

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CRIXIVAN 200 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kõvakapsel sisaldab indinaviirsulfaati koguses, mis vastab 200 mg indinaviirile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 200 mg kapsel sisaldab 74,8 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Kapslid on valged, poolläbipaistvad, sinise kirjaga "CRIXIVAN™ 200 mg".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1 infektsiooni ravi täiskasvanutel kombinatsioonis retroviirusevastaste nukleosiidi analoogidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

CRIXIVANi tohib määrata ainult HIV-infektsiooni ravi kogemusega arst. Olemasolevate farmakodünaamika andmete alusel tuleb indinaviiri kasutada kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste preparaatidega, kuna monoteraapia korral kujuneb kiiresti välja viiruse resistentsus (vt lõik 5.1).

Annustamine

Indinaviiri soovitatav annus on 800 mg suu kaudu iga 8 tunni järel.

Andmed avaldatud uuringutest näitavad, et alternatiivseks annustamisskeemiks võib olla CRIXIVAN 400 mg kombinatsioonis 100 mg ritonaviiriga, mida mõlemat manustatakse suu kaudu kaks korda päevas. See soovitus põhineb vähestel avaldatud andmetel (vt lõik 5.2).

Indinaviiri annust tuleb vähendada 600 mg-ni iga 8 tunni järel, kui seda manustatakse üheaegselt itrakonasooli või ketokonasooliga (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Patsientidel, kellel esineb tsirroosist tingitud kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustus, tuleb indinaviiri annust vähendada 600 mg-ni iga 8 tunni järel. See soovitus põhineb piiratud farmakokineetilistel andmetel (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud, mistõttu ei saa annustamise kohta soovitusi anda (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Preparaadi ohutust neerutalitluse kahjustusega patsientidel ei ole uuritud; siiski, vähem kui 20% indinaviirist eritub uriiniga muutumatul kujul või metaboliitidena (vt lõik 4.4).

Lapsed

CRIXIVANi ohutus ja efektiivsus alla 4-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõik 5.1 ja 5.2). Antud hetkel teadaolevad andmed üle 4-aastaste laste kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Kõvakapslid tuleb tervelt alla neelata.

CRIXIVANi peab võtma 8-tunniste intervallidega, seetõttu tuleks raviskeemi koostamisel arvestada patsiendi mugavusega. Optimaalse imendumise tagamiseks tuleks CRIXIVANi manustada ilma toiduta, kuid koos veega 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki. Kui see ei ole võimalik, võib CRIXIVANi võtta madala rasvasisaldusega kerge einega.

Koos ritonaviiriga manustamisel võib CRIXIVANi manustada koos toiduga või ilma.

Piisava hüdratatsiooni tagamiseks on soovitatav, et täiskasvanud patsiendid jooks 24 tunni jooksul vähemalt 1,5 liitrit vedelikku.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Indinaviiri koos ritonaviiriga või ilma ei tohi manustada koos kitsa terapeutilise vahemikuga ravimpreparaatidega, mis on CYP3A4 substraadid. CYP3A4 inhibeerimine nii CRIXIVANi kui ritonaviiri poolt võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist, mille tagajärjel võivad tekkida tõsised või eluohtlikud kõrvaltoimed (vt lõik 4.5).

CRIXIVANi koos ritonaviiriga või ilma ei tohi manustada samaaegselt amiodarooni, terfenadiini, tsisapriidi, astemisooli, kvetiapiini, alprasolaami, triasolaami, suukaudse midasolaami (ettevaatus parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5), pimosiidi, ergotamiini derivaatide, simvastatiini või lovastatiiniga (vt lõik 4.4).

Vastunäidustatud on rifampitsiini kombineerimine CRIXIVANiga, mida manustatakse koos väikeses annuses ritonaviiriga või ilma (vt lõik 4.5). Indinaviiri samaaegne manustamine koos liht-naistepuna (*hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatidega on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Lisaks ei tohi indinaviiri ja ritonaviiri manustada koos alfusosiini, meperidiini, pirosikaami, propoksüfeeni, bepridiili, enkainiidi, flekainiidi, propafenooni, kinidiini, fusidiinhappe, klosapiini, klorasepaadi, diasepaami, estasolaami ja flurasepaamiga.

Indinaviiri ei tohi koos ritonaviiriga manustada patsientidele, kellel on kompenseerimata maksahaigus, sest ritonaviir metaboliseerub ja elimineeritakse peamiselt maksa kaudu (vt lõik 4.4).

CRIXIVANi kasutamisel koos ritonaviiriga: täiendavad vastunäidustused vt ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõte.

4.4 Ettevaatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukivitõbi ja tubulointerstitsiaalne nefriit

Indinaviiri kasutamisel on täiskasvanud patsientidel täheldatud neerukivitõve teket, kumulatiivse esinemissagedusega 12,4% (vahemik eri uuringutes 4,7%...34,4%). Neerukivitõve juhtude kumulatiivne esinemissagedus tõuseb CRIXIVANi ekspositsiooni suurenemisega, siiski risk jääb aja jooksul suhteliselt konstantseks. Mõnel juhul on neerukivitõbe seostatud neerupuudulikkuse või ägeda neerupuudulikkuse tekkega; enamikel juhtudel on need olnud pöörduva iseloomuga. Neerukivitõve ilmingute ja sümptomite tekkimisel, sh küljevalud koos hematuuriaga (ka mikrohematuuria) või ilma, tuleks mõelda ravi lühiajalisele katkestamisele (nt 1...3 päevaks) haiguse ägedas perioodis, või ravi lõpetamisele. Uuringud sisaldavad uriinianalüüsi, seerumi uurealämmastiku- ja kreatiniinisalduse

määramist ning kusepõie ja neerude ultraheliuuringut. Adekvaatset hüdratatsiooni soovitatakse kõigile patsientidele, kes saavad indinaviiri (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Patsiendile, kellel on esinenud üks või enam neerukivitõve episoodi, tuleb tagada piisav hüdratatsioon ning vajadusel kaaluda ravi ajutist katkestamist (nt 1...3 päevaks) neerukivitõve ägedal perioodil või ravi lõpetamist.

Asümptomaatilise raske leukotsütuuriaga (>100 raku/suure suurenduse vaateväljas) patsientidel on täheldatud medullaarse kaltsifikatsiooni ja kortikaalse atroofiaga interstitsiaalse nefriidi juhtusid. Kõrge riskiga patsientidel tuleb teha korduva uriinianalüüsi. Püsiva raske leukotsütuuria korral tuleb kaaluda patsiendi edasist uurimist.

Ravimite koostoimed

Indinaviiri tuleb kasutada ettevaatlikult koos tugevatoimeliste CYP3A4 indutseerivate preparaatidega. Nendega koos manustamine võib põhjustada indinaviiri kontsentratsiooni vähenemist plasmas ja kujutada riski suboptimaalseks raviks, mis soodustab resistentsuse teket (vt lõik 4.5).

Indinaviiri koos ritonaviiriga manustamisel võivad koostoimed suurened. Võimalike koostoimetega on soovitatav tutvuda ka ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttes.

Atasanaviiri, nagu ka indinaviiri, seostatakse UDP-glükuronosültransferaasi (UGT) inhibeerimisest tingitud kaudse (mitte-konjugeeritud) hüperbilirubineemia tekkega. Atasanaviiri, kas koos või ilma ritonaviiriga, ja Crixivani kombinatsiooni ei ole uuritud ning nende ravimipreparaatide koosmanustamine ei ole soovitatav nende kõrvaltoimete ägenemise riski tõttu.

Indinaviiri ei soovitata kasutada koos lovastatiini või simvastatiiniga, kuna suureneb müopaatia, sh rabdomüolüüsi risk. Lopinaviiri/ritonaviiri koostoimeuuringu põhjal ei ole soovitatav kombineeritud ravi rosuvastatiini ja proteaasi inhibiitoritega. Ettevaatlik peab olema ka indinaviiri kasutamisel koos atorvastatiiniga. Indinaviiri või indinaviiri/ritonaviiri koostoimed pravastatiini või fluvastatiiniga ei ole teada (vt lõik 4.5).

CRIXIVANI manustamisel koos sildenafili, tadalafiliga ja vardenafiiliga (PDE5 inhibiitorid) võib oluliselt suurened nende ravimite plasmakontsentratsioon, millega kaasneb PDE5 inhibiitoriga seotud kõrvaltoimete, sh hüpotensiooni, nägemishäirete ja priapismi esinemissageduse suurenemine (vt lõik 4.5.).

HIV-i ülekanne

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Äge hemolüütiline aneemia

On kirjeldatud ägedat hemolüütilist aneemiat, mis on mõnel juhul olnud raske ja kiiresti progresseeruv. Kui diagnoos on selge, tuleb rakendada sobivaid meetmeid hemolüütilise aneemia raviks, millega võib kaasneda ka indinaviir-ravi katkestamine.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Maksahaigus

Väljendunud maksahaigusega patsientidel ei ole indinaviiri ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Patsientidel, kellel on krooniline hepatiit B või C ja kes saavad kombineeritud retroviirusevastast ravi,

on suurem oht raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- või C-hepatiidi viirusevastase ravi korral tutvuge palun nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Maksahaigusega (sh krooniline aktiivne hepatiit) patsientidel on kombineeritud retroviirusevastase ravi ajal suurenenud maksafunktsiooni häirete esinemissagedus ning neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui neil patsientidel tekib maksahaiguse progresseerumine, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Maksahaigusega patsientidel on indinaviir-ravi ajal täheldatud neerukivitõve esinemissageduse suurenemist.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Kaasnevad haigused

Kirjeldatud on verejooksude sagedasemat esinemist, sh spontaansed nahahematomid ja hemartroosid A ja B tüüpi hemofiilia haigetel, keda raviti PI-dega. Mõnele patsiendile manustati lisaks VIII faktorit. Rohkem kui pooltel neist juhtudest jätkati ravi PI-dega või alustati katkestatud ravi uuesti. Oletatakse põhjuslikku seost, kuigi toimemehhanism ei ole teada. Seetõttu peaksid hemofiiliahaiged olema teadlikud verejooksu suurenenud võimalusest.

Patsientidel, kellel on tsirroosist tingitud kerge või keskmise raskusega maksapuudulikkus, tuleb vähendada indinaviiri annust indinaviiri aeglustunud metabolismi tõttu (vt lõik 4.2). Raske maksapuudulikkusega patsiente ei ole uuritud, seetõttu tuleks neile patsientidele indinaviiri manustada ettevaatusega indinaviiri kontsentratsiooni suurenemise ohu tõttu.

Preparaadi ohutust neerufunktsiooni häiretega patsientidel ei ole uuritud; alla 20% indinaviirist eritub uriiniga muutumatul kujul või metaboliitidena (vt lõik 4.2).

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Laktoos

Selle ravimpreparaadi iga 800 mg annus (maksimaalne üksik annus) sisaldab 299,2 mg laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harva esinev pärilik galaktoosi talumatus, Lappi laktaasi vaegus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Indinaviiri metabolismi vahendab tsütokroom P450 ensüüm CYP3A4. Ravimid, mis metaboliseeruvad sama ensüümi vahendusel või mõjutavad CYP3A4 aktiivsust, võivad mõjutada ka indinaviiri

farmakokineetikat. Sarnaselt võib ka indinaviir mõjutada teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite farmakokineetikat. Potentseeritud indinaviiril (indinaviir koos ritonaviiriga) võib olla aditiivne farmakokineetiline toime CYP3A4 kaudu metaboliseeruvatele ravimitele, kuna nii ritonaviir kui indinaviir inhibeerivad tsütokroom P450 ensüümi CYP3A4.

Indinaviiri koos ritonaviiriga või ilma ei tohi manustada koos kitsa terapeutilise vahemikuga ravimpreparaatidega, mis on CYP3A4 substraadid. CYP3A4 inhibeerimine nii CRIVIANi kui ritonaviiri poolt võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist, mille tagajärjel võivad tekkida tõsised või eluohtlikud kõrvaltoimed. CRIVIANi koos ritonaviiriga või ilma ei tohi manustada samaaegselt amiodarooni, terfenadiini, tsisapriidi, astemisooli, kvetiapiini, alprasolaami, triasolaami, suukaudse midasolaami (ettevaatus parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt tabelid 1 ja 2 allpool), pimosiidi, ergotamiini derivaatide, simvastatiini või lovastatiiniga. Lisaks ei tohi indinaviiri ja ritonaviiri manustada koos alfososiini, meperidiini, piroksikaami, propoksüfeeni, bepridiili, enkainiidi, flekainiidi, propafenooni, kinidiini, fusidiinhappe, klosapiini, klorasepaami, diasepaami, estasolaami ja flurasepaamiga.

Indinaviiri samaaegne manustamine koos rifampitsiini või liht-naistepuna (*hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatidega on vastunäidustatud.

Ülalloetletud ravimeid ei korrata tabelites 1 ja 2, välja arvatud juhul, kui nende kohta on olemas spetsiifilised koostoimeandmed.

Vt ka lõigud 4.2 ja 4.3.

Tabel 1. Koostoimed ja annustamissoovitused teiste ravimite samaaegsel kasutamisel – POTENTSEERIMATA INDINAVIIR

Alljärgnevas tabelis on loetletud koostoimed indinaviiri ja teiste ravimite vahel (suurenemine on tähistatud kui “↑”, vähenemine kui “↓”, muutumatu ($\leq +\text{ või } -20\%$) kui “↔”, ühekordne annus kui “SD”, üks kord päevas kui “QD”, kaks korda päevas kui “BID”, kolm korda päevas kui “TID” ja neli korda päevas kui “QID”).

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusevastased ravimid		
Nukleosiid-pöördtranskriptasi inhibiitorid (NRTI-d)		
Didanosiin Puhvrit sisaldav ravimvorm	Nõuetekohast koostoime uuringut ei ole läbi viidud. Normaalne (happeline) mao pH võib olla vajalik indinaviiri optimaalseks imendumiseks, kusjuures hape lõustab kiiresti didanosiooni, mida pH-väärtuse tõstmiseks valmistatakse puhverainetega. Retroviirusevastane toime ei muutunud, kui didanosiooni manustati 3 tundi pärast ravi indinaviiriga.	Indinaviiri ja didanosiooni puhvrit sisaldavaid ravimvorme tuleb manustada vähemalt ühetunnise vahega ja tühja kõhuga.
Didanosiin enterokattega 400 mg SD (Indinaviir 800 mg SD)	Indinaviir: ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg SD) Didanosiin: ↔	Võib manustada ilma piiranguteta manustamise aja või toidu suhtes.
Stavudiin 40 mg BID (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↔ Indinaviiri $C_{\min}$: ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Stavudiini AUC: ↑ 21% Stavudiini $C_{\min}$: ei ole hinnatud	Indinaviiri ja NRTI-sid võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
Zidovudiin 200 mg TID (Indinaviir 1000 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↔ Indinaviiri C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 1000 mg TID) Zidovudiini AUC: ↔ Zidovudiini C _{min} : ↑ 51%	
Zidovudiin/lamivudiin 200/150 mg TID (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↔ Indinaviiri C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Zidovudiini AUC: ↑ 39% Zidovudiini C _{min} : ↔ Lamivudiini AUC: ↔ Lamivudiini C _{min} : ↔	
Mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)		
Delavirdiin 400 mg TID (Indinaviir 600 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↑ 53% Indinaviiri C _{min} : ↑ 298% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID)	Kaaluda CRXIVANi annuse vähendamist 400...600 mg-ni iga 8 tunni järel.
Delavirdiin 400 mg TID Indinaviir 400 mg TID	Indinaviiri AUC: ↔ Indinaviiri C _{min} : ↑ 118% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Delavirdiin: ↔	
Efavirens 600 mg QD (Indinaviir 1000 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 46% Indinaviiri C _{min} : ↓ 57% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Indinaviiri annuse suurendamine (1000 mg TID) ei kompenseeri efavirensi indutseerivat toimet.	Spetsiifilised annustamissoovitused puuduvad.
Efavirens 200 mg QD (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 31% Indinaviiri C _{min} : ↓ 40% Efavirensi AUC: ↔	
Nevirapiin 200 mg BID (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 28% Nevirapiin: ↔ (CYP3A indutseerimine)	Koos nevirapiiniga manustamisel tuleks kaaluda indinaviiri annuse suurendamist 1000 mg-ni iga 8 tunni järel.
Proteasii inhibiitorid (PI-d)		
Amprenaviir 1200 mg BID (Indinaviir 1200 mg BID)	Amprenaviiri AUC: ↑ 90% Indinaviir: ↔	Ei ole kindlaks tehtud selle kombinatsiooni sobivaid annuseid efektiivsuse ja ohutuse suhtes.
Atasanaviir	Koostoimet ei ole uuritud	Atasanaviiri, kas koos või ilma ritonaviiriga, ja Crixivani kombinatsiooni koosmanustamine ei ole soovitatav hüperbilirubineemia riski tõttu (vt lõik 4.4).

