä. Ritonaviirin valmisteyhteenvedon Yhteisvaikutukset-kohdassa mainittuihin mahdollisiin yhteisvaikutuksiin on myös tutustuttava.

Atatsanaviirin kuten myös indinaviirin käytön yhteydessä on esiintynyt epäsuoraa (konjugoitumatonta) hyperbilirubinemiaa, joka liittyy UDP-glukuronosyylitransferaasin (UGT) estymiseen. Atatsanaviirin käyttöä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria yhdessä Crixivanin kanssa ei ole tutkittu eikä yhteiskäyttöä suositella, koska haittavaikutukset saattavat pahentua.

Indinaviirin käyttöä yhdessä lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa ei suositella myopatiariskin, mukaan lukien raskauden myopatiariskin, suurenemisen vuoksi. Lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä tehdyn yhteisvaikutustutkimuksen perusteella rosuvastatiinin ja proteaasineestäjien yhteiskäyttöä ei suositella. Varovaisuutta on myös noudatettava, jos indinaviiria käytetään yhdessä atorvastatiinin kanssa. Indinaviirin tai indinaviiri-/ritonaviirihoitojen yhteisvaikutuksia pravastatiinin tai fluvastatiinin kanssa ei tunneta (ks. kohta 4.5).

CRIXIVANin ja sildenafilin, tadalafilin tai vardenafiilin (PDE5:n estäjiä) samanaikaisen käytön oletetaan suurentavan huomattavasti näiden aineiden pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa PDE5:n estäjiin liittyvien haittavaikutusten, kuten hypotension, näkömuutosten ja priapismien, lisääntymiseen (ks. kohta 4.5).

HIV:n tarttuminen

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Akuutti hemolyttinen anemia

Akuuttia hemolyttistä anemiaa on todettu ja se on joskus ollut vakava ja edennyt nopeasti. Kun diagnoosi on selvä, hemolyttisen anemian hoitamiseksi on aloitettava asianmukaiset toimenpiteet, joihin voi kuulua indinaviirihoitojen lopettaminen.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Maksasairaus

Indinaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on taustalla merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Niillä eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti fataaleja maksahaittoja. Jos hepatiitin B tai C hoitoon annetaan samanaikaisesti muita antiviraalisia lääkkeitä, on tutustuttava myös näiden valmisteiden tuoteselosteisiin.

Niillä potilailla, joilla on jo maksasairaus, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy useammin maksan toiminnan poikkeavuuksia eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti käytettäessä. Heitä on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos tällaisten potilaiden maksasairauden pahenemista todetaan, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Munuaiskivitaudin ilmaantuvuus on lisääntynyt indinaviiria saavilla potilailla, joilla on taustalla maksasairauksia.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon (CART) aloitus laukaista tulehdusreaktion oireettomia tai residuaalisia opportunistisia patogeeneja vastaan, mikä voi aiheuttaa vakavia kliinisiä oireita tai oireiden pahenemista. Tällaisia oireita on havaittu yleensä yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis carinii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Potilaat, joilla on muita sairauksia

Tyypin A ja B hemofiliapotilailla, joita on hoidettu proteaasinestäjillä, on raportoitu tapauksia, joissa verenvuototaipumus on lisääntynyt, mm. spontaaneja ihohematoomia ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin lisäannos faktori VIII:aa. Yli puolella raportoiduista tapauksista proteaasinestäjähoitoa jatkettiin tai aloitettiin hoito uudelleen, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteys on osoitettu, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille tulee sen vuoksi kertoa mahdollisesta verenvuodon lisääntymisestä.

Potilailla, joilla on kirroosin aiheuttama lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, indinaviirin annosta tulee vähentää, sillä indinaviirin metaboloituminen on tällöin hidastunut (ks. kohta 4.2). Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Koska nämä tutkimustulokset puuttuvat, on noudatettava varovaisuutta, sillä suurentuneita indinaviiripitoisuuksia saattaa esiintyä.

Turvallisuutta munuaisten vajaatoiminta sairastavilla potilailla ei ole tutkittu; alle 20 % indinaviirista erittyi kuitenkin virtsaan muuttumattomana lääkkeenä tai metaboliitteina (ks. kohta 4.2).

Osteonekroosi

Vaikka osteonekroosin katsotaan johtuvan useista tekijöistä (joita ovat kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen, suuri painoindeksi), osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti pitkälle edenneen HIV-taudin ja/tai pitkään jatkuneen retroviruslääkkeiden

yhdistelmähoidon yhteydessä. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Laktoosi

800 mg:n annos (suurin kerta-annos) tätä valmistetta sisältää 299,2 mg laktoosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Indinaviiri metaboloituu sytokromi P450 entsyymien CYP3A4 välityksellä. Tämän vuoksi muut aineet, jotka käyttävät samaa metaboliareittiä tai muuttavat CYP3A4:n aktiivisuutta, voivat vaikuttaa indinaviirin farmakokinetiikkaan. Vastaavasti indinaviiri saattaa muuttaa muiden samaa metaboliareittiä käyttävien aineiden farmakokinetiikkaa. Tehostetulla indinaviirihoidolla (indinaviiri-/ritonaviirihoidolla) voi olla additiivinen vaikutus CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien aineiden farmakokinetiikkaan, sillä sekä ritonaviiri että indinaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa.

Indinaviiria (yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) ei pidä käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joiden terapeutinen leveys on pieni. Sekä CRIXIVAN että ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, mikä voi suurentaa näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa ja johtaa mahdollisesti vakaviin tai hengenvaarallisiin reaktioihin. CRIXIVAN-valmistetta (yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria) ei pidä käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa: amiodaroni, terfenadiini, sisapridi, astemitsoli, ketiapiini, alpratsolaami, triatsolaami, suun kautta otettava midatsolaami (parenteraalisesti annettavan midatsolaamin käyttöä koskevat varoitukset, ks. taulukot 1 ja 2 alla), pimotsidi, torajyväjohdannaiset, simvastatiini ja lovastatiini. Indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää ei myöskään saa käyttää samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa: alfutsosiini, petidiini, piroksikaami, propoksifeeni, bepridiili, enkainidi, flekainidi, propafenoni, kinidiini, fusidiinihappo, klotsapiini, kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami ja fluratsepaami.

Indinaviiria ei saa käyttää samanaikaisesti rifampisiinin tai mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Edellä lueteltuja lääkkeitä ei mainita uudelleen taulukoissa 1 ja 2, ellei niistä ole saatavilla spesifisiä yhteisvaikutustietoja.

Ks. myös kohdat 4.2 ja 4.3.

**Taulukko 1. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja annossuositukset –
TEHOSTAMATON INDINAVIIRIHOITO**

Indinaviirin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset luetellaan seuraavissa taulukoissa (suurenee = “↑”, pienenee = “↓”, ei muutosta ($\leq \pm 20\%$) = “↔”, kerran vuorokaudessa = “x 1”, kahdesti vuorokaudessa = x 2”, kolmesti vuorokaudessa = “x 3” ja neljästi vuorokaudessa = “x 4”).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Retroviruslääkkeet		
NRTI-lääkkeet		
Didanosiiini Puskuroitu valmiste	Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Mahan normaali (hapan) pH voi olla tarpeen, jotta indinaviiri imeytyisi mahdollisimman hyvin. Toisaalta happo hajottaa nopeasti didanosiiinin, joten didanosiiinivalmisteet sisältävät pH-arvoa suurentavia puskuriaineita. Antiretroviraalinen teho ei muuttunut, kun didanosiiini otettiin 3 tunnin kuluttua indinaviirista.	Indinaviiri ja puskuriaineita sisältävät didanosiiinivalmisteet tulee ottaa tyhjään mahaan niin, että valmisteiden välillä on vähintään tunti.
Enteropäällysteinen didanosiiini, 400 mg kerta-annos (Indinaviiri: 800 mg kerta-annos)	Indinaviiri: ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin 800 mg kerta-annoksena) Didanosiiini: ↔	Voidaan ottaa ilman rajoituksia, toisen valmisteiden ottamisajankohdasta ja aterioista riippumatta.
Stavudiini 40 mg x 2 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↔ Indinaviirin C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Stavudiinin AUC: ↑ 21 % Stavudiinin C _{min} : ei määritetty	Indinaviiria ja NRTI-lääkkeitä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Tsidovudiini 200 mg x 3 (Indinaviiri 1 000 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↔ Indinaviirin C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 1 000 mg x 3) Tsidovudiinin AUC: ↔ Tsidovudiinin C _{min} : ↑ 51 %	
Tsidovudiini/lamivudiini 200/150 mg x 3 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↔ Indinaviirin C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Tsidovudiinin AUC: ↑ 39 % Tsidovudiinin C _{min} : ↔ Lamivudiinin AUC: ↔ Lamivudiinin C _{min} : ↔	

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
NNRTI-lääkkeet		
Delavirdiini 400 mg x 3 (Indinaviiri 600 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↑ 53 % Indinaviirin C _{min} : ↑ 298 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3)	CRIXIVAN-annoksen pienentämistä tasolle 400-600 mg 8 tunnin välein tulee harkita.
Delavirdiini 400 mg x 3 Indinaviiri 400 mg x 3	Indinaviirin AUC: ↔ Indinaviirin C _{min} : ↑ 118 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Delavirdiini: ↔	
Efavirentsi 600 mg x 1 (Indinaviiri 1 000 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 46 % Indinaviirin C _{min} : ↓ 57 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Indinaviiriannoksen suurentaminen (1 000 mg x 3) ei kompensoi efavirentsin indusoivaa vaikutusta.	Spesifisiä annossuosituksia ei voida antaa.
Efavirentsi 200 mg x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 31 % Indinaviirin C _{min} : ↓ 40 % Efavirentsin AUC: ↔	
Nevirapiini 200 mg x 2 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 28 % Nevirapiini: ↔ (CYP3A-induktio)	Jos indinaviiria käytetään yhdessä nevirapiinin kanssa, on harkittava indinaviiriannoksen suurentamista tasolle 1 000 mg 8 tunnin välein.
Proteasainestäjät		
Amprenaviiri 1 200 mg x 2 (Indinaviiri 1 200 mg x 2)	Amprenaviirin AUC: ↑ 90 % Indinaviiri: ↔	Yhdistelmän turvallisuuden ja tehon kannalta optimaalisia annoksia ei ole vahvistettu.
Atatsanaviiri	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Atatsanaviirin käyttöä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria yhdessä Crixivanin kanssa ei suositella, koska se voi lisätä hyperbilirubinemian vaaraa (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Ritonaviiri 100 mg x 2 (Indinaviiri 800 mg x 2)	Indinaviirin AUC _{24hr} : ↑ 178 % Indinaviirin C _{min} : ↑ 11-kertaiseksi (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3*) Ritonaviirin AUC: ↑ 72 % Ritonaviirin C _{min} : ↑ 62 %	Yhdistelmän turvallisuuden ja tehon kannalta optimaalisia annoksia ei ole vahvistettu. Alustavat kliiniset tiedot viittaavat siihen, että myös CRIXIVAN 400 mg yhdessä 100 mg ritonaviiriannoksen kanssa (molemmat lääkkeet otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa) voi olla sopiva annostusvaihtoehto (ks. kohta 5.2). 800 mg indinaviiriannoksen ja 100 mg ritonaviiriannoksen yhdistelmän käyttö kahdesti vuorokaudessa suurentaa haittavaikutusten riskiä.
Ritonaviiri 200 mg x 2 (Indinaviiri 800 mg x 2)	Indinaviirin AUC _{24hr} : ↑ 266 % Indinaviirin C _{min} : ↑ 124-kertaiseksi (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3*) Ritonaviirin AUC: ↑ 96 % Ritonaviirin C _{min} : ↑ 371 %	
Ritonaviiri 400 mg x 2 (Indinaviiri 800 mg x 2)	Indinaviirin AUC _{24hr} : ↑ 220 % Indinaviirin C _{min} : ↑ 24-kertaiseksi (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3*) Ritonaviirin AUC _{24hr} : ↔	
Ritonaviiri 400 mg x 2 (Indinaviiri 400 mg x 2)	Indinaviirin AUC _{24hr} : ↑ 68 % Indinaviirin C _{min} : ↑ 10-kertaiseksi (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3*) Ritonaviirin AUC _{24hr} : ↔	
Ritonaviiri 100 mg x 2 (Indinaviiri 400 mg x 2)	Indinaviirin AUC ja C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3*)	
	(*historialliset verrokot	
Sakinaviiri 600 mg kerta-annos (kova geelikapseli) (Indinaviiri 800 mg x 3)	Sakinaviirin AUC: ↑ 500 % Sakinaviirin C _{min} : ↑ 190 % (verrattuna pelkkään sakinaviiriin 600 mg kerta-annoksina [kova geelivalmiste])	Yhdistelmän turvallisuuden ja tehon kannalta optimaalisia annoksia ei ole vahvistettu.
Sakinaviiri 800 mg kerta-annos (pehmeä geelikapseli) (Indinaviiri 800 mg x 3)	Sakinaviirin AUC: ↑ 620 % Sakinaviirin C _{min} : ↑ 450 % (verrattuna pelkkään sakinaviiriin 800 mg kerta-annoksina [pehmeä geelivalmiste])	
Sakinaviiri 1 200 mg kerta-annos (pehmeä geelikapseli) (Indinaviiri 800 mg x 3)	Sakinaviirin AUC: ↑ 360 % Sakinaviirin C _{min} : ↑ 450 % (verrattuna pelkkään sakinaviiriin 1 200 mg kerta-annoksina [pehmeä geelivalmiste])	
	Tutkimuksen tutkimusasetelman vuoksi sakinaviirin vaikutusta indinaviiriin ei voida arvioida varmasti, mutta tulokset viittaavat siihen, että indinaviirin AUC _{8h} suurenee alle kaksinkertaiseksi, kun valmistetta käytetään yhdessä sakinaviirin kanssa.	

