

Lijek koji više nije odobren

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CRIXIVAN 200 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg indinavira u obliku indinavirsulfata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula od 200 mg sadrži 74,8 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Kapsule su poluprozirne bijele s oznakom 'CRIXIVAN™ 200 mg' plave boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CRIXIVAN je u kombinaciji s antiretrovirusnim nukleozidnim analogima indiciran za liječenje odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1.

4.2 Doziranje i način primjene

CRIXIVAN mora primijeniti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije. Prema postojećim farmakodinamičkim podacima, indinavir se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Kada se indinavir primjenjuje kao monoterapija, brzo se razvijaju rezistentni virusi (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Preporučena doza indinavira je 800 mg peroralno svakih 8 sati.

Podaci iz objavljenih ispitivanja pokazuju da kombinacija lijeka CRIXIVAN u dozi od 400 mg i ritonavira u dozi od 100 mg, primijenjena peroralno dvaput na dan, može poslužiti kao alternativni režim doziranja. Taj se prijedlog temelji na ograničenom broju objavljenih podataka (vidjeti dio 5.2).

Pri istodobnoj primjeni itrakonazola ili ketokonazola treba razmotriti smanjenje doze indinavira na 600 mg svakih 8 sati (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre koje je posljedica ciroze, dozu indinavira treba smanjiti na 600 mg svakih 8 sati. Ova se preporuka temelji na malobrojnim farmakokinetičkim podacima (vidjeti dio 5.2). Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitivani, stoga se ne može dati preporuka za doziranje (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije ispitivana sigurnost primjene u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, međutim, manje od 20% indinavira se izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku ili u obliku metabolita (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka CRIXIVAN u djece mlađe od 4 godine nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Trenutno dostupni podaci o primjeni u djece starije od 4 godine opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primjene

Tvrde kapsule treba progutati cijele.

Budući da se CRIXIVAN mora uzimati u intervalima od 8 sati, treba osmisliti raspored koji odgovara bolesniku. Radi optimalne apsorpcije CRIXIVAN treba uzimati bez hrane, ali s vodom 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka. Alternativno se CRIXIVAN može uzeti uz lagan obrok siromašan mastima.

Ako se primjenjuje istodobno s ritonavirom, CRIXIVAN se može uzimati s hranom ili bez nje.

Kako bi se osigurala odgovarajuća hidratacija, preporučuje se da odrasli bolesnici piju najmanje 1,5 litru tekućine unutar 24 sata.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Indinavir se u kombinaciji s ritonavirom ili bez njega ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji imaju uzak terapijski raspon i koji su supstrati CYP3A4. Inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju i CRIXIVAN i ritonavir može dovesti do povišenih koncentracija navedenih lijekova u plazmi i tako potencijalno izazvati ozbiljne ili po život opasne reakcije (vidjeti dio 4.5).

CRIXIVAN se u kombinaciji s ritonavirom ili bez njega ne smije primjenjivati istodobno s amiodaronom, terfenadinom, cisapridom, astemizolom, kvetiapienom, alprazolamom, triazolamom, midazolamom primijenjenim peroralno (za mjere opreza pri parenteralnoj primjeni midazolama vidjeti dio 4.5), pimizidom, derivatima ergota, simvastatinom ili lovastatinom (vidjeti dio 4.4).

Kontraindicirana je kombinacija rifampicina i lijeka CRIXIVAN uz istodobnu primjenu niske doze ritonavira ili bez nje (vidjeti dio 4.5). Kontraindicirana je istodobna primjena indinavira s biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

Osim toga, kombinacija indinavira i ritonavira ne smije se primjenjivati s alfuzosinom, meperidinom, piroksikamom, propoksifenom, bepridilom, enkainidom, flekanidom, propafenonom, kinidinom, fusidatnom kiselinom, klotzapinom, klorazepatom, diazepamom, estazolamom i flurazepamom.

Indinavir se ne smije primjenjivati s ritonavirom u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre jer se ritonavir metabolizira i eliminira prvenstveno putem jetre (vidjeti dio 4.4).

Kada se CRIXIVAN primjenjuje s ritonavirom, treba pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka za ritonavir zbog dodatnih kontraindikacija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nefrolitijaza i tubulointersticijski nefritis