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
Ritonaviir 100 mg BID (Indinaviir 800 mg BID)	Indinaviiri AUC _{24hr} : ↑ 178% Indinaviiri C _{min} : ↑ 11 korda (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID*) Ritonaviiri AUC: ↑ 72% Ritonaviiri C _{min} : ↑ 62%	Ei ole kindlaks tehtud selle kombinatsiooni sobivaid annuseid efektiivsuse ja ohutuse suhtes. Esialgsed kliinilised andmed näitavad, et CRIVAN 400 mg kombinatsioonis 100 mg ritonaviiriga (mõlemat manustatakse suu kaudu kaks korda päevas) võib olla alternatiivne annustamisskeem (vt lõik 5.2). Potentseeritud annus 800 mg indinaviiri 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas võib kõrvaltoimete riski suurendamiseni.
Ritonaviir 200 mg BID (Indinaviir 800 mg BID)	Indinaviiri AUC _{24hr} : ↑ 266% Indinaviiri C _{min} : ↑ 24 korda (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID*) Ritonaviiri AUC: ↑ 96% Ritonaviiri C _{min} : ↑ 371%	
Ritonaviir 400 mg BID (Indinaviir 800 mg BID)	Indinaviiri AUC _{24hr} : ↑ 220% Indinaviiri C _{min} : ↑ 24 korda (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID*) Ritonaviiri AUC _{24hr} : ↔	
Ritonaviir 400 mg BID (Indinaviir 400 mg BID)	Indinaviiri AUC _{24hr} : ↑ 68% Indinaviiri C _{min} : ↑ 10 korda (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID*) Ritonaviiri AUC _{24hr} : ↔	
Ritonaviir 100 mg BID (Indinaviir 400 mg BID)	Indinaviiri AUC ja C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID*) (*)varasemad kontrollväärtused	
Sakvinaviir 600 mg SD (kõvakapslid) (Indinaviir 800 mg TID)	Sakvinaviiri AUC: ↑ 500% Sakvinaviiri C _{min} : ↑ 190% (võrreldes ainult sakvinaviiriga 600 mg SD (kõvakapslid))	Ei ole kindlaks tehtud selle kombinatsiooni sobivaid annuseid efektiivsuse ja ohutuse suhtes.
Sakvinaviir 800 mg SD (pehmekapslid) (Indinaviir 800 mg TID)	Sakvinaviiri AUC: ↑ 620% Sakvinaviiri C _{min} : ↑ 450% (võrreldes ainult sakvinaviiriga 800 mg SD (pehmekapslid))	
Sakvinaviir 1200 mg SD (pehmekapslid) (Indinaviir 800 mg TID)	Sakvinaviiri AUC: ↑ 360% Sakvinaviiri C _{min} : ↑ 450% (võrreldes ainult sakvinaviiriga 1200 mg (pehmekapslid)) Uuringu ülesehitus ei võimalda lõplikult hinnata sakvinaviiri toimet indinaviirile, kuid lubab arvata, et koos sakvinaviiriga manustamisel suureneb indinaviiri AUC _{8h} vähem kui kaks korda	
Antibiootikumid		
Sulfametoksasool/ trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinaviir 400 mg QID)	Indinaviiri AUC ja C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 400 mg QID) Sulfametoksasooli AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiri ja sulfametoksasooli/ trimetoprimi võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
Seentevastased ravimid		
Flukonasool 400 mg QD (Indinaviir 1000 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 24% Indinaviiri C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 1000 mg TID)	Indinaviiri ja flukonasooli võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.
Itrakonasool 200 mg BID (Indinaviir 600 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↔ Indinaviiri C _{min} : ↑ 49% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID)	Itrakonasooli samaaegsel manustamisel on soovitatav vähendada CRIXIVANi annust 600 mg-ni iga 8 tunni järel.
Ketokonasool 400 mg QD (Indinaviir 600 mg TID) Ketokonasool 400 mg QD (Indinaviir 400 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 20% Indinaviiri C _{min} : ↑ 29% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Indinaviiri AUC ↓ 56% Indinaviiri C _{min} ↓ 27% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID)	Kaaluda CRIXIVANi annuse vähendamist 600 mg-ni iga 8 tunni järel.
Mükobakterivastased ravimid		
Isoniasiid 300 mg QD (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC ja C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Isoniasiidi AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiri ja isoniasiidi võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.
Rifabutiin 300 mg QD (Indinaviir 800 mg TID) Rifabutiin 150 mg QD (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC ↓ 34% Indinaviiri C _{min} : ↓ 39% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Rifabutiini AUC: ↑ 173% Rifabutiini C _{min} : ↑ 244% (võrreldes ainult rifabutiiniga 300 mg QD) Indinaviiri AUC: ↓ 32% Indinaviiri C _{min} : ↓ 40% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Rifabutiini AUC*: ↑ 54% Rifabutiini C _{min} *: ↑ 99% (*võrreldes ainult rifabutiiniga 300 mg QD. Puuduvad andmed rifabutiini 150 mg QD ja indinaviiri 800 mg TID kombinatsiooni võrdluse kohta ainult rifabutiini referentsannusega 150 mg)	Rifabutiini annuse vähendamine ja CRIXIVANi annuse suurendamine ei ole kliinilistes uuringutes kinnitust leidnud. Seetõttu koosmanustamine ei ole soovitatav. Kui rifabutiini ravi on vajalik, tuleb leida alternatiivsed ravimid HIV viiruse ravimiseks.
Rifampitsiin 600 mg QD (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 92% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) See toime on tingitud CYP3A4 indutseerimisest rifampitsiini poolt.	Rifampitsiini kasutamine koos indinaviiriga on vastunäidustatud.
ANALGEETIKUMID		
Metadoon 20...60 mg QD (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↔ (võrreldes indinaviiriga 800 mg TID varasemate kontrollväärtuste põhjal) Metadooni AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiri ja metadooni võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
ANTLARÜTMIKUMID		
Kinidiin 200 mg SD (Indinaviir 400 mg SD)	Indinaviiri AUC ja C_{min} : $\leftrightarrow$ (võrreldes indinaviiriga 400 mg SD) Kinidiini kontsentratsiooni oodatav $\uparrow$ (CYP3A4 inhibeerimine indinaviiri poolt)	CRIXIVANiga samaaegsel manustamisel peab olema ettevaatlik ning soovitatav on kinidiini terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine. Indinaviiri/ritonaviiri kasutamine koos kinidiiniga on vastunäidustatud.
ASTMARAVIMID		
Teofülliin 250 mg SD (Indinaviir 800 mg TID)	Teofülliooni AUC ja C_{min} : $\leftrightarrow$	Indinaviiri ja teofüllini võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.
ANTIKOAGULANT		
Varfariin	Ei ole uuritud, kombineeritud manustamine võib põhjustada varfariini sisalduse suurenemist.	Vajalikuks võib osutada varfariini annuse kohandamine.
ANTIKONVULSANDID		
Karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin	Indinaviir inhibeerib CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata nende antikonvulsantide plasmakontsentratsiooni suurenemist. CYP3A4 indutseerivate ravimite (nt karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin) samaaegsel manustamisel võib väheneda indinaviiri plasmakontsentratsioon.	Nende ravimite samaaegsel manustamisel koos indinaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
ANTIDEPRESSANDID		
Venlafaksiin 50 mg TID (Indinaviir 800 mg SD)	Indinaviiri AUC: $\downarrow$ 28% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg SD) Venlafaksiin ja aktiivne metaboliit O-desmetül-venlafaksiin: $\leftrightarrow$	Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata.
ANTIPSÜHHOOTILISED AINED		
Kvetiapiin	Ei ole uuritud, CYP3A inhibeerimise tõttu indinaviiri poolt on oodata kvetiapiini kontsentratsioonide tõusu.	Indinaviiri ja kvetiapiini samaaegne manustamine võib tõsta kvetiapiini plasmakontsentratsioone, mis põhjustab kvetiapiiniga seotud toksilisust, sealhulgas koomat. Kvetiapiini ja indinaviiri koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Dihüdropüridiin: nt felodipiin, nifedipiin, nikardipiin	$\uparrow$ dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatori kontsentratsioon Kaltsiumikanali blokaatorid metaboliseeruvad CYP3A4 kaudu, mida inhibeerib indinaviir.	Peab olema ettevaatlik ning soovitatav on patsientide kliiniline jälgimine.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
TAIMSED RAVIMID		
Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 54% Indinaviiri C _{min} : ↓ 81% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Indinaviiri kontsentratsiooni vähenemine ravimeid metaboliseerivate ja/või transportvalkude indutseerimise tõttu liht-naistepuna poolt.	Liht-naistepuna sisaldavate taimsete preparaatide manustamine koos Crixivaniga on vastunäidustatud. Kui patsient juba kasutab liht-naistepuna, tuleb selle võtmine lõpetada, kontrollida viiruse hulka ning võimalusel indinaviiri plasmakontsentratsiooni. Liht-naistepuna preparaatide kasutamise lõpetamisel võib indinaviiri plasmakontsentratsioon suurendada ning CRIXIVANI annus võib vajada korrigeerimist. Liht-naistepuna indutseeriv toime võib püsida kuni 2 nädalat pärast selle manustamise lõpetamist.
HISTAMIINI H₂-RETSEPTORI BLOKAATOR		
Tsimetidiin 600 mg BID (Indinaviir 400 mg SD)	Indinaviiri AUC ja C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 400 mg SD)	Indinaviiri ja tsimetidiini võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin, simvastatiin	Indinaviir inhibeerib CYP3A4 ja selle tulemusena on oodata nende CYP3A4 metabolismis suurel määral sõltuvate HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite plasmakontsentratsiooni märkimisväärselt suurendamist.	Kombinatsiooni kasutamine vastunäidustatud, kuna suureneb müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkerisk.
Rosuvastatiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Koostoimeuring lopinaviiri/ritonaviiri + rosuvastatiiniga: Rosuvastatiini AUC ↑ 2,08 korda Rosuvastatiini C _{max} ↑ 4,66 korda (mehhanism teadmata)	Kombinatsiooni kasutamine ei ole soovitatav
Atorvastatiin	↑ atorvastatiini kontsentratsioon Atorvastatiini metabolism sõltub CYP3A4-st vähem kui lovastatiinil või simvastatiinil.	Kasutada atorvastatiini väikseimat võimalikku annust koos hoolika jälgimisega. Tuleb olla ettevaatlik.
Pravastatiin, fluvastatiin	Koostoimeid ei ole uuritud Pravastatiini ja fluvastatiini mehhanism ei sõltu CYP3A4-st. Koostoimet transportvalkude mõju tõttu ei saa välistada.	Koostoimed teadmata. Kui alternatiivne ravi ei ole võimalik, kasutada koos hoolika jälgimisega.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin A	Tsüklosporiin A (CsA) sisaldus suureneb märkimisväärselt patsientidel, kes saavad proteaasi inhibiitoreid, sealhulgas indinaviiri.	Vajalik on annuse järkjärguline kohandamine CsA sisalduse järgi terapeutilist jälgimist kasutades.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Noretindroon/etinüülöstradiool 1/35 1 µg QD (Indinaviir 800 mg TID)	Noretindrooni AUC: ↑ 26% Noretindrooni C _{min} : ↑ 44%	Indinaviiri ja noretindrooni/etinüülöstradiooli 1/35 võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.
PDE5 INHIBIITOR		
Sildenafil 25 mg SD (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↑ 11% Sildenafil AUC ↑ 340% CRIXIVANi ja sildenafili koosmanustamisel suureneb tõenäoliselt sildenafili sisaldus metabolismi konkureeriva inhibeerimise tõttu.	Samaaegset indinaviirravi saavatel patsientidel ei tohi sildenafili annus ületada maksimaalset 25 mg 48-tunnise perioodi jooksul.
Vardenafiil 10 mg SD (Indinaviir 800 mg TID)	Vardenafiili AUC: ↑ 16 korda CRIXIVANi ja vardenafiili koosmanustamisel suureneb tõenäoliselt vardenafiili sisaldus metabolismi konkureeriva inhibeerimise tõttu.	Samaaegset indinaviirravi saavatel patsientidel ei tohi vardenafiili annus ületada maksimaalset 2,5 mg 24-tunnise perioodi jooksul.
Tadalafiil	Koostoimeid ei ole uuritud CRIXIVANi ja tadalafiili koosmanustamisel suureneb tõenäoliselt tadalafiili sisaldus metabolismi konkureeriva inhibeerimise tõttu.	Samaaegset indinaviirravi saavatel patsientidel ei tohi tadalafiili annus ületada maksimaalset 10 mg 72-tunnise perioodi jooksul.
UINUTID		
Midasolaam (parenteraalne)	Ei ole uuritud, kombineeritud manustamise puhul on oodata midasolaami kontsentratsiooni olulist suurenemist, eriti kui midasolaami manustatakse suu kaudu. Midasolaam metaboliseerub ulatuslikult CYP3A4 kaudu.	CRIXIVANi ei tohi manustada koos suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3). CRIXIVANi ja parenteraalse midasolaami koosmanustamisel peab olema ettevaatlik. Kui CRIXIVANi manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja vajalik ravi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb annuse korrigeerimist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus.
STEROIDID		
Deksametasoon	Koostoimeid ei ole uuritud deksametasooni ekspositsiooni oodatav ↑ (CYP3A inhibeerimine). võib oodata indinaviiri plasmakontsentratsiooni ↓ (CYP3A indutseerimine).	Kui deksametasooni manustatakse koos indinaviiriga, on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.

Tabel 2. Koostoimed ja annustamissoovitused teiste ravimite samaaegsel kasutamisel – RITONAVIIRIGA POTENTSEERITUD INDINAVIIR. 100 mg ritonaviiriga potentseeritud 400 mg indinaviiriga ei ole spetsiifilisi koostoimeuuringuid läbi viidud.

Alljärgnevas tabelis on loetletud koostoimed indinaviiri/ritonaviiri ja teiste ravimite vahel (suurenemine on tähistatud kui “↑”, vähenemine kui “↓”, muutumatu ($\leq \pm 20\%$) kui “↔”, ühekordne annus kui “SD”, üks kord päevas kui “QD”, kaks korda päevas kui “BID”, kolm korda päevas kui “TID” ja neli korda päevas kui “QID”).

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusevastased ravimid		
Amprenaviir	Amprenaviiri 1200 mg BID AUC ↑ 90% koos ainult 800 mg TID indinaviiriga (vt tabel 1). Amprenaviiri 600 mg BID AUC ↑ 64% koos ainult ritonaviiriga 100 mg BID (võrreldes ainult amprenaviiriga 1200 mg BID). CYP3A4 inhibeerimise tõttu põhjustab ritonaviir amprenaviiri sisalduse suurenemist seerumis. Puuduvad koostoime andmed indinaviiri/ritonaviiri ja amprenaviiri koosmanustamise kohta.	Ei ole kindlaks tehtud selle kombinatsiooni sobivaid annuseid efektiivsuse ja ohutuse suhtes. Lastele ei tohi manustada ritonaviiri suukaudset lahust koos amprenaviiri suukaudse lahusega, kuna esineb kahes preparaadis sisalduvatest ainetest tingitud toksilisuse oht.
Efavirens 600 mg QD (Indinaviir/ritonaviir 800/100 BID)	Indinaviiri AUC: ↓ 25% Indinaviiri C _{min} ↓ 50% (võrreldes ainult indinaviiri/ritonaviiriga 800/100 BID) Ritonaviiri AUC ↓ 36% Ritonaviiri C _{min} ↓ 39% Efavirensi AUC ja C _{min} : ↔	Ei ole uuritud indinaviiri/ritonaviiri annuste suurendamist, kui neid manustatakse koos efavirensiga.
Mükobakterivastased ravimid		
Rifabutiin	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. On oodata indinaviiri kontsentratsiooni langust ja rifabutiini kontsentratsiooni suurenemist.	Puuduvad annustamissoovitused indinaviiri/ritonaviiri ja rifabutiini kooskasutamiseks, seetõttu ei ole antud kombinatsiooni kasutamine soovitatav. Kui ravi rifabutiiniga on vajalik, tuleb kaaluda muude HIV-infektsiooni vastaste ravimite kasutamist.
Rifampitsiin	Rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija ja põhjustab indinaviiri AUC 92% vähenemist, mis võib viia viroloogilise ravivastuse kadumise ja resistentsuse tekkimiseni. Kui ekspositsiooni vähenemist püüti kompenseerida teiste proteaasi inhibiitorite/ritonaviiri annuse suurendamisega, täheldati maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.	Rifampitsiini kombineerimine CRIVANiga, mida kasutatakse koos väikeses annuses ritonaviiriga, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
Teised infektsioonivastased ravimid		
Atovakvoon	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Ritonaviir indutseerib glükuronidatsiooni ja selle tulemusena on oodata atovakvooni plasmakontsentratsiooni langust.	Atovakvooni manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
Erütromütsiin, itrakonasool	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata erütromütsiini ja itrakonasooli plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Erütromütsiini või itrakonasooli manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
Ketokonasool	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata ketokonasooli plasmakontsentratsiooni suurenemist. Ritonaviiri ja ketokonasooli koosmanustamisel suurenes seedetrakti ja maksa kõrvaltoimete esinemissagedus.	Ketokonasooli manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine. Koos indinaviiri/ritonaviiriga manustamisel tuleks kaaluda ketokonasooli annuse vähendamist.
ANALGEETIKUMID		
Fentanüül	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata fentanüüli plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Fentanüüli manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
Metadoon	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Potentseerimata indinaviiril on olnud märkimisväärne toime metadooni AUC-le (vt tabel 1 eespool). Metadooni AUC vähenemist on täheldatud teiste ritonaviiriga potentseeritud proteaasi inhibiitorite puhul. Ritonaviir võib indutseerida metadooni glükuronidatsiooni.	Koos indinaviiri/ritonaviiriga manustamisel võib vajalikuks osutuda metadooni annuse suurendamine. Annuse korrigeerimisel peab lähtuma patsiendi kliinilisest vastusest metadoonravile.
Morfiin	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Morfiini tase võib langeda, kuna samaaegselt manustatud ritonaviir indutseerib glükuronidatsiooni.	Morfiini manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
ANTIARÜTMILIKUMID		
Digoksiin 0,4 mg SD Ritonaviir 200 mg BID	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Digoksiini AUC: ↑ 22%	Ritonaviir võib suurendada digoksiini sisaldust, muutes P-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini efluksi. Kui digoksiini manustatakse koos indinaviiri/ritonaviiriga, tuleb hoolikalt jälgida digoksiini kontsentratsiooni.
ANTIKOAGULANT		
Varfariin Ritonaviir 400 mg BID	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. R-varfariini sisaldus võib väheneda, mis viib verehüübimist takistava toime vähenemiseni CYP1A2 ja CYP2C9 indutseerimise tõttu ritonaviiri toimet.	Varfariini manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga tuleb kontrollida hüübimisnäitajaid.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
ANTIKONVULSANDID		
Karbamasepiin	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata karbamasepiini plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Karbamasepiini manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
Divalproeks, lamotrigiin, fenütoiin	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Ritonaviir indutseerib CYP2C9 vahendusel toimuvat oksüdatsiooni ja glükuronidatsiooni, mille tulemusena on oodata antikonvulsantide plasmakontsentratsiooni vähenemist.	Nende ravimite samaaegsel manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga soovitatakse hoolikalt jälgida kontsentratsiooni seerumis või terapeutilist toimet. Fenütoiini toimel võib väheneda ritonaviiri sisaldus seerumis.
ANTIDEPRESSANDID		
Trasodoon 50 mg SD Ritonaviir 200 mg BID	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Trasodooni AUC: ↑ 2,4 korda Koos ritonaviiriga manustamisel on täheldatud trasodooniga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist.	Trasodooni kombineerimisel indinaviiri/ritonaviiriga peab olema ettevaatlik, alustades trasodooni kasutamist väikseimas annuses ning jälgides kliinilist ravivastust ja talutavust.
ANTIHIISTAMIINIKUMID		
Feksofenadiin	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Ritonaviir võib muuta P-glükoproteiini poolt vahendatud feksofenadiini efekti, mille tulemusena suureneb feksofenadiini kontsentratsioon.	Feksofenadiini manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
Loratidiin	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata loratadiini plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Loratadiini manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Diltiaseem 120 mg QD (Indinaviir/ritonaviir 800/100 BID)	Diltiaseemi AUC _{0-24hr} : ↑ 43% Indinaviiri/ritonaviiri AUCd: ↔	Koos indinaviiri/ritonaviiriga manustamisel peaks kaaluma kaltsiumikanali blokaatorite annuse muutmist, kuna vastasel korral võib suurendada ravivastust.
Amlodipiin 5 mg QD (Indinaviir/ritonaviir 800/100 BID)	Amlodipiini AUC _{0-24hr} : ↑ 80% Indinaviiri/ritonaviiri AUCd: ↔	
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		Kehtivad samad soovitused nagu indinaviiri kasutamisel ilma ritonaviirita (vt tabel 1).
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin A (Indinaviir/ritonaviir 800/100 BID)	Ühes uuringus oli pärast indinaviiri/ritonaviiri 800/100 BID või lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 BID ravi alustamist vaja vähendada tsüklosporiin A annust 5...20% eelnevast annusest, et hoida ravimi sisaldus terapeutilises vahemikus.	Tsüklosporiin A annust tuleb korrigeerida vastavalt ravimi minimaalsele sisaldusele veres.
Takroliimus	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata takroliimuse plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Takroliimuse manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
PDE5 INHIBIITOR		
Sildenafil, tadalafil	Koostoimeid ei ole uuritud.	Sildenafil ja tadalafil puhul kehtivad samad soovitused nagu indinaviiri kasutamisel ilma ritonaviiriga (vt tabel 1).
Vardenafiil	Koostoimeid ei ole uuritud	Vardenafiili annus ei tohi ületada maksimaalset 2,5 mg 72-tunnise perioodi jooksul, kui seda manustatakse koos potentsseeritud proteaasi inhibiitoriga.
UINUTID		
Buspiroon	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeervad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata buspirooni plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Buspirooni manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
Midasolaam (parenteraalne)	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud, kombineeritud manustamise puhul on oodata midasolaami kontsentratsiooni olulist suurenemist, eriti kui midasolaami manustatakse suu kaudu (CYP3A4 inhibeering).	CRIXIVANI koos ritonaviiriga ei tohi manustada koos suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3). CRIXIVANI, ritonaviiri ja parenteraalse midasolaami koosmanustamisel peab olema ettevaatlik. Kui CRIXIVANI ja ritonaviiri manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja vajalik ravi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb midasolaami annuse korrigeerimist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus.
STEROIDID		
Deksametasoon	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Deksametasooni ekspositsiooni oodatav ↑ (CYP3A inhibeering). Võib oodata indinaviiri plasmakontsentratsiooni ↓ (CYP3A indutseering).	Kui deksametasooni manustatakse koos indinaviiri/ritonaviiriga, on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.

Toidu ja toitumise mõju indinaviiri imendumisele (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Indinaviiri kasutamise kohta rasedatel ei ole tehtud asjakohaseid ning hästi kontrollitud kliinilisi uuringuid. Indinaviiri võib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu kaalub üle võimaliku riski lootele. Kuna ühes väikeses uuringus on täheldatud oluliselt väiksemaid annuseid HIV-nakatunud rasedatel patsientidel sünnituseelselt ning selle populatsiooni kohta on vähe andmeid, siis ei soovitata indinaviiri HIV-nakatunud rasedatel patsientidel kasutada (vt lõik 5.2).

Hüperbilirubineemia (enamasti indirektse bilirubiini tõusust) on indinaviiri kasutamise ajal tekkinud 14%-l patsientidest. Kuna ei ole teada, kas indinaviiri toimele süveneb vastsündinute füsioloogiline hüperbilirubineemia, tuleb hoolikalt kaaluda indinaviiri kasutamist rasedatel sünnituseelsel perioodil (vt lõik 4.8).

Indinaviiri manustamine vastsündinud reesusahvidele põhjustas sünnijärgse mööduva füsioloogilise hüperbilirubineemia kerget süvenemist. Indinaviiri manustamisel tiinetele reesusahvidele raseduse kolmandal trimestril selline toime vastsündinutele puudus. Indinaviir läbis platsentat ainult osaliselt.

Imetamine

HIV-nakatanud naistel soovitatakse lapsi mitte mingil juhul rinnaga toita, et vältida HI-viiruse ülekannet. Ei ole teada, kas indinaviir eritub rinnapiima. Seega tuleb ravi ajal rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

CRIXIVANI mõju kohta meeste või naiste fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Puuduvad andmed, mis viitaksid indinaviiri omadusele mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ometi tuleks patsiente informeerida sellest, et indinaviiri kasutamisega võib kaasneda peeringlus ja ähmane nägemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Kontrollrühmaga kliiniliste uuringute ühendatud analüüside põhjal esines umbes 10 % CRIXIVANI potentseerimata annusega ravitud patsientidel neerukivitõbe (vt ka tabel allpool ja lõik 4.4)

Järgnevalt on toodud uuringu läbiviijate arvates võimalikult, tõenäoliselt või kindlasti ravimiga seotud kõrvaltoimed, mida esines $\geq 5\%$ haigetel, kes said 24 nädala jooksul raviks CRIXIVANI monoterapiiana või kombineeritult ($n=309$). Paljusid neist kõrvaltoimetest identifitseeriti kui tavalisi ravieelseid või sageli esinevaid seisundeid antud populatsioonis. Need kõrvaltoimed olid: iiveldus (35,3%), peavalu (25,2%), kõhulahtisus (24,6%), astenia/väsimus (24,3%), lööve (19,1%), maitsetundlikkuse häired (19,1%), naha kuivus (16,2%), kõhuvalu (14,6%), oksendamine (11,0%), peeringlus (10,7%). Kui välja arvata nahakuivus, lööve ja maitsetundlikkuse häired, oli kliiniliste kõrvaltoimete esinemine sarnane või suurem patsientidel, keda raviti retroviirusevastase nukleosiidiga, kui patsientidel, keda raviti CRIXIVANiga monoterapiiana või kombinatsioonis. Üldine ohutusprofiil jäi samaks ka 107 patsiendil, keda raviti CRIXIVANiga monoterapiiana või kombinatsioonis kuni 48 nädala jooksul. Kõrvaltoimete, sh neerukivitõbe tõttu võib osutuda vajalikuks ravi katkestamine.

Ülemaailmselt läbi viidud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes manustati indinaviiri monoterapiiana või koos teiste retroviirusevastaste preparaatidega (zidovudiin, didanosiin, stavudiin ja/või lamivudiin) umbes 2000 patsiendile, kellest enamus olid valge nahavärviga täiskasvanud mehed (naisi 15%).

Indinaviir ei muutnud põhiliste teadaolevate zidovudiini, didanosiooni või lamivudiini kasutamisega seotud kõrvaltoimete tüüpi, esinemissagedust ega raskust.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ja/või pärast müügitulekut CRIXIVANI kasutamisel monoterapiiana või kombineeritud retroviirusevastase ravina.