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Antibiootit		
Sulfametoksatsoli/ trimetopriimi 800 mg/160 mg x 2 (Indinaviiri 400 mg x 4)	Indinaviirin AUC ja C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 400 mg x 4) Sulfametoksatsolin AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiria sekä sulfametoksatsolin ja trimetopriimin yhdistelmää voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Sienilääkkeet		
Flukonatsoli 400 mg x 1 (Indinaviiri 1 000 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 24 % Indinaviirin C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 1 000 mg x 3)	Indinaviiria ja flukonatsolia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
Itrakonatsoli 200 mg x 2 (Indinaviiri 600 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↔ Indinaviirin C _{min} : ↑ 49 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3)	Itrakonatsolin samanaikaisen käytön yhteydessä on harkittava CRIXIVAN-annoksen pienentämistä tasolle 600 mg 8 tunnin välein.
Ketokonatsoli 400 mg x 1 (Indinaviiri 600 mg x 3) Ketokonatsoli 400 mg x 1 (Indinaviiri 400 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 20 % Indinaviirin C _{min} : ↑ 29 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Indinaviirin AUC ↓ 56 % Indinaviirin C _{min} ↓ 27 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3)	CRIXIVAN-annoksen pienentämistä tasolle 600 mg 8 tunnin välein tulee harkita.
Mykobakteerilääkkeet		
Isoniatsidi 300 mg x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC ja C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Isoniatsidin AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiria ja isoniatsidia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Rifabutiini 300 mg x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 34 % Indinaviirin C _{min} : ↓ 39 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Rifabutiinin AUC: ↑ 173 % Rifabutiinin C _{min} : ↑ 244 % (verrattuna pelkkään rifabutiiniin annoksilla 300 mg x 1)	Rifabutiiniannoksen pienentämistä ja CRIXIVAN-annoksen suurentamista ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Näin olen yhteiskäyttöä ei suositella. Jos rifabutiinihoito on tarpeen, on harkittava muiden HIV-infektion hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden käyttöä.
Rifabutiini 150 mg x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 32 % Indinaviirin C _{min} : ↓ 40 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Rifabutiinin AUC*: ↑ 54 % Rifabutiinin C _{min} *: ↑ 99 % (*Verrattuna pelkkään rifabutiiniin annoksilla 300 mg x 1. Rifabutiinin [150 mg x 1] ja indinaviirin [800 mg x 3] yhdistelmän vertailusta 150 mg suuruiseen rifabutiiniannokseen ei ole tietoja.)	
Rifampisiini 600 mg x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 92 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Vaikutus johtuu rifampisiinin aiheuttamasta CYP3A4:n induktiosta.	Rifampisiinin ja indinaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
KIPULÄÄKKEET		
Metadoni 20–60 mg x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↔ (verrattuna historiallisiin verrokkeihin, jotka saivat indinaviiria annoksilla 800 mg x 3) Metadonin AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiria ja metadonia voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Kinidiini 200 mg kerta-annos (Indinaviiri 400 mg kerta-annos)	Indinaviirin AUC ja C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin 400 mg kerta-annoksena) ↑ Odotettavissa oleva vaikutus kinidiinipitoisuuteen (indinaviiri estää CYP3A4:n toimintaa)	Varovaisuutta on syytä noudattaa ja hoitopitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos kinidiiniä käytetään samanaikaisesti CRIXIVAN-hoidon kanssa. Indinaviirin/ritonaviirin ja kinidiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.
ASTMALÄÄKKEET		
Teofylliini 250 mg kerta-annos (Indinaviiri 800 mg x 3)	Teofylliinin AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiria ja teofylliiniä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
ANTIKOAGULANTIT		
Varfariini	Ei tutkittu. Samanaikainen käyttö voi suurentaa varfariinipitoisuuksia.	Varfariiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini, fenobarbitaali Fenytoiini	Indinaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, joten se suurentaa todennäköisesti näiden epilepsialääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. CYP3A4:n induktorien kuten karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin samanaikainen käyttö voi pienentää indinaviirin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti indinaviirin kanssa.
MASENNUSLÄÄKKEET		
Venlafaksiini 50 mg x 3 (Indinaviiri 800 mg kerta-annos)	Indinaviirin AUC: ↓ 28 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin 800 mg kerta-annoksena) Venlafaksiini ja sen aktiivinen metaboliitti, O-desmetyylivenlafaksiini: ↔	Ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta.
PSYKOOSILÄÄKKEET		
Ketiapiini	Ei tutkittu. Indinaviirin CYP3A:n estosta johtuen on odotettavissa, että ketiapiinipitoisuudet suurenevat.	Indinaviirin samanaikainen käyttö ketiapiinin kanssa saattaa suurentaa ketiapiinin pitoisuutta plasmassa ja johtaa ketiapiinitoksisuuteen, mukaan lukien kooma. Ketapiinia ei saa käyttää samanaikaisesti indinaviirin kanssa (ks. kohta 4.3).
KALSIUMINESTÄJÄT		
Dihydropyridiinit, esim. felodipiini, nifedipiini, nikardipiini	Dihydropyridiiniryhmän kalsiuminestäjien pitoisuudet ↑ Kalsiuminestäjät metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä, ja indinaviiri estää tämän entsyymin toimintaa.	Varovaisuus on tarpeen, ja potilaiden kliininen seuranta on suositeltavaa.
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg x 3 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↓ 54 % Indinaviirin C _{min} : ↓ 81 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Mäkikuisma indusoi lääkeaineita metaboloivia entsyymejä ja/tai kuljettajaproteiineja, joten indinaviiripitoisuudet pienenevät.	Mäkikuismaa sisältävien rohdosvalmisteiden käyttö on vasta-aiheista Crixivan-hoidon aikana. Jos potilas käyttää jo mäkikuismaa, sen käyttö on lopetettava ja potilaan virusmäärät ja mahdollisuuksien mukaan myös indinaviiripitoisuudet on tarkistettava. Indinaviiripitoisuudet saattavat suurentua mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen, ja CRIXIVAN-annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Mäkikuisman indusoiva vaikutus voi kestää jopa 2 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
HISTAMIINI H₂-SALPAAJAT		
Simetidiini 600 mg x 2 (Indinaviiri 400 mg kerta-annos)	Indinaviirin AUC ja C _{min} : ↔ (verrattuna pelkkään indinaviiriin 400 mg kerta-annoksena)	Indinaviiria ja simetidiiniä voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
HMG-CoA-REDUKTAASINESTÄJÄT		
Lovastatiini, simvastatiini	Indinaviiri estää CYP3A4:n toimintaa, josta HMG-CoA-reduktaasinestäjien metabolia on pitkälti riippuvainen. Näin ollen on todennäköistä, että indinaviiri suurentaa huomattavasti HMG-CoA-reduktaasinestäjien pitoisuuksia plasmassa.	Yhdistelmää ei saa käyttää, koska se voi lisätä myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyysin, vaaraa.
Rosuvastatiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä ja rosuvastatiinilla tehty yhteisvaikutustutkimus: Rosuvastatiinin AUC ↑ 2,08-kertaiseksi Rosuvastatiinin C _{max} ↑ 4,66-kertaiseksi (Mekanismia ei tunneta)	Yhdistelmän käyttöä ei suositella
Atorvastatiini	↑ atorvastatiinipitoisuus Atorvastatiinin metabolia ei ole yhtä suurena määrin riippuvainen CYP3A4:n toiminnasta kuin lovastatiinin tai simvastatiinin metabolia.	Käytä pienintä mahdollista atorvastatiiniannosta ja seuraa potilaan tilaa huolellisesti. Varovaisuutta on noudatettava.
Pravastatiini, fluvastatiini	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei ole riippuvainen CYP3A4:n toiminnasta. Kuljetusproteiineihin kohdistuvan vaikutuksen aiheuttamaa yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois.	Yhteisvaikutusta ei tunneta. Jos muita hoitovaihtoehtoja ei ole, potilaan tilaa on seurattava huolellisesti käytön aikana.
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
Siklosporiini A	Siklosporiini A:n (CsA) pitoisuudet suurenevat huomattavasti, jos potilas käyttää proteaasinestäjiä kuten indinaviiria.	CsA-pitoisuuksia on seurattava, ja annosmuutokset on toteutettava vähitellen hoitopitoisuuksien määritysten perusteella.
EHKÄISYTABLETIT		
Noretindroni/etinyyliestradioli 1/35 mikrog x 1 (Indinaviiri 800 mg x 3)	Noretindronin AUC: ↑ 26 % Noretindronin C _{min} : ↑ 44 %	Indinaviiria sekä noretindronin ja etinyyliestradiolin yhdistelmää (1/35) voidaan käyttää samanaikaisesti ilman annosmuutoksia.
PDE5-ESTÄJÄT		
Sildenafil 25 mg kerta-annos (Indinaviiri 800 mg x 3)	Indinaviirin AUC: ↑ 11 % Sildenafilin AUC ↑ 340 % CRIXIVAN-valmisteen ja sildenafilin samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti sildenafilipitoisuuksia, sillä CRIVAN estää kilpailevasti sildenafilin metaboliaa.	Jos potilas saa samanaikaisesti indinaviirihoitoa, 48 tunnin aikana otettava sildenafiliannos saa olla enintään 25 mg.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Vardenafiili 10 mg kerta-annos (Indinaviiri 800 mg x 3)	Vardenafiilin AUC: ↑ 16-kertaiseksi CRIXIVAN-valmisteen ja vardenafiilin samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti vardenafiilipitoisuuksia, sillä CRIXIVAN estää kilpailevasti vardenafiilin metaboliaa.	Jos potilas saa samanaikaisesti indinaviirihoitoa, 24 tunnin aikana otettava vardenafiiliannos saa olla enintään 2,5 mg.
Tadalafiili	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. CRIXIVAN-valmisteen ja tadalafiilin samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti tadalafiilipitoisuuksia, sillä CRIXIVAN estää kilpailevasti tadalafiilin metaboliaa.	Jos potilas saa samanaikaisesti indinaviirihoitoa, 72 tunnin aikana otettava tadalafiiliannos saa olla enintään 10 mg.
<i>RAUHOITTAVAT LÄÄKKEET JA UNILÄÄKKEET</i>		
Midatsolaami (parenteraalisesti)	Ei tutkittu. Indinaviirin ja midatsolaamin samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti midatsolaamipitoisuuksia merkitsevässä määrin, etenkin, jos midatsolaami otetaan suun kautta. Midatsolaami metaboloituu suuressa määrin CYP3A4:n kautta.	CRIXIVAN-valmistetta ei saa ottaa samanaikaisesti suun kautta otettavan midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, jos CRIXIVAN-hoitoa annetaan samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa. CRIXIVAN-hoitoa saa käyttää samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla, kun potilaan tarkka kliininen seuranta mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation varalta on mahdollista. Midatsolaamiannoksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen.
<i>STEROIDIT</i>		
Deksametasoni	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. ↑ Odotettavissa oleva vaikutus deksametonialtistukseen (CYP3A:n inhibitio). ↓ Odotettavissa oleva vaikutus indinaviirin pitoisuuksiin plasmassa (CYP3A:n induktio).	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos deksametasonia käytetään samanaikaisesti indinaviirin kanssa.