Tijekom liječenja indinavirom nefrolitijaza se u odraslih bolesnika javljala s ukupnom učestalošću od 12,4% (raspon između pojedinačnih ispitivanja: 4,7% do 34,4%). Ukupna učestalost slučajeva nefrolitijaze povećava se s povećanjem izloženosti lijeku CRIXIVAN, međutim, rizik tijekom vremena ostaje relativno nepromijenjen. U nekim se slučajevima nefrolitijaza povezivala s bubrežnom insuficijencijom ili akutnim zatajenjem bubrega. U većini su takvih slučajeva bubrežna insuficijencija i akutno zatajenje bubrega bili reverzibilni. Ako se jave znakovi i simptomi nefrolitijaze, uključujući bol u slabinama koja može, ali ne mora biti praćena hematurijom (uključujući i mikroskopsku hematuriju), može se razmotriti privremeni prekid liječenja (npr. 1–3 dana) za vrijeme akutne epizode

nefrolitijaze ili potpuni prekid liječenja. Procjena može obuhvatiti analizu urina, dušika iz ureje u krvi i kreatinin u serumu te ultrazvuk mokraćnog mjehura i bubrega. U svih bolesnika koji uzimaju indinavir preporučuje se odgovarajuća hidratacija (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Zbrinjavanje bolesnika s jednom ili više epizoda nefrolitijaze mora uključivati odgovarajuću hidrataciju, a može uključivati i privremeni prekid liječenja (npr. 1 do 3 dana) za vrijeme akutne faze nefrolitijaze ili pak potpuni prekid liječenja.

U bolesnika s teškom asimptomatskom leukociturijom (> 100 stanica u vidnom polju mikroskopa pri velikom povećanju) primijećeni su slučajevi intersticijskog nefritisa s medularnom kalcifikacijom i kortikalnom atrofijom. U bolesnika u kojih postoji povećan rizik treba razmotriti provođenje pretraga mokraćnog sustava. Ako se utvrdi dugotrajna i teška leukociturija, mogu biti potrebne dodatne pretrage.

Interakcije s drugim lijekovima

Indinavir se mora primjenjivati uz oprez s drugim lijekovima koji su snažni induktori CYP3A4. Istodobna primjena može dovesti do smanjene koncentracije indinavira u plazmi, čime se povećava rizik od suboptimalnog liječenja i olakšava razvoj rezistencije (vidjeti dio 4.5).

Ako se indinavir primjenjuje s ritonavinom, potencijalna interakcija može biti pojačana. Za informacije o mogućim interakcijama treba pročitati i dio o interakcijama u Sažetku opisa svojstava lijeka za ritonavir.

Atazanavir se, kao i indinavir, povezuje s indirektnom (nekonjugiranom) hiperbilirubinemijom koja nastaje zbog inhibicije UDP-glukuronoziltransferaze (UGT). Kombinacije atazanavira, s ritonavinom ili bez njega, i lijeka CRIXIVAN nisu ispitivane pa se istodobna primjena navedenih lijekova ne preporučuje zbog rizika od pogoršanja opisanih nuspojava.

Ne preporučuje se istodobna primjena indinavira s lovastatinom ili simvastatinom zbog povećanog rizika od miopatije, uključujući rhabdomiolizu. Na temelju rezultata ispitivanja interakcija s lopinavirom/ritonavinom, ne preporučuje se kombinacija rosuvastatina i inhibitora proteaze. Oprez je nužan i ako se indinavir primjenjuje istodobno s atorvastatinom. Interakcija indinavira ili indinavira/ritonavira s pravastatinom ili fluvastatinom nije poznata (vidjeti dio 4.5).

Očekuje se da bi istodobna primjena lijeka CRIXIVAN sa sildenafilom, tadalafilom i vardenafilom (inhibitorima PDE5) mogla značajno povišiti koncentracije navedenih spojeva u plazmi i dovesti do povećanja broja nuspojava povezanih s inhibitorima PDE5, uključujući hipotenziju, promjene vida i prijelaz na tamno (vidjeti dio 4.5).

Prijenos HIV-a

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Akutna hemolitička anemija

Prijavljena je akutna hemolitička anemija koja je u nekim slučajevima bila teška i brzo je napredovala. Kada se postavi jasna dijagnoza, treba uvesti odgovarajuće mjere za liječenje hemolitičke anemije, među kojima može biti prekid liječenja indinavirom.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost indinavira nisu utvrđene u bolesnika sa značajnim postojećim bolestima jetre. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku za razvoj teških jetrenih nuspojava s mogućim smrtnim ishodom. U slučaju istodobne primjene antiretrovirusnih lijekova za liječenje hepatitisa B ili C treba proučiti informacije o lijeku i za te lijekove.

Bolesnici s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja učestalije poremećaje jetrene funkcije te ih stoga treba nadzirati u skladu s uobičajenom praksom. Pojave li se u tih bolesnika znakovi pogoršanja bolesti jetre, treba razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

U bolesnika s postojećom bolešću jetre liječenih indinavirom primijećena je povećana incidencija nefrolitijaze.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja, može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije i uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije u pravilu javljale u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja. Relevantni primjeri su upala mrežnice uzrokovana citomegalovirusom, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis carinii*. Svaki simptom upale treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje.

U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito i ti se događaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja.