Väga sage ($\geq 1/10$); Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); Väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa olemasolevate andmete põhjal kindlaks

määrata). Kõrvaltoimetest on teatatud ka pärast ravimi müügiletulekut*, ent kuna need on saadud spontaansete teadetenä, ei ole esinemissagedused kindlaks määratavad.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed CRIXIVAN
Vere ja lümfisüsteemi häired	väga sage	MCV tõus, neutrofiilide arvu langus.
	teadmata *	hemofiiliahaigetel spontaansete verejooksude sagenemine; aneemia, sh äge hemolüütiline aneemia; trombotsütopeenia (vt lõik 4.4).
Immuunsüsteemi häired	teadmata *	anafülaktilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	teadmata *	esmakordselt diagnoositud suhkurtõbi või hüperglükeemia või varem diagnoositud suhkurtõve süvenemine hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia.
Närvisüsteemi häired	väga sage	peavalu, pearinglus
	sage	unetus, hüpesteesia, paresteesia
	teadmata *	suu paresteesia.
Seedetrakti häired	väga sage	iiveldus; oksendamine; kõhulahtisus; düspepsia
	sage	kõhupuhitus, suukuivus; regurgitatsioon
	teadmata *	hepatiit, sh maksapuudulikkus; pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	väga sage	isoleeritud asümptomaatiline hüperbilirubineemia, ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine
	teadmata *	maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded normist
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage	nahalööve, nahakuivus
	sage	sügelus
	teadmata *	nahalööve, sh multiformne erüteem ja Stevensi-Johnsoni sündroom; ülitundlikkusega seotud vaskuliit; alopeetsia, hüperpigmentatsioon; urtikaaria; küünte sissekasvamine ja/või paronühhia.
Lihask-skeleti, sidemete ja luu kahjustused	sage	müalgia
	teadmata *	müosiit; rabdomüolüüs, KFK aktiivsuse suurenemine, osteonekroos (vt lõik 4.4), periartriit.

Organüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed CRIXIVAN
Neerude ja kuseteede häired	väga sage sage teadmata *	hematuuria, proteinuuria, kristalluuria, neerukivitõbi; düsuuria. neerukivitõbi, mõnel juhul koos neerufunktsiooni häirete või ägeda neerupuudulikkuse tekkega; püelonefriit; interstitsiaalne nefriit, mida mõnikord on seostatud indinaviiri kristallide sadestumisega. Mõnel patsiendil ei ole interstitsiaalne nefriit indinaviir-ravi lõpetamisel paranenud; neerupuudulikkus, kaugelearenenud neerupuudulikkus, leukotsütuuria (vt lõik 4.4).
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	asteenia/väsimus; maitsetundlikkuse häired; kõhuvalu

Metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põetikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerukivitõbi

Neerukivitõbe, millega kaasnesid küljevalud koos hematuuriaga (ka mikrohematuuria) või ilma, kirjeldati umbes 10% kliiniliste uuringute käigus soovitatavas annuses CRIXIVANi saanud patsientidest (252/2577). Kontrollgrupis oli vastav väärtus 2,2%. Üldiselt ei olnud need juhud seotud neerufunktsiooni häiretega ning lahenesid hüdratsiooni ja ravi ajutise katkestamisega (nt 1...3 päeva).

Hüperbilirubineemia

Ligikaudu 14% CRIXIVANi monoteraapiana või kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste preparaatidega saanud haigetest leiti isoleeritud asümptomaatiline hüperbilirubineemia (üldbilirubiin $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l), mis esines valdavalt tõusnud indirektse bilirubiini näol ja oli harva seotud maksaensüümide või alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemisega. Enamik patsiente jätkas ravi CRIXIVANiga annust vähendamata ja bilirubiini väärtused langesid järk-järgult normi piiridesse. Hüperbilirubineemiat esines sagedamini juhtudel, kus ravimi annus ületas 2,4 g päevas.

Lapsed

3 aastastel ja vanematel lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane täiskasvanutega, välja arvatud neerukivitõbi, mida esines 29% lastest (20/70), kes said CRIXIVANi. Teadmata põhjustel tekkinud asümptomaatilist püuuriat täheldati 10,9% (6/55) CRIXIVANi saanud lastest. Mõnel juhul kaasnes kreatiniinisalduse vähene suurenemine seerumis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

CRIXIVANI üleannustamist on inimestel esinenud. Kõige sagedasemad olid seedetrakti (nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus) ja neerude (nt neerukivitõbi, küljevalu, hematuuria) sümptomid.

Ei ole teada, kas indinaviir on organismist eemaldatav peritoneaal- või hemodialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid.
ATC-kood: J05AE02

Toimemehhanism

Indinaviir pärssib rekombinantset HIV-1 ja HIV-2 proteaasi, olles ligikaudu 10 korda selektiivsem HIV-1 kui HIV-2 proteaasi suhtes. Indinaviir seondub pöörduvalt proteaasi aktiivosaga ja inhibeerib konkureerivalt ensüümi, vältides seejuures viiruse polüproteiinprekursorite lõhestumist uute viiruspartiklite küpsemise käigus. Selle tagajärjel tekkivad ebaküpsed osakesed ei ole nakkuslikud ega võimelised uute infektsioonitsüklite käivitamiseks. Indinaviir ei pärssi oluliselt eukarüootseid proteaase nagu inimese reniin, inimese katepsiin D, inimese elastaas ja inimese ka faktor.

Mikrobioloogia

Kontsentratsioon 50...100 nM inhibeeris indinaviir viiruse leviku HIV-1 erinevate variantidega LAI, MN, RF nakatatud inimorganismi T-lümfotsüütide rakukultuuris 95% ulatuses (IC₉₅) (võrreldes viirusega nakatatud ravita kontrollkultuuriga); samuti viiruse makrofaagide suhtes troopse SF-162 variandiga nakatatud inimese monotsüütides makrofaagides. Kontsentratsioon 25...100 nM põhjustas indinaviir viiruse leviku 95% inhibeerimise inimese perifeerse vere mitogeen-aktiveeritud mononukleaaride kultuuris, mis olid nakatatud erinevate HIV-1 primaarsete kliiniliste isolaatidega, sh zidovudiinile ja mitte-nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritele resistentsete isolaatidega. HIV-1 LAI variandiga nakatatud inimese T-lümfotsüütide inkubeerimisel indinaviiri ja kas zidovudiini, didanosini või mitte-nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritega leiti sünergistlik retroviirusevastane toime.

Ravimresistentsus

Mõnedel patsientidel vähenes viiruse RNA taseme supressioon, kuid CD4 rakkude arv püsis sageli ravieelsest tasemest kõrgemal. Viiruse RNA taseme supressiooni vähenemisega kaasnes tavaliselt tsirkuleeriva ravim tundliku viiruse asendamine resistentsete viiruse tüvedega. Resistentsus korreleerus viiruse genoomi mutatsioonide kumuleerumisega, mille tulemuseks oli viiruse proteaasi aminohapete asendamine.

On teada vähemalt üksteist HIV-1 proteaasi aminohapete positsiooni, mis on seotud resistentsuse tekkimisega L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 ja L90. Nende osa resistentsuse kujunemises on kompleksne. Üksik muutus ei ole võimeline inhibiitori suhtes olulist resistentsust välja kujundama. Näiteks ühe või paari muutuse tulemusel märkimisväärtset (enam kui neljakordset) resistentsust indinaviirile ei tekkinud ning resistentsuse määr on sõltuv kombinatsioonist rohkete muutuste korral. Tugevam resistentsus tekib üldiselt suurema arvu samaaegsete muutuste tulemusena saadud üheteistkümnes positsioonis. Enamikul viirusliku RNA taastõusuga patsientidest, kes said 800 mg indinaviiri iga 8 tunni järel monoterapiana, olid muutused ainult kolmes positsioonis: V82 (A või F-le), M46 (I või L-le) ja L10 (I või R-le). Teisi asendusi esines harvem. Tundus, et need asendused tekkisid järk-järgult, tõenäoliselt viiruse kestva replikatsiooni tulemusena.

Tuleb märkida, et viiruse RNA taseme supressioon vähenes sagedamini juhul, kui CRIXIVAN-ravi alustati soovitatavast (2,4 g päevas) väiksemate annustega. **Seetõttu tuleb viiruse replikatsiooni supressiooni suurendamiseks ja seega resistentse viiruse tekkimise takistamiseks CRIXIVANI manustada soovitatud annustes.**

Indinaviiri samaaegne kasutamine nukleosiidi analoogidega (mida haige ei ole varem saanud) võib vähendada resistentsuse tekke riski nii indenaviiri kui nukleosiidi analoogide suhtes. Ühes võrdlevas uuringus näitas kombineeritud ravi nukleosiidi analoogidega (kombinatsioonis lisati zidovudiin ja didanosiin) kaitset viiruse selektsiooni vastu, mis väljendus vähemalt ühe resistentsusega seotud aminohappe supressioonis nii indenaviiril (13/24-st 2/20-ni 24. ravinädalal) kui ka nukleosiidi analoogidel (10/16-st 0/20-ni 24. ravinädalal).

Ristresistentsus

Indenaviiri suhtes vähenenud tundlikkusega haigetelt isoleeritud HIV-1 tüvedel esines ristresistentsus erinevate HIV PI-de, sh ritonaviiri ja sakvinaviiri suhtes. Täielikku ristresistentsust täheldati indenaviiri ja ritonaviiri vahel; sakvinaviiri ristresistentsus oli erinevate isolaatide puhul erinev. Paljud proteaasi aminohapete asendused olid seotud resistentsusega ritonaviiri ja sakvinaviiri ning samuti indenaviiri suhtes.

Farmakodünaamilised toimed

Täiskasvanud

Indenaviiri manustamisel monoterapijana või kombineeritult teiste retroviirusevastaste preparaatidega (s.o nukleosiidi analoogidega) vähendab olemasolevatel andmetel viiruse hulka ja suurendab CD4 lümfotsüütide hulka patsientidel, kellel CD4 rakkude koguarv on alla 500 raku/mm³.

Ühes avaldatud uuringus viidi 20 HIV-infektsiooniga patsienti, kellel ei olnud viiruse hulk plasmas määratav (<200 koopiat/ml) ning kes said 800 mg indenaviiri iga 8 tunni järel, üle avatud ristuva ülesehitusega rühma, kus nad said indenaviiri/ritonaviiri 400/100 mg iga 12 tunni järel. 18 patsienti osalesid uuringus 48 nädalat. Kõikidel patsientidel püsis viiruse hulk 48 nädala jooksul alla 200 koopiat/ml.

Ühes teises avaldatud uuringus hinnati 40-le varem retroviirusevastast ravi mitte saanud patsiendile iga 12 tunni järel manustatud 400/100 mg indenaviiri/ritonaviiri efektiivsust ja ohutust. 30 isikut läbisid 48 ravinädalat. Neljandal nädalal oli indenaviiri C_{min} 500 ng/ml väärtuste olulise varieeruvusega (vahemikus 5...8100 ng/ml). Ravikavatsuse alusel teostatud analüüsi järgi oli 65% patsientidest HIV RNA <400 koopiat/ml ja 50% oli viiruse hulk <50 koopiat/ml; raviagekse analüüsi järgi oli 96% patsientidest HIV RNA <400 koopiat/ml ja 74% oli viiruse hulk <50 koopiat/ml.

Kolmandasse avaldatud uuringusse kaasati 80 varem retroviirusevastast ravi mitte saanud patsienti. Selles avatud mitterandomiseeritud ühe rühmaga uuringus said patsiendid raviks stavudiini ja lamivudiini pluss indenaviiri/ritonaviiri 400/100 mg iga 12 tunni järel. 62 patsienti osalesid uuringus 96. nädalani. Ravikavatsuse ja ravi analüüsi alusel oli 96. nädalal HIV RNA <50 koopiat/ml vastavalt 68,8% ja 88,7% patsientidest.

Indenaviir monoterapijana või kombineeritult nukleosiidi analoogidega (zidovudiin/stavudiin ja lamivudiin) lükkab võrreldes nukleosiidi analoogidega edasi haiguse kliinilist progresseerumist ning on ab kestvat toimet viiruse hulgale ja CD4 rakkude arvule.

Zidovudiini saanud patsientidele indenaviiri, zidovudiini ja lamivudiini kombinatsiooni manustamisel vähenes AIDSiga seotud haiguste või surma risk 48. ravinädalal 13%-lt 7%-ni võrreldes patsientidega, kellele manustati lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooni. Samuti vähenes patsientidel, kes varem ei olnud retroviirusevastast ravi saanud ning kes said indenaviiri monoterapiat või indenaviiri kombineeritult zidovudiiniga, AIDSiga seotud haiguste või surma risk 15%-lt 6%-ni võrreldes ainult zidovudiini saanud patsientidega.

Indenaviiril oli nukleosiidi analoogidega kombineeritult parem toime viiruse hulgale, kuid erinevates uuringutes kõikus 24. ravinädalal patsientide osakaal, kelle viiruse RNA tase oli alla 500 koopiat/ml, 40% ja 80% vahel. Nimetatud proportsioon säilib ka pikaajalise jälgimise käigus. Samuti oli indenaviiril nukleosiidi analoogidega kombineeritult parem efekt CD4 rakkude hulgale kui monoterapia puhul. Pikaajalisel jälgimisel see toime säilib.

Lapsed

Kahe kliinilise uuringu, milles osaleb 41 last vanuses 4...15 aastat, eesmärk on hinnata indinaviiri ohutust, retroviirusevastast efektiivsust ja farmakokineetikat selle kasutamisel kombinatsioonis stavudiini ja lamivudiiniga. Ühes uuringus oli 24. nädalal patsientide osakaal, kellel viiruse RNA tase oli alla 400 koopiat/ml, 60%; CD4 rakkude arvu keskmine suurenemine oli 242 rakku/mm³ ning CD4 rakkude arvu keskmine protsentuaalne suurenemine oli 4,2%. 60. nädalal oli patsientide protsent, kellel viiruse RNA tase oli alla 400 koopiat/ml, 59%. Teises uuringus oli 16. nädalal patsientide osakaal, kellel viiruse RNA tase oli alla 400 koopiat/ml, 59%; CD4 rakkude arvu keskmine suurenemine oli 73 rakku/mm³ ning CD4 rakkude arvu keskmine protsentuaalne suurenemine oli 1,2%. 24. nädalal oli patsientide protsent, kellel viiruse RNA tase oli alla 400 koopiat/ml, 60%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tühja kõhuga sissevõtmisel imendub indinaviir kiiresti, saavutades maksimaalse kontsentratsiooni plasmas 0,8±0,3 (keskmine±standardhälve) tunni pärast. Indinaviiri plasmakontsentratsioonide suuremat kui annus-proportsionaalset tõusu täheldati annusevahemikus 200...800 mg; 800...1000 mg annuste puhul oli annus-proportsionaalsuse hälve vähem märgatav. Lühikese poolväärtusaja (1,8±0,4 tundi) tõttu esines pärast korduvat manustamist ainult minimaalne plasmakontsentratsiooni suurenemine. Indinaviiri ühekordse 800 mg annuse biosaadavus oli umbes 65% (90% usaldusvahemik (*confidence interval*, CI) 58...72%).

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud tasakaalukontsentratsiooni uuringuteist on ilmnenu, et indinaviiri farmakokineetika varieerub ööpäeva jooksul. 800 mg indinaviiri iga 8 tunni järel manustamisel oli maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) hommikul, pärastlõunal ja õhtul vastavalt 15550 nM, 8720 nM ja 8880 nM. Vastavad plasmakontsentratsioonid 8 tundi pärast manustamist olid 220 nM, 210 nM ja 370 nM. Selle leiu asjakohasus ritonaviiri ja indinaviiri koosmanustamisel on teadmata. Ühes HIV-seropositiivsetel täiskasvanud patsientidel läbiviidud uuringus saadi indinaviiri 800 mg 8 tunni järel manustamisel tasakaalukontsentratsiooni tingimustes järgmised geomeetrilised keskmised: AUC_{0-8h} 27813 nM*h (90% CI 22185;34869), maksimaalne plasmakontsentratsioon 11144 nM (90% CI 9192;13512) ja plasmakontsentratsioon 8 tundi pärast manustamist 211 nM (90% CI 163;274).

Toidu mõju

Ühes tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus saadi 800 mg indinaviiri/100 mg ritonaviiri manustamisel koos vähesel rasvasisaldusega toiduga iga 12 tunni järel tasakaalukontsentratsiooni tingimustes järgmised geomeetrilised keskmised: AUC_{0-12h} 116067 nM*h (90% CI 101680;132490), maksimaalne plasmakontsentratsioon 19001 nM (90% CI 17538;20588) ja plasmakontsentratsioon 12 tundi pärast manustamist 2274 nM (90% CI 1701;3042). Antud raviskeemi kasutamisel koos rasvarikka toiduga olulisi erinevusi ei ilmnenu.

Indinaviiri potentsioneeritud raviskeem. Koos väikeses annuses ritonaviiriga manustatud indinaviiri farmakokineetika kohta on andmeid vähe. Kaks korda päevas koos ritonaviiriga (100 mg) manustatud indinaviiri (400 mg) farmakokineetikat on uuritud kahes uuringus. Ühes uuringus viidi farmakokineetilise analüüsi läbi 19 patsiendil – indinaviiri keskmised (vahemik) AUC_{0-12h} , C_{max} ja C_{min} väärtused olid vastavalt 25421 nM*h (21489...36236 nM*h), 5758 nM (5056...6742 nM) ja 239 (169...421 nM). Teises uuringus olid farmakokineetilised näitajad võrreldavad.

HIV-infektsiooniga pediaatrilistele patsientidele indinaviiri kõvakapslite manustamisel annuses 500 mg/m² iga 8 tunni järel oli AUC_{0-8h} 27412 nM*h, maksimaalne plasmakontsentratsioon 12182 nM ja plasmakontsentratsioon 8 tundi pärast manustamist 122 nM. AUC ja maksimaalne plasmakontsentratsioon olid üldiselt sarnased eelnevalt vaadeldud täiskasvanud HIV-infektsiooniga patsientide samadele väärtustele, kes said indinaviiri 800 mg iga 8 tunni järel; märkida tuleb, et plasmakontsentratsioon 8 tundi pärast ravimi manustamist oli madalam.

On näidatud, et raseduse ajal on indinaviiri süsteemne toime oluliselt vähenenud (PACTG 358. CRIVANI 800 mg iga kaheksa tunni tagant+ zidovudiini 200 mg iga kaheksa tunni tagant+ lamivudiini 150 mg kaks korda päevas). Keskmine indinaviiri plasma AUC_{0-8h} raseduse 30. kuni 32. nädalal ($n=11$) oli 9231 $nM \cdot h$, mis on 74% (95% CI 50;86%) vähem kui 6 nädalat pärast sünnitust mõõdetu. Neist kuuel patsiendil üheteistkümnest (55%) oli keskmine indinaviiri plasmakontsentratsioon 8 tundi pärast manustamist (C_{min}) alla usaldusväärse sisalduse määramise piiri. Indinaviiri farmakokineetika neil 11 patsiendil 6 nädalat pärast sünnitust oli üldiselt sarnane ühes teises kliinilises uuringus osalenud mitte-rasedatel mõõdetuga (vt lõik 4.6).

Indinaviiri manustamisel koos suure kalorsusega, rasvase ja valgurohke toiduga oli tagajärjeks imendumise vähenemine ja aeglustumine, millega kaasnes ligikaudu 80% AUC ja 86% C_{max} vähenemine. Manustamisel koos kerge einega (nt kuivik keedise või puuviljakonserviga, õunamahl ja kohv kooritud või rasvavaba piima ja suhkruga või maisihelbed, kooritud või rasvavaba piima ja suhkruga) oli tulemuseks plasmakontsentratsioon, mida võis võrrelda vastavate väärtustega tühja kõhuga manustamisel.

Õunakastmega segatud indinaviiri sulfaatsoolana (avatud kõvakapslitest) manustamisel oli indinaviiri farmakokineetika üldiselt võrreldav tühja kõhuga kõvakapslitena manustatud indinaviiri farmakokineetikaga. HIV-infektsiooniga lastel olid õunakastmega segatult manustatud indinaviiri farmakokineetilised näitajad järgmised: AUC_{0-8h} 26980 $nM \cdot h$, maksimaalne plasmakontsentratsioon 13711 nM ja plasmakontsentratsioon 8 tundi pärast manustamist 146 nM .

Jaotumine

Indinaviir ei seonu oluliselt plasmavalkudega (39% sidumata).

Puuduvad andmed indinaviiri tungimisest inimese kesknärvisüsteemi.

Biotransformatsioon

On teada seitse põhilist metaboliiti; metabolismeerumise teed on järgmised: lämmastik-püridiini glükuronisatsioon, püridiin-N-oksüdatsioon koos 3'-hüdroksüleerumisega indaanringis või ilma selleta; indaani 3'-hüdroksüleerumine, fenüülmetüül-osa p-hüdroksüleerumine ja N-depüridometüleerumine koos 3'-hüdroksüleerumisega või ilma. Inimese maksa mikrosoomide *in vitro* uuringutest ilmnes, et CYP3A4 on ainsusütokroom P450 isoensüüm, millel on oluline osa indinaviiri oksüdatiivses metabolismis. Indinaviiriga ravitud haigete plasma- ja uriinianalüüsides on ilmnenud, et metaboliitide osa indinaviiri üldises *in vivo* proteaasi inhibeerivas toimes on väike.

Eritumine

Nii vabatahtlikele kui HIV-infitseeritud haigetele 200...1000 mg annuste manustamise korral leiti indinaviiri uriinist annusest sõltuvast pisut suuremas koguses. Indinaviiri renaalne kliirens (116 ml/min) sõltub kontsentratsioonist kõigi kliiniliste annuste puhul. Alla 20% indinaviirist eritub neerude kaudu muutumatul kujul. Tühja kõhuga manustamisel eritus ravim neerude kaudu ühekordse 700 mg annuse järgselt keskmiselt 10,4% ulatuses ja 1000 mg annuse järgselt keskmiselt 12,0% ulatuses. Indinaviir eritub kiiresti, ravimi poolväärtusaeg on 1,8 tundi.

Preparaadi toime erinevatel patsientidel

Indinaviiri farmakokineetika ei sõltu ilmselt haige soost ega rassist.