Taulukko 2. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja annossuositukset – RITONAVIIRILLA TEHOSTETTU INDINAVIIRIHOITO. 100 mg ritonaviiriannoksella tehostetun 400 mg indinaviiriannoksen käyttöä koskevia spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Indinaviiri-/ritonaviirihoitoon ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset luetellaan seuraavissa taulukoissa (suurenee = “↑”, pienenee = “↓”, ei muutosta ($\leq \pm 20\%$) = “↔”, kerran vuorokaudessa = “x 1”, kahdesti vuorokaudessa = x 2”, kolmesti vuorokaudessa = “x 3” ja neljästi vuorokaudessa = “x 4”).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Retroviruslääkkeet		
Amprenaviiri	Amprenaviiri annoksilla 1 200 mg x 2: AUC ↑ 90 %, kun samanaikaisesti käytetään myös pelkkää indinaviiria annoksilla 800 mg x 3 (ks. taulukko 1). Amprenaviiri annoksilla 600 mg x 2: AUC ↑ 64 %, kun samanaikaisesti käytetään myös pelkkää ritonaviiria annoksilla 100 mg x 2 (verrattuna pelkkään amprenaviiriin annoksilla 1 200 mg x 2). Ritonaviiri estää CYP3A4:n toimintaa ja suurentaa siten amprenaviirin pitoisuuksia seerumissa. Indinaviirin/ritonaviirin ja amprenaviirin samanaikaisesta käytöstä ei ole yhteisvaikutustietoja.	Yhdistelmän turvallisuuden ja tehon kannalta optimaalisia annoksia ei ole vahvistettu. Ritonaviiri oraaliliuosta ei pidä antaa lapsille samanaikaisesti amprenaviiri-oraaliliuoksen kanssa, sillä valmisteiden apuaineet voivat aiheuttaa toksisuutta.
Efavirentsi 600mg x 1 (Indinaviiri/ritonaviiri 800/100 x 2)	Indinaviirin AUC: ↓ 25 % Indinaviirin C _{min} : ↓ 50 % (verrattuna pelkkään indinaviiriin/ritonaviiriin annoksilla 800/100 mg x 2) Ritonaviirin AUC: ↓ 36 % Ritonaviirin C _{min} : ↓ 39 % Efavirentsin AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiri-/ritonaviiriannosten suurentamista ei ole tutkittu tilanteissa, joissa yhdistelmää käytetään yhdessä efavirentsin kanssa.
Mykobakteerilääkkeet		
Rifabutiini	Yhteisvaikutuksia indinaviiriin/ritonaviiriin kanssa ei ole tutkittu. On odotettavissa, että indinaviiripitoisuudet pienenevät ja rifabutiinipitoisuudet suurenevät.	Indinaviiri-/ritonaviirihoitoon ja rifabutiinin samanaikaista käyttöä koskevia annossuosituksia ei voida antaa, joten yhdistelmän käyttö ei ole suositeltavaa. Jos rifabutiinihoito on tarpeen, HIV-infektion hoidossa tulee pyrkiä siirtymään muihin lääkkeisiin.
Rifampisiini	Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori ja sen on osoitettu aiheuttavan 92 %:n pienentymisen indinaviiriin AUC-arvossa. Tämä voi johtaa virologisen vasteen häviämiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun pienentynyttä altistusta yritettiin kompensoida nostamalla muiden proteaasestäjien ja ritonaviiriin yhdistelmän annosta, havaittiin hyvin yleisesti maksahaittoja.	Rifampisiinin käyttö yhdessä Crixivanin ja pieniannoksisen ritonaviiriin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Muut infektiolääkkeet		
Atovakoni	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Ritonaviiri indusoi glukuronidaatiota, joten se pienentää todennäköisesti atovakonin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos atovakonia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
Erytromysiini, itrakonatsoli	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti erytromysiinin ja itrakonatsolin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos erytromysiiniä tai itrakonatsolia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
Ketokonatsoli	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti ketokonatsolin pitoisuuksia plasmassa. Ritonaviirin ja ketokonatsolin samanaikainen käyttö lisäsi ruoansulatuskanavaan ja maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos ketokonatsolia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa. Ketokonatsoliannoksen pienentämistä tulee harkita, jos lääkettä käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
ANALGEETIT		
Fentanyyli	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti fentanyylin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos fentanyyliä käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
Metadoni	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Tehostamattomalla indinaviirihoidolla ei ole merkitsevää vaikutusta metadonin AUC-arvoihin (ks. taulukko 1 edellä). Metadonin AUC-arvon on havaittu pienenevän, kun sitä on käytetty yhdessä muiden ritonaviirilla tehostettujen proteaasinestäjähoitojen kanssa. Ritonaviiri saattaa indusoida metadonin glukuronidaatiota.	Metadoniannoksen suurentaminen voi olla tarpeen, kun lääkettä käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa. Annosmuutoksia tulee harkita metadonihoidon kliinisen vasteen perusteella.
Morfiini	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Samanaikaisesti käytettävä ritonaviiri indusoi morfiinin glukuronidaatiota ja saattaa siten pienentää morfiinipitoisuuksia.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos morfiinia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
<i>RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET</i>		
Digoksiini 0,4 mg kerta-annos Ritonaviiri 200 mg x 2	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Digoksiinin AUC: ↑ 22 %	Ritonaviiri vaikuttaa digoksiinin P-gp-välitteiseen ulosvirtaukseen solusta ja saattaa siten suurentaa digoksiinipitoisuuksia. Digoksiinipitoisuuksien huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos digoksiinia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
<i>ANTIKOAGULANTIT</i>		
Varfariini Ritonaviiri 400 mg x 2	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Ritonaviiri indusoi CYP1A2:n ja CYP2C9:n toimintaa ja saattaa siten pienentää R-varfariinipitoisuuksia, mikä heikentää varfariinin antikoagulanttivaikutusta.	Veren hyytymisarvoja on seurattava, jos varfariinia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
<i>EPILEPSIALÄÄKKEET</i>		
Karbamatsepiini	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti karbamatsepiinin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos karbamatsepiinia käytetään samanaikaisesti indinaviiri/ritonaviirihoidon kanssa.
Valproaatti, lamotrigiini, fenytoiini	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Ritonaviiri indusoi CYP2C9-välitteistä oksidaatiota ja glukuronidaatiota, joten se pienentää todennäköisesti epilepsialääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.	Seerumin lääkepitoisuuksien tai hoitovaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti indinaviiri/ritonaviirihoidon kanssa. Fenytoiini saattaa pienentää seerumin ritonaviiripitoisuuksia.
<i>MASENNUSLÄÄKKEET</i>		
Tratsodoni 50 mg kerta-annos Ritonaviiri 200 mg x 2	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Tratsodonin AUC: ↑ 2,4-kertaiseksi Tratsodonin ja ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä todettiin tratsodoniin liittyvien haittatapahtumien lisääntymistä.	Tratsodonin ja indinaviirin/ritonaviirin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, ja tratsodonihoito tulee aloittaa mahdollisimman pienellä annoksella ja kliinistä vastetta ja siedettävyyttä tulee seurata.
<i>ANTIHIISTAMIINIT</i>		
Feksofenadiini	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Ritonaviiri saattaa vaikuttaa samanaikaisesti käytettävän feksofenadiinin P-gp-välitteiseen ulosvirtaukseen solusta ja suurentaa siten feksofenadiinin pitoisuuksia.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos feksofenadiinia käytetään samanaikaisesti indinaviiri/ritonaviirihoidon kanssa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Loratadiini	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti loratadiinin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos loratadiinia käytetään samanaikaisesti indinaviiri/ritonaviirihoidon kanssa.
KALSIUMINESTÄJÄT		
Diltiatseemi 120 mg x 1 (Indinaviiri/ritonaviiri 800/100 x 2)	Diltiatseemin AUC _{0-24hr} : ↑ 43 % Indinaviirin/ritonaviirin AUC-arvot: ↔	Jos kalsiuminestäjiä käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa, kalsiumestäjäannoksen muuttamista tulee harkita, sillä vaste saattaa olla tavanomaista voimakkaampi.
Amlodipiini 5 mg x 1 (Indinaviiri/ritonaviiri 800/100 x 2)	Amlodipiinin AUC _{0-24hr} : ↑ 80 % Indinaviirin/ritonaviirin AUC-arvot: ↔	
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		Suosituksukset ovat samat kuin ritonaviirilla tehostamatonta indinaviirihoitoa käytettäessä (ks. taulukko 1).
IMMUNOSUPPRESSANTIT		
Siklosporiini A (Indinaviiri/ritonaviiri 800/100 x 2)	Kun potilaan hoitoon lisättiin indinaviiri/ritonaviiri annoksina 800/100 mg x 2 tai lopinaviiri/ritonaviiri annoksina 400/100 mg x 2, siklosporiini A -annosta jouduttiin yhdessä tutkimuksessa pienentämään 5–20 %, jotta siklosporiini A -pitoisuudet olisivat pysyneet hoitoalueella.	Siklosporiini A -annosmuutosten tulee perustua siklosporiini A:n minimipitoisuuksiin veressä.
Takrolimuusi	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti takrolimuusin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos takrolimuusia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.
PDE5-ESTÄJÄT		
Sildenafil, tadalafiili	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Sildenafilia ja tadalafiilia koskevat suositukset ovat samat kuin ritonaviirilla tehostamatonta indinaviirihoitoa käytettäessä (ks. taulukko 1).
Vardenafiili	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu.	Jos potilas saa samanaikaisesti tehostettua proteaasinestäjähoitoa, 72 tunnin aikana otettava vardenafiiliannos saa olla enintään 2,5 mg.
RAUHOITTAVAT LÄÄKKEET JA UNILÄÄKKEET		
Buspironi	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Indinaviiri ja ritonaviiri estävät CYP3A4:n toimintaa, joten ne suurentavat todennäköisesti buspironin pitoisuuksia plasmassa.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos buspironia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.

Lääkevalmisteet terapia-alueiden mukaan luokiteltuna	Yhteisvaikutukset	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Midatsolaami (parenteraalinen käyttö)	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti midatsolaamipitoisuuksia merkitsevässä määrin, etenkin, jos midatsolaami otetaan suun kautta (CYP3A4:n inhibitio).	CRIXIVAN-valmistetta yhdessä ritonaviirin kanssa ei saa ottaa samanaikaisesti suun kautta otettavan midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, jos CRIXIVAN-hoitoa yhdessä ritonaviirin kanssa käytetään samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa. CRIXIVAN-hoitoa yhdessä ritonaviirin kanssa saa käyttää samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla, kun potilaan tarkka kliininen seuranta mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation varalta on mahdollista. Midatsolaamiannoksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen.
<i>STEROIDIT</i>		
Deksametasoni	Yhteisvaikutuksia indinaviirin/ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu. ↑ Odotettavissa oleva vaikutus deksametasonialtistukseen (CYP3A-inhibitio). ↓ Odotettavissa oleva vaikutus indinaviirin pitoisuuksiin plasmassa (CYP3A-induktio).	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten huolellinen seuranta on suositeltavaa, jos deksametasonia käytetään samanaikaisesti indinaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa.

Tiedot ruokavaliosta tai ruoan vaikutuksesta indinaviirin imeytymiseen (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Indinaviiria tulee käyttää raskauden aikana vain, jos siitä mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin sen sikiölle mahdollisesti aiheuttama vaara. Indinaviiria ei suositella HIV-tartunnan saaneille raskaana oleville potilaille, koska eräässä pienessä tälle potilasryhmälle tehdyssä tutkimuksessa todettiin vähäistä sikiöiden altistumista indinaviirille ennen synnytystä. Tutkimustiedot indinaviirin käytöstä tässä potilasryhmässä ovat vähäiset (ks. kohta 5.2).

Hyperbilirubinemiaa, joka on lähinnä ilmennyt kohonneena konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuutena, on todettu 14 %:lla potilaista indinaviirihoidon aikana. Koska ei tiedetä, pahentaako indinaviiri vastasyntyneiden fysiologista hyperbilirubinemiaa, indinaviirin käyttöä raskaana oleville naisille synnytyksen lähestyessä on huolellisesti harkittava (ks. kohta 4.8).

Indinaviirin antaminen vastasyntyneille reesusapinoille pahensi lievästi tällä lajilla syntymän jälkeen normaalisti ilmenevää ohimenevää hyperbilirubinemiaa. Indinaviirin antaminen tiineille reesusapinoille kantoajan kolmannen kolmanneksen aikana ei aiheuttanut vastasyntyneillä vastaavaa hyperbilirubinemian voimistumista; indinaviiri läpäisi kuitenkin istukan vain vähäisessä määrin.

Imetys

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lainkaan, jotta HIV:n siirtymistä lapseen voitaisiin ehkäistä. Indinaviirin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Äitejä tulee kehottaa lopettamaan imettäminen hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

CRIXIVAN-hoidon mahdollisista vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Mitkään tiedot eivät viittaa siihen, että indinaviiri vaikuttaisi ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Potilaille tulee kuitenkin kertoa, että indinaviirihoidon aikana on raportoitu heitehuimausta ja näön hämärtymistä.

4.8 Haittavaikutukset

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhdistetty analyysi osoitti, että munuaiskivitautia esiintyi noin 10 %:lla potilaista, jotka saivat CRIXIVANia suositeltuina (tehostamattomina) annoksina (ks. myös taulukko alla ja kohta 4.4)

Kliinisiä haittavaikutuksia, joita tutkijat pitivät mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti CRIXIVANista johtuvina ≥ 5 %:lla joko CRIXIVANia yksin tai yhdistelmähoitona NRTI-lääkkeiden kanssa (n=309) 24 viikon ajan saaneista potilaista on lueteltu seuraavassa. Näistä haittavaikutuksista monien todettiin myös olleen tässä potilasryhmässä tavallisia tutkimusta edeltäviä tai yleisesti esiintyviä vaivoja. Näitä haittavaikutuksia olivat: pahoinvointi (35,3 %), päänsärky (25,2 %), ripuli (24,6 %), voimattomuus/väsytys (24,3 %), ihottuma (19,1 %), makuaisin muutokset (19,1 %), ihon kuivuminen (16,2 %), vatsakipu (14,6 %), oksentelu (11,0 %), ja heitehuimaus (10,7 %). Lukuunottamatta ihon kuivumista, ihottumaa ja makuaisin muutoksia kliinisten haittavaikutusten ilmaantuvuus oli sama tai suurempi potilailla, joita oli hoidettu antiretroviraalisilla nukleosidianalogivertailuvalmisteilla, kuin potilailla, joita oli hoidettu CRIXIVANilla yksin tai yhdistelmähoitona NRTI-lääkkeiden kanssa. Tämä turvallisuusprofiili oli samanlainen 107 potilaalla, jotka saivat CRIXIVANia yksin tai yhdistelmähoitona NRTI-lääkkeiden kanssa 48 viikkoon asti. Haittavaikutukset, mukaan lukien munuaiskivitauti, voivat johtaa hoidon keskeyttämiseen.

Maailmanlaajuisissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa indinaviiria on annettu joko yksin tai yhdessä muiden antiretroviraalisten valmisteiden (tsidovudiinin, didanosiin, stavudiinin ja/tai lamivudiinin) kanssa n. 2000 potilaalle, joista suurin osa oli aikuisia valkoihoisia miehiä (15 % naisia).

Indinaviiri ei vaikuttanut tsidovudiinin, didanosiin ja lamivudiinin käytön yhteydessä ilmenevien tunnettujen tärkeimpien haittavaikutusten tyyppiin, ilmenemistäajuuteen eikä vaikeusasteeseen.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu CRIXIVANilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja/tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen, kun CRIXIVANia on käytetty yksin ja/tai osana antiretroviraalista yhdistelmähoitoa.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutuksia on lisäksi raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä*; koska ne ovat peräisin spontaaniraporteista, niiden perusteella ei voida määrittää ilmaantuvuuksia.

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutukset CRIXIVAN
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	MCV-arvon nousu, neutrofiilien lukumäärän väheneminen
	Tuntematon*	lisääntynyt spontaani verenvuototaipumus hemofiliapotilailla; anemia, myös akuutti hemolyyttinen anemia; trombosytopenia (ks. kohta 4.4)
Immuunijärjestelmä	Tuntematon*	anafylaktoidit reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon*	diabeteksen tai hyperglykemian puhkeaminen tai aiemman diabeteksen paheneminen, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia
Hermosto	Hyvin yleinen	päänsärky, heitehuimaus
	Yleinen	unettomuus, hypestesia, parestesia
	Tuntematon*	suun parestesia
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	pahoinvointi, oksentelu, ripuli, dyspepsia
	Yleinen	ilmavaivat, suun kuivuminen, happamat röyhtäykset
	Tuntematon*	hepatiitti, mukaan lukien maksan vajaatoiminta, pankreatiitti
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	isooitu oireeton hyperbilirubinemia, ALAT- ja ASAT-arvon nousu
	Tuntematon*	poikkeamat maksan toiminnassa
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	ihottuma, ihon kuivuminen
	Yleinen	kutina
	Tuntematon*	ihottuma, myös erythema multiforme ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä, yliherkkyyssvaskuliitti, hiustenlähtö, pigmentaation lisääntyminen, nokkosihottuma, varpaankynsien sisäänkasvaminen ja/tai paronykia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	lihassärky
	Tuntematon*	lihastulehdus, rhabdomyolyyysi, CK-arvon nousu, osteonekroosi (ks. kohta 4.4), periartriitti

Elinjärjestelmä	Ilmaantuvuus	Haittavaikutukset CRIXIVAN
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon*	hematuria, proteinuria, kiteiden erittyminen virtsaan munuaiskivitauti, dysuria munuaiskivitauti, johon saattaa joissakin tapauksissa liittyä munuaisten vajaatoiminta tai akuutti munuaisten vajaatoiminta; pyelonefriitti, interstiaalinen nefriitti, johon liittyy joskus indinaviirikiteitten kertymistä. Joillakin potilailla interstiaalinen nefriitti ei parantunut, kun indinaviirihoito lopetettiin; munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan lakkaaminen, pyuria (ks. kohta 4.4)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Hyvin yleinen	voimattomuus/uupumus, makuuain häiriö, vatsakipu

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Sellaisille HIV-infektioituneille potilaille, joilla on vaikea-asteinen immuunivaje antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, saattaa kehittyä tulehduksellinen reaktio oireetonta tai piilevää opportunisti-infektiota kohtaan. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Munuaiskivitauti

Munuaiskivitautia, jonka oireita ovat olleet kylkikipu yhdessä makro- tai mikrohematurian kanssa tai ilman hematuriaa, on todettu noin 10 %:lla (252/2577) potilaista, jotka saivat CRIXIVANia kliinisissä tutkimuksissa suositeltuina annoksina, ja 2,2 %:lla vertailuryhmän potilaista. Näihin tapahtumiin ei yleensä liittynyt munuaisten toimintahäiriötä ja ne korjaantuivat nesteytyksellä ja hoidon tilapäisellä keskeyttämisellä (esim. 1–3 päivää).

Hyperbilirubinemia

Noin 14 %:lla potilaista, jotka ovat saaneet CRIXIVANia yksin tai yhdessä muiden antiretroviraalisten valmisteiden kanssa, on todettu isoletua oireetonta hyperbilirubinemiaa (seerumin kokonaisbilirubiinipitoisuus $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l), joka on pääasiassa ilmennyt kohonneena konjugoitumattoman bilirubiinin määränä ja jonka yhteydessä on harvoin esiintynyt suurentuneita ALAT-, ASAT- tai AFOS-arvoja. Useimmat potilaat jatkoivat CRIXIVAN-hoitoa ilman annoksen pienentämistä, ja bilirubiiniarvot laskivat vähitellen kohti lähtöarvoja. Hyperbilirubinemiaa todettiin useammin yli 2,4 g:n vuorokausiannoksilla kuin alle 2,4 g:n vuorokausiannoksilla.

Pediatriiset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa 3-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsipotilailla haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin aikuispotilailla lukuun ottamatta munuaiskivitautin suurempaa esiintyvyyttä (29 %, 20/70) lapsipotilailla, jotka saivat CRIXIVANia. Tuntemattomasta syystä johtuvaa oireetonta pyuriaa todettiin 10,9 %:lla (6/55) potilaista, jotka saivat CRIXIVANia. Joihinkin näistä tapauksista liittyi lievää seerumin kreatiniiniarvojen suurenemista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

CRIVANIN yliannostustapauksia ihmisellä on raportoitu. Yleisimmin raportoituja ovat olleet gastrointestinaaliset oireet (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli) ja munuaisoireet (esim. munuaiskivitauti, kylkikipu, verivirtsaisuus).

Indinaviirin dialysoitumista peritoneaali- ja hemodialyysissa ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, proteaasintäjäät, ATC-koodi J05AE02

Vaikutusmekanismi

Indinaviiri estää rekombinanttia HIV-1:n ja HIV-2:n proteaasia. Sen vaikutus HIV-1:n proteaasiin on noin kymmenkertainen HIV-2:n proteaasiin verrattuna. Indinaviiri sitoutuu reversiibelisti proteaasin aktiiviseen kohtaan ja estää entsyymiä kompetitiivisesti estäen näin uuden viruspartikkelin kypsymisen yhteydessä esiintyvien viruksen prekursoristen polyproteiinien pilkkoutumisen. Tuloksena olevat kypsymättömät partikkelit eivät ole infektiivisiä, eivätkä kykene aikaansaamaan uutta infektiocykliä. Indinaviiri ei estä merkittävästi eukaryoottisia proteaaseja, ihmisen reniiniä, ihmisen katepsiini D:tä, ihmisen elastaasia eikä ihmisen hyytymistekijää Xa.

Mikrobiologia

50 nM ja 100 nM indinaviiri esti virusten leviämisen 95-prosenttisesti (IC_{95}) (käsittelemättömiin viruksilla infektioituihin vertailuviljelmiin verrattuna) HIV-1:n varianteilla LAI, MN ja RF ja vastaavasti makrofagitrooppisella variantilla SF-162 infektoiduissa ihmisen T-lymfosyyttiviljelmissä ja primääreissä ihmisen monosyytti/makrofagiviljelmissä. 25–100 nM indinaviiri esti virusten leviämisen 95-prosenttisesti mitogeenilla aktivoituissa ihmisen perifeerisen veren mononukleaaristen solujen viljelmissä, jotka oli infektioitu erilaisilla primaarisilla potilaista eristetyillä HIV-1-kannoilla, mm. tsidovudiinille ja ei-nukleosidisille käänteiskopioijaentsyymien estäjille (NNRTIs) resistentillä kannoilla. Synergistinen antiretroviraalinen vaikutus havaittiin, kun HIV-1:n LAI-variantilla infektioituja ihmisen T-lymfosyyttejä inkuboitui samanaikaisesti indinaviirin ja joko tsidovudiinin, didanosinin tai NNRTI-lääkkeiden kanssa.

Lääkeresistenssi

Joillakin potilailla lääkkeen virus-RNA:ta estävä vaikutus hävisi; CD4-solujen määrä säilyi kuitenkin usein hoitoa edeltävää tasoa suurempana. Virus-RNA:ta estävän vaikutuksen häviämisen yhteydessä todettiin lääkkeelle herkän viruksen yleensä korvautuneen resistentillä viruskannoilla potilaan veressä. Resistenssi korreloi sellaisten viruksen genomissa todettujen mutaatioiden kanssa, jotka aiheuttivat aminohapposubstituutioita viruksen proteaasissa.

Proteaasissa ainakin seuraavien yhdentoista aminohappokohdan on todettu liittyvän indinaviiri-resistenssiin: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 ja L90. Niiden kunkin osuus resistenssin muodostumiseen määräytyy monimutkaisesti. Mikään näistä aminohapposubstituutioista ei ollut välttämätön eikä toisaalta riittävä resistenssin muodostumiseksi. Esimerkiksi mikään yksittäinen substituutio tai substituutiopari ei saanut aikaan mitattavissa olevaa (\geq nelinkertaista) indinaviiri-resistenssiä ja resistenssin voimakkuus riippui useiden samanaikaisten substituutioiden yhdistymistavoista. Yleensä resistenssi oli kuitenkin sitä voimakkaampi, mitä useampi mainituista 11-aminohaposta oli samanaikaisesti substituotuneena. Potilailla, joilla virus-

RNA-pitoisuus nousi uudelleen indinaviiri-monoterapian (800 mg/8 h) aikana, todettiin useimmiten vain seuraavat kolme substituutiota: V82 (→ A tai F), M46 (→ I tai L) ja L10 (→ I tai R). Muut substituutiot olivat harvinaisempia. Todennäköisesti viruksen jatkuvan replikaation johdosta aminohapposubstituutiot näyttivät ilmaantuvan yksi kerrallaan ilman mitään johdonmukaista järjestystä.

On huomattava, että tutkimuksissa lääkkeen virus-RNA:ta estävän vaikutuksen heikkeneminen oli keskimääräistä yleisempää silloin, kun indinaviirihoito oli aloitettu suositusannosta, 2,4 g/vrk, pienemmällä annoksella. **Näin ollen indinaviirihoito on aloitettava suositusannoksella, jotta viruksen replikaatio ja resistenttien virusten ilmaantuminen estyy mahdollisimman tehokkaasti.**

Indinaviirin käyttö yhdessä nukleosidianalogien kanssa (joita potilas ei ole ennen saanut) saattaa vähentää resistenssin kehittymisen vaaraa sekä indinaviirille että nukleosidianalogeille. Yhdessä vertailututkimuksessa yhdistelmähoito nukleosidianalogien kanssa (kolmoishoitona tsidovudiinin sekä didanosiin kanssa) antoi suojan sellaisen viruksen valikoitumista vastaan, jolla oli vähintään yksi aminohapposubstituutio, joka liittyi resistenssiin indinaviirille (13/24:stä 2/20:een hoitoviikolla 24) ja nukleosidianalogeille (10/16:sta 0/20:een hoitoviikolla 24).

Ristiresistenssi

Potilaista eristetyillä HIV-1-kannoilla, joiden indinaviiriherkkyys on vähentynyt, on todettu vaihtelevasti eri suuruista ristiresistenssiä erilaisille HIV-proteasiin inhibiittoreille, kuten ritonaviirille ja sakinaviirille. Tutkimuksissa indinaviirin ja ritonaviirin välillä todettiin täydellinen ristiresistenssi; sen sijaan ristiresistenssi sakinaviirin kanssa vaihteli kannasta toiseen. Monet sellaiset proteasiin aminohapposubstituutiot, joiden on raportoitu liittyvän ritonaviiri- ja sakinaviiri-resistenssiin, todettiin myös indinaviiri-resistenssin yhteydessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Aikuiset

Pelkän indinaviirin tai indinaviirin ja muiden antiretroviraalisten aineiden (ts. nukleosidianalogien) yhdistelmähoiton on tähän mennessä osoitettu vähentävän viruskuormaa ja lisäävän CD4-lymfosyyttejä potilailla, joilla CD4-solujen määrä on < 500 solua/mm³.

Yhdessä julkaistussa tutkimuksessa 20 HIV-positiivista potilasta, joiden plasman virusmäärät alittivat mittauskynnyksen (< 200 kopiota/ml) ja jotka käyttivät indinaviiria 800 mg annoksina 8 tunnin välein, siirrettiin avoimessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa käyttämään indinaviiria/ritonaviiria 400/100 mg annoksina 12 tunnin välein. 18 potilasta jatkoi tutkimuksessa viikolle 48 asti. Kaikkien potilaiden virusarvot pysyivät 48 viikon ajan tasolla < 200 kopiota/ml.