Bolesnici s popratnim bolestima

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenih inhibitorima proteaze prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartroze. Neki bolesnici dodatno su primili faktor VIII. U više od polovice prijavljenih slučajeva liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili ponovno uvedeno ako je bilo prekinuto. Pretpostavlja se da postoji uzročna povezanost iako mehanizam djelovanja nije rasvijetljen. Bolesnike s hemofilijom stoga treba upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

U bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre koja je posljedica ciroze potrebno je sniziti dozu indinavira zbog smanjenog metabolizma indinavira (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitivani. Zbog nedostatka takvih ispitivanja preporučuje se oprez jer može doći do povišenih koncentracija indinavira.

Nije ispitivana sigurnost primjene u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, međutim, manje od 20% indinavira se izlučuje kroz mokraću u neizmijenjenu obliku ili u obliku metabolita (vidjeti dio 4.2).

Osteonekroza:

Iako se smatra da ima više uzroka (uključujući uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, povećan indeks tjelesne mase), osteonekroza je prijavljena posebno u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika na dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako osjete bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili imaju poteškoća pri kretanju.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži 299,2 mg laktoze u jednoj dozi od 800 mg (maksimalna pojedinačna doza). Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, nedostatka lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam indinavira posredovan je enzimom CYP3A4 citokroma P450. Stoga, druge tvari koje dijele isti metabolički put ili mijenjaju aktivnost CYP3A4 mogu utjecati na farmakokinetiku indinavira. Isto tako indinavir može izmijeniti farmakokinetiku drugih tvari koje dijele isti metabolički put. Pojačani indinavir (indinavir s ritonavirom) može imati aditivni farmakokinetički učinak na tvari koje se metaboliziraju posredstvom CYP3A4 jer i ritonavir i indinavir inhibiraju enzim CYP3A4 citokroma P450.

Indinavir se u kombinaciji s ritonavirom ili bez njega ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji imaju uzak terapijski raspon i koji su supstrati za CYP3A4. Inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju i CRIVAN i ritonavir može dovesti do povišenih koncentracija tih lijekova u plazmi i tako potencijalno izazvati ozbiljne ili po život opasne reakcije. CRIVAN se u kombinaciji s ritonavirom ili bez njega ne smije primjenjivati istodobno s amiodaronom, terfenadinom, cisapridom, astemizolom, kvetiapiinom, alprazolamom, triazolamom, midazolamom primijenjenim peroralno (za mjere opreza pri parenteralnoj primjeni midazolama vidjeti Tablice 1 i 2 u nastavku), pimozidom, derivatima ergota, simvastatinom ili lovastatinom. Osim toga, indinavir i ritonavir se ne smiju primjenjivati s alfuzosinom, meperidinom, piroksikamom, propoksifenom, bepridilom, enkainidom, flekanidom, propafenonom, kvinidinom, fusidatnom kiselinom, klorzapinom, klorazepatom, diazepamom, estazolamom i flurazepamom.

Istodobna primjena indinavira s rifampicinom ili biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) je kontraindicirana.

Prethodno navedeni lijekovi ne navode se ponovno u Tablicama 1 i 2, osim ako nema posebnih podataka o interakcijama.

Također vidjeti dijelove 4.2 i 4.3.

Tablica 1. Interakcije i preporučene doze kod primjene s drugim lijekovima – SAMO INDINAVIR

Interakcije između indinavira i drugih lijekova navedene su u tablicama koje slijede (porast je označen kao "↑", smanjenje kao "↓", nepromijenjeno stanje ($\leq \pm 20\%$) kao "↔", jedna doza kao "SD", doziranje jedanput na dan kao "QD", doziranje dvaput na dan kao "BID", doziranje triput na dan kao "TID" i doziranje četiri puta na dan kao "QID").