HIV-seropositiivsete naiste ja HIV-seropositiivsete meeste vahel ei esine kliiniliselt olulisi indinaviiri farmakokineetika erinevusi.

Kerge või keskmise raskusega maksapuudulikkuse korral ja kliiniliselt väljendunud tsirroosiga haigetel indinaviiri metabolism vähenes, mistõttu 400 mg annuse manustamise järgselt oli AUC ligikaudu 60% suurem. Indinaviiri poolväärtusaeg pikenes umbes 2,8 tunnini.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide, ühe ahvi ja ühe koera uriinis on leitud kristalle. Kristallide leid ei olnud seotud ravimist põhjustatud neerukahjustusega. Kilpnäärme massi suurenemine ja kilpnäärme follikulaarrakkude vohamine, mis oli tingitud türoksiini kliirensi tõusust, esines rottidel, keda raviti indinaviiri annustega ≥ 160 mg/kg/päevas. Maksa kaalu suurenemine tekkis rottidel, keda raviti indinaviiri annustega ≥ 40 mg/kg/päevas ja sellega kaasnes maksarakkude hüpertroofia annuste korral ≥ 320 mg/kg/päevas.

Indinaviiri maksimaalne suukaudne mitteletaalne annus oli rottidel ja hiirtel vähemalt 5000 mg/kg, mis oli ka kõrgeim annus, mida testiti ägeda toksilisuse uuringutes.

Uuringutest rottidega on ilmnenud, et imendumine ajukoosse oli piiratud, jaotumine lümfisüsteemi ja sellest väljumine oli kiire ning lakteerivate rottide piima eritumine oli ulatuslik. Indinaviiri platsentaarbarjääri läbimine oli märkimisväärne rottidel, kuid piiratud küülikutel.

Mutageensus

Indinaviiril ei olnud mutageenset ega genotoksilist aktiivsust, nagu näitasid uuringud metaboolse aktivatsiooniga või ilma selleta.

Kartsinogeensus

Kartsinogeensus ei ilmnenud, kui hiirtele manustati maksimaalne talutav annus, mis oli umbes 2...3 korda suurem terapeutilisest annusest. Rottidel täheldati sarnase annuse korral kilpnäärme adenoomi esinemissageduse suurenemist, mis oli tõenäoliselt seotud TSH (kilpnääret stimuleeriva hormooni) vabanemise sekundaarse suurenemisega türoksiini tõusnud kliirensi tõttu. Nende leidude tähtsus inimestele on vähene.

Teratogeensus

Rottidel, küülikutel ja koertel läbi viidud uuringutes (milles kasutatud annused olid võrreldavad või veidi suuremad inimestel kasutatavatest terapeutilistest annustest) ravimi teratogeenset toimet ei täheldatud. Rottidel väliseid ega vistseraalseid muutusi ei täheldatud, küll aga täheldati lisaroiete ja tservikaalsete roiete sagedasemat esinemist. Küülikutel ja koertel väliseid, vistseraalseid ega skeletimuutusi ei täheldatud. Rottidel ja küülikutel ei ilmnenud toimet loote elulemusele ega kaalule. Koertel oli veidi suurenenud loote resorptsiooni sagedus, kuid kõik ravimit saanud loomadelt sündinud järglased olid elujõulised ja elussündinute arv ravimigrupis oli võrreldav kontrollgrupiga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

veevaba laktoos
magneesiumstearaat

Kapslikest

želatiin
titaandioksiid (E 171)
trükivärvi: titaandioksiid (E 171) ja indigokarmiin (E 132).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

180, 270 või 360 kapsliga HDPE pudel, millel on polüpropüleenist kork ja mille avaus on enne esmast avamist kaetud fooliumiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pudel sisaldab kuivatusaine pakikest, mis peab sinna jääma.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/024/001

EU/1/96/024/002

EU/1/96/024/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04/10/1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18/07/2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CRIXIVAN 400 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kõvakapsel sisaldab indinaviirsulfaati koguses, mis vastab 400 mg indinaviirile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 400 mg kapsel sisaldab 149,6 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Kapslid on valged, poolläbipaistvad, roheline kirjaga "CRIXIVAN™ 400 mg".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HIV-1 infektsiooni ravi täiskasvanutel kombinatsioonis retroviirusevastaste nukleosiidi analoogidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

CRIXIVANi tohib määrata ainult HIV-infektsiooni ravi kogemusega arst. Olemasolevate farmakodünaamika andmete alusel tuleb indinaviiri kasutada kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste preparaatidega, kuna monoteraapia korral kujuneb kiiresti välja viiruse resistentsus (vt lõik 5.1).

Annustamine

Indinaviiri soovitatav annus on 800 mg suu kaudu iga 8 tunni järel.

Andmed avaldatud uuringutest näitavad, et alternatiivseks annustamisskeemiks võib olla CRIXIVAN 400 mg kombinatsioonis 100 mg ritonaviiriga, mida mõlemat manustatakse suu kaudu kaks korda päevas. See soovitus põhineb vähestel avaldatud andmetel (vt lõik 5.2).

Indinaviiri annust tuleb vähendada 600 mg-ni iga 8 tunni järel, kui seda manustatakse üheaegselt itrakonasooli või ketokonasooliga (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Patsientidel, kellel esineb tsirroosist tingitud kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustus, tuleb indinaviiri annust vähendada 600 mg-ni iga 8 tunni järel. See soovitus põhineb piiratud farmakokineetilistel andmetel (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud, mistõttu ei saa annustamise kohta soovitusi anda (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Preparaadi ohutust neerutalitluse kahjustusega patsientidel ei ole uuritud; siiski, vähem kui 20% indinaviirist eritub uriiniga muutumatul kujul või metaboliitidena (vt lõik 4.4).

Lapsed

CRIXIVANi ohutus ja efektiivsus alla 4-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõik 5.1 ja 5.2). Antud hetkel teadaolevad andmed üle 4-aastaste laste kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Kõvakapslid tuleb tervelt alla neelata.

CRIXIVANi peab võtma 8-tunniste intervallidega, seetõttu tuleks raviskeemi koostamisel arvestada patsiendi mugavusega. Optimaalse imendumise tagamiseks tuleks CRIXIVANi manustada ilma toiduta, kuid koos veega 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki. Kui see ei ole võimalik, võib CRIXIVANi võtta madala rasvasisaldusega kerge einega.

Koos ritonaviiriga manustamisel võib CRIXIVANi manustada toiduga või ilma.

Piisava hüdratatsiooni tagamiseks on soovitatav, et täiskasvanud patsiendid jooks 24 tunni jooksul vähemalt 1,5 liitrit vedelikku.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Indinaviiri koos ritonaviiriga või ilma ei tohi manustada koos kitsa terapeutilise vahemikuga ravimpreparaatidega, mis on CYP3A4 substraadid. CYP3A4 inhibeerimine nii CRIXIVANi kui ritonaviiri poolt võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist, mille tagajärjel võivad tekkida tõsised või eluohtlikud kõrvaltoimed (vt lõik 4.3).

CRIXIVANi koos ritonaviiriga või ilma ei tohi manustada samaaegselt amiodarooni, terfenadiini, tsisapriidi, astemisooli, kvetiapiini, alprasolaami, triasolaami, suukaudse midasolaami (ettevaatus parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5), pimosiidi, ergotamiini derivaatide, simvastatiini või lovastatiiniga (vt lõik 4.4).

Vastunäidustatud on rifampitsiini kombineerimine CRIXIVANiga, mida manustatakse koos väikeses annuses ritonaviiriga või ilma (vt lõik 4.5). Indinaviiri samaaegne manustamine koos liht-naistepuna (*hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatidega on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Lisaks ei tohi indinaviiri ja ritonaviiri manustada koos alfusosiini, meperidiini, pirosikaami, propoksüfeeni, bepridiili, enkainiidi, flekainiidi, propafenooni, kinidiini, fusidiinhappe, klosapiini, klorasepaadi, diasepaami, estasolaami ja flurasepaamiga.

Indinaviiri ei tohi koos ritonaviiriga manustada patsientidele, kellel on kompenseerimata maksahaigus, sest ritonaviir metaboliseerub ja elimineeritakse peamiselt maksa kaudu (vt lõik 4.4).

CRIXIVANi kasutamisel koos ritonaviiriga: täiendavad vastunäidustused vt ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõte.

4.4 Ettevaatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukivitõbi ja tubulointerstitsiaalne nefriit

Indinaviiri kasutamisel on täiskasvanud patsientidel täheldatud neerukivitõve teket, kumulatiivse esinemissagedusega 12,4% (vahemik eri uuringutes 4,7%...34,4%). Neerukivitõve juhtude kumulatiivne esinemissagedus tõuseb CRIXIVANi ekspositsiooni suurenemisega, siiski risk jääb aja jooksul suhteliselt konstantseks. Mõnel juhul on neerukivitõbe seostatud neerupuudulikkuse või ägeda neerupuudulikkuse tekkega; enamikel juhtudel on need olnud pöörduva iseloomuga. Neerukivitõve ilmingute ja sümptomite tekkimisel, sh küljevalud koos hematuuriaga (ka mikrohematuuria) või ilma, tuleks mõelda ravi lühiajalisele katkestamisele (nt 1...3 päevaks) haiguse ägedas perioodis, või ravi lõpetamisele. Uuringud sisaldavad uriinianalüüsi, seerumi uurealämmastiku- ja kreatiniinisalduse

määramist ning kusepõie ja neerude ultraheliuuringut. Adekvaatset hüdratatsiooni soovitatakse kõigile patsientidele, kes saavad indinaviiri (vt lõik 4.2 ja 4.8).

Patsiendile, kellel on esinenud üks või enam neerukivitõve episoodi, tuleb tagada piisav hüdratatsioon ning vajadusel kaaluda ravi ajutist katkestamist (nt 1...3 päevaks) neerukivitõve ägedal perioodil või ravi lõpetamist.

Asümptomaatilise raske leukotsütuuriaga (>100 raku/suure suurenduse vaateväljas) patsientidel on täheldatud medullaarse kaltsifikatsiooni ja kortikaalse atroofiaga interstitsiaalse nefriidi juhtusid. Kõrge riskiga patsientidel tuleb teha korduva uriinianalüüsi. Püsiva raske leukotsütuuria korral tuleb kaaluda patsiendi edasist uurimist.

Ravimite koostoimed

Indinaviiri tuleb kasutada ettevaatlikult koos tugevatoimeliste CYP3A4 indutseerivate preparaatidega. Nendega koos manustamine võib põhjustada indinaviiri kontsentratsiooni vähenemist plasmas ja kujutada riski suboptimaalseks raviks, mis soodustab resistentsuse teket (vt lõik 4.5).

Indinaviiri koos ritonaviiriga manustamisel võivad koostoimed suurened. Võimalike koostoimetega on soovitatav tutvuda ka ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttes.

Atasanaviiri, nagu ka indinaviiri, seostatakse UDP-glükuronosültransferaasi (UGT) inhibeerimisest tingitud kaudse (mitte-konjugeeritud) hüperbilirubineemia tekkega. Atasanaviiri, kas koos või ilma ritonaviiriga, ja Crixivani kombinatsiooni ei ole uuritud ning nende ravimipreparaatide koosmanustamine ei ole soovitatav nende kõrvaltoimete ägenemise riski tõttu.

Indinaviiri ei soovitata kasutada koos lovastatiini või simvastatiiniga, kuna suureneb müopaatia, sh rabdomüolüüsi risk. Lopinaviiri/ritonaviiri koostoimeuuringu põhjal ei ole soovitatav kombineeritud ravi rosuvastatiini ja proteaasi inhibiitoritega. Ettevaatlik peab olema ka indinaviiri kasutamisel koos atorvastatiiniga. Indinaviiri või indinaviiri/ritonaviiri koostoimed pravastatiini või fluvastatiiniga ei ole teada (vt lõik 4.5).

CRIVIANi manustamisel koos sildenafili, tadalafiliga ja vardenafiliiga (PDE5 inhibiitorid) võib oluliselt suurened nende ravimite plasmakontsentratsioon, millega kaasneb PDE5 inhibiitoriga seotud kõrvaltoimete, sh hüpotensiooni, nägemishäirete ja priapismi esinemissageduse suurenemine (vt lõik 4.5.).

HIV-i ülekanne

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Äge hemolüütiline aneemia

On kirjeldatud ägedat hemolüütilist aneemiat, mis on mõnel juhul olnud raske ja kiiresti progresseeruv. Kui diagnoos on selge, tuleb rakendada sobivaid meetmeid hemolüütilise aneemia raviks, millega võib kaasneda ka indinaviir-ravi katkestamine.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Maksahaigus

Väljendunud maksahaigusega patsientidel ei ole indinaviiri ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Patsientidel, kellel on krooniline hepatiit B või C ja kes saavad kombineeritud retroviirusevastast ravi,

on suurem oht raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksa kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- või C-hepatiidi viirusevastase ravi korral tutvuge palun nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Maksahaigusega (sh krooniline aktiivne hepatiit) patsientidel on kombineeritud retroviirusevastase ravi ajal suurenenud maksafunktsiooni häirete esinemissagedus ning neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui neil patsientidel tekib maksahaiguse progresseerumine, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Maksahaigusega patsientidel on indinaviir-ravi ajal täheldatud neerukivitõve esinemissageduse suurenemist.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Kaasnevad haigused

Kirjeldatud on verejooksude sagedasemat esinemist, sh spontaansed nahahematomid ja hemartroosid A ja B tüüpi hemofiilia haigetel, keda raviti PI-dega. Mõnele patsiendile manustati lisaks VIII faktorit. Rohkem kui pooltel neist juhtudest jätkati ravi PI-dega või alustati katkestatud ravi uuesti. Oletatakse põhjuslikku seost, kuigi toimemehhanism ei ole teada. Seetõttu peaksid hemofiiliahaiged olema teadlikud verejooksu suurenenud võimalusest.

Patsientidel, kellel on tsirroosist tingitud lerge või keskmise raskusega maksapuudulikkus, tuleb vähendada indinaviiri annust indinaviiri aeglustunud metabolismi tõttu (vt lõik 4.2). Raske maksapuudulikkusega patsiente ei ole uuritud, seetõttu tuleks neile patsientidele indinaviiri manustada ettevaatusega indinaviiri kontsentratsiooni suurenemise ohu tõttu.

Preparaadi ohutust neerufunktsiooni häiretega patsientidel ei ole uuritud; alla 20% indinaviirist eritub uriiniga muutumatul kujul või metaboliitidena (vt lõik 4.2).

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Laktoos

Selle ravimpreparaadi iga 800 mg annus (maksimaalne üksik annus) sisaldab 299,2 mg laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harva esinev pärilik galaktoosi talumatus, Lappi laktaasi vaegus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Indinaviiri metabolismi vahendab tsütokroom P450 ensüüm CYP3A4. Ravimid, mis metaboliseeruvad sama ensüümi vahendusel või mõjutavad CYP3A4 aktiivsust, võivad mõjutada ka indinaviiri

farmakokineetikat. Sarnaselt võib ka indinaviir mõjutada teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite farmakokineetikat. Potentseeritud indinaviiril (indinaviir koos ritonaviiriga) võib olla aditiivne farmakokineetiline toime CYP3A4 kaudu metaboliseeruvatele ravimitele, kuna nii ritonaviir kui indinaviir inhibeerivad tsütokroom P450 ensüümi CYP3A4.

Indinaviiri koos ritonaviiriga või ilma ei tohi manustada koos kitsa terapeutilise vahemikuga ravimpreparaatidega, mis on CYP3A4 substraadid. CYP3A4 inhibeerimine nii CRIXIVANi kui ritonaviiri poolt võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist, mille tagajärjel võivad tekkida tõsised või eluohtlikud kõrvaltoimed. CRIXIVANi koos ritonaviiriga või ilma ei tohi manustada samaaegselt amiodarooni, terfenadiini, tsisapriidi, astemisooli, kvetiapiini, alprasolaami, triasolaami, suukaudse midasolaami (ettevaatus parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt tabelid 1 ja 2 allpool), pimosiidi, ergotamiini derivaatide, simvastatiini või lovastatiiniga. Lisaks ei tohi indinaviiri ja ritonaviiri manustada koos alfososiini, meperidiini, piroksikaami, propoksüfeeni, bepridiili, enkainiidi, flekainiidi, propafenooni, kinidiini, fusidiinhappe, klosapiini, klorasepaami, diasepaami, estasolaami ja flurasepaamiga.

Indinaviiri samaaegne manustamine koos rifampitsiini või liht-naistepuna (*hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatidega on vastunäidustatud.

Ülalloetletud ravimeid ei korrata tabelites 1 ja 2, välja arvatud juhul, kui nende kohta on olemas spetsiifilised koostoimeandmed.

Vt ka lõigud 4.2 ja 4.3.

Tabel 1. Koostoimed ja annustamissoovitused teiste ravimite samaaegsel kasutamisel – POTENTSEERIMATA INDINAVIIR

Alljärgnevas tabelis on loetletud koostoimed indinaviiri ja teiste ravimite vahel (suurenemine on tähistatud kui “↑”, vähenemine kui “↓”, muutumatu ($\leq \pm 20\%$) kui “↔”, ühekordne annus kui “SD”, üks kord päevas kui “QD”, kaks korda päevas kui “BID”, kolm korda päevas kui “TID” ja neli korda päevas kui “QID”).

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusevastased ravimid		
Nukleosiid-pöördtranskriptasi inhibiitorid (NRTI-d)		
Didanosiin Puhvrit sisaldav ravimvorm	Nõuetekohast koostoime uuringut ei ole läbi viidud. Normaalne (happeline) mao pH võib olla vajalik indinaviiri optimaalseks imendumiseks, kusjuures hape lõustab kiiresti didanosiooni, mida pH-väärtuse tõstmiseks valmistatakse puhverainetega. Retroviirusevastane toime ei muutunud, kui didanosiooni manustati 3 tundi pärast ravi indinaviiriga.	Indinaviiri ja didanosiooni puhvrit sisaldavaid ravimvorme tuleb manustada vähemalt ühetunnise vahega ja tühja kõhuga.
Didanosiin enterokattega 400 mg SD (Indinaviir 800 mg SD)	Indinaviir: ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg SD) Didanosiin: ↔	Võib manustada ilma piiranguteta manustamise aja või toidu suhtes.
Stavudiin 40 mg BID (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↔ Indinaviiri C_{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Stavudiini AUC: ↑ 21% Stavudiini C_{min} : ei ole hinnatud	Indinaviiri ja NRTI-sid võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
Zidovudiin 200 mg TID (Indinaviir 1000 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↔ Indinaviiri C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 1000 mg TID) Zidovudiini AUC: ↔ Zidovudiini C _{min} : ↑ 51%	
Zidovudiin/lamivudiin 200/150 mg TID (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↔ Indinaviiri C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Zidovudiini AUC: ↑ 39% Zidovudiini C _{min} : ↔ Lamivudiini AUC: ↔ Lamivudiini C _{min} : ↔	
Mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-d)		
Delavirdiin 400 mg TID (Indinaviir 600 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↑ 53% Indinaviiri C _{min} : ↑ 298% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID)	Kaaluda CRXIVANi annuse vähendamist 400...600 mg-ni iga 8 tunni järel.
Delavirdiin 400 mg TID Indinaviir 400 mg TID	Indinaviiri AUC: ↔ Indinaviiri C _{min} : ↑ 118% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Delavirdiin: ↔	
Efavirens 600 mg QD (Indinaviir 1000 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 46% Indinaviiri C _{min} : ↓ 57% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Indinaviiri annuse suurendamine (1000 mg TID) ei kompenseeri efavirensi indutseerivat toimet.	Spetsiifilised annustamissoovitused puuduvad.
Efavirens 200 mg QD (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 31% Indinaviiri C _{min} : ↓ 40% Efavirensi AUC: ↔	
Nevirapiin 200 mg BID (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 28% Nevirapiin: ↔ (CYP3A indutseerimine)	Koos nevirapiiniga manustamisel tuleks kaaluda indinaviiri annuse suurendamist 1000 mg-ni iga 8 tunni järel.
Proteasii inhibiitorid (PI-d)		
Amprenaviir 1200 mg BID (Indinaviir 1200 mg BID)	Amprenaviiri AUC: ↑ 90% Indinaviir: ↔	Ei ole kindlaks tehtud selle kombinatsiooni sobivaid annuseid efektiivsuse ja ohutuse suhtes.
Atasanaviir	Koostoimet ei ole uuritud	Atasanaviiri, kas koos või ilma ritonaviiriga, ja Crixivani kombinatsiooni koosmanustamine ei ole soovitatav hüperbilirubineemia riski tõttu (vt lõik 4.4).