Toisessa julkaistussa tutkimuksessa arvioitiin indinaviiri-/ritonaviirihoiton (400/100 mg 12 tunnin välein) tehoa ja turvallisuutta 40 potilaalla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet retroviruslääkkeitä. 30 potilasta jatkoi tutkimuksessa 48 hoitoviikon ajan. Viikolla 4 indinaviirin C_{min}-pitoisuus oli 500 ng/ml, ja minimiarvoissa oli huomattavaa vaihtelua (vaihteluväli 5–8 100 ng/ml). Intent-to-treat-(ITT)-analyysissä HIV-RNA-arvot olivat 65 %:lla potilaista < 400 kopiota/ml ja viruskuorma oli 50 %:lla < 50 kopiota/ml. Toteutuneen hoidon mukaan tehdyssä analyysissä taas HIV-RNA-arvot olivat 96 %:lla potilaista < 400 kopiota/ml ja viruskuorma oli 74 %:lla potilaista < 50 kopiota/ml.

Kolmanteen julkaistuun tutkimukseen otettiin 80 potilasta, jotka eivät olleet saaneet aiemmin retroviruslääkkeitä. Tässä avoimessa, satunnaistamattomassa, yhdessä hoitoryhmässä toteutetussa tutkimuksessa potilaat saivat stavudiinia ja lamivudiinia sekä indinaviiria/ritonaviiria annoksina 400/100 mg 12 tunnin välein. 62 potilasta jatkoi tutkimuksessa sen päättymiseen saakka eli viikolle 96 asti. Niiden potilaiden osuus, joiden HIV-RNA-arvot olivat < 50 kopiota/ml, oli ITT-analyysissä 68,8 % ja hoidon mukaan toteutuneessa analyysissä 88,7 % viikolla 96.

Yksin tai yhdessä nukleosidianalogien (tsidovudiinin tai stavudiinin ja lamivudiinin) kanssa annetun indinaviirin on osoitettu hidastavan taudin kliinistä etenemistä verrattuna nukleosidianalogeihin ja vaikuttavan pitkäaikaisesti virusten ja CD4-solujen määrään.

Aikaisemmin tsidovudiinia saaneilla potilailla indinaviirin, tsidovudiinin ja lamivudiinin yhdistelmä vähensi tsidovudiinin ja lamivudiinin yhdistelmään verrattuna AIDS-vaiheen tai kuoleman todennäköisyyttä 48 viikon hoitoaikana 13 %:sta 7 %:in. Samaten potilailla, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu antiretroviraalisilla valmisteilla, yksin tai yhdessä tsidovudiinin kanssa annettu indinaviiri vähensi AIDS-vaiheen tai kuoleman todennäköisyyttä 48 viikon hoitoaikana pelkällä tsidovudiinilla todetusta 15 %:sta pelkällä indinaviirilla tai indinaviirin ja tsidovudiinin yhdistelmällä todettuun noin 6 %:in.

Vaikutus virusten määrään oli johdonmukaisesti voimakkaampi potilailla, joita hoidettiin indinaviirin ja nukleosidianalogien yhdistelmällä. Sen sijaan niiden potilaiden osuus, joilla seerumin virus-RNA-pitoisuus oli alle määrittäysrajan (500 kopiota/ml), vaihteli tutkimuksesta toiseen ollen 24 viikon hoidon jälkeen pienimmillään 40 % ja suurimmillaan 80 %. Suhdeluku pysyi yleensä vakiona pitkiä aikoja kussakin tutkimuksessa. Samaten CD4-solujen määrään kohdistuva vaikutus oli yleensä voimakkaampi potilailla, joita hoidettiin indinaviirin ja nukleosidianalogien yhdistelmällä, kuin pelkällä indinaviirilla hoidetuilla potilailla. Tutkimuskohtaisesti vaikutus säilyi pitkänkin tutkimusajan.

Pediatriset potilaat

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa 41 lapsipotilaalla (ikä 4–15 vuotta) selvitetiin indinaviirin turvallisuutta, antiretroviraalista vaikutusta ja farmakokinetiikkaa yhdistelmähoidossa stavudiinin ja lamivudiinin kanssa. Toisessa näistä tutkimuksista 24 viikon hoidon jälkeen plasman virus-RNA-pitoisuus oli alle 400 kopiota/ml 60 %:lla potilaista, keskimääräinen lisäys CD4-solujen määrässä oli 242 solua/mm³ ja CD4-solujen prosenttiosuuden keskimääräinen lisäys oli 4,2 %. 60 viikon hoidon jälkeen plasman virus-RNA-pitoisuus oli alle 400 kopiota/ml 59 %:lla potilaista. Toisessa tutkimuksessa 16 viikon hoidon jälkeen plasman virus-RNA-pitoisuus oli alle 400 kopiota/ml 59 %:lla potilaista, keskimääräinen lisäys CD4-solujen määrässä oli 73 solua/mm³ ja CD4-solujen prosenttiosuuden keskimääräinen lisäys oli 1,2 %. 24 viikon hoidon jälkeen plasman virus-RNA-pitoisuus oli alle 400 kopiota/ml 60 %:lla potilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tyhjään mahaan otettu indinaviiri imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa $0,8 \pm 0,3$ tunnin (keskiarvo \pm S.D.) kuluttua. 200–800 mg:n annoksilla pitoisuudet plasmassa olivat suhteellisesti korkeampia suurilla kuin pienillä annoksilla. Annosvälillä 800–1000 mg poikkeama annos-pitoisuussuhteesta on vähäisempi. Koska indinaviirin puoliintumisaika on lyhyt ($1,8 \pm 0,4$ tuntia), lisäsivät toistetut annokset lääkeainepitoisuutta plasmassa vain vähän. Yksittäisen 800 mg:n indinaviiriannoksen hyötyosuus oli noin 65 % (90 %:n luottamusväli, 58–72 %).

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehty tutkimus osoittaa, että indinaviirin farmakokinetiikassa on vuorokausivaihtelua. Annoksen oltua 800 mg joka 8. tunti huippupitoisuudet (C_{max}) plasmassa olivat aamu-, iltapäivä- ja ilta-annoksen jälkeen 15 550 nM, 8 720 nM ja 8 880 nM. Vastaavasti pitoisuudet plasmassa kahdeksan tunnin kuluttua annoksesta olivat 220 nM, 210 nM ja 370 nM. Näiden havaintojen merkitystä ritonaviirin ja indinaviirin yhteisvaikutuksessa ei tiedetä. Eräissä tutkimuksissa HIV-positiivisilla aikuispotilailla, joiden indinaviiriannos oli 800 mg joka 8. tunti, tasapainotilan geometriset keskiarvot olivat seuraavat: AUC_{0-8h} 27 813 nM*h (90 %:n luottamusväli: 22 185, 34 869), huippupitoisuus plasmassa 11 144 nM (90 %:n luottamusväli: 9 192, 13 512) ja pitoisuus plasmassa 8 tunnin kuluttua annoksesta 211 nM (90 %:n luottamusväli: 163, 274).

Ruoan vaikutus

Terveille vapaaehtoisille annettiin yhdessä tutkimuksessa vähärasvaisen aterian yhteydessä indinaviiria/ritonaviiria annoksena 800 mg/100 mg joka 12. tunti. Tasapainotilan geometriset keskiarvot olivat seuraavat: AUC_{0-12h} 116 067 nM*h (90 %:n luottamusväli: 101 680, 132 490), huippupitoisuus plasmassa 19 001 nM (90 %:n luottamusväli: 17 538, 20 588) ja pitoisuus plasmassa 12 tunnin kuluttua annoksesta 2 274 nM (90 %:n luottamusväli: 1 701, 3 042). Altistumisessa ei ollut merkitsevää eroa, kun lääkitys annettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä.

Tehostettu indinaviirihoito. Indinaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikasta on vain rajallisesti tietoa. Indinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (400/100 mg x 2) farmakokinetiikkaa tutkittiin kahdessa tutkimuksessa. Yhdessä tutkimuksessa farmakokinetiikkaa analysoitiin 19 potilaalla, ja indinaviirin mediaaninen $AUC_{0-12\text{ h}}$ -arvo oli 25 421 nM*h (vaihteluväli 21 489–36 236 nM*h), mediaaninen C_{\max} 5 758 nM (vaihteluväli 5 056–6 742 nM) ja mediaaninen C_{\min} 239 (vaihteluväli 169–421 nM). Toisessa tutkimuksessa saadut farmakokineettiset parametrit olivat verrattavissa näihin tuloksiin.

HIV-tartunnan saaneilla lapsipotilailla, jotka saivat indinaviiria kovina kapseleina 500 mg/m² joka 8. tunti, $AUC_{0-8\text{ h}}$ -arvo oli 27 412 nM*h, huippupitoisuus plasmassa oli 12 182 nM, ja pitoisuus plasmassa 8 tunnin kuluttua annoksesta oli 122 nM. AUC -arvot ja huippupitoisuudet plasmassa olivat yleensä samankaltaiset kuin HIV-tartunnan saaneilla aikuisilla, jotka saivat suositellun annoksen indinaviiria (800 mg) joka 8. tunti. On huomioitava, että indinaviirin pitoisuudet plasmassa 8 tunnin kuluttua annoksesta olivat lapsipotilailla alemmat kuin aikuisilla.

Systeemisen altistuksen indinaviirille on osoitettu vähenevän merkittävästi raskauden aikana (PACTG 358 -tutkimus, CRIVAN 800 mg joka 8. tunti + tsidovudiini 200 mg joka 8. tunti ja lamivudiini 150 mg kahdesti päivässä). Indinaviirin keskimääräinen $AUC_{0-8\text{ h}}$ plasmassa 30. – 32. raskausviikolla (n = 11) oli 9 231 nM*h, joka on 74 % (95 %:n luottamusväli: 50 %, 86 %) alhaisempi kuin 6 viikkoa synnytyksen jälkeen saatu arvo. Kuudella näistä 11:stä (55 %) indinaviirin keskimääräinen pitoisuus plasmassa 8 tunnin kuluttua annoksesta (C_{\min}) oli alle luotettavan määritysrajan. Indinaviirin farmakokinetiikka näillä 11 potilaalla 6 viikon kuluttua synnytyksestä oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin ei-raskaana olevilla potilailla toisessa tutkimuksessa (ks. kohta 4.6).

Kun indinaviiri otettiin runsaasti energiaa, rasvaa ja proteiinia sisältävän aterian yhteydessä, indinaviirin imeytyminen hidastui ja väheni siten, että AUC pieneni noin 80 % ja C_{\max} väheni 86 %. Kevyen aterian (esim. hillolla tai marmeladilla päällystetty paahtoleipä ilman rasvaveitettä, omenamehu ja kahvi rasvattoman maidon ja sokerin kanssa tai maissihiutaleet rasvattoman maidon ja sokerin kanssa) yhteydessä annettaessa plasman indinaviiripitoisuudet olivat samaa luokkaa kuin otettaessa lääke tyhjään mahaan.

Kun avatuista kovista kapseleista saatua, omenasoseeseen sekoitettua indinaviirisulfaattia otettiin tyhjään mahaan, indinaviirin farmakokinetiikka oli yleensä samankaltainen kuin kovina kapseleina otetulla lääkkeellä. HIV-tartunnan saaneilla lapsipotilailla omenamehuun sekoitetun indinaviirin farmakokineettiset arvot olivat seuraavat: $AUC_{0-8\text{ h}}$ -arvo 26 980 nM*h, huippupitoisuus plasmassa 13 711 nM ja pitoisuus plasmassa 8 tunnin kuluttua annoksesta 146 nM.

Jakautuminen

Indinaviiri ei sitoudu voimakkaasti plasman proteiineihin (sitoutumaton osuus 39 %). Indinaviirin kulkeutumisesta keskushermostoon ihmisellä ei ole tietoa.

Biotransformaatio

Tutkimuksissa indinaviirilla todettiin seitsemän päämetaboliittia, ja sen metaboliareitit olivat seuraavat: pyridiinityypen glukuronidaatio, pyridiinin N-oksidaatio joko indaanirenkaan 3'-hydroksylaation kanssa tai ilman 3'-hydroksylaatiota, indaanin 3'-hydroksylaatio, fenyylimetyyliryhmän p-hydroksylaatio sekä N-depyridometylaatio joko 3'-hydroksylaation kanssa tai ilman 3'-hydroksylaatiota. Ihmisen maksan mikrosomifraktiolla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittivat sytokromi CYP3A4:n olevan P450-isoentsyymeistä ainoa, jolla on merkittävä osuus indinaviirin oksidatiivisessa metaboliassa. Indinaviiria saaneiden potilaiden plasma- ja virtsanäytteiden analysointi on osoittanut, että indinaviirin metaboliiteilla on vain vähäistä proteinaasia estävää vaikutusta.

Eliminaatio

Kun 200–1000 mg:n annoksia annettiin vapaaehtoisille koehenkilöille ja HIV-tartunnan saaneille potilaille, virtsan mukana erittyi suhteellisesti enemmän indinaviiria suurilla kuin pienillä annoksilla. Kliinisesti käytetyillä annoksilla indinaviirin munuaispuhdistuma (116 ml/min) on riippumaton pitoisuudesta. Vähemmän kuin 20 % indinaviirista erittyy munuaisten kautta. Kun lääkettä otettiin

tyhjään mahaan, 700 mg:n kerta-annoksesta erittyi muuttumattomana virtsan mukana keskimäärin 10,4 % ja 1000 mg:n kerta-annoksesta 12,0 %. Indinaviirin poistuminen elimistöstä oli nopeaa: sen puoliintumisaika oli 1,8 tuntia.