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIINFJEKTIVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		
Didanozin, puferirana formulacija	Nije provedeno službeno ispitivanje interakcija. Za optimalnu apsorpciju indinavira može biti potreban normalan (kisel) želučani pH, ali kiselina brzo razgrađuje didanozin, kojemu se dodaju puferi koji povišuju pH. Nije došlo do promjene u antiretrovirusnom djelovanju kada se didanozin primijenio 3 sata nakon indinavira.	Indinavir i didanozin u formulaciji s puferom treba primijeniti u razmaku od najmanje jednoga sata na prazan želudac.
Didanozin, želučanootporan 400 mg SD (indinavir 800 mg SD)	indinavir: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg SD) didanozin: ↔	Može se primjenjivati bez ograničenja s obzirom na vrijeme primjene ili hranu.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Stavudin 40 mg BID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↔ C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) AUC stavudina: ↑ 21% C _{min} stavudina: nije ocijenjen	Indinavir i nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.
Zidovudin 200 mg TID (indinavir 1000 mg TID)	AUC indinavira: ↔ C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 1000 mg TID) AUC zidovudina: ↔ C _{min} zidovudina: ↑ 51%	
Zidovudin/lamivudin 200/150 mg TID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↔ C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) AUC zidovudina: ↑ 39% C _{min} zidovudina: ↔ AUC lamivudina: ↔ C _{min} lamivudina: ↔	
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
Delavirdin 400 mg TID (indinavir 600 mg TID)	AUC indinavira: ↑ 53% C _{min} indinavira ↑ 298% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID)	Treba razmotriti smanjenje doze lijeka CRIXIVAN na 400-600 mg svakih 8 sati.
Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	AUC indinavira: ↔ C _{min} indinavira: ↑ 118% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) delavirdin: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (indinavir 1000 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 46% C _{min} indinavira: ↓ 57% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) Povećana doza indinavira (1000 mg TID) ne kompenzira induktivno djelovanje efavirenza.	Ne može se dati posebna preporuka za doziranje.
Efavirenz 200 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 31% C _{min} indinavira: ↓ 40% AUC efavirenza: ↔	
Nevirapin 200 mg BID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 28% nevirapin: ↔ (indukcija CYP3A)	Ako se primjenjuje s nevirapinom, treba razmotriti povećanje doze indinavira na 1000 mg svakih 8 sati.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
<i>Inhibitori proteaze</i>		
Amprenavir 1200 mg BID (indinavir 1200 mg BID)	AUC amprenavira: ↑ 90% indinavir: ↔	Nisu utvrđene odgovarajuće doze za ovu kombinaciju s obzirom na djelotvornost i sigurnost.
Atazanavir	Interakcija nije ispitana	Kombinacija atazanavira, s ritonavinom ili bez njega, i lijeka CRIVAN se ne preporučuje zbog povećanog rizika od hiperbilirubinemije (vidjeti dio 4.4).
Ritonavir 100 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC _{24hr} indinavira: ↑ 178% C _{min} indinavira: ↑ 11 puta; (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID*) AUC ritonavira: ↑ 72% C _{min} ritonavira: ↑ 62%	Nisu utvrđene odgovarajuće doze za ovu kombinaciju s obzirom na djelotvornost i sigurnost. Preliminarni klinički podaci ukazuju da kombinacija lijeka CRIVAN od 400 mg i ritonavira od 100 mg, primijenjena peroralno dvaput na dan, može poslužiti kao alternativni režim doziranja (vidjeti dio 5.2). Pojačana doza od 800 mg indinavira/100 mg ritonavira dvaput na dan dovodi do povećanog rizika od nuspojava.
Ritonavir 200 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC _{24h} indinavira: ↑ 266% C _{min} indinavira: ↑ 24 puta; (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID*) AUC ritonavira: ↑ 96% C _{min} ritonavira: ↑ 371%	
Ritonavir 400 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC _{24h} indinavira: ↑ 220% C _{min} indinavira: ↑ 24 puta; (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID*) AUC _{24h} ritonavira: ↔	
Ritonavir 400 mg BID (indinavir 400 mg BID)	AUC _{24h} indinavira: ↑ 68% C _{min} indinavira: ↑ 10 puta (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID*) AUC _{24h} ritonavira: ↔	
Ritonavir 100 mg BID (indinavir 400 mg BID)	AUC i C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID*)	
*) kontrole iz prethodnih ispitivanja		