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
Ritonaviir 100 mg BID (Indinaviir 800 mg BID)	Indinaviiri AUC _{24hr} : ↑ 178% Indinaviiri C _{min} : ↑ 11 korda (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID*) Ritonaviiri AUC: ↑ 72% Ritonaviiri C _{min} : ↑ 62%	Ei ole kindlaks tehtud selle kombinatsiooni sobivaid annuseid efektiivsuse ja ohutuse suhtes. Esialgsed kliinilised andmed näitavad, et CRIVAN 400 mg kombinatsioonis 100 mg ritonaviiriga (mõlemat manustatakse suu kaudu kaks korda päevas) võib olla alternatiivne annustamisskeem (vt lõik 5.2). Potentseeritud annus 800 mg indinaviiri 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas võib kõrvaltoimete riski suurendamiseni.
Ritonaviir 200 mg BID (Indinaviir 800 mg BID)	Indinaviiri AUC _{24hr} : ↑ 266% Indinaviiri C _{min} : ↑ 24 korda (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID*) Ritonaviiri AUC: ↑ 96% Ritonaviiri C _{min} : ↑ 371%	
Ritonaviir 400 mg BID (Indinaviir 800 mg BID)	Indinaviiri AUC _{24hr} : ↑ 220% Indinaviiri C _{min} : ↑ 24 korda (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID*) Ritonaviiri AUC _{24hr} : ↔	
Ritonaviir 400 mg BID (Indinaviir 400 mg BID)	Indinaviiri AUC _{24hr} : ↑ 68% Indinaviiri C _{min} : ↑ 10 korda (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID*) Ritonaviiri AUC _{24hr} : ↔	
Ritonaviir 100 mg BID (Indinaviir 400 mg BID)	Indinaviiri AUC ja C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID*) (*) varasemad kontrollväärtused	
Sakvinaviir 600 mg SD (kõvakapslid) (Indinaviir 800 mg TID)	Sakvinaviiri AUC: ↑ 500% Sakvinaviiri C _{min} : ↑ 190% (võrreldes ainult sakvinaviiriga 600 mg SD (kõvakapslid))	Ei ole kindlaks tehtud selle kombinatsiooni sobivaid annuseid efektiivsuse ja ohutuse suhtes.
Sakvinaviir 800 mg SD (pehmekapslid) (Indinaviir 800 mg TID)	Sakvinaviiri AUC: ↑ 620% Sakvinaviiri C _{min} : ↑ 450% (võrreldes ainult sakvinaviiriga 800 mg SD (pehmekapslid))	
Sakvinaviir 1200 mg SD (pehmekapslid) (Indinaviir 800 mg TID)	Sakvinaviiri AUC: ↑ 360% Sakvinaviiri C _{min} : ↑ 450% (võrreldes ainult sakvinaviiriga 1200 mg (pehmekapslid)) Uuringu ülesehitus ei võimalda lõplikult hinnata sakvinaviiri toimet indinaviirile, kuid lubab arvata, et koos sakvinaviiriga manustamisel suureneb indinaviiri AUC _{8h} vähem kui kaks korda	
Antibiootikumid		
Sulfametoksasool/ trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinaviir 400 mg QID)	Indinaviiri AUC ja C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 400 mg QID) Sulfametoksasooli AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiri ja sulfametoksasooli/ trimetoprimi võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
Seentevastased ravimid		
Flukonasool 400 mg QD (Indinaviir 1000 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 24% Indinaviiri C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 1000 mg TID)	Indinaviiri ja flukonasooli võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.
Itrakonasool 200 mg BID (Indinaviir 600 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↔ Indinaviiri C _{min} : ↑ 49% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID)	Itrakonasooli samaaegsel manustamisel on soovitatav vähendada CRIXIVANi annust 600 mg-ni iga 8 tunni järel.
Ketokonasool 400 mg QD (Indinaviir 600 mg TID) Ketokonasool 400 mg QD (Indinaviir 400 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 20% Indinaviiri C _{min} : ↑ 29% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Indinaviiri AUC ↓ 56% Indinaviiri C _{min} ↓ 27% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID)	Kaaluda CRIXIVANi annuse vähendamist 600 mg-ni iga 8 tunni järel.
Mükobakterivastased ravimid		
Isoniasiid 300 mg QD (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC ja C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Isoniasiidi AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiri ja isoniasiidi võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.
Rifabutiin 300 mg QD (Indinaviir 800 mg TID) Rifabutiin 150 mg QD (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC ↓ 34% Indinaviiri C _{min} : ↓ 39% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Rifabutiini AUC: ↑ 173% Rifabutiini C _{min} : ↑ 244% (võrreldes ainult rifabutiiniga 300 mg QD) Indinaviiri AUC: ↓ 32% Indinaviiri C _{min} : ↓ 40% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Rifabutiini AUC*: ↑ 54% Rifabutiini C _{min} *: ↑ 99% (*võrreldes ainult rifabutiiniga 300 mg QD. Puuduvad andmed rifabutiini 150 mg QD ja indinaviiri 800 mg TID kombinatsiooni võrdluse kohta ainult rifabutiini referentsannusega 150 mg)	Rifabutiini annuse vähendamine ja CRIXIVANi annuse suurendamine ei ole kliinilistes uuringutes kinnitust leidnud. Seetõttu koosmanustamine ei ole soovitatav. Kui rifabutiini ravi on vajalik, tuleb leida alternatiivsed ravimid HIV viiruse ravimiseks.
Rifampitsiin 600 mg QD (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 92% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) See toime on tingitud CYP3A4 indutseerimisest rifampitsiini poolt.	Rifampitsiini kasutamine koos indinaviiriga on vastunäidustatud.
ANALGEETIKUMID		
Metadoon 20...60 mg QD (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↔ (võrreldes indinaviiriga 800 mg TID varasemate kontrollväärtuste põhjal) Metadooni AUC ja C _{min} : ↔	Indinaviiri ja metadooni võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
ANTLARÜTMIKUMID		
Kinidiin 200 mg SD (Indinaviir 400 mg SD)	Indinaviiri AUC ja C_{min} : $\leftrightarrow$ (võrreldes indinaviiriga 400 mg SD) Kinidiini kontsentratsiooni oodatav $\uparrow$ (CYP3A4 inhibeerimine indinaviiri poolt)	CRIXIVANiga samaaegsel manustamisel peab olema ettevaatlik ning soovitatav on kinidiini terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine. Indinaviiri/ritonaviiri kasutamine koos kinidiiniga on vastunäidustatud.
ASTMARAVIMID		
Teofülliin 250 mg SD (Indinaviir 800 mg TID)	Teofülliooni AUC ja C_{min} : $\leftrightarrow$	Indinaviiri ja teofüllini võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.
ANTIKOAGULANT		
Varfariin	Ei ole uuritud, kombineeritud manustamine võib põhjustada varfariini sisalduse suurenemist.	Vajalikuks võib osutada varfariini annuse kohandamine.
ANTIKONVULSANDID		
Karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin	Indinaviir inhibeerib CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata nende antikonvulsantide plasmakontsentratsiooni suurenemist. CYP3A4 indutseerivate ravimite (nt karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin) samaaegsel manustamisel võib väheneda indinaviiri plasmakontsentratsioon.	Nende ravimite samaaegsel manustamisel koos indinaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
ANTIDEPRESSANDID		
Venlafaksiin 50 mg TID (Indinaviir 800 mg SD)	Indinaviiri AUC: $\downarrow$ 28% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg SD) Venlafaksiin ja aktiivne metaboliit O-desmetül-venlafaksiin: $\leftrightarrow$	Selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata.
ANTIPSÜHHOOTILISED AINED		
Kvetiapiin	Ei ole uuritud, CYP3A inhibeerimise tõttu indinaviiri poolt on oodata kvetiapiini kontsentratsioonide tõusu.	Indinaviiri ja kvetiapiini samaaegne manustamine võib tõsta kvetiapiini plasmakontsentratsioone, mis põhjustab kvetiapiiniga seotud toksilisust, sealhulgas koomat. Kvetiapiini ja indinaviiri koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Dihüdropüridiin: nt felodipiin, nifedipiin, nikardipiin	$\uparrow$ dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatori kontsentratsioon Kaltsiumikanali blokaatorid metaboliseeruvad CYP3A4 kaudu, mida inhibeerib indinaviir.	Peab olema ettevaatlik ning soovitatav on patsientide kliiniline jälgimine.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
TAIMSED RAVIMID		
Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↓ 54% Indinaviiri C _{min} : ↓ 81% (võrreldes ainult indinaviiriga 800 mg TID) Indinaviiri kontsentratsiooni vähenemine ravimeid metaboliseerivate ja/või transportvalkude indutseerimise tõttu liht-naistepuna poolt.	Liht-naistepuna sisaldavate taimsete preparaatide manustamine koos Crixivaniga on vastunäidustatud. Kui patsient juba kasutab liht-naistepuna, tuleb selle võtmine lõpetada, kontrollida viiruse hulka ning võimalusel indinaviiri plasmakontsentratsiooni. Liht-naistepuna preparaatide kasutamise lõpetamisel võib indinaviiri plasmakontsentratsioon suurenedagi ning CRIXIVANI annus võib vajada korrigeerimist. Liht-naistepuna indutseeriv toime võib püsida kuni 2 nädalat pärast selle manustamise lõpetamist.
HISTAMIINI H₂-RETSEPTORI BLOKAATOR		
Tsimetidiin 600 mg BID (Indinaviir 400 mg SD)	Indinaviiri AUC ja C _{min} : ↔ (võrreldes ainult indinaviiriga 400 mg SD)	Indinaviiri ja tsimetidiini võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin, simvastatiin	Indinaviir inhibeerib CYP3A4 ja selle tulemusena on oodata nende CYP3A4 metabolismis suurel määral sõltuvate HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite plasmakontsentratsiooni märkimisväärt suurendamist.	Kombinatsiooni kasutamine vastunäidustatud, kuna suureneb müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkerisk.
Rosuvastatiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Koostoimeuring lopinaviiri/ritonaviiri + rosuvastatiiniga: Rosuvastatiini AUC ↑ 2,08 korda Rosuvastatiini C _{max} ↑ 4,66 korda (mehhanism teadmata)	Kombinatsiooni kasutamine ei ole soovitatav
Atorvastatiin	↑ atorvastatiini kontsentratsioon Atorvastatiini metabolism sõltub CYP3A4-st vähem kui lovastatiinil või simvastatiinil.	Kasutada atorvastatiini väikseimat võimalikku annust koos hoolika jälgimisega. Tuleb olla ettevaatlik.
Pravastatiin, fluvastatiin	Koostoimeid ei ole uuritud Pravastatiini ja fluvastatiini mehhanism ei sõltu CYP3A4-st. Koostoimet transportvalkude mõju tõttu ei saa välistada.	Koostoimed teadmata. Kui alternatiivne ravi ei ole võimalik, kasutada koos hoolika jälgimisega.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin A	Tsüklosporiin A (CsA) sisaldus suureneb märkimisväärselt patsientidel, kes saavad proteaasi inhibiitoreid, sealhulgas indinaviiri.	Vajalik on annuse järkjärguline kohandamine CsA sisalduse järgi terapeutilist jälgimist kasutades.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Noretindroon/etinüülöstradiool 1/35 1 µg QD (Indinaviir 800 mg TID)	Noretindrooni AUC: ↑ 26% Noretindrooni C _{min} : ↑ 44%	Indinaviiri ja noretindrooni/etinüülöstradiooli 1/35 võib koos manustada ilma annuseid kohandamata.
PDE5 INHIBIITOR		
Sildenafil 25 mg SD (Indinaviir 800 mg TID)	Indinaviiri AUC: ↑ 11% Sildenafil AUC ↑ 340% CRIXIVANi ja sildenafili koosmanustamisel suureneb tõenäoliselt sildenafili sisaldus metabolismi konkureeriva inhibeerimise tõttu.	Samaaegset indinaviirravi saavatel patsientidel ei tohi sildenafili annus ületada maksimaalset 25 mg 48-tunnise perioodi jooksul.
Vardenafiil 10 mg SD (Indinaviir 800 mg TID)	Vardenafiili AUC: ↑ 16 korda CRIXIVANi ja vardenafiili koosmanustamisel suureneb tõenäoliselt vardenafiili sisaldus metabolismi konkureeriva inhibeerimise tõttu.	Samaaegset indinaviirravi saavatel patsientidel ei tohi vardenafiili annus ületada maksimaalset 2,5 mg 24-tunnise perioodi jooksul.
Tadalafiil	Koostoimeid ei ole uuritud CRIXIVANi ja tadalafiili koosmanustamisel suureneb tõenäoliselt tadalafiili sisaldus metabolismi konkureeriva inhibeerimise tõttu.	Samaaegset indinaviirravi saavatel patsientidel ei tohi tadalafiili annus ületada maksimaalset 10 mg 72-tunnise perioodi jooksul.
UINUTID		
Midasolaam (parenteraalne)	Ei ole uuritud, kombineeritud manustamise puhul on oodata midasolaami kontsentratsiooni olulist suurenemist, eriti kui midasolaami manustatakse suu kaudu. Midasolaam metaboliseerub ulatuslikult CYP3A4 kaudu.	CRIXIVANi ei tohi manustada koos suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3). CRIXIVANi ja parenteraalse midasolaami koosmanustamisel peab olema ettevaatlik. Kui CRIXIVANi manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja vajalik ravi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb annuse korrigeerimist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus.
STEROIDID		
Deksametasoon	Koostoimeid ei ole uuritud deksametasooni ekspositsiooni oodatav ↑ (CYP3A inhibeerimine). võib oodata indinaviiri plasmakontsentratsiooni ↓ (CYP3A indutseerimine).	Kui deksametasooni manustatakse koos indinaviiriga, on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.

Tabel 2. Koostoimed ja annustamissoovitused teiste ravimite samaaegsel kasutamisel – RITONAVIIRIGA POTENTSEERITUD INDINAVIIR. 100 mg ritonaviiriga potentseeritud 400 mg indinaviiriga ei ole spetsiifilisi koostoimeuuringuid läbi viidud.

Alljärgnevas tabelis on loetletud koostoimed indinaviiri/ritonaviiri ja teiste ravimite vahel (suurenemine on tähistatud kui “↑”, vähenemine kui “↓”, muutumatu ($\leq \pm 20\%$) kui “↔”, ühekordne annus kui “SD”, üks kord päevas kui “QD”, kaks korda päevas kui “BID”, kolm korda päevas kui “TID” ja neli korda päevas kui “QID”).

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Retroviirusevastased ravimid		
Amprenaviir	Amprenaviiri 1200 mg BID AUC ↑ 90% koos ainult 800 mg TID indinaviiriga (vt tabel 1). Amprenaviiri 600 mg BID AUC ↑ 64% koos ainult ritonaviiriga 100 mg BID (võrreldes ainult amprenaviiriga 1200 mg BID). CYP3A4 inhibeerimise tõttu põhjustab ritonaviir amprenaviiri sisalduse suurenemist seerumis. Puuduvad koostoime andmed indinaviiri/ritonaviiri ja amprenaviiri koosmanustamise kohta.	Ei ole kindlaks tehtud selle kombinatsiooni sobivaid annuseid efektiivsuse ja ohutuse suhtes. Lastele ei tohi manustada ritonaviiri suukaudset lahust koos amprenaviiri suukaudse lahusega, kuna esineb kahes preparaadis sisalduvatest ainetest tingitud toksilisuse oht.
Efavirens 600 mg QD (Indinaviir/ritonaviir 800/100 BID)	Indinaviiri AUC: ↓ 25% Indinaviiri C _{min} ↓ 50% (võrreldes ainult indinaviiri/ritonaviiriga 800/100 BID) Ritonaviiri AUC ↓ 36% Ritonaviiri C _{min} ↓ 39% Efavirensi AUC ja C _{min} : ↔	Ei ole uuritud indinaviiri/ritonaviiri annuste suurendamist, kui neid manustatakse koos efavirensiga.
Mükobakterivastased ravimid		
Rifabutiin	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. On oodata indinaviiri kontsentratsiooni langust ja rifabutiini kontsentratsiooni suurenemist.	Puuduvad annustamissoovitused indinaviiri/ritonaviiri ja rifabutiini kooskasutamiseks, seetõttu ei ole antud kombinatsiooni kasutamine soovitatav. Kui ravi rifabutiiniga on vajalik, tuleb kaaluda muude HIV-infektsiooni vastaste ravimite kasutamist.
Rifampitsiin	Rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija ja põhjustab indinaviiri AUC 92% vähenemist, mis võib viia viroloogilise ravivastuse kadumise ja resistentsuse tekkimiseni. Kui ekspositsiooni vähenemist püüti kompenseerida teiste proteaasi inhibiitorite/ritonaviiri annuse suurendamisega, täheldati maksareaktsioonide suurt esinemissagedust.	Rifampitsiini kombineerimine CRIVANiga, mida kasutatakse koos väikeses annuses ritonaviiriga, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
Teised infektsioonivastased ravimid		
Atovakvoon	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Ritonaviir indutseerib glükuronidatsiooni ja selle tulemusena on oodata atovakvooni plasmakontsentratsiooni langust.	Atovakvooni manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
Erütromütsiin, itrakonasool	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata erütromütsiini ja itrakonasooli plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Erütromütsiini või itrakonasooli manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
Ketokonasool	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata ketokonasooli plasmakontsentratsiooni suurenemist. Ritonaviiri ja ketokonasooli koosmanustamisel suurenes seedetrakti ja maksa kõrvaltoimete esinemissagedus.	Ketokonasooli manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine. Koos indinaviiri/ritonaviiriga manustamisel tuleks kaaluda ketokonasooli annuse vähendamist.
ANALGEETIKUMID		
Fentanüül	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata fentanüüli plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Fentanüüli manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
Metadoon	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Potentseerimata indinaviiril on olnud märkimisväärne toime metadooni AUC-le (vt tabel 1 eespool). Metadooni AUC vähenemist on täheldatud teiste ritonaviiriga potentseeritud proteaasi inhibiitorite puhul. Ritonaviir võib indutseerida metadooni glükuronidatsiooni.	Koos indinaviiri/ritonaviiriga manustamisel võib vajalikuks osutuda metadooni annuse suurendamine. Annuse korrigeerimisel peab lähtuma patsiendi kliinilisest vastusest metadoonravile.
Morfiin	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Morfiini tase võib langeda, kuna samaaegselt manustatud ritonaviir indutseerib glükuronidatsiooni.	Morfiini manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
ANTIARÜTMILIKUMID		
Digoksiin 0,4 mg SD Ritonaviir 200 mg BID	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Digoksiini AUC: ↑ 22%	Ritonaviir võib suurendada digoksiini sisaldust, muutes P-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini efluksi. Kui digoksiini manustatakse koos indinaviiri/ritonaviiriga, tuleb hoolikalt jälgida digoksiini kontsentratsiooni.
ANTIKOAGULANT		
Varfariin Ritonaviir 400 mg BID	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. R-varfariini sisaldus võib väheneda, mis viib verehüübimist takistava toime vähenemiseni CYP1A2 ja CYP2C9 indutseerimise tõttu ritonaviiri toimet.	Varfariini manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga tuleb kontrollida hüübimisnäitajaid.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
ANTIKONVULSANDID		
Karbamasepiin	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata karbamasepiini plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Karbamasepiini manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
Divalproeks, lamotrigiin, fenütoiin	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Ritonaviir indutseerib CYP2C9 vahendusel toimuvat oksüdatsiooni ja glükuronidatsiooni, mille tulemusena on oodata antikonvulsantide plasmakontsentratsiooni vähenemist.	Nende ravimite samaaegsel manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga soovitatakse hoolikalt jälgida kontsentratsiooni seerumis või terapeutilist toimet. Fenütoiini toimel võib väheneda ritonaviiri sisaldus seerumis.
ANTIDEPRESSANDID		
Trasodoon 50 mg SD Ritonaviir 200 mg BID	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Trasodooni AUC: ↑ 2,4 korda Koos ritonaviiriga manustamisel on täheldatud trasodooniga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist.	Trasodooni kombineerimisel indinaviiri/ritonaviiriga peab olema ettevaatlik, alustades trasodooni kasutamist väikseimas annuses ning jälgides kliinilist ravivastust ja talutavust.
ANTIHIISTAMIINIKUMID		
Feksofenadiin	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Ritonaviir võib muuta P-glükoproteini poolt vahendatud feksofenadiini efekti, mille tulemusena suureneb feksofenadiini kontsentratsioon.	Feksofenadiini manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
Loratidiin	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata loratadiini plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Loratadiini manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID		
Diltiaseem 120 mg QD (Indinaviir/ritonaviir 800/100 BID)	Diltiaseemi AUC _{0-24hr} : ↑ 43% Indinaviiri/ritonaviiri AUCd: ↔	Koos indinaviiri/ritonaviiriga manustamisel peaks kaaluma kaltsiumikanali blokaatorite annuse muutmist, kuna vastasel korral võib suurendada ravivastust.
Amlodipiin 5 mg QD (Indinaviir/ritonaviir 800/100 BID)	Amlodipiini AUC _{0-24hr} : ↑ 80% Indinaviiri/ritonaviiri AUCd: ↔	
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		Kehtivad samad soovitused nagu indinaviiri kasutamisel ilma ritonaviirita (vt tabel 1).
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin A (Indinaviir/ritonaviir 800/100 BID)	Ühes uuringus oli pärast indinaviiri/ritonaviiri 800/100 BID või lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 BID ravi alustamist vaja vähendada tsüklosporiin A annust 5...20% eelnevast annusest, et hoida ravimi sisaldus terapeutilises vahemikus.	Tsüklosporiin A annust tuleb korrigeerida vastavalt ravimi minimaalsele sisaldusele veres.
Takroliimus	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeerivad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata takroliimuse plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Takroliimuse manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoimed	Soovitused seoses koosmanustamisega
PDE5 INHIBIITOR		
Sildenafil, tadalafil	Koostoimeid ei ole uuritud.	Sildenafil ja tadalafil puhul kehtivad samad soovitused nagu indinaviiri kasutamisel ilma ritonaviiriga (vt tabel 1).
Vardenafiil	Koostoimeid ei ole uuritud	Vardenafiili annus ei tohi ületada maksimaalset 2,5 mg 72-tunnise perioodi jooksul, kui seda manustatakse koos potentsseeritud proteaasi inhibiitoriga.
UINUTID		
Buspiroon	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Indinaviir ja ritonaviir inhibeervad CYP3A4 ning selle tulemusena on oodata buspirooni plasmakontsentratsiooni suurenemist.	Buspirooni manustamisel koos indinaviiri/ritonaviiriga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.
Midasolaam (parenteraalne)	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud, kombineeritud manustamise puhul on oodata midasolaami kontsentratsiooni olulist suurenemist, eriti kui midasolaami manustatakse suu kaudu (CYP3A4 inhibeering).	CRIXIVANI koos ritonaviiriga ei tohi manustada koos suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3). CRIXIVANI, ritonaviiri ja parenteraalse midasolaami koosmanustamisel peab olema ettevaatlik. Kui CRIXIVANI ja ritonaviiri manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja vajalik ravi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Kaaluda tuleb midasolaami annuse korrigeerimist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus.
STEROIDID		
Deksametasoon	Koostoimeid indinaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud. Deksametasooni ekspositsiooni oodatav ↑ (CYP3A inhibeering). Võib oodata indinaviiri plasmakontsentratsiooni ↓ (CYP3A indutseering).	Kui deksametasooni manustatakse koos indinaviiri/ritonaviiriga, on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine.