Ominaisuudet eri potilasryhmillä

Etninen tausta ei näytä vaikuttavan indinaviirin farmakokinetiikkaan.

Indinaviirin farmakokinetiikka HIV-seropositiivisilla naisilla ei eroa kliinisesti merkitsevästi farmakokinetiikasta HIV-seropositiivisilla miehillä.

Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta sekä kliiniset kirroosin löydökset, todettiin merkkejä alentuneesta indinaviirin metaboloitumisesta siten, että 400 mg:n annoksen jälkeen mitattu keskimääräinen AUC oli noin 60 % korkeampi. Indinaviirin keskimääräinen puoliintumisaika piteni noin 2,8 tuntiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rottien, yhden apinan ja yhden koiran virtsassa on havaittu kiteitä. Kiteiden esiintymiseen ei ole todettu liittyvän lääkkeen aiheuttamaa munuaisvauriota. Kun rottia altistettiin indinaviiriannoksille ≥ 160 mg/kg/vrk, niillä todettiin tyroksiinin puhdistuman lisääntymisestä johtuvaa kilpirauhasen painon lisääntymistä ja kilpirauhasen follikulaarista hyperplasiaa. Kun rottia altistettiin indinaviiriannoksille ≥ 40 mg/kg/vrk, niillä todettiin maksan painon lisääntymistä, johon annoksilla ≥ 320 mg/kg/vrk liittyi maksasolujen hypertrofia.

Indinaviirin ei-letaali peroraalinen maksimiannos rotilla ja hiirillä oli vähintään 5000 mg/kg, mikä on suurin akuuttitoksisuuskokeissa käytetty annos.

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin, että indinaviiri kulkeutui rajoitetusti aivokudokseen, siirtyi nopeasti imunesteeseen ja siitä pois sekä erittyi suuressa määrin imettävien rottien maitoon. Rotilla indinaviiri läpäisi istukan merkittävässä määrin, mutta kaniineilla rajoitetusti.

Mutageenisuus

Indinaviirilla ei ollut mutageenista tai genotoksista vaikutusta tutkimuksissa metabolisen aktivaation kanssa tai ilman sitä.

Karsinogeenisuus

Suurimman siedetyn annoksen, jonka aikaansaama systeeminen altistus oli noin 2–3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna, ei havaittu vaikuttavan karsinogeenisesti hiiriin. Vastaavalla altistustasolla rotilla havaittiin lisääntynyt kilpirauhasadenooman ilmaantuvuus, mikä todennäköisesti johtui lisääntyneen tyroksiinipuhdistuman aiheuttamasta tyreotropiinierityksen kiihtymisestä. Näiden havaintojen sovellettavuus ihmiseen on todennäköisesti vähäinen.

Lisääntymistoksisuus

Lisääntymistoksisuustutkimuksia suoritettiin rotilla, kaniineilla ja koirilla (annoksilla, joilla saatiin aikaan samaa luokkaa oleva tai hieman suurempi systeeminen altistus kuin ihmiseen kohdistuva altistus) eikä merkkejä teratogeenisuudesta todettu. Rotilla ei todettu ulkoisia eikä sisäelinten muutoksia. Rotilla todettiin kuitenkin ylimääräisten kylkiluiden ja kaulakylkiluiden ilmaantuvuuden lisääntymistä. Kaniineilla ja koirilla ei todettu ulkoisia, sisäelinten tai luuston muutoksia. Rotilla ja kaniineilla ei todettu vaikutuksia alkioiden/sikiöiden eloonjäämiseen tai sikiöiden painoon. Koirilla todettiin vähäistä resorptioiden lisääntymistä; kaikki lääkettä saaneiden eläinten sikiöt olivat kuitenkin elinkykyisiä ja elävien sikiöiden määrä lääkettä saaneilla eläimillä oli verrattavissa elävien sikiöiden määrään kontrollieläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö
vedetön laktoosi
magnesiumstearaatti

Kapselikuori
liivate
titaanidioksidi (E 171)
painomuste: titaanidioksidi (E 171), indigokarmiini (E 132) ja rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta HDPE-purkit, joissa on 90 ja 180 kovaa kapselia.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE-purkit, joissa on polypropyleenikorkki ja suojakalvo ja jotka sisältävät 90 tai 180 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pakkauksissa on kuivatusainesäiliöitä, jotka on pidettävä purkissa.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. lokakuuta 1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. heinäkuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Crixivan 200 mg - 180, 270 ja 360 kapselin pakkaukset - ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CRIXIVAN 200 mg kovat kapselit
indinaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää indinaviirisulfaattia, joka vastaa 200 mg indinaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös vedetöntä laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 kovaa kapselia
270 kovaa kapselia
360 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Kovat kapselit niellään kokonaisina.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivatusainetta ei saa poistaa pakkauksesta.
Kuivatusainetta ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/024/001 180 kovaa kapselia
EU/1/96/024/002 270 kovaa kapselia
EU/1/96/024/003 360 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CRIXIVAN 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Crixivan 200 mg - 180, 270 ja 360 kapselin pakkaukset - purkin etiketti****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CRIXIVAN 200 mg kovat kapselit
indinaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää indinaviirisulfaattia, joka vastaa 200 mg indinaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös vedetöntä laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 kovaa kapselia
270 kovaa kapselia
360 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Kovat kapselit niellään kokonaisina.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivatusainetta ei saa poistaa pakkauksesta.
Kuivatusainetta ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/024/001 180 kovaa kapselia
EU/1/96/024/002 270 kovaa kapselia
EU/1/96/024/003 360 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Crixivan 400 mg - 90 ja 180 kapselin pakkaukset - ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CRIXIVAN 400 mg kovat kapselit
indinaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää indinaviirisulfaattia, joka vastaa 400 mg indinaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös vedetöntä laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 kovaa kapselia
180 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Kovat kapselit niellään kokonaisina.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivatusainetta ei saa poistaa pakkauksesta.
Kuivatusainetta ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/024/004 90 kovaa kapselia
EU/1/96/024/005 180 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

CRIXIVAN 400 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Crixivan 400 mg - 90 ja 180 kapselin pakkaukset - purkin etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CRIXIVAN 400 mg kovat kapselit
indinaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää indinaviirisulfaattia, joka vastaa 400 mg indinaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös vedetöntä laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 kovaa kapselia
180 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Kovat kapselit niellään kokonaisina.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivatusainetta ei saa poistaa pakkauksesta.
Kuivatusainetta ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/024/004 90 kovaa kapselia
EU/1/96/024/005 180 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

CRIXIVAN 200 mg kovat kapselit indinaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CRIXIVAN on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CRIXIVANia
3. Miten CRIXIVANia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CRIXIVANin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CRIXIVAN on ja mihin sitä käytetään

Mitä CRIXIVAN on

CRIXIVANin vaikuttava aine on indinaviiri. Se kuuluu lääkeryhmään nimeltä proteaasinestäjät.

Mihin CRIXIVANia käytetään

CRIXIVANia käytetään immuunikatoviruksen (hiv) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisille. CRIXIVANia käytetään yhdessä muiden hiv-lääkkeiden (antiretroviraalisten lääkkeiden) kanssa. Tällaista hoitoa kutsutaan antiretroviraaliseksi yhdistelmähoidoksi.

- Esimerkki toisesta lääkkeestä, jota voidaan antaa samanaikaisesti CRIXIVANin kanssa, on ritonaviiri.

Miten CRIXIVAN vaikuttaa

CRIXIVANilla hoidetaan hiv-tautia ja se auttaa vähentämään hiv-partikkeleiden määrää veressä.

CRIXIVAN auttaa

- pienentämään riskiä, että saat hiv-tautiin liittyviä sairauksia
- vähentämään hi-virusten määrää (niin sanottua viruskuormaa) elimistössäsi
- lisäämään CD4 (T) -solujen määrää. CD4-solut ovat tärkeä osa immuunijärjestelmää. Immuunijärjestelmän päätehtävä on suojata sinua infektioilta.

On mahdollista, että CRIXIVAN ei toimi näin kaikilla potilailla. Lääkäri seuraa, miten tämä lääkevalmiste vaikuttaa sinuun.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CRIXIVANia

Älä ota CRIXIVANia

- jos olet allerginen indinaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:
 - rifampisiini – antibiootti infektioiden hoitoon
 - sisapridi – käytetään ruuansulatushäiriöihin

- amiodaroni – käytetään sydämen rytmihäiriöihin
- pimotsidi – käytetään joihinkin mielenterveysongelmiin
- lovastatiini tai simvastatiini – käytetään alentamaan kolesterolia
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – rohdosvalmiste, jota käytetään masennukseen
- torajyväjohdannaiset (joissa mahdollisesti mukana kofeiinia) – käytetään migreenipäänsärkyyn
- astemitsoli tai terfenadiini – antihistamiineja, joita käytetään heinänuhan ja muiden allergioiden hoitoon
- ketiapiini – käytetään joihinkin psyykkisiin sairauksiin kuten skitsofreniaan, kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön ja vaikeisiin depressiivisiin tiloihin
- alpratsolaami, triatsolaami ja midatsolaami (suun kautta) – rauhoittavia lääkkeitä tai unilääkkeitä.

Älä ota CRIXIVANia, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia.

Lisäksi, kun CRIXIVANia annetaan samanaikaisesti ritonaviiri-lääkevalmisteen kanssa:

Älä ota CRIXIVANia äläkä ritonaviiria

- jos sinulla on maksaongelmia
- jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä
 - fusidiinihappo – antibiootti infektioiden hoitoon
 - piroksikaami – käytetään niveltulehduksen hoitoon
 - alfutsosiini – käytetään eturauhasongelmiin
 - bepridiili – käytetään rintakivun (rasitusrintakivun) hoitoon
 - klotsapiini – käytetään joihinkin mielenterveysongelmiin
 - petidiini tai propoksifeeni – käytetään kivun hoitoon
 - estatsolaami tai fluratsepaami – käytetään unilääkkeinä
 - kloratsepaatti tai diatsepaami – käytetään rauhoittavina lääkkeinä
 - enkainidi, flekainidi, propafenoni tai kinidiini – käytetään epäsäännöllisen sydämensykkeen hoitoon.

Älä ota CRIXIVANia äläkä ritonaviiria, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia, jos sinulla on ollut tai sinulle kehittyy jokin seuraavista:

- **allergioita**
- **munuaisongelmia** (kuten munuaistulehdus, munuaiskiviä tai selkäkipu, johon voi liittyä verta virtsassa)
- **hemofilia** – CRIXIVAN saattaa lisätä verenvuototaipumusta. Jos huomaat verenvuotoa tai tunnet olosi heikoksi, ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- **maksaongelmia** – niillä antiretroviraalisia lääkkeitä saavilla potilailla, joilla on krooninen maksatulehdus (hepatiitti B tai C) tai kirroosi, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia maksahaittoja tämän lääkkeen käytön yhteydessä. Maksasi toimintaa seurataan tarvittaessa verikokein.
- **vaikea kipu, arkuus tai heikkous lihaksissa** – tämä on todennäköisempää, jos käytät kolesterolia alentavia lääkkeitä, joita kutsutaan nimellä statiinit (kuten simvastatiini). Nämä lihasvaikutukset voivat joskus olla vakavia (rabdomyolyyysi). Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu vaikeaa lihaskipua tai lihasheikkoutta.

- **merkkejä infektiosta** – tällainen voi olla aikaisempi infektio, joka ilmaantuu uudelleen pian hiv-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Tämä saattaa johtua siitä, että elimistö pystyy jälleen aloittamaan taistelun infektioita vastaan. Tätä tapahtuu joillakin potilailla, joilla on edennyt hiv-infektio (aids) ja joilla on aikaisemmin ollut hiv-tautiin liittyviä infektioita. Jos havaitset mitä tahansa infektion oireita, ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- **autoimmuunisairauksia** (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan) voi myös ilmaantua hiv-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.
- **luuston ongelmia** – oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut, erityisesti lonkan alueella, sekä liikkumisvaikeudet. Jos havaitset jonkin näistä oireista, keskustele lääkärin kanssa. Tällaiset ongelmat voivat johtua osteonekroosiksi kutsutusta luustosairaudesta (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä), joka voi ilmaantua kuukausien tai vuosien kuluttua hiv-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Luuston ongelmien kehittyminen on todennäköisempää, jos:
 - käytät alkoholia
 - sinulla on korkea painoindeksi
 - sinulla on hyvin heikko immuunijärjestelmä
 - olet käyttänyt kortikosteroideja samanaikaisesti CRIXIVANin kanssa
 - käytät antiretroviraalista yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti.

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia.

Lapset ja nuoret

CRIXIVANia ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja CRIXIVAN

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt sekä rohdosvalmisteita.

CRIXIVAN saattaa vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon. Myös jotkut muut lääkkeet saattavat vaikuttaa CRIXIVANin tehoon.

Ritonaviiri

Ritonaviiria käytetään lisäämään CRIXIVANin pitoisuutta veressä tai, harvemmin ja silloin suurempina annoksina, hiv:n hoitoon. Keskustele lääkärin kanssa, jos tulet käyttämään sekä CRIXIVANia että ritonaviiria. Tutustu myös ritonaviirin pakkausselosteeseen.