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Sakvinavir 600 mg SD (tvrda želatinozna kapsula) (indinavir 800 mg TID)	AUC sakvinavira: ↑ 500% C _{min} sakvinavira: ↑ 190% (u odnosu na primjenu samo sakvinavira (tvrda želatinozna kapsula) u dozi od 600 mg SD)	Nisu utvrđene odgovarajuće doze za ovu kombinaciju s obzirom na djelotvornost i sigurnost.
Sakvinavir 800 mg SD (meka želatinozna kapsula) (indinavir 800 mg TID)	AUC sakvinavira: ↑ 620% C _{min} sakvinavira: ↑ 450% (u odnosu na primjenu samo sakvinavira (meka želatinozna kapsula) u dozi od 800 mg SD)	
Sakvinavir 1200 mg SD (meka želatinozna kapsula) (indinavir 800 mg TID)	AUC sakvinavira: ↑ 360% C _{min} sakvinavira: ↑ 450% (u odnosu na primjenu samo sakvinavira (meka želatinozna kapsula) u dozi od 1200 mg SD) Dizajn ispitivanja ne omogućuje konačnu ocjenu učinka sakvinavira na indinavir, ali pokazuje da kod istodobne primjene sa sakvinavirom dolazi do manje od dvostrukog povećanja AUC _{8h} indinavira.	
Antibiotici		
Sulfametoksazol/trimetoprim 800 mg/160 mg BID (indinavir 400 mg QID)	AUC i C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 400 mg QID) AUC i C _{min} sulfametoksazola: ↔	Indinavir i sulfametoksazol/trimetoprim mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.
Antimikotici		
Flukonazol 400 mg QD (indinavir 1000 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 24% C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 1000 mg TID)	Indinavir i flukonazol mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.
Itrakonazol 200 mg BID (indinavir 600 mg TID)	AUC indinavira: ↔ C _{min} indinavira: ↑ 49% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID)	Kod istodobne primjene s itrakonazolom preporučuje se smanjiti dozu lijeka CRIXIVAN na 600 mg svakih 8 sati.
Ketokonazol 400 mg QD (indinavir 600 mg TID) Ketokonazol 400 mg QD (indinavir 400 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 20% C _{min} indinavira: ↑ 29% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) AUC indinavira ↓ 56% C _{min} indinavira ↓ 27% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID)	Treba razmotriti smanjenje doze lijeka CRIXIVAN na 600 mg svakih 8 sati.
Antimikobakterijski lijekovi		
Izoniazid 300 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC i C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) AUC i C _{min} izoniazida: ↔	Indinavir i izoniazid mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Rifabutin 300 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira ↓ 34% C_{min} indinavira: ↓39% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) AUC rifabutina: ↑ 173% C_{min} rifabutina: ↑ 244% (u odnosu na primjenu samo rifabutina u dozi od 300 mg QD)	Smanjenje doze rifabutina i povećanje doze lijeka CRIXIVAN nije potvrđeno kliničkim ispitivanjima. Stoga se istodobna primjena ne preporučuje. Ako je liječenje rifabutinom neophodno, treba potražiti alternativne lijekove za liječenje HIV infekcije.
Rifabutin 150 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↓32% C_{min} indinavira: ↓40% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) AUC* rifabutina: ↑ 54% C_{min} * rifabutina: ↑ 99% (*u odnosu na primjenu samo rifabutina u dozi od 300 mg QD. Nema podataka o usporedbi kombinacije rifabutina od 150 mg QD i indinavira od 800 mg TID s primjenom samo rifabutina u referentnoj dozi od 150 mg)	
Rifampicin 600 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 92% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) Taj je učinak posljedica indukcije CYP3A4 rifampicinom.	Primjena rifampicina s indinavirom je kontraindicirana.
ANALGETICI		
Metadon 20-60 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↔ (u usporedbi s primjenom indinavira u dozi od 800 mg TID u prethodnim ispitivanjima) AUC i C_{min} metadona: ↔	Indinavir i metadon mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.
ANTIARITMICI		
Kinidin 200 mg SD (indinavir 400 mg SD)	AUC i C_{min} indinavira: ↔ (u usporedbi s primjenom indinavira u dozi od 400 mg SD) Očekuje se ↑ koncentracije kinidina (inhibicija CYP3A4 indinavirom)	Kod istodobne primjene kinidina i lijeka CRIXIVAN potreban je oprez, a preporučuje se i praćenje terapijskih koncentracija kinidina. Primjena indinavira/ritonavira s kinidinom je kontraindicirana.
ANTIASTMATICI		
Teofilin 250 mg SD (indinavir 800 mg TID)	AUC i C_{min} teofilina: ↔	Indinavir i teofilin mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.
ANTIKOAGULANSI		
Varfarin	Nije ispitivano, kombinirana primjena može dovesti do povišenih koncentracija varfarina.	Možda će biti potrebna prilagodba doze varfarina.
ANTI KONVULZIVI		
Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	Indinavir inhibira CYP3A4 pa se očekuje povećanje koncentracije navedenih antikonvulziva u plazmi. Istodobna primjena lijekova koji induciraju CYP3A4, poput karbamazepina, fenobarbitala i fenitoina, može sniziti koncentracije indinavira u plazmi.	Kod istodobne primjene navedenih lijekova i indinavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIDEPRESIVI		
Venlafaksin 50 mg TID (indinavir 800 mg SD)	AUC indinavira: ↓ 28% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg SD) Venlafaksin i aktivni metabolit O-desmetil-venlafaksin: ↔	Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.
ANTIPSIHOTICI		