Toidu ja toitumise mõju indinaviiri imendumisele (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Indinaviiri kasutamise kohta rasedatel ei ole tehtud asjakohaseid ning hästi kontrollitud kliinilisi uuringuid. Indinaviiri võib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu kaalub üle võimaliku riski lootele. Kuna ühes väikeses uuringus on täheldatud oluliselt väiksemaid annuseid HIV-nakatunud rasedatel patsientidel sünnituseelselt ning selle populatsiooni kohta on vähe andmeid, siis ei soovitata indinaviiri HIV-nakatunud rasedatel patsientidel kasutada (vt lõik 5.2).

Hüperbilirubineemia (enamasti indirektse bilirubiini tõusust) on indinaviiri kasutamise ajal tekkinud 14%-l patsientidest. Kuna ei ole teada, kas indinaviiri toimele süveneb vastsündinute füsioloogiline hüperbilirubineemia, tuleb hoolikalt kaaluda indinaviiri kasutamist rasedatel sünnituseelsel perioodil (vt lõik 4.8).

Indinaviiri manustamine vastsündinud reesusahvidele põhjustas sünnijärgse mööduva füsioloogilise hüperbilirubineemia kerget süvenemist. Indinaviiri manustamisel tiinetele reesusahvidele raseduse kolmandal trimestril selline toime vastsündinutele puudus. Indinaviir läbis platsentat ainult osaliselt.

Imetamine

HIV-nakatanud naistel soovitatakse lapsi mitte mingil juhul rinnaga toita, et vältida HI-viiruse ülekannet. Ei ole teada, kas indinaviir eritub rinnapiima. Seega tuleb ravi ajal rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

CRIXIVANI mõju kohta meeste või naiste fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Puuduvad andmed, mis viitaksid indinaviiri omadusele mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ometi tuleks patsiente informeerida sellest, et indinaviiri kasutamisega võib kaasneda peeringlus ja ähmane nägemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Kontrollrühmaga kliiniliste uuringute ühendatud analüüside põhjal esines umbes 10 % CRIXIVANI potentseerimata annusega ravitud patsientidel neerukivitõbe (vt ka tabel allpool ja lõik 4.4)

Järgnevalt on toodud uuringu läbiviijate arvates võimalikult, tõenäoliselt või kindlasti ravimiga seotud kõrvaltoimed, mida esines $\geq 5\%$ haigetel, kes said 24 nädala jooksul raviks CRIXIVANI monoterapiiana või kombineeritult ($n=309$). Paljusid neist kõrvaltoimetest identifitseeriti kui tavalisi ravieelseid või sageli esinevaid seisundeid antud populatsioonis. Need kõrvaltoimed olid: iiveldus (35,3%), peavalu (25,2%), kõhulahtisus (24,6%), astenia/väsimus (24,3%), lööve (19,1%), maitsetundlikkuse häired (19,1%), naha kuivus (16,2%), kõhuvalu (14,6%), oksendamine (11,0%), peeringlus (10,7%). Kui välja arvata nahakuivus, lööve ja maitsetundlikkuse häired, oli kliiniliste kõrvaltoimete esinemine sarnane või suurem patsientidel, keda raviti retroviirusevastase nukleosiidi analoogiga, kui patsientidel, keda raviti CRIXIVANiga monoterapiiana või kombinatsioonis. Üldine ohutusprofiil jäi samaks ka 107 patsiendil, keda raviti CRIXIVANiga monoterapiiana või kombinatsioonis kuni 48 nädala jooksul. Kõrvaltoimete, sh neerukivitõbe tõttu võib osutuda vajalikuks ravi katkestamine.

Ülemaailmselt läbi viidud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes manustati indinaviiri monoterapiiana või koos teiste retroviirusevastaste preparaatidega (zidovudiin, didanosiin, stavudiin ja/või lamivudiin) umbes 2000 patsiendile, kellest enamus olid valge nahavärviga täiskasvanud mehed (naisi 15%).

Indinaviir ei muutnud põhiliste teadaolevate zidovudiini, didanosiooni või lamivudiini kasutamisega seotud kõrvaltoimete tüüpi, esinemissagedust ega raskust.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ja/või pärast müügitulekut CRIXIVANI kasutamisel monoterapiiana või kombineeritud retroviirusevastase ravina.

Väga sage ($\geq 1/10$); Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); Väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa olemasolevate andmete põhjal kindlaks

määrata). Kõrvaltoimetest on teatatud ka pärast ravimi müügiletulekut*, ent kuna need on saadud spontaansete teadetena, ei ole esinemissagedused kindlaks määratavad.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed CRIXIVAN
Vere ja lümfisüsteemi häired	väga sage teadmata *	MCV tõus, neutrofiilide arvu langus. hemofiiliahaigetel spontaansete verejooksude sagenemine; aneemia, sh äge hemolüütiline aneemia; trombotsütopeenid (vt lõik 4.4).
Immuunsüsteemi häired	teadmata *	anafülaktilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	teadmata *	esmakordselt diagnoositud suhkurtõbi või hüperglükeemia või varem diagnoositud suhkurtõve süvenemine hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia.
Närvisüsteemi häired	väga sage sage teadmata *	peavalu, pearinglus unetus, hüpesteesia, paresteesia suu paresteesia.
Seedetrakti häired	väga sage sage teadmata *	iiveldus; oksendamine; kõhulahtisus; düspepsia kõhupuhitus; suukurvus; regurgitatsioon hepatiit, sh maksapuudulikkus; pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	väga sage teadmata *	isoleeritud asümptomaatiline hüperbilirubineemia, ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalde normist
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	väga sage sage teadmata *	nahalööve, nahakuivus sügelus nahalööve, sh multiformne erüteem ja Stevensi-Johnsoni sündroom; ülitundlikkusega seotud vaskuliit; alopeetsia, hüperpigmentatsioon; urtikaaria; küünte sissekasvamine ja/või paronühhia.
Lihaskoe, sidekoe ja luu kahjustused	sage teadmata *	müalgia müosiit; rabdomüolüüs, KFK aktiivsuse suurenemine, osteonekroos (vt lõik 4.4), periartriit.

Organüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed CRIXIVAN
Neerude ja kuseteede häired	väga sage sage teadmata *	hematuuria, proteinuuria, kristalluuria, neerukivitõbi; düsuuria. neerukivitõbi, mõnel juhul koos neerufunktsiooni häirete või ägeda neerupuudulikkuse tekkega; püelonefriit; interstitsiaalne nefriit, mida mõnikord on seostatud indinaviiri kristallide sadestumisega. Mõnel patsiendil ei ole interstitsiaalne nefriit indinaviir-ravi lõpetamisel paranenud; neerupuudulikkus, kaugelearenenud neerupuudulikkus, leukotsütuuria (vt lõik 4.4).
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	asteenia/väsimus; maitsetundlikkuse häired; kõhuvalu

Metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedä mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerukivitõbi

Neerukivitõbe, millega kaasnesid küljevalud koos hematuuriaga (ka mikrohematuuria) või ilma, kirjeldati umbes 10% kliiniliste uuringute käigus soovitatavas annuses CRIXIVANi saanud patsientidest (252/2577). Kontrollgrupis oli vastav väärtus 2,2%. Üldiselt ei olnud need juhud seotud neerufunktsiooni häiretega ning lahenesid hüdratsiooni ja ravi ajutise katkestamisega (nt 1...3 päeva).

Hüperbilirubineemia

Ligikaudu 14% CRIXIVANi monoteraapiana või kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste preparaatidega saanud haigetest leiti isoleeritud asümptomaatiline hüperbilirubineemia (üldbilirubiin $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l), mis esines valdavalt tõusnud indirektsel bilirubiini näol ja oli harva seotud maksaensüümide või alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemisega. Enamik patsiente jätkas ravi CRIXIVANiga annust vähendamata ja bilirubiini väärtused langesid järk-järgult normi piiridesse. Hüperbilirubineemiat esines sagedamini juhtudel, kus ravimi annus ületas 2,4 g päevas.

Lapsed

3 aastastel ja vanematel lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane täiskasvanutega, välja arvatud neerukivitõbi, mida esines 29% lastest (20/70), kes said CRIXIVANi. Teadmata põhjustel tekkinud asümptomaatilist püuuriat täheldati 10,9% (6/55) CRIXIVANi saanud lastest. Mõnel juhul kaasnes kreatiniinisalduse vähenemine suurenemine seerumis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

CRIXIVANI üleannustamist on inimestel esinenud. Kõige sagedasemad olid seedetrakti (nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus) ja neerude (nt neerukivitõbi, küljevalu, hematuuria) sümptomid.

Ei ole teada, kas indinaviir on organismist eemaldatav peritoneaal- või hemodialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid.
ATC-kood: J05AE02

Toimemehhanism

Indinaviir pärssib rekombinantset HIV-1 ja HIV-2 proteaasi, olles ligikaudu 10 korda selektiivsem HIV-1 kui HIV-2 proteaasi suhtes. Indinaviir seondub pöörduvalt proteaasi aktiivosaga ja inhibeerib konkureerivalt ensüümi, vältides seejuures viiruse polüproteiinprekursorite lõhestumist uute viiruspartiklite küpsemise käigus. Selle tagajärjel tekkivad ebaküpsed osakesed ei ole nakkuslikud ega võimelised uute infektsioonitsüklite käivitamiseks. Indinaviir ei pärssi oluliselt eukarüootseid proteaase nagu inimese reniin, inimese katepsiin D, inimese elastaas ja inimese ka faktor.

Mikrobioloogia

Kontsentratsioon 50...100 nM inhibeeris indinaviir viiruse leviku HIV-1 erinevate variantidega LAI, MN, RF nakatatud inimorganismi T-lümfotsüütide rakukultuuris 95% ulatuses (IC₉₅) (võrreldes viirusega nakatatud ravita kontrollkultuuriga); samuti viiruse makrofaagide suhtes troopse SF-162 variandiga nakatatud inimese monotsüütides makrofaagides. Kontsentratsioon 25...100 nM põhjustas indinaviir viiruse leviku 95% inhibeerimise inimese perifeerse vere mitogeen-aktiveeritud mononukleaaride kultuuris, mis olid nakatatud erinevate HIV-1 primaarsete kliiniliste isolaatidega, sh zidovudiinile ja mitte-nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritele resistentsete isolaatidega. HIV-1 LAI variandiga nakatatud inimese T-lümfotsüütide inkubeerimisel indinaviiri ja kas zidovudiini, didanosini või mitte-nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritega leiti sünergistlik retroviirusevastane toime.

Ravimresistentsus

Mõnedel patsientidel vähenes viiruse RNA taseme supressioon, kuid CD4 rakkude arv püsis sageli ravieelsest tasemest kõrgemal. Viiruse RNA taseme supressiooni vähenemisega kaasnes tavaliselt tsirkuleeriva ravimtüdliku viiruse asendamine resistentsete viiruse tüvedega. Resistentsus korreleerus viiruse genoomi mutatsioonide kumuleerumisega, mille tulemuseks oli viiruse proteaasi aminohapete asendamine.

On teada vähemalt üksteist HIV-1 proteaasi aminohapete positsiooni, mis on seotud resistentsuse tekkimisega L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 ja L90. Nende osa resistentsuse kujunemises on kompleksne. Üksik muutus ei ole võimeline inhibiitori suhtes olulist resistentsust välja kujundama. Näiteks ühe või paari muutuse tulemusel märkimisväärset (enam kui neljakordset) resistentsust indinaviirile ei tekkinud ning resistentsuse määr on sõltuv kombinatsioonist rohkete muutuste korral. Tugevam resistentsus tekib üldiselt suurema arvu samaaegsete muutuste tulemusena saadud üheteistkümnes positsioonis. Enamikul viirusliku RNA taastõusuga patsientidest, kes said 800 mg indinaviiri iga 8 tunni järel monoterapiana, olid muutused ainult kolmes positsioonis: V82 (A või F-le), M46 (I või L-le) ja L10 (I või R-le). Teisi asendusi esines harvem. Tundus, et need asendused tekkisid järk-järgult, tõenäoliselt viiruse kestva replikatsiooni tulemusena.

Tuleb märkida, et viiruse RNA taseme supressioon vähenes sagedamini juhul, kui CRIXIVAN-ravi alustati soovitatavast (2,4 g päevas) väiksemate annustega. **Seetõttu tuleb viiruse replikatsiooni supressiooni suurendamiseks ja seega resistentse viiruse tekkimise takistamiseks CRIXIVANI manustada soovitatud annustes.**

Indinaviiri samaaegne kasutamine nukleosiidi analoogidega (mida haige ei ole varem saanud) võib vähendada resistentsuse tekke riski nii indenaviiri kui nukleosiidi analoogide suhtes. Ühes võrdlevas uuringus näitas kombineeritud ravi nukleosiidi analoogidega (kombinatsioonis lisati zidovudiin ja didanosiin) kaitset viiruse selektsiooni vastu, mis väljendus vähemalt ühe resistentsusega seotud aminohappe supressioonis nii indenaviiril (13/24-st 2/20-ni 24. ravinädalal) kui ka nukleosiidi analoogidel (10/16-st 0/20-ni 24. ravinädalal).

Ristresistentsus

Indenaviiri suhtes vähenenud tundlikkusega haigetelt isoleeritud HIV-1 tüvedel esines ristresistentsus erinevate HIV PI-de, sh ritonaviiri ja sakvinaviiri suhtes. Täielikku ristresistentsust täheldati indenaviiri ja ritonaviiri vahel; sakvinaviiri ristresistentsus oli erinevate isolaatide puhul erinev. Paljud proteaasi aminohapete asendused olid seotud resistentsusega ritonaviiri ja sakvinaviiri ning samuti indenaviiri suhtes.

Farmakodünaamilised toimed

Täiskasvanud

Indenaviiri manustamisel monoteraapiana või kombineeritult teiste retroviirusevastaste preparaatidega (s.o nukleosiidi analoogidega) vähendab olemasolevatel andmetel viiruse hulka ja suurendab CD4 lümfotsüütide hulka patsientidel, kellel CD4 rakkude koguarv on alla 500 raku/mm³.

Ühes avaldatud uuringus viidi 20 HIV-infektsiooniga patsienti, kellel ei olnud viiruse hulk plasmas määratav (<200 koopiat/ml) ning kes said 800 mg indenaviiri iga 8 tunni järel, üle avatud ristuva ülesehitusega rühma, kus nad said indenaviiri/ritonaviiri 400/100 mg iga 12 tunni järel. 18 patsienti osalesid uuringus 48 nädalat. Kõikidel patsientidel püsis viiruse hulk 48 nädala jooksul alla 200 koopia/ml.

Ühes teises avaldatud uuringus hinnati 40-le varem retroviirusevastast ravi mitte saanud patsiendile iga 12 tunni järel manustatud 400/100 mg indenaviiri/ritonaviiri efektiivsust ja ohutust. 30 isikut läbisid 48 ravinädalat. Neljandal nädalal oli indenaviiri C_{min} 500 ng/ml väärtuste olulise varieeruvusega (vahemikus 5...8100 ng/ml). Ravikavatsuse alusel teostatud analüüsi järgi oli 65% patsientidest HIV RNA <400 koopiat/ml ja 50% oli viiruse hulk <50 koopiat/ml; ravieegse analüüsi järgi oli 96% patsientidest HIV RNA <400 koopiat/ml ja 74% oli viiruse hulk <50 koopiat/ml.

Kolmandasse avaldatud uuringusse kaasati 80 varem retroviirusevastast ravi mitte saanud patsienti. Selles avatud mitterandomiseeritud ühe rühmaga uuringus said patsiendid raviks stavudiini ja lamivudiini pluss indenaviiri/ritonaviiri 400/100 mg iga 12 tunni järel. 62 patsienti osalesid uuringus 96. nädalani. Ravikavatsuse ja ravi analüüsi alusel oli 96. nädalal HIV RNA <50 koopiat/ml vastavalt 68,8% ja 88,7% patsientidest.

Indenaviir monoteraapiana või kombineeritult nukleosiidi analoogidega (zidovudiin/stavudiin ja lamivudiin) lükkab võrreldes nukleosiidi analoogidega edasi haiguse kliinilist progresseerumist ning omab kestvat toimet viiruse hulgale ja CD4 rakkude arvule.

Zidovudiini saanud patsientidele indenaviiri, zidovudiini ja lamivudiini kombinatsiooni manustamisel vähenes AIDSi seotud haiguste või surma risk 48. ravinädalal 13%-lt 7%-ni võrreldes patsientidega, kellele manustati lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooni. Samuti vähenes patsientidel, kes varem ei olnud retroviirusevastast ravi saanud ning kes said indenaviiri monoteraapiat või indenaviiri kombineeritult zidovudiiniga, AIDSi seotud haiguste või surma risk 15%-lt 6%-ni võrreldes ainult zidovudiini saanud patsientidega.

Indenaviiril oli nukleosiidi analoogidega kombineeritult parem toime viiruse hulgale, kuid erinevates uuringutes kõikus 24. ravinädalal patsientide osakaal, kelle viiruse RNA tase oli alla 500 koopia/ml, 40% ja 80% vahel. Nimetatud proportsioon säilib ka pikaajalise jälgimise käigus. Samuti oli indenaviiril nukleosiidi analoogidega kombineeritult parem efekt CD4 rakkude hulgale kui monoteraapia puhul. Pikaajalisel jälgimisel see toime säilib.

Lapsed

Kahe kliinilise uuringu, milles osaleb 41 last vanuses 4...15 aastat, eesmärk on hinnata indinaviiri ohutust, retroviirusevastast efektiivsust ja farmakokineetikat selle kasutamisel kombinatsioonis stavudiini ja lamivudiiniga. Ühes uuringus oli 24. nädalal patsientide osakaal, kellel viiruse RNA tase oli alla 400 koopiat/ml, 60%; CD4 rakkude arvu keskmine suurenemine oli 242 rakku/mm³ ning CD4 rakkude arvu keskmine protsentuaalne suurenemine oli 4,2%. 60. nädalal oli patsientide protsent, kellel viiruse RNA tase oli alla 400 koopiat/ml, 59%. Teises uuringus oli 16. nädalal patsientide osakaal, kellel viiruse RNA tase oli alla 400 koopiat/ml, 59%; CD4 rakkude arvu keskmine suurenemine oli 73 rakku/mm³ ning CD4 rakkude arvu keskmine protsentuaalne suurenemine oli 1,2%. 24. nädalal oli patsientide protsent, kellel viiruse RNA tase oli alla 400 koopiat/ml, 60%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tühja kõhuga sissevõtmisel imendub indinaviir kiiresti, saavutades maksimaalse kontsentratsiooni plasmas 0,8±0,3 (keskmine±standardhälve) tunni pärast. Indinaviiri plasmakontsentratsioonide suuremat kui annus-proportsionaalset tõusu täheldati annusevahemikus 200...800 mg; 800...1000 mg annuste puhul oli annus-proportsionaalsuse hälve vähem märgatav. Lühikese poolväärtusaja (1,8±0,4 tundi) tõttu esines pärast korduvat manustamist ainult minimaalne plasmakontsentratsiooni suurenemine. Indinaviiri ühekordse 800 mg annuse biosaadavus oli umbes 65% (90% usaldusvahemik (*confidence interval*, CI) 58...72%).

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud tasakaalukontsentratsiooni uuringuteist on ilmnenu, et indinaviiri farmakokineetika varieerub ööpäeva jooksul. 800 mg indinaviiri iga 8 tunni järel manustamisel oli maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) hommikul, pärastlõunal ja õhtul vastavalt 15550 nM, 8720 nM ja 8880 nM. Vastavad plasmakontsentratsioonid 8 tundi pärast manustamist olid 220 nM, 210 nM ja 370 nM. Selle leiu asjakohasus ritonaviiri ja indinaviiri koosmanustamisel on teadmata. Ühes HIV-seropositiivsetel täiskasvanud patsientidel läbiviidud uuringus saadi indinaviiri 800 mg 8 tunni järel manustamisel tasakaalukontsentratsiooni tingimustes järgmised geomeetrilised keskmised: AUC_{0-8h} 27813 nM*h (90% CI 22185;34869), maksimaalne plasmakontsentratsioon 11144 nM (90% CI 9192;13512) ja plasmakontsentratsioon 8 tundi pärast manustamist 211 nM (90% CI 163;274).

Toidu mõju

Ühes tervete vabatahtlikega läbiviidud uuringus saadi 800 mg indinaviiri/100 mg ritonaviiri manustamisel koos vähesel rasvasisaldusega toiduga iga 12 tunni järel tasakaalukontsentratsiooni tingimustes järgmised geomeetrilised keskmised: AUC_{0-12h} 116067 nM*h (90% CI 101680;132490), maksimaalne plasmakontsentratsioon 19001 nM (90% CI 17538;20588) ja plasmakontsentratsioon 12 tundi pärast manustamist 2274 nM (90% CI 1701;3042). Antud raviskeemi kasutamisel koos rasvarikka toiduga olulisi erinevusi ei ilmnenu.

Indinaviiri potentsioneeritud raviskeem. Koos väikeses annuses ritonaviiriga manustatud indinaviiri farmakokineetika kohta on andmeid vähe. Kaks korda päevas koos ritonaviiriga (100 mg) manustatud indinaviiri (400 mg) farmakokineetikat on uuritud kahes uuringus. Ühes uuringus viidi farmakokineetilise analüüsi läbi 19 patsiendil – indinaviiri keskmised (vahemik) AUC_{0-12h} , C_{max} ja C_{min} väärtused olid vastavalt 25421 nM*h (21489...36236 nM*h), 5758 nM (5056...6742 nM) ja 239 (169...421 nM). Teises uuringus olid farmakokineetilised näitajad võrreldavad.

HIV-infektsiooniga pediaatrilistele patsientidele indinaviiri kõvakapslite manustamisel annuses 500 mg/m² iga 8 tunni järel oli AUC_{0-8h} 27412 nM*h, maksimaalne plasmakontsentratsioon 12182 nM ja plasmakontsentratsioon 8 tundi pärast manustamist 122 nM. AUC ja maksimaalne plasmakontsentratsioon olid üldiselt sarnased eelnevalt vaadeldud täiskasvanud HIV-infektsiooniga patsientide samadele väärtustele, kes said indinaviiri 800 mg iga 8 tunni järel; märkida tuleb, et plasmakontsentratsioon 8 tundi pärast ravimi manustamist oli madalam.