Katso edellä kohdasta 2 "**Älä ota CRIXIVANia**" ja "**Älä ota CRIXIVANia äläkä ritonaviiria**" tärkeät luettelot lääkkeitä, joita ei saa käyttää yhdessä CRIXIVANin kanssa. Älä ota CRIXIVANia, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt jotain näistä lääkkeistä. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia.

Tämän lisäksi keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä, sillä lääkäri saattaa muuttaa käyttämiäsi annoksia:

- teofylliini – käytetään astman hoitoon
- varfariini – verenohennuslääke
- morfiini, fentanyl – käytetään kivun hoitoon

- buspironi – käytetään rauhoittavana lääkkeenä
- flukonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- venlafaksiini, tratsodoni – käytetään masennuksen hoitoon
- takrolimuusi, siklosporiini – käytetään pääasiassa elinsiirron jälkeen
- delavirdiini, efavirensi, nevirapiini – käytetään hiv-infektion hoitoon
- amprenaviiri, sakinaviiri, atansanaviiri – käytetään hiv-infektion hoitoon
- sildenafili, vardenafiili, tadalafili – käytetään erektiohäiriöiden hoitoon
- deksametasoni – käytetään vähentämään turvotusta (tulehduksiin)
- itrakonatsoli, ketokonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- atorvastatiini, rosuvastatiini, pravastatiini, fluvastatiini – käytetään alentamaan kolesterolia
- feksofenadiini, loratadiini – antihistamiineja heinänuhan ja muiden allergioiden hoitoon
- noretindroni/etinyyliestradioli – ehkäisytabletteja
- fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini, divalproeksi, lamotrigiini – käytetään kouristuskohtausten (epilepsian) hoitoon
- midatsolaami (ruiskeena) – käytetään äkillisten kouristuskohtausten hoitoon sekä nukutukseen tiettyissä lääketieteellisissä toimenpiteissä
- amlodipiini, felodipiini, nifedipiini, nikardipiini, digoksiini, diltiatseemi – käytetään verenpainetaudin ja tiettyjen sydänsairauksien hoitoon
- ketiapiini – käytetään joihinkin psyykkisiin sairauksiin kuten skitsofreniaan, kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön ja vaikeisiin depressiivisiin tiloihin.

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia.

CRIXIVAN ruuan ja juoman kanssa

Katso jäljempänä kohdasta 3 tiedot siitä, miten CRIXIVANia otetaan. Seuraava on kuitenkin erityisen tärkeää:

- Älä ota CRIXIVANia runsaasti energiaa, rasvaa ja proteiineja sisältävän aterian yhteydessä. Tällainen ravinto huonontaa CRIXIVANin imeytymistä elimistöön ja siten vähentää lääkkeen tehoa.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, ota CRIXIVANia vain, jos lääkäri katsoo sen selvästi tarpeelliseksi. Ei tiedetä, onko raskaana olevan naisen ottama CRIXIVAN vahingollista sikiölle.
- On suositeltavaa, etteivät hiv-tartunnan saaneet naiset imetä. Näin estetään hiv:n siirtyminen lapseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

CRIXIVAN-hoidon aikana on todettu heitehuimausta ja näön hämärtymistä. Jos sinulla ilmenee näitä oireita, älä aja äläkä käytä koneita.

Muita asioita, joita on hyvä tietää

CRIXIVAN ei paranna hiv-infektiota. Saatat edelleen saada hiv-tautiin liittyviä infektioita tai muita sairauksia. Siksi sinun on edelleen pysyttävä lääkärin seurannassa CRIXIVAN-lääkityksen ajan.

Hiv-infektio leviää tartunnan kantajasta veri- tai sukupuolikontaktin välityksellä. Voit edelleen tartuttaa hiv:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

CRIXIVAN sisältää laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (eräänlainen sokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten CRIXIVANia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Miten paljon lääkettä otetaan

Suositteltu CRIXIVAN-annos on:

- Neljä 200 mg:n kapselia (800 mg) – otettuna kolmesti vuorokaudessa (8 tunnin välein).
Otat siis yhteensä kaksitoista 200 mg:n kapselia (2400 mg) joka päivä.

Yleensä CRIXIVANia otetaan vähemmän, jos käytetään myös ritonaviiria. Suositellut annokset ovat:

- CRIXIVAN – kaksi 200 mg:n kapselia (400 mg) – otettuna kahdesti vuorokaudessa.
Otat siis yhteensä neljä 200 mg:n kapselia (800 mg) joka päivä.
- Ritonaviiri – 100 mg – otettuna kahdesti vuorokaudessa.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Ota tämä lääke suun kautta.
- Niele kapselit kokonaisina veden, rasvattoman tai vähärasvaisen maidon, mehun, teen tai kahvin kanssa.
- Älä murskaa tai pureskele kapseleita.
- Aikuispotilaiden on tärkeää juoda vähintään 1,5 litraa nestettä päivässä CRIXIVAN-hoidon aikana. Tämä auttaa vähentämään munuais kivien muodostumisen vaaraa.
- Älä ota CRIXIVANia runsaasti energiaa, rasvaa ja proteiineja sisältävän aterian yhteydessä. Tällainen ravinto huonontaa CRIXIVANin imeytymistä elimistöön ja siten vähentää lääkkeen tehoa.

Milloin lääke otetaan

- Ota lääke yksi tunti ennen ruokailua tai kaksi tuntia ruokailun jälkeen.
- Jos et voi ottaa CRIXIVANia ilman ruokaa, ota se vähärasvaisen, kevyen aterian yhteydessä. Sopiva ateria on esim. paahdettu leipä ja hilloa tai muroja rasvattoman tai vähärasvaisen maidon ja sokerin kanssa.
- Jos otat myös ritonaviiria, silloin voit ottaa CRIXIVANin mihin tahansa aikaan päivästä ruuan kanssa tai ilman.

Jos otat enemmän CRIXIVANia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän CRIXIVANia kuin sinun pitäisi, keskustele lääkärin kanssa niin pian kuin mahdollista. Seuraavia vaikutuksia voi esiintyä:

- pahoinvointi
- oksentelu
- ripuli
- selkäkipu
- verta virtsassa.

Jos unohtat ottaa CRIXIVANia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos unohtat ottaa lääkeannoksen, älä ota sitä enää myöhemmin samana päivänä. Jatka vain tavanomaisen aikataulusi mukaisesti.

Jos lopetat CRIXIVANin käytön

On tärkeää, että otat CRIXIVANia juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Lääkäri kertoo, miten kauan jatkat lääkkeen käyttöä.

- Älä lopeta CRIXIVANin käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa.

- Näin siksi, että annosten vähentäminen tai väliin jättäminen lisää todennäköisyyttä, että hi-virus tulee resistentiksi CRIVANille.
- Jos näin tapahtuu, hoito ei enää tehoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Hiv-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse hiv-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu CRIVANia käyttävillä potilailla:

Käänny heti lääkärin puoleen, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista – saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

- allergiset reaktiot – oireita voivat olla ihon kutina, ihon punoitus, nokkosrokko, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus ja hengitysvaikeus. Ei tiedetä, kuinka usein näin saattaa tapahtua (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin), mutta reaktio voi toisinaan olla vaikea ja siihen voi liittyä sokki.

On myös muita haittavaikutuksia, joita saatat saada tämän lääkkeen käytön aikana, kuten lisääntynyt verenvuoto hemofiapotilailla, lihasongelmat, infektion merkit ja luustoon liittyvät ongelmat. Katso "Varoitukset ja varotoimet" edellä kohdasta 2.

Muita haittavaikutuksia

Hyvin yleiset (useammin kuin 1 henkilöllä kymmenestä)

- päänsärky
- ihottuma tai ihon kuivuminen
- pahoinvointi
- oksentelu
- makuaistin muutokset
- ruuansulatushäiriö tai ripuli
- vatsakipu tai vatsan turvotus
- heitehuimaus, heikkouden tai väsymyksen tunne.

Yleiset (harvemmin kuin 1 henkilöllä kymmenestä)

- ilmavaivat
- kutina
- suun kuivuminen
- happamat röyhtäykset
- lihaskipu
- kipu virtsatessa
- nukahtamisvaikeudet
- tunnottomuuden tunne tai epänormaali ihotunto.

Seuraavia haittavaikutuksia on myös raportoitu lääkevalmisteen tultua käyttöön. Niiden esiintymistiheys on kuitenkin tuntematon.

- hiustenlähtö
- haimatulehdus
- vaikeat ihoreaktiot

- ihonvärin tummuminen
- suun tunnottomuus
- alentunut punasolujen määrä
- sisäänkasvaneet varpaankynnet, johon voi liittyä tulehdus
- maksan ongelmat kuten maksatulehdus tai maksan vajaatoiminta
- munuaisten ongelmat kuten munuaistulehdus, munuaisten vajaatoiminta tai munuaisten toiminnan lakkaaminen
- olkapään kipu ja liikerajoitus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CRIXIVANin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä CRIXIVAN alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Purkki sisältää kuivatusainesäiliöitä, jotka on pidettävä purkissa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CRIXIVAN sisältää

- Vaikuttava aine on indinaviiri. Yksi kova kapseli sisältää indinaviirisulfaattia, joka vastaa 200 mg indinaviiria.
- Muut aineet ovat vedetön laktoosi, magnesiumstearaatti, liivate ja titaanidioksidi (E 171).
- Kapseleissa on merkintä painomusteella, joka sisältää indigokarmiinia (E 132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

CRIXIVAN 200 mg kovat kapselit ovat HDPE-purkeissa, joissa on polypropyleenikorkki ja foliosinetti ja jotka sisältävät 180, 270 tai 360 kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Kapselit ovat hieman läpikuultavia valkoisia ja niissä on merkintä ”CRIXIVANTM 200 mg” sinisellä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Alankomaat

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

CRIXIVAN 400 mg kovat kapselit indinaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CRIXIVAN on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CRIXIVANia
3. Miten CRIXIVANia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CRIXIVANin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CRIXIVAN on ja mihin sitä käytetään

Mitä CRIXIVAN on

CRIXIVANin vaikuttava aine on indinaviiri. Se kuuluu lääkeryhmään nimeltä proteaasinestäjät.

Mihin CRIXIVANia käytetään

CRIXIVANia käytetään immuunikatoviruksen (hiv) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisille. CRIXIVANia käytetään yhdessä muiden hiv-lääkkeiden (antiretroviraalisten lääkkeiden) kanssa. Tällaista hoitoa kutsutaan antiretroviraaliseksi yhdistelmähoidoksi.

- Esimerkki toisesta lääkkeestä, jota voidaan antaa samanaikaisesti CRIXIVANin kanssa, on ritonaviiri.

Miten CRIXIVAN vaikuttaa

CRIXIVANilla hoidetaan hiv-tautia ja se auttaa vähentämään hiv-partikkeleiden määrää veressä.

CRIXIVAN auttaa

- pienentämään riskiä, että saat hiv-tautiin liittyviä sairauksia
- vähentämään hi-virusten määrää (niin sanottua viruskuormaa) elimistössäsi
- lisäämään CD4 (T) -solujen määrää. CD4-solut ovat tärkeä osa immuunijärjestelmää. Immuunijärjestelmän päätehtävä on suojata sinua infektioilta.

On mahdollista, että CRIXIVAN ei toimi näin kaikilla potilailta. Lääkäri seuraa, miten tämä lääkevalmiste vaikuttaa sinuun.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CRIXIVANia

Älä ota CRIXIVANia

- jos olet allerginen indinaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:
 - rifampisiini – antibiootti infektioiden hoitoon
 - sisapridi – käytetään ruuansulatushäiriöihin

- amiodaroni – käytetään sydämen rytmihäiriöihin
- pimotsidi – käytetään joihinkin mielenterveysongelmiin
- lovastatiini tai simvastatiini – käytetään alentamaan kolesterolia
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – rohdosvalmiste, jota käytetään masennukseen
- torajyväjohdannaiset (joissa mahdollisesti mukana kofeiinia) – käytetään migreenipäänsärkyyn
- astemitsoli tai terfenadiini – antihistamiineja, joita käytetään heinänuhan ja muiden allergioiden hoitoon
- ketiapiini – käytetään joihinkin psyykkisiin sairauksiin kuten skitsofreniaan, kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön ja vaikeisiin depressiivisiin tiloihin
- alpratsolaami, triatsolaami ja midatsolaami (suun kautta) – rauhoittavia lääkkeitä tai unilääkkeitä.

Älä ota CRIXIVANia, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia.

Lisäksi, kun CRIXIVANia annetaan samanaikaisesti ritonaviiri-lääkevalmisteen kanssa:

Älä ota CRIXIVANia äläkä ritonaviiria

- jos sinulla on maksaongelmia
- jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä
 - fusidiinihappo – antibiootti infektioiden hoitoon
 - pioksikaami – käytetään niveltulehduksen hoitoon
 - alfutsosiini – käytetään eturauhasongelmiin
 - bepridiili – käytetään rintakivun (rasitusrintakivun) hoitoon
 - klotsapiini – käytetään joihinkin mielenterveysongelmiin
 - petidiini tai propoksifeeni – käytetään kivun hoitoon
 - estatsolaami tai fluratsepaami – käytetään unilääkkeinä
 - kloratsepaatti tai diatsepaami – käytetään rauhoittavina lääkkeinä
 - enkainidi, flekainidi, propafenoni tai kinidiini – käytetään epäsäännöllisen sydämensykkeen hoitoon.