Kvetiapin	Nije ispitano. Zbog inhibicije CYP3A indinavirom očekuje se povišenje koncentracija kvetiapina.	Istodobna primjena indinavira i kvetiapina može povisiti koncentracije kvetiapina u plazmi što može dovesti do toksičnosti povezane s kvetiapienom, uključujući komu. Istodobna primjena kvetiapina i indinavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA		
Dihidropiridini: npr. felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ koncentracija dihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala Blokatore kalcijevih kanala metabolizira CYP3A4, a njega inhibira indinavir.	Nužno je oprez i preporučuje se klinički nadzor bolesnika.
BILJNI LIJEKOVI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 54% C _{min} indinavira: ↓ 81% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) Smanjenje koncentracije indinavira zbog indukcije proteina koji metaboliziraju i/ili prenose lijek, a koju uzrokuje gospina trava.	Primjena biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu i lijeka CRIXIVAN je kontraindicirana. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, mora je prestati uzimati te treba provjeriti razinu virusa i, po mogućnosti, razinu indinavira. Nakon prekida primjene gospine trave može doći do povišenja koncentracije indinavira pa će možda biti potrebno prilagoditi dozu lijeka CRIXIVAN. Indukcijski učinak može potrajati do 2 tjedna nakon prekida liječenja gospinom travom.
ANTAGONISTI HISTAMINSKIH H₂ RECEPTORA		
Cimetidin 600 mg BID (indinavir 400 mg SD)	AUC i C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 400 mg SD)	Indinavir i cimetidin mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Lovastatin, simvastatin	Indinavir inhibira CYP3A4 pa se očekuje da bi mogao značajno povisiti plazmatske koncentracije ovih inhibitora HMG-CoA reduktaze koji uvelike ovise o metabolizmu posredovanom CYP3A4.	Kombinacija je kontraindicirana zbog povećanog rizika od miopatije, uključujući rabdomiolizu.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Rosuvastatin	Interakcija nije ispitivana. Ispitivanje interakcije s lopinavirom/ritonavinom + rosuvastatinom: AUC rosuvastatina ↑ 2,08 puta C _{max} rosuvastatina ↑ 4,66 puta (mekanizam nije poznat)	Ova kombinacija se ne preporučuje.
Atorvastatin	↑ koncentracije atorvastatina Metabolizam atorvastatina manje ovisi o CYP3A4 nego metabolizam lovastatina ili simvastatina.	Treba primijeniti najnižu moguću dozu atorvastatina uz strog nadzor. Preporučuje se oprez.
Pravastatin, fluvastatin	Interakcija nije ispitivana. Metabolizam pravastatina i fluvastatina ne ovisi o CYP3A4. Ne može se isključiti interakcija putem djelovanja na transportne proteine.	Interakcija nije poznata. Ako nije dostupno alternativno liječenje, primijeniti uz strog nadzor.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin A	Koncentracije ciklosporina A (CsA) značajno su povišene u bolesnika koji primaju inhibitore proteaze, uključujući indinavir.	Koncentracije ciklosporina A iziskuju progresivno prilagođavanje doze uz praćenje terapijskih učinaka lijeka.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Noretindron/etinilestradiol 1/35 1 µg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC noretindrona: ↑ 26% C _{min} noretindrona: ↑ 44%	Indinavir i noretindron/etinilestradiol 1/35 mogu se primijeniti istodobno bez prilagođavanja doze.
INHIBITORI PDE5		
Sildenafil 25 mg SD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↑ 11% AUC sildenafilu ↑ 340% Istodobna primjena lijeka CRIXIVAN sa sildenafilom vjerojatno će dovesti do povećanja koncentracije sildenafilu zbog kompetitivne inhibicije metabolizma.	U bolesnika koji se istodobno liječe indinavirom doza sildenafilu ne smije biti viša od maksimalnih 25 mg unutar 48-satnog razdoblja.
Vardenafil 10 mg SD (indinavir 800 mg TID)	AUC vardenafila: ↑ 16 puta Istodobna primjena lijeka CRIXIVAN s vardenafilom vjerojatno će dovesti do povećanja koncentracije vardenafila zbog kompetitivne inhibicije metabolizma.	U bolesnika koji se istodobno liječe indinavirom doza vardenafila ne smije biti viša od maksimalnih 2,5 mg unutar 24-satnog razdoblja.
Tadalafil	Interakcija nije ispitivana. Istodobna primjena lijeka CRIXIVAN s tadalafilom vjerojatno će dovesti do povećanja koncentracije tadalafila zbog kompetitivne inhibicije metabolizma.	U bolesnika koji se istodobno liječe indinavirom doza tadalafila ne smije biti viša od maksimalnih 10 mg unutar razdoblja od 72 sata.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Midazolam (parenteralno)	Nije ispitano, ali se očekuje da bi kombinirana primjena mogla dovesti do značajnih povišenja koncentracija midazolama, naročito kad se midazolam primjenjuje peroralno. Midazolam se u velikoj mjeri metabolizira posredstvom CYP3A4.	CRIXIVAN i peroralni midazolam ne smiju se primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.3). Nužan je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka CRIXIVAN i parenteralnog midazolama. Ako se CRIXIVAN primjenjuje istodobno s parenteralnim midazolamom, treba ga primijeniti u jedinici intenzivne skrbi uz poman klinički nadzor u slučaju respiratorne depresije i/ili prolongirane sedacije. Treba razmotriti prilagođavanje doze midazolama, posebno ako se primjenjuje više od jedne doze midazolama.
STEROIDI		
Deksametazon	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se ↑ izloženosti deksametazonu (inhibicija CYP3A). Može se očekivati ↓ koncentracija indinavira u plazmi (indukcija CYP3A).	Kod istodobne primjene deksametazona i indinavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.