On näidatud, et raseduse ajal on indinaviiri süsteemne toime oluliselt vähenenud (PACTG 358. CRIVANI 800 mg iga kaheksa tunni tagant+ zidovudiini 200 mg iga kaheksa tunni tagant+ lamivudiini 150 mg kaks korda päevas). Keskmine indinaviiri plasma AUC_{0-8h} raseduse 30. kuni 32. nädalal (n=11) oli 9231 nM•h, mis on 74% (95% CI 50;86%) vähem kui 6 nädalat pärast sünnitust mõõdetu. Neist kuuel patsiendil üheteistkümnest (55%) oli keskmine indinaviiri plasmakontsentratsioon 8 tundi pärast manustamist (C_{min}) alla usaldusväärse sisalduse määramise piiri. Indinaviiri farmakokineetika neil 11 patsiendil 6 nädalat pärast sünnitust oli üldiselt sarnane ühes teises kliinilises uuringus osalenud mitte-rasedatel mõõdetuga (vt lõik 4.6).

Indinaviiri manustamisel koos suure kalorsusega, rasvase ja valgurohke toiduga oli tagajärjeks imendumise vähenemine ja aeglustumine, millega kaasnes ligikaudu 80% AUC ja 86% C_{max} vähenemine. Manustamisel koos kerge einega (nt kuivik keedise või puuviljakonserviga, õunamahl ja kohv kooritud või rasvavaba piima ja suhkruga või maisihelbed, kooritud või rasvavaba piima ja suhkruga) oli tulemuseks plasmakontsentratsioon, mida võis võrrelda vastavate väärtustega tühja kõhuga manustamisel.

Õunakastmega segatud indinaviiri sulfaatsoolana (avatud kõvakapslitest) manustamisel oli indinaviiri farmakokineetika üldiselt võrreldav tühja kõhuga kõvakapslitena manustatud indinaviiri farmakokineetikaga. HIV-infektsiooniga lastel olid õunakastmega segatult manustatud indinaviiri farmakokineetilised näitajad järgmised: AUC_{0-8h} 26980 nM•h, maksimaalne plasmakontsentratsioon 13711 nM ja plasmakontsentratsioon 8 tundi pärast manustamist 146 nM.

Jaotumine

Indinaviir ei seonu oluliselt plasmavalkudega (39% sidumata).

Puuduvad andmed indinaviiri tungimisest inimese kesknärvisüsteemi.

Biotransformatsioon

On teada seitse põhilist metaboliiti; metabolismeerumise teed on järgmised: lämmastik-püridiini glükuronisatsioon, püridiin-N-oksüdatsioon koos 3'-hüdrosüleerumisega indaanringis või ilma selleta; indaani 3'-hüdrosüleerumine, fenüülmetüül-osa p-hüdrosüleerumine ja N-depüridometüleerumine koos 3'-hüdrosüleerumisega või ilma. Inimese maksa mikrosoomide *in vitro* uuringutest ilmnes, et CYP3A4 on ainsusitokroom P450 isoensüüm, millel on oluline osa indinaviiri oksüdatiivses metabolismis. Indinaviiriga ravitud haigete plasma- ja uriinianalüüsides on ilmnenu, et metaboliitide osa indinaviiri üldises *in vivo* proteaasi inhibeerivas toimes on väike.

Eritumine

Nii vabatahtlikele kui HIV-infitseeritud haigetele 200...1000 mg annuste manustamise korral leiti indinaviiri uriinist annusest sõltuvast pisut suuremas koguses. Indinaviiri renaalne kliirens (116 ml/min) sõltub kontsentratsioonist kõigi kliiniliste annuste puhul. Alla 20% indinaviirist eritub neerude kaudu muutumatul kujul. Tühja kõhuga manustamisel eritus ravim neerude kaudu ühekordse 700 mg annuse järgselt keskmiselt 10,4% ulatuses ja 1000 mg annuse järgselt keskmiselt 12,0% ulatuses. Indinaviir eritub kiiresti, ravimi poolväärtusaeg on 1,8 tundi.

Preparaadi toime erinevatel patsientidel

Indinaviiri farmakokineetika ei sõltu ilmselt haige soost ega rassist.

HIV-seropositiivsete naiste ja HIV-seropositiivsete meeste vahel ei esine kliiniliselt olulisi indinaviiri farmakokineetika erinevusi.

Kerge või keskmise raskusega maksapuudulikkuse korral ja kliiniliselt väljendunud tsirroosiga haigetel indinaviiri metabolism vähenes, mistõttu 400 mg annuse manustamise järgselt oli AUC ligikaudu 60% suurem. Indinaviiri poolväärtusaeg pikenes umbes 2,8 tunnini.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide, ühe ahvi ja ühe koera uriinis on leitud kristalle. Kristallide leid ei olnud seotud ravimist põhjustatud neerukahjustusega. Kilpnäärme massi suurenemine ja kilpnäärme follikulaarrakkude vohamine, mis oli tingitud türoksiini kliirensi tõusust, esines rottidel, keda raviti indinaviiri annustega ≥ 160 mg/kg/päevas. Maksa kaalu suurenemine tekkis rottidel, keda raviti indinaviiri annustega ≥ 40 mg/kg/päevas ja sellega kaasnes maksarakkude hüpertroofia annuste korral ≥ 320 mg/kg/päevas.

Indinaviiri maksimaalne suukaudne mitteletaalne annus oli rottidel ja hiirtel vähemalt 5000 mg/kg, mis oli ka kõrgeim annus, mida testiti ägeda toksilisuse uuringutes.

Uuringutest rottidega on ilmnenud, et imendumine ajukoosse oli piiratud, jaotumine lümfisüsteemi ja sellest väljumine oli kiire ning lakteerivate rottide piima eritumine oli ulatuslik. Indinaviiri platsentaarbarjääri läbimine oli märkimisväärne rottidel, kuid piiratud küülikutel.

Mutageensus

Indinaviiril ei olnud mutageenset ega genotoksilist aktiivsust, nagu näitasid uuringud metaboolse aktivatsiooniga või ilma selleta.

Kartsinogeensus

Kartsinogeensus ei ilmnenud, kui hiirtele manustati maksimaalne talutav annus, mis oli umbes 2...3 korda suurem terapeutilisest annusest. Rottidel täheldati sarnase annuse korral kilpnäärme adenoomi esinemissageduse suurenemist, mis oli tõenäoliselt seotud TSH (kilpnääret stimuleeriva hormooni) vabanemise sekundaarse suurenemisega türoksiini tõusnud kliirensi tõttu. Nende leidude tähtsus inimestele on vähene.

Teratogeensus

Rottidel, küülikutel ja koertel läbi viidud uuringutes (milles kasutatud annused olid võrreldavad või veidi suuremad inimestel kasutatavatest terapeutilistest annustest) ravimi teratogeenset toimet ei täheldatud. Rottidel väliseid ega vistseraalseid muutusi ei täheldatud, küll aga täheldati lisaroiete ja tservikaalsete roiete sagedasemat esinemist. Küülikutel ja koertel väliseid, vistseraalseid ega skeletimuutusi ei täheldatud. Rottidel ja küülikutel ei ilmnenud toimet loote elulemusele ega kaalule. Koertel oli veidi suurenenud loote resorptsiooni sagedus, kuid kõik ravimit saanud loomadelt sündinud järglased olid elujõulised ja elussündinute arv ravimigrupis oli võrreldav kontrollgrupiga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

veevaba laktoos
magneesiumstearaat

Kapslikest

želatiin
titaandioksiid (E 171)
värv: titaandioksiid (E 171), indigokarmiin (E 132) ja raudoksiid (E 172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat – 90 ja 180 kõvakapsliga HDPE pudelid.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

90 või 180 kapsliga HDPE pudelid, millel on polüpropüleenist kork ja mille avaus on enne esmast avamist kaetud fooliumiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pudel sisaldab kuivatusaine pakikest, mis peab sinna jääma.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/024/004

EU/1/96/024/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04/10/1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18/07/2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE
EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI
PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei kohaldata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

CRIXIVAN 200 mg - pakendis 180, 270 või 360 kapslit - välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CRIXIVAN 200 mg kõvakapslid
Indinaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab indinaviirsulfaati koguses, mis vastab 200 mg indinaviirile.

3. ABIAINED

Veevaba laktoos. Lisainfot vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

180 kõvakapslit
270 kõvakapslit
360 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kõvakapslid tuleb tervelt alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kuivatusaine pakikest ei tohi pudelist välja võtta.
Kuivatusainet ei tohi alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/024/001 180 kõvakapslit
EU/1/96/024/002 270 kõvakapslit
EU/1/96/024/003 360 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CRIXIVAN 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**CRIXIVAN 200 mg - pakendis 180, 270 või 360 kapslit - pudeli silt****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CRIXIVAN 200 mg kõvakapslid
Indinaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab indinaviirsulfaati koguses, mis vastab 200 mg indinaviirile.

3. ABIAINED

Veevaba laktoos. Lisainfot vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

180 kõvakapslit
270 kõvakapslit
360 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kõvakapslid tuleb tervelt alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kuivatusaine pakikest ei tohi pudelist välja võtta.
Kuivatusainet ei tohi alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/024/001 180 kõvakapslit
EU/1/96/024/002 270 kõvakapslit
EU/1/96/024/003 360 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

CRIXIVAN 400 mg - pakendis 90 või 180 kapslit - välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CRIXIVAN 400 mg kõvakapslid
Indinaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab indinaviirsulfaati koguses, mis vastab 400 mg indinaviirile.

3. ABIAINED

Veevaba laktoos. Lisainfot vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 kõvakapslit
180 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kõvakapslid tuleb tervelt alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kuivatusaine pakikest ei tohi pudelist välja võtta.
Kuivatusainet ei tohi alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/024/004 90 kõvakapslit
EU/1/96/024/005 180 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CRIXIVAN 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÕÖTKOOD

Lisatud on 2D-võõtkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**CRIXIVAN 400 mg - pakendis 90 või 180 kapslit - pudeli silt****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CRIXIVAN 400 mg kõvakapslid
Indinaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab indinaviirsulfaati koguses, mis vastab 400 mg indinaviirile.

3. ABIAINED

Veevaba laktoos. Lisainfot vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 kõvakapslit
180 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Kõvakapslid tuleb tervelt alla neelata.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kuivatusaime pakikest ei tohi pudelist välja võtta.
Kuivatusainet ei tohi alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/024/004 90 kõvakapslit
EU/1/96/024/005 180 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

CRIXIVAN 200 mg kõvakapslid indinaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CRIXIVAN ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CRIXIVANi võtmist
3. Kuidas CRIXIVANi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CRIXIVANi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CRIXIVAN ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on CRIXIVAN

CRIXIVAN sisaldab raviainet nimega indinaviir. See kuulub proteaasi inhibiitorite ravimiklassi.

Milleks CRIXIVANi kasutatakse

CRIXIVANi kasutatakse immuunpuudulikkuse viiruse (ingl) *Human Immunodeficiency Virus*, HIV) raviks täiskasvanutel. CRIXIVANi kasutatakse samal ajal koos teiste HIVi ravidega (retroviiruse vastaste ravimitega). Seda nimetatakse kombinatsioon retroviiruse vastaseks raviks.

- Teiseks ravimiks, mida võidakse teile anda samal ajal CRIXIVANiga, on nt ritonaviir.

Kuidas CRIXIVAN toimib

CRIXIVAN ravib HIVi ja aitab vähendada HIV osakeste hulka teie veres.

CRIXIVAN aitab:

- vähendada HIViga seotud haiguste tekkeriski;
- vähendada HIVi osakeste arvu teie kehas (teie “viiruse hulka”);
- tõsta CD4 (T) rakkude hulka. CD4 rakud on oluline osa teie immuunsüsteemist.

Immuunsüsteemi põhiline ülesanne on kaitsta teid infektsioonide eest.

CRIXIVAN ei pruugi sedasi toimida kõikidel patsientidel. Teie arst jälgib, kuidas see ravim teile mõjub.

2. Mida on vaja teada enne CRIXIVANi võtmist

Ärge võtke CRIXIVANi:

- kui olete indinaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate midagi järgmistest ravimitest:
 - rifampitsiini – üks antibiootikum, mida kasutatakse nakkuste ravimiseks;
 - tsisapriidi – kasutatakse seedeprobleemide raviks;
 - amiodarooni – kasutatakse südame rütmihäirete raviks;
 - pimosiidi – kasutatakse teatud vaimse tervise häirete korral;
 - lovastatiini või simvastatiini – kasutatakse kolesterooli alandamiseks;

- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) – depressiooni korral kasutatav taimne ravim;
- ergotamiini (koos või ilma kofeiiniga) – kasutatakse migreenide korral;
- astemisooli või terfenadiini – kasutatakse heinapalaviku ja muude allergiate korral;
- kvetiapiini – kasutatakse mõnede vaimsete haiguste, nagu skisofreenia, bipolaarse häire ja raske depressiooni korral;
- alprasolaami, triasolaami ja (suukaudset) midasolaami – kasutatakse rahusti või unerohuna.

Ärge võtke CRIXIVANi, kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta. Kui te ei ole selles kindel, siis enne CRIXIVANi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lisaks, kui CRIXIVANiga samal ajal manustatakse ravimit ritonaviiri

Ärge võtke ei CRIXIVANi ega ritonaviiri:

- kui teie maks ei tööta korralikult;
- kui te võtate midagi järgmistest ravimitest:
 - fusidiinhapet – üks antibiootikum, mida kasutatakse nakkuste ravimiseks;
 - piroksikaami – kasutatakse artriidi korral;
 - alfososiini – kasutatakse eesnäärme häirete korral;
 - bepridiili – kasutatakse rinnavalude (-angiini) korral;
 - klosapiini – kasutatakse mõnede vaimse tervise häirete korral;
 - petidiini või propoksüfeeni – kasutatakse valu korral;
 - estasolaami või flurasepaami – unerohud;
 - klorasepaati või diasepaami – rahustid;
 - enkainiidi, flekainiidi, propafenooni või kinidiini – kasutatakse ebaregulaarsete südamelöökide korral.

Ärge võtke CRIXIVANi ega ritonaviiri, kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta. Kui te ei ole selles kindel, siis enne CRIXIVANi võtmist, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CRIXIVANi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on olnud või tekib midagi järgnevast:

- **allergiad;**
- **neeruhäired** (sh neerupõletik, neerukivid või seljavalu koos või ilma vereta teie uriinis);
- **veritsustõbi** – CRIXIVAN võib teil suurendada verejooksu tõenäosust. Kui teil tekib verejooks või kui te tunnete nõrkust, siis pidage oma arstiga kohe nõu;
- **maksahäired** – kroonilise B- või C-hepatiidiga või tsirroosiga inimestel, keda ravitakse retroviiruse vastaste ravimitega, on suurem tõenäosus tõsiste ja võimalik, et surmaga lõppevate kõrvaltoimete tekkeks selle ravimiga. Teil võib olla vaja anda vereanalüüse, et kontrollida, kuidas teie maks töötab;
- **tugev valu, hellustunne või nõrkus lihastes** – see tekib tõenäolisemalt siis, kui te võtate kolesteroolitaset langetavaid ravimeid nimega statiinid (nagu nt simvastatiin). Harvadel juhtudel võivad need lihase häired olla rasked (rabdomüolüüs). Teatage oma arstile niipea kui võimalik, kui teil tekib tugev lihasvalu või –nõrkus;
- **infektsiooni nähud** – see võib olla varasem infektsioon, mis ilmneb taas varsti pärast HIVi vastase ravi alustamist. See võib nii olla seetõttu, et organism on taas võimeline alustama võitlust infektsioonide vastu. See juhtub mõnedel kaugelearenenud HIVi infektsiooniga (AIDSi) patsientidel, kellel on varem olnud HIViga seotud infektsioone. Kui täheldate endal mis tahes infektsiooni nähtusi, teatage sellest palun otsekohe oma arstile;

- **autoimmuunhäired** - (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihaskõrge, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi;
- **luukoehäired** – tunnusteks on liigesjäikus, -valud (eriti puusas) ning liikumisraskused. Kui märkate mõnda neist haigustunnustest, teatage sellest oma arstile. Sellised probleemid võivad olla põhjustatud luukoehaigusest nimega osteonekroos (luu verevarustuse kahjustus põhjustab luukoe surma), mis võib tekkida kuid kuni aastaid pärast HIVi vastase ravi alustamist. Oht, et teil tekiwad luukoehäired on suurem, kui:
 - te tarvitate alkoholi;
 - teil on kõrge kehamassiindeks;
 - teie immuunsüsteem on väga nõrk;
 - te olete võtnud kortikosteroide samal ajal CRIXIVANiga;
 - te saate kombineeritud retroviiruse vastast ravi pikka aega;

Kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis enne CRIXIVANi võtmist, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lapsed ja noorukid

CRIXIVANi ei soovitata alla 18-aastastele lastele.

Muud ravimid ja CRIXIVAN

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Kaasa arvatud ilma retseptita ostetud, sh taimseid ravimeid.

CRIXIVAN võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada CRIXIVANi toimet.

Ritonaviir

Ritonaviiri kasutatakse CRIXIVANi taseme suurendamiseks veres või, harvemini ja siis suuremates annustes, HIVi ravimiseks. Teatage oma arstile, kui te kavatsete võtta nii CRIXIVANi kui ka ritonaviiri. Vaadake ka ritonaviiri pakendi infolehte.

Palun vt ülalpool lõigust 2 "**Ärge võtke CRIXIVANi**" ja "**ärge võtke ei CRIXIVANi ega ritonaviiri**" etulist nimekirja ravimitest, mida ei tohi CRIXIVANiga koos kasutada. Ärge võtke CRIXIVANi, kui te võtate või olete hiljuti võtnud nendest mis tahes ravimit. Kui te ei ole kindel, siis enne CRIXIVANi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Liaks teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele enne CRIXIVANi võtmist, kui te kasutate mõnda järgmist ravimit, sest teie arst võib soovida muuta teie ravimite annust:

- teofülliin – kasutatakse astma korral;
- varfariin – kasutatakse vere vedeldamiseks;
- morfiin, fentanüül – kasutatakse valu korral;
- buspiroon – rahusti;
- flukonasool – kasutatakse seennakkuste korral;
- venlafaksiin, trasodoon – kasutatakse depressiooni korral;
- takroliimus, tsüklosporiin – kasutatakse peamiselt pärast organi siirdamist;
- delavirdiin, efavirens, nevirapiin – kasutatakse HIVi korral;
- amprenaviir, sakvinaviir, atasanaviir – kasutatakse HIVi korral;
- sildenafil, vardenafiil, tadalafil – kasutatakse impotentsuse korral;
- deksametasoon – kasutatakse turse (põletiku) ärahoidmiseks;

- itrakonasool, ketokonasool – kasutatakse seennakkuste raviks;
- atorvastatiin, rosuvastatiin, pravastatiin, fluvastatiin – kasutatakse kolesterooli alandamiseks;
- feksofenadiin, loratidiin – antihistamiinid, mida kasutatakse heinapalaviku ja teiste allergiliste haigustunnuste korral;
- suukaudsed rasestumisvastased vahendid („antibeebipillid”), mis sisaldavad noretindrooni või etünnüülöstradiooli;
- fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin, divalproeks, lamotrigiin – kasutatakse langetõve hoogude raviks;
- midasolaam (süstimiseks) – kasutatakse ägedate langetõve hoogude raviks ja uinutina enne mõnesid meditsiiniprotseduure;
- amlodipiin, felodipiin, nifedipiin, nikardipiin, digoksiin, diltiaseem – kasutatakse kõrge vererõhu ja mõnede südamehäirete korral;
- kvetiapiin – kasutatakse mõnede vaimsete haiguste, nagu skisofreenia, bipolaarse häire ja raske depressiooni korral.

Kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis enne CRIXIVANi võtmist, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

CRIXIVAN koos toidu ja joogiga

Vaadake lõigust 3 allpool teavet, kuidas võtta CRIXIVANi. Kuid on eriti oluline, et te

- ei võta CRIXIVANi sisse toiduga, mis on kõrge kalori-, rasva- ja valgusisaldusega. Sest need toidud vähendavad teie organismi võimet omastada võimalikult palju CRIXIVANi ja see ei pruugi toimida nii hästi.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, siis võtke CRIXIVANi ainult juhul, kui arst otsustab, et see on hädavajalik. Ei ole teada, kas CRIXIVAN on kahjulik veel sündimata lapsele, kui ema kasutab seda raseduse ajal.
- Soovitatav on HIV-nakatud naistel lapsi rinnaga mitte toita. Seda selleks, et vältida HIV-nakkuse edastamist nende vastsündimule.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CRIXIVAN-ravi ajal on teatatud peeringlusest ja ähmasest nägemisest. Kui see juhtub, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Muu teave, mida te peate teadma

CRIXIVAN ei ravi HIVist terveks. Teil võivad ikkagi tekkida HIViga seotud infektsioonid ja teised haigused. Seetõttu peate CRIXIVANi võtmise ajal jätkama arsti juures käimist.

HIV levib HIViga inimese vere või temaga seksuaalvahekorra kaudu. Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

CRIXIVAN sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab laktoosi (teatud liiki suhkur). Kui arst on teile rääkinud, et te ei talu või ei suuda seedida teatud suhkruid, siis enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

3. Kuidas CRIXIVANi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju võtta

Soovitatav CRIXIVANi annus on:

- neli 200 mg kapslit (800 mg) – võetuna kolm korda päevas (iga 8 tunni tagant).
See tähendab, et kokku te võtate iga päev kaksteist 200 mg kapslit (2400 mg).

Kui te võtate ka ritonaviiri, siis võtate te tavaliselt CRIXIVANi vähem. Soovitatavad annused on:

- CRIXIVAN – kaks 200 mg kapslit (400 mg) – võetuna kaks korda päevas.
See tähendab, et kokku te võtate iga päev neli 200 mg kapslit (800 mg).
- ritonaviir – 100 mg – võetuna kaks korda päevas.