Älä ota CRIXIVANia äläkä ritonaviiria, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia, jos sinulla on ollut tai sinulle kehittyy jokin seuraavista:

- **allergioita**
- **munuaisongelmia** (kuten munuaistulehdus, munuaiskiviä tai selkäkipu, johon voi liittyä verta virtsassa)
- **hemofilia** – CRIXIVAN saattaa lisätä verenvuototaipumusta. Jos huomaat verenvuotoa tai tunnet olosi heikoksi, ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- **maksaongelmia** – niillä antiretroviraalisia lääkkeitä saavilla potilailla, joilla on krooninen maksatulehdus (hepatiitti B tai C) tai kirroosi, on suurempi riski saada vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia maksahaittoja tämän lääkkeen käytön yhteydessä. Maksasi toimintaa seurataan tarvittaessa verikokein.
- **vaikea kipu, arkuus tai heikkous lihaksissa** – tämä on todennäköisempää, jos käytät kolesterolia alentavia lääkkeitä, joita kutsutaan nimellä statiinit (kuten simvastatiini). Nämä lihasvaikutukset voivat joskus olla vakavia (rabdomyolyyysi). Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu vaikeaa lihaskipua tai lihasheikkoutta.

- **merkkejä infektiosta** – tällainen voi olla aikaisempi infektio, joka ilmaantuu uudelleen pian hiv-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Tämä saattaa johtua siitä, että elimistö pystyy jälleen aloittamaan taistelun infektioita vastaan. Tätä tapahtuu joillakin potilailla, joilla on edennyt hiv-infektio (aids) ja joilla on aikaisemmin ollut hiv-tautiin liittyviä infektioita. Jos havaitset mitä tahansa infektion oireita, ota välittömästi yhteys lääkäriin.
- **autoimmuunisairauksia** (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan) voi myös ilmaantua hiv-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.
- **luuston ongelmia** – oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut, erityisesti lonkan alueella, sekä liikkumisvaikeudet. Jos havaitset jonkin näistä oireista, keskustele lääkärin kanssa. Tällaiset ongelmat voivat johtua osteonekroosiksi kutsutusta luustosairaudesta (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä), joka voi ilmaantua kuukausien tai vuosien kuluttua hiv-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Luuston ongelmien kehittyminen on todennäköisempää, jos:
 - käytät alkoholia
 - sinulla on korkea painoindeksi
 - sinulla on hyvin heikko immuunijärjestelmä
 - olet käyttänyt kortikosteroideja samanaikaisesti CRIXIVANin kanssa
 - käytät antiretroviraalista yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti.

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia.

Lapset ja nuoret

CRIXIVANia ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja CRIXIVAN

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt sekä rohdosvalmisteita.

CRIXIVAN saattaa vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon. Myös jotkut muut lääkkeet saattavat vaikuttaa CRIXIVANin tehoon.

Ritonaviiri

Ritonaviiria käytetään lisäämään CRIXIVANin pitoisuutta veressä tai, harvemmin ja silloin suurempina annoksina, hiv:n hoitoon. Keskustele lääkärin kanssa, jos tulet käyttämään sekä CRIXIVANia että ritonaviiria. Tutustu myös ritonaviirin pakkausselosteeseen.

Katso edellä kohdasta 2 "**Älä ota CRIXIVANia**" ja "**Älä ota CRIXIVANia äläkä ritonaviiria**" tärkeät luettelot lääkkeitä, joita ei saa käyttää yhdessä CRIXIVANin kanssa. Älä ota CRIXIVANia, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt jotain näistä lääkkeistä. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia.

Tämän lisäksi keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä, sillä lääkäri saattaa muuttaa käyttämiäsi annoksia:

- teofylliini – käytetään astman hoitoon
- varfariini – verenohennuslääke
- morfiini, fentanyl – käytetään kivun hoitoon

- buspironi – käytetään rauhoittavana lääkkeenä
- flukonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- venlafaksiini, tratsodoni – käytetään masennuksen hoitoon
- takrolimuusi, siklosporiini – käytetään pääasiassa elinsiirron jälkeen
- delavirdiini, efavirensi, nevirapiini – käytetään hiv-infektion hoitoon
- amprenaviiri, sakinaviiri, atansanaviiri – käytetään hiv-infektion hoitoon
- sildenafili, vardenafiili, tadalafili – käytetään erektiohäiriöiden hoitoon
- deksametasoni – käytetään vähentämään turvotusta (tulehdukseen)
- itrakonatsoli, ketokonatsoli – käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- atorvastatiini, rosuvastatiini, pravastatiini, fluvastatiini – käytetään alentamaan kolesterolia
- feksofenadiini, loratadiini – antihistamiineja heinänuhan ja muiden allergioiden hoitoon
- noretindroni/etinyyliestradioli – ehkäisytabletteja
- fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsepiini, divalproeksi, lamotrigiini – käytetään kouristuskohtausten (epilepsian) hoitoon
- midatsolaami (ruiskeena) – käytetään äkillisten kouristuskohtausten hoitoon sekä nukutukseen tiettyissä lääketieteellisissä toimenpiteissä
- amlodipiini, felodipiini, nifedipiini, nikardipiini, digoksiini, diltiatseemi – käytetään verenpainetaudin ja tiettyjen sydänsairauksien hoitoon
- ketiapiini – käytetään joihinkin psyykkisiin sairauksiin kuten skitsofreniaan, kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön ja vaikeisiin depressiivisiin tiloihin.

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat CRIXIVANia.

CRIXIVAN ruuan ja juoman kanssa

Katso jäljempänä kohdasta 3 tiedot siitä, miten CRIXIVANia otetaan. Seuraava on kuitenkin erityisen tärkeää:

- Älä ota CRIXIVANia runsaasti energiaa, rasvaa ja proteiineja sisältävän aterian yhteydessä. Tällainen ravinto huonontaa CRIXIVANin imeytymistä elimistöön ja siten vähentää lääkkeen tehoa.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, ota CRIXIVANia vain, jos lääkäri katsoo sen selvästi tarpeelliseksi. Ei tiedetä, onko raskaana olevan naisen ottama CRIXIVAN vahingollista sikiölle.
- On suositeltavaa, etteivät hiv-tartunnan saaneet naiset imetä. Näin estetään hiv:n siirtyminen lapseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

CRIXIVAN-hoidon aikana on todettu heitehuimausta ja näön hämärtymistä. Jos sinulla ilmenee näitä oireita, älä aja äläkä käytä koneita.

Muita asioita, joita on hyvä tietää

CRIXIVAN ei paranna hiv-infektiota. Saatat edelleen saada hiv-tautiin liittyviä infektioita tai muita sairauksia. Siksi sinun on edelleen pysyttävä lääkärin seurannassa CRIXIVAN-lääkityksen ajan.

Hiv-infektio leviää tartunnan kantajasta veri- tai sukupuolikontaktin välityksellä. Voit edelleen tartuttaa hiv:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

CRIXIVAN sisältää laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (eräänlainen sokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten CRIXIVANia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Miten paljon lääkettä otetaan

Suositteltu CRIXIVAN-annos on:

- Kaksi 400 mg:n kapselia (800 mg) – otettuna kolmesti vuorokaudessa (8 tunnin välein). Otat siis yhteensä kuusi 400 mg:n kapselia (2400 mg) joka päivä.

Yleensä CRIXIVANia otetaan vähemmän, jos käytetään myös ritonaviiria. Suositellut annokset ovat:

- CRIXIVAN – yksi 400 mg:n kapseli (400 mg) – otettuna kahdesti vuorokaudessa. Otat siis yhteensä kaksi 400 mg:n kapselia (800 mg) joka päivä.
- Ritonaviiri – 100 mg – otettuna kahdesti vuorokaudessa.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Ota tämä lääke suun kautta.
- Niele kapselit kokonaisina veden, rasvattoman tai vähärasvaisen maidon, mehun, teen tai kahvin kanssa.
- Älä murskaa tai pureskele kapseleita.
- Aikuispotilaiden on tärkeää juoda vähintään 1,5 litraa nestettä päivässä CRIXIVAN-hoidon aikana. Tämä auttaa vähentämään munuais kivien muodostumisen vaaraa.
- Älä ota CRIXIVANia runsaasti energiaa, rasvaa ja proteiineja sisältävän aterian yhteydessä. Tällainen ravinto huonontaa CRIXIVANin imeytymistä elimistöön ja siten vähentää lääkkeen tehoa.

Milloin lääke otetaan

- Ota lääke yksi tunti ennen ruokailua tai kaksi tuntia ruokailun jälkeen.
- Jos et voi ottaa CRIXIVANia ilman ruokaa, ota se vähärasvaisen, kevyen aterian yhteydessä. Sopiva ateria on esim. paahdettu leipä ja hilloa tai muroja rasvattoman tai vähärasvaisen maidon ja sokerin kanssa.
- Jos otat myös ritonaviiria, silloin voit ottaa CRIXIVANin mihin tahansa aikaan päivästä ruuan kanssa tai ilman.

Jos otat enemmän CRIXIVANia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän CRIXIVANia kuin sinun pitäisi, keskustele lääkärin kanssa niin pian kuin mahdollista. Seuraavia vaikutuksia voi esiintyä:

- pahoinvointi
- oksentelu
- ripuli
- selkäkipu
- verta virtsassa.

Jos unohtat ottaa CRIXIVANia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos unohtat ottaa lääkeannoksen, älä ota sitä enää myöhemmin samana päivänä. Jatka vain tavanomaisen aikataulusi mukaisesti.

Jos lopetat CRIXIVANin käytön

On tärkeää, että otat CRIXIVANia juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Lääkäri kertoo, miten kauan jatkat lääkkeen käyttöä.

- Älä lopeta CRIXIVANin käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa.

- Näin siksi, että annosten vähentäminen tai väliin jättäminen lisää todennäköisyyttä, että hi-virus tulee resistentiksi CRIVANille.
- Jos näin tapahtuu, hoito ei enää tehoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Hiv-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse hiv-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu CRIVANia käyttävillä potilailla:

Käänny heti lääkärin puoleen, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista – saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

- allergiset reaktiot – oireita voivat olla ihon kutina, ihon punoitus, nokkosrokko, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus ja hengitysvaikeus. Ei tiedetä, kuinka usein näin saattaa tapahtua (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin), mutta reaktio voi toisinaan olla vaikea ja siihen voi liittyä sokki.

On myös muita haittavaikutuksia, joita saatat saada tämän lääkkeen käytön aikana, kuten lisääntynyt verenvuoto hemofiapotilailla, lihasongelmat, infektion merkit ja luustoon liittyvät ongelmat. Katso "Varoitukset ja varotoimet" edellä kohdasta 2.

Muita haittavaikutuksia

Hyvin yleiset (useammin kuin 1 henkilöllä kymmenestä)

- päänsärky
- ihottuma tai ihon kuivuminen
- pahoinvointi
- oksentelu
- makuaistin muutokset
- ruuansulatushäiriö tai ripuli
- vatsakipu tai vatsan turvotus
- heitehuimaus, heikkouden tai väsymyksen tunne.

Yleiset (harvemmin kuin 1 henkilöllä kymmenestä)

- ilmavaivat
- kutina
- suun kuivuminen
- happamat röyhtäykset
- lihaskipu
- kipu virtsatessa
- nukahtamisvaikeudet
- tunnottomuuden tunne tai epänormaali ihotunto.

Seuraavia haittavaikutuksia on myös raportoitu lääkevalmisteen tultua käyttöön. Niiden esiintymistiheys on kuitenkin tuntematon.

- hiustenlähtö
- haimatulehdus
- vaikeat ihoreaktiot

- ihonvärin tummuminen
- suun tunnottomuus
- alentunut punasolujen määrä
- sisäänkasvaneet varpaankynnet, johon voi liittyä tulehdus
- maksan ongelmat kuten maksatulehdus tai maksan vajaatoiminta
- munuaisten ongelmat kuten munuaistulehdus, munuaisten vajaatoiminta tai munuaisten toiminnan lakkaaminen
- olkapään kipu ja liikerajoitus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CRIXIVANin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä CRIXIVAN alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Purkki sisältää kuivatusainesäiliöitä, jotka on pidettävä purkissa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CRIXIVAN sisältää

- Vaikuttava aine on indinaviiri. Yksi kova kapseli sisältää indinaviirisulfaattia, joka vastaa 400 mg indinaviiria.
- Muut aineet ovat vedetön laktoosi, magnesiumstearaatti, liivate ja titaanidioksidi (E 171).
- Kapseleissa on merkintä painomusteella, joka sisältää titaanidioksidia (E 171), indigokarmiinia (E 132) ja rautaoksidia (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

CRIXIVAN 400 mg kovat kapselit ovat HDPE-purkeissa, joissa on polypropyleenikorkki ja foliosinetti ja jotka sisältävät 90 tai 180 kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Kapselit ovat hieman läpikuultavia valkoisia ja niissä on merkintä ”CRIXIVANTM 400 mg” vihreällä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Alankomaat

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.