Tablica 2. Interakcije i preporučene doze kod primjene s drugim lijekovima – INDINAVIR POJAČAN RITONAVIROM. *Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s dozom indinavira od 400 mg pojačanom sa 100 mg ritonavira.*

Interakcije između indinavira/ritonavira i drugih lijekova navedene su u tablicama koje slijede (porast je označen kao "↑", smanjenje kao "↓", nepromijenjeno stanje ($\leq \pm 20\%$) kao "↔", jedna doza kao "SD", doziranje jedanput na dan kao "QD", doziranje dvaput na dan kao "BID", doziranje triput na dan kao "TID" i doziranje četiri puta na dan kao "QID").

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIINFJEKTIVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Amprenavir	Amprenavir 1200 mg BID AUC ↑90% kad se primjenjuje samo s indinavirom u dozi od 800 mg TID (vidjeti Tablicu 1). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64% kad se primjenjuje samo s ritonavirom u dozi od 100 mg BID (u odnosu na primjenu samo amprenavira u dozi od 1200 mg BID). Ritonavir povišuje koncentracije amprenavira u serumu zbog inhibicije CYP3A4. Nema dostupnih podataka o interakciji kod istodobne primjene indinavira/ritonavira i amprenavira.	Nisu utvrđene odgovarajuće doze za ovu kombinaciju s obzirom na djelotvornost i sigurnost. U djece se ritonavir oralna otopina ne smije primjenjivati istodobno s amprenavir oralnom otopinom zbog rizika od toksičnosti izazvane pomoćnim tvarima u tim pripravcima.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Efavirenz 600 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC indinavira: ↓ 25% C _{min} indinavira ↓ 50% (u odnosu na primjenu samo indinavira/ritonavira u dozi od 800/100 BID) AUC ritonavira ↓ 36% C _{min} ritonavira: ↓ 39% AUC i C _{min} efavirenza: ↔	Nisu ispitivana povećanja doze indinavira/ritonavira kod istodobne primjene s efavirenzom.
Antimikobakterijski lijekovi		
Rifabutin	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Očekuju se smanjene koncentracije indinavira i povećane koncentracije rifabutina.	Ne može se dati preporuka za doziranje indinavira/ritonavira s rifabutinom, pa se ta kombinacija ne preporučuje. Ako je liječenje rifabutinom neophodno, treba potražiti alternativne lijekove za liječenje HIV infekcije.
Rifampicin	Rifampicin je snažan induktor CYP3A4 koji može sniziti AUC indinavira za 92% te tako dovesti do virološkog neuspjeha i razvoja rezistencije. Kod pokušaja prevladavanja smanjene izloženosti povećanjem doze drugih inhibitora proteaze s ritonavirom primijećena je visoka učestalost jetrenih reakcija.	Kombinacija rifampicina i lijeka ORIXIVAN uz istodobnu primjenu niske doze ritonavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Ostali antiinfektivni		
Atovakvon	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Ritonavir inducira glukuronidaciju pa se očekuje smanjenje koncentracija atovakovna u plazmi.	Kod istodobne primjene atovakovna i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
Eritromicin, itraconazol	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povećanje koncentracija eritromicina i itraconazola u plazmi.	Kod istodobne primjene eritromicina ili itraconazola i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
Ketokonazol	Nije ispitana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povećanje koncentracija ketokonazola u plazmi. Istodobna primjena ritonavira i ketokonazola dovela je do povećane incidencije gastrointestinalnih i jetrenih nuspojava.	Kod istodobne primjene ketokonazola i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava. U slučaju istodobne primjene s indinavirom/ritonavirom treba razmotriti smanjenje doze ketokonazola.
ANALGETICI		
Fentanil	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povišenje koncentracija fentanila u plazmi.	Kod istodobne primjene fentanila i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Metadon	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir bez pojačanja ritonavirom nema značajnog utjecaja na AUC metadona (vidjeti Tablicu 1 gore). Kod primjene drugih inhibitora proteaze pojačanih ritonavirom primijećeno je smanjenje AUC-a metadona. Ritonavir može inducirati glukuronidaciju metadona.	Kod istodobne primjene s indinavirom/ritonavirom možda će biti potrebno povećanje doze metadona. Prilagodbu doze treba razmotriti na temelju bolesnikova kliničkog odgovora na liječenje metadonom.
Morfij	Interakcija s indinavirom/ritonavirom nije ispitivana. Koncentracije morfija mogu biti smanjene jer istodobno primijenjeni ritonavir inducira glukuronidaciju.	Kod istodobne primjene morfija i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
ANTIARITMICI		
Digoksin 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interakcija s indinavirom/ritonavirom nije ispitivana. AUC digoksina: ↑ 22%	Ritonavir može povećati koncentracije digoksina zahvaljujući promjenama u efluksu digoksina uzrokovanim P-glikoproteinom. Kod istodobne primjene digoksina i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija digoksina.