Selle ravimi võtmine

- Võtke seda ravimit suu kaudu.
- Neelake kapslid tervelt alla juues peale vett, kooritud või vähese rasvasisaldusega piima, mahla, teed või kohvi.
- Ärge purustage ega närige kapsleid.
- Täiskasvanutel on oluline ravi ajal CRIXIVANiga juua iga päev vähemalt 1,5 liitrit vedelikku. See aitab vähendada teil neerukivide tekkeriski.
- Ärge võtke CRIXIVANi sisse toiduga, mis on kõrge kalori-, rasva- ja valgusisaldusega. Sest need toidud vähendavad teie organismi võimet omastada võimalikult palju CRIXIVANi ja see ei pruugi toimida nii hästi.

Millal võtta

- Võtke 1 tund enne või 2 tundi pärast einet.
- Kui te ei suuda ilma toiduta CRIXIVANi võtta, siis võtke seda koos väherasvase madala kalorisaldusega einega. Selleks võib olla röstsai moosiga või maisihelbed kooritud või madala rasvasisaldusega piimaga ja suhkruga.
- Kui te võtate ka ritonaviiri, siis võite te CRIXIVANi võtta ükskõik millal koos toiduga või ilma.

Kui te võtate CRIXIVANi rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate CRIXIVANi rohkem kui ette nähtud, siis pidage nõu oma arstiga nii kiiresti kui võimalik. Tekkida võivad järgmised nähud:

- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhulahtisus;
- seljavalu;
- vere esinemine teie uriinis.

Kui te unustate CRIXIVANi võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui üks annus jääb vahele, ärge võtke seda samal päeval hiljem, vaid jätkake ravi tavalise skeemi kohaselt.

Kui te lõpetate CRIXIVANi võtmise

On väga tähtis, et te kasutate CRIXIVANi täpselt arsti selgituste järgi - ta ütleb teile, kui kaua te peate oma ravimit võtma.

- Ärge lõpetage CRIXIVANi võtmist ilma arstiga rääkimata.
- Sest annuse vähendamisel või vahelejätmisel suureneb tõenäosus, et HIV muutub CRIXIVANi suhtes resistentseks.
- Kui see juhtub, siis teie ravi enam ei mõju.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

CRIXIVANI võtvatel patsientidel on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate ükskõik millist järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest – võite vajada kiireloomulist meditsiinilist abi:

- allergilised reaktsioonid – sümptomid on muuhulgas nahasügelus ja -punetus, kublad ehk nõgestõbi, näo, huulte, keele või kõri turse ja hingamisraskused. Ei ole teada, kui tihti seda võib juhtuda (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel), aga reaktsioonid võivad mõnikord olla tõsised, tekkida võib šokk.

Teil võib tekkida ka teisi kõrvaltoimeid selle ravimi võtmise ajal, nagu nt veritsuste suurenemine veritsustõbistel, lihashäired, põletiku nähud ja luukoehäired. Palun vt lülil lõigust 2 "Hoiatused ja ettevaatusabinõud".

Täiendavad kõrvaltoimed

Väga sage (esineb rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- peavalu;
- nahalööve või -kuivus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- maitsetundlikkuse muutumine;
- seedehäire või kõhulahtisus;
- kõhuvalu või -puhitus;
- peapööritus, nõrkus või väsimus.

Sage (esineb vähem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhutuul;
- sügelemine;
- suukuivus;
- maosisaldise tagasiheide;
- lihaste valu/likkus;
- valu urineerimisel;
- uimamisraskused;
- tuimus või ebataoline tunne nahal.

Selle ravimi kasutamisest alates on teatatud ka järgmistest kõrvaltoimetest. Kui sageli neid tekib, on teadmata:

- juuksetus;
- kõhunäärmepõletik;
- tõsised nahareaktsioonid;
- naha värvuse tumenemine;
- tuimuse tunne suus;
- madal punaliblede arv;
- küünte sissekasvamine koos põletikuga või ilma;
- maksahäired, nagu nt põletik või maksapuudulikkus;
- neeruhäired, nagu nt neerupõletik, neerutalitluse halvenemine või puudumine;
- raskused öla liigutamisega ja valu/likkus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CRIXIVANi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil või karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke CRIXIVANi originaalpudelil ja hoidke pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult. Pudelil on kuivatusaine pakike, mida ei tohi sealt välja võtta.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CRIXIVAN sisaldab

- Toimeaine on indinaviir. Iga kõvakapsel sisaldab indinaviirsulfaati, mis vastab 200 mg indinaviirile.
- Teised koostisosad on veevaba laktoos, magneesiumstearaat, želatiin ja titaandioksiid (E 171).
- Kapslite märgistamisel on kasutatud tinti, mis sisaldab indigokarmiini (E 132).

Kuidas CRIXIVAN välja näeb ja pakendi sisu

CRIXIVAN 200 mg kapslid 180, 270 või 360 tk on pakitud polüpropüleenkorgiga suletud kõrge tihedusega polüetüleenpudelisse, mis on suletud fooliumiga. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Need on poolläbipaistvad valged kapslid, millel on sinisega kiri CRIXIVAN™ 200 mg.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holland

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Island

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

CRIXIVAN 400 mg kõvakapslid indinaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CRIXIVAN ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CRIXIVANi võtmist
3. Kuidas CRIXIVANi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CRIXIVANi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on CRIXIVAN ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on CRIXIVAN

CRIXIVAN sisaldab raviainet nimega indinaviir. See kuulub proteaasi inhibiitorite ravimiklassi.

Milleks CRIXIVANi kasutatakse

CRIXIVANi kasutatakse immuunpuudulikkuse viiruse (ingl) *Human Immunodeficiency Virus*, HIV) raviks täiskasvanutel. CRIXIVANi kasutatakse samal ajal koos teiste HIVi ravidega (retroviiruse vastaste ravimitega). Seda nimetatakse kombinatsioon retroviiruse vastaseks raviks.

- Teiseks ravimiks, mida võidakse teile anda samal ajal CRIXIVANiga, on nt ritonaviir.

Kuidas CRIXIVAN toimib

CRIXIVAN ravib HIVi ja aitab vähendada HIV osakeste hulka teie veres.

CRIXIVAN aitab:

- vähendada HIViga seotud haiguste tekkeriski;
- vähendada HIVi osakeste arvu teie kehas (teie “viiruse hulka”);
- tõsta CD4 (T) rakkude hulka. CD4 rakud on oluline osa teie immuunsüsteemist. Immuunsüsteemi põhiline ülesanne on kaitsta teid infektsioonide eest.

CRIXIVAN ei pruugi sedasi toimida kõikidel patsientidel. Teie arst jälgib, kuidas see ravim teile mõjub.

2. Mida on vaja teada enne CRIXIVANi võtmist

Ärge võtke CRIXIVANi:

- kui olete indinaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate midagi järgmistest ravimitest:
 - rifampitsiini – üks antibiootikum, mida kasutatakse nakkuste ravimiseks;
 - tsisapriidi – kasutatakse seedeprobleemide raviks;
 - amiodarooni – kasutatakse südame rütmihäirete raviks;
 - pimosiidi – kasutatakse teatud vaimse tervise häirete korral;
 - lovastatiini või simvastatiini – kasutatakse kolesterooli alandamiseks;

- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) – depressiooni korral kasutatav taimne ravim;
- ergotamiini (koos või ilma kofeiiniga) – kasutatakse migreenide korral;
- astemisooli või terfenadiini – kasutatakse heinapalaviku ja muude allergiate korral;
- kvetiapiini – kasutatakse mõnede vaimsete haiguste, nagu skisofreenia, bipolaarse häire ja raske depressiooni korral;
- alprasolaami, triasolaami ja (suukaudset) midasolaami – kasutatakse rahusti või unerohuna.

Ärge võtke CRIXIVANi, kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta. Kui te ei ole selles kindel, siis enne CRIXIVANi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lisaks, kui CRIXIVANiga samal ajal manustatakse ravimit ritonaviiri

Ärge võtke ei CRIXIVANi ega ritonaviiri:

- kui teie maks ei tööta korralikult;
- kui te võtate midagi järgmistest ravimitest:
 - fusidiinhapet – üks antibiootikum, mida kasutatakse nakkuste ravimiseks;
 - piroksikaami – kasutatakse artriidi korral;
 - alfososiini – kasutatakse eesnäärme häirete korral;
 - bepridiili – kasutatakse rinnavalude (-angiini) korral;
 - klosapiini – kasutatakse mõnede vaimse tervise häirete korral;
 - petidiini või propoksüfeeni – kasutatakse valu korral;
 - estasolaami või flurasepaami – unerohud;
 - klorasepaati või diasepaami – rahustid;
 - enkainiidi, flekainiidi, propafenooni või kinidiini – kasutatakse ebaregulaarsete südamelöökidete korral.

Ärge võtke CRIXIVANi ega ritonaviiri, kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta. Kui te ei ole selles kindel, siis enne CRIXIVANi võtmist, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CRIXIVANi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on olnud või tekib midagi järgnevast:

- **allergiad;**
- **neeruhäired** (sh neerupõletik, neerukivid või seljavalu koos või ilma vereta teie uriinis);
- **veritsustõbi** – CRIXIVAN võib teil suurendada verejooksu tõenäosust. Kui teil tekib verejooks või kui te tunnete nõrkust, siis pidage oma arstiga kohe nõu;
- **maksahäired** – kroonilise B- või C-hepatiidiga või tsirroosiga inimestel, keda ravitakse retroviiruse vastaste ravimitega, on suurem tõenäosus tõsiste ja võimalik, et surmaga lõppevate kõrvaltoimete tekkeks selle ravimiga. Teil võib olla vaja anda vereanalüüse, et kontrollida, kuidas teie maks töötab;
- **tugev valu, hellustunne või nõrkus lihastes** – see tekib tõenäolisemalt siis, kui te võtate kolesteroolitaset langetavaid ravimeid nimega statiinid (nagu nt simvastatiin). Harvadel juhtudel võivad need lihase häired olla rasked (rabdomüolüüs). Teatage oma arstile niipea kui võimalik, kui teil tekib tugev lihasvalu või –nõrkus;
- **infektsiooni nähud** – see võib olla varasem infektsioon, mis ilmneb taas varsti pärast HIVi vastase ravi alustamist. See võib nii olla seetõttu, et organism on taas võimeline alustama võitlust infektsioonide vastu. See juhtub mõnedel kaugelearenenud HIVi infektsiooniga (AIDSi) patsientidel, kellel on varem olnud HIViga seotud infektsioone. Kui täheldate endal mis tahes infektsiooni nähtusi, teatage sellest palun otsekohe oma arstile;

- **autoimmuunhäired** - (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihaskõrge, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et saada vajalikku ravi;
- **luukoehäired** – tunnusteks on liigesjäikus, -valud (eriti puusas) ning liikumisraskused. Kui märkate mõnda neist haigustunnustest, teatage sellest oma arstile. Sellised probleemid võivad olla põhjustatud luukoehaigusest nimega osteonekroos (luu verevarustuse kahjustus põhjustab luukoe surma), mis võib tekkida kuid kuni aastaid pärast HIVi vastase ravi alustamist. Oht, et teil tekivad luukoehäired on suurem, kui:
 - te tarvitate alkoholi;
 - teil on kõrge kehamassiindeks;
 - teie immuunsüsteem on väga nõrk;
 - te olete võtnud kortikosteroide samal ajal CRIXIVANiga;
 - te saate kombineeritud retroviiruse vastast ravi pikka aega;

Kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis enne CRIXIVANi võtmist, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lapsed ja noorukid

CRIXIVANi ei soovitata alla 18-aastastele lastele.

Muud ravimid ja CRIXIVAN

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Kaasa arvatud ilma retseptita ostetud, sh taimseid ravimeid.

CRIXIVAN võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada CRIXIVANi toimet.

Ritonaviir

Ritonaviiri kasutatakse CRIXIVANi taseme suurendamiseks veres või, harvemini ja siis suuremates annustes, HIVi ravimiseks. Teatage oma arstile, kui te kavatsete võtta nii CRIXIVANi kui ka ritonaviiri. Vaadake ka ritonaviiri pakendi infolehte.

Palun vt ülalpool lõigust 2 "**Ärge võtke CRIXIVANi**" ja "**ärge võtke ei CRIXIVANi ega ritonaviiri**" olulist nimekirja ravimitest, mida ei tohi CRIXIVANiga koos kasutada. Ärge võtke CRIXIVANi, kui te võtate või olete hiljuti võtnud nendest mis tahes ravimit. Kui te ei ole kindel, siis enne CRIXIVANi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lisaks teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele enne CRIXIVANi võtmist, kui te kasutate mõnda järgmist ravimit, sest teie arst võib soovida muuta teie ravimite annust:

- teofülliin – kasutatakse astma korral;
- varfariin – kasutatakse vere vedeldamiseks;
- morfiin, fentanüül – kasutatakse valu korral;
- buspiroon – rahusti;
- flukonasool – kasutatakse seennakkuste korral;
- venlafaksiin, trasodoon – kasutatakse depressiooni korral;
- takroliimus, tsüklosporiin – kasutatakse peamiselt pärast organi siirdamist;
- delavirdiin, efavirens, nevirapiin – kasutatakse HIVi korral;
- amprenaviir, sakvinaviir, atasanaviir – kasutatakse HIVi korral;
- sildenafil, vardenafiil, tadalafil – kasutatakse impotentsuse korral;
- deksametasoon – kasutatakse turse (põletiku) ärahoidmiseks;
- itrakonasool, ketokonasool – kasutatakse seennakkuste raviks;

- atorvastatiin, rosuvastatiin, pravastatiin, fluvastatiin – kasutatakse kolesterooli alandamiseks;
- feksofenadiin, loratidiin – antihistamiinid, mida kasutatakse heinapalaviku ja teiste allergiliste haigustunnuste korral;
- suukaudsed rasestumisvastased vahendid („antibeebipillid”), mis sisaldavad noretindrooni või etüüülöstradiooli;
- fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin, divalproeks, lamotrigiin – kasutatakse langetõve hoogude raviks;
- midasolaam (süstimiseks) – kasutatakse ägedate langetõve hoogude raviks ja uinutina enne mõnesid meditsiiniprotseduure;
- amlodipiin, felodipiin, nifedipiin, nikardipiin, digoksiin, diltiaseem – kasutatakse kõrge vererõhu ja mõnede südamehäirete korral;
- kvetiapiin – kasutatakse mõnede vaimsete haiguste, nagu skisofreenia, bipolaarse häire ja raske depressiooni korral.

Kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), siis enne CRIXIVANi võtmist, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

CRIXIVAN koos toidu ja joogiga

Vaadake lõigust 3 allpool teavet, kuidas võtta CRIXIVANi. Kuid on eriti oluline, et te

- ei võta CRIXIVANi sisse toiduga, mis on kõrge kalori-, rasva- ja valgusisaldusega. Sest need toidud vähendavad teie organismi võimet omastada võimalikult palju CRIXIVANi ja see ei pruugi toimida nii hästi.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, siis võtke CRIXIVANi ainult juhul, kui arst otsustab, et see on hädavajalik. Ei ole teada, kas CRIXIVAN on kahjulik veel sündimata lapsele, kui ema kasutab seda raseduse ajal.
- Soovitatakse HIV-nakatanud naistel lapsi rinnaga mitte toita. Seda selleks, et vältida HIV-nakkuse edastamist nende vastsündinule.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CRIXIVAN-ravi ajal on teatatud pearinglusest ja ähmasest nägemisest. Kui see juhtub, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Muu teave, mida te peate teadma

CRIXIVAN ei ravi HIV-i terveks. Teil võivad ikkagi tekkida HIViga seotud infektsioonid ja teised haigused. Seetõttu peate CRIXIVANi võtmise ajal jätkama arsti juures käimist.

HIV levib HIViga inimese vere või temaga seksuaalvahekorra kaudu. Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

CRIXIVAN sisaldab laktoosi

See ravim sisaldab laktoosi (teatud liiki suhkur). Kui arst on teile rääkinud, et te ei talu või ei suuda seedida teatud suhkruid, siis enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga.

3. Kuidas CRIXIVANi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju võtta

Soovitatav CRIXIVANi annus on:

- kaks 400 mg kapslit (800 mg) – võetuna kolm korda päevas (iga 8 tunni tagant). See tähendab, et kokku te võtate iga päev kuus 400 mg kapslit (2400 mg).

Kui te võtate ka ritonaviiri, siis võtate te tavaliselt CRIXIVANi vähem. Soovitatavad annused on:

- CRIXIVAN – üks 400 mg kapsel (400 mg) – võetuna kaks korda päevas. See tähendab, et kokku te võtate iga päev kaks 400 mg kapslit (800 mg).
- ritonaviir – 100 mg – võetuna kaks korda päevas.

Selle ravimi võtmine

- Võtke seda ravimit suu kaudu.
- Neelake kapslid tervelt alla juues peale vett, kooritud või vähese rasvasisaldusega piima, mahla, teed või kohvi.
- Ärge purustage ega närige kapsleid.
- Täiskasvanutel on oluline ravi ajal CRIXIVANiga juua iga päev vähemalt 1,5 liitrit vedelikku. See aitab vähendada teie neerukivide tekkeriski.
- Ärge võtke CRIXIVANi sisse toiduga, mis on kõrge kalori-, rasva- ja valgusisaldusega. Sest need toidud vähendavad teie organismi võimet omastada võimalikult palju CRIXIVANi ja see ei pruugi toimida nii hästi.

Millal võtta

- Võtke 1 tund enne või 2 tundi pärast einet.
- Kui te ei suuda ilma toiduta CRIXIVANi võtta, siis võtke seda koos väherasvase madala kalorisaldusega einega. Selleks võib olla röstsai moosiga või maisihelbed kooritud või madala rasvasisaldusega piimaga ja suhkruga.
- Kui te võtate ka ritonaviiri, siis võite te CRIXIVANi võtta ükskõik millal koos toiduga või ilma.

Kui te võtate CRIXIVANi rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate CRIXIVANi rohkem kui ette nähtud, siis pidage nõu oma arstiga nii kiiresti kui võimalik. Tekkida võivad järgmised nähud:

- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhulahtisus;
- seljavalu;
- vere esinemine teie uriinis.

Kui te unustate CRIXIVANi võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui üks annus jääb vahele, ärge võtke seda samal päeval hiljem, vaid jätkake ravi tavalise skeemi kohaselt.

Kui te lõpetate CRIXIVANi võtmise

On väga tähtis, et te kasutate CRIXIVANi täpselt arsti selgituste järgi - ta ütleb teile, kui kaua te peate oma ravimit võtma.

- Ärge lõpetage CRIXIVANi võtmist ilma arstiga rääkimata.
- Sest annuse vähendamisel või vahelejätmisel suureneb tõenäosus, et HIV muutub CRIXIVANi suhtes resistentseks.
- Kui see juhtub, siis teie ravi enam ei mõju.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

CRIXIVANI võtvatel patsientidel on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate ükskõik millist järgnevatest tõsistest kõrvaltoimetest – võite vajada kiireloomulist meditsiinilist abi:

- allergilised reaktsioonid – sümptomid on muuhulgas nahasügelus ja -punetus, kublad ehk nõgestõbi, näo, huulte, keele või kõri turse ja hingamisraskused. Ei ole teada, kui tihti seda võib juhtuda (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel), aga reaktsioonid võivad mõnikord olla tõsised, tekkida võib šokk.

Teil võib tekkida ka teisi kõrvaltoimeid selle ravimi võtmise ajal, nagu nt veritsuste suurenemine veritsustõbistel, lihashäired, põletiku nähud ja luukoehäired. Palun vt lülal lõigust 2 "Hoiatused ja ettevaatusabinõud".

Täiendavad kõrvaltoimed

Väga sage (esineb rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- peavalu;
- nahalööve või –kuivus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- maitsetundlikkuse muutumine;
- seedehäire või kõhulahtisus;
- kõhuvalu või –puhitus;
- peapööritus, nõrkus või väsimus.

Sage (esineb vähem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhutuul;
- sügelemine;
- suukuivus;
- maosisaldise tagasiheide;
- lihaste valulikkus;
- valu urineerimisel;
- uimamisraskused;
- tuimus või ebataoline tunne nahal.

Selle ravimi kasutamisest alates on teatatud ka järgmistest kõrvaltoimetest. Kui sageli neid tekib, on teadmata:

- juuksetus;
- kõhunäärmepõletik;
- tõsised nahareaktsioonid;
- naha värvuse tumenemine;
- tuimuse tunne suus;
- madal punaliblede arv;
- küünte sissekasvamine koos põletikuga või ilma;
- maksahäired, nagu nt põletik või maksapuudulikkus;
- neeruhäired, nagu nt neerupõletik, neerutalitluse halvenemine või puudumine;
- raskused öla liigutamisega ja valulikkus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infõlehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CRIXIVANi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil või karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke CRIXIVANi originaalpudelil ja hoidke pudel tihedalt suletuna niiskuse eest kaitstult. Pudelil on kuivatusaine pakike, mida ei tohi sealt välja võtta.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CRIXIVAN sisaldab

- Toimeaine on indinaviir. Iga kõvakapsel sisaldab indinaviirsulfaati, mis vastab 400 mg indinaviirile.
- Teised koostisosad on veevaba laktoos, magneesiumstearaat, želatiin ja titaandioksiid (E 171).
- Kapslite märgistamisel on kasutatud tinti, mis sisaldab titaandioksiidi (E 171), indigokarmiini (E 132) ja raudoksiidi (E 172).

Kuidas CRIXIVAN välja näeb ja pakendi sisu

CRIXIVAN 400 mg kapslid 90 või 180 tk on pakitud polüpropüleenkorgiga suletud kõrge tihedusega polüetüleenpudelisse, mis on suletud fooliumiga. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Need on poolläbipaistvad valged kapslid, millel on rohelisega kiri CRIXIVAN™ 400 mg.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holland

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Island

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Ravimil on müügiluba lõppenud