ANTIKOAGULANSI		
Varfarin Ritonavir 400 mg BID	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Koncentracije R-varfarina mogu biti snižene, što dovodi do smanjenja antikoagulacije zbog indukcije CYP1A2 i CYP2C9 ritonavirom.	Kod istodobne primjene varfarina i indinavira/ritonavira treba pažljivo nadzirati parametre antikoagulacije.
ANTI KONVULZIVI		
Karbamazepin	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povišenje koncentracija karbamazepina u plazmi.	Kod istodobne primjene karbamazepina i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
Divalproeks, lamotrigin, fenitoin	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Ritonavir inducira oksidaciju pomoću CYP2C9 i glukuronidaciju pa se očekuje smanjenje koncentracija antikonvulziva u plazmi.	Kod istodobne primjene navedenih lijekova i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija u serumu ili terapijskih učinaka. Fenitoin može smanjiti koncentracije ritonavira u serumu.
ANTIDEPRESIVI		
Trazodon 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interakcija s indinavirom/ritonavirom nije ispitivana. AUC trazodona: ↑ 2,4 puta Kod istodobne primjene s ritonavirom primijećeno je povećanje incidencije nuspojava povezanih s trazodonom.	Kombinaciju trazodona i indinavira/ritonavira treba primjenjivati uz oprez, započinjući liječenje trazodonom u najnižoj dozi te prateći klinički odgovor i podnošljivost.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIISTAMINICI		
Feksofenadin	Interakcija s indinavirom/ritonavirom nije ispitivana. Ako se primjenjuju istodobno, ritonavir može izmijeniti efluks feksofenadina u kojem posreduje P-glikoprotein, što dovodi do povišenih koncentracija feksofenadina.	Kod istodobne primjene feksofenadina i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
Loratadin	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povišenje koncentracija loratadina u plazmi.	Kod istodobne primjene loratadina i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA		
Diltiazem 120 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC _{0-24h} diltiazema: ↑ 43% AUC indinavira/ritonavira: ↔	Treba razmotriti prilagodbu doze blokatora kalcijevih kanala kad se primjenjuju istodobno s indinavirom/ritonavirom jer može doći do pojačanog odgovora.
Amlodipin 5 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC _{0-24h} amlodipina: ↑ 80% AUC indinavira/ritonavira: ↔	
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		Vrijede iste preporuke kao i za indinavir koji nije pojačan ritonavirom (vidjeti Tablicu 1).
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin A (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Nakon započinjanja liječenja indinavirom/ritonavirom pri dozi od 800/100 BID ili lopinavirom/ritonavirom pri dozi od 400/100 BID u jednom je ispitivanju bilo potrebno smanjiti dozu ciklosporina A na 5-20% prethodne doze kako bi se koncentracija ciklosporina A održala unutar terapijskoga raspona.	Dozu ciklosporina A treba prilagoditi izmjerenim vrijednostima ciklosporina A u krvi.
Takrolimus	Nije ispitana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povišenje koncentracije takrolimusa u plazmi.	Kod istodobne primjene takrolimusa i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
INHIBITORI PDE5		
Sildenafil, tadalafil	Interakcija nije ispitivana.	Za sildenafil i tadalafil vrijede iste preporuke kao i za indinavir koji nije pojačan ritonavirom (vidjeti Tablicu 1).
Vardenafil	Interakcija nije ispitivana.	Kod primjene s pojačanim inhibitorom proteaze doza vardenafila ne smije biti više od maksimalnih 2,5 mg unutar 72-satnog razdoblja.
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Buspiron	Nije ispitana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povišenje koncentracija buspirona u plazmi.	Kod istodobne primjene buspirona i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Midazolam (parenteralno)	Interakcija s indinavirom/ritonavirom nije ispitivana, ali se očekuje da će kombinirana primjena dovesti do značajnih povišenja koncentracija midazolama, naročito kad se midazolam primjenjuje peroralno (inhibicija CYP3A4).	CRIXIVAN s ritonavirom i peroralni midazolam ne smiju se istodobno primjenjivati (vidjeti dio 4.3). Nužan je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka CRIXIVAN s ritonavirom i parenteralnog midazolama. Ako se CRIXIVAN s ritonavirom primjenjuje istodobno s parenteralnim midazolamom, to treba provoditi u jedinici intenzivne skrbi uz pomanjkanje klinički nadzor u slučaju respiratorne depresije i/ili prolongirane sedacije. Treba razmotriti prilagodbu doze midazolama, posebno ako se primjenjuje više od jedne doze midazolama.
STEROIDI		
Deksametazon	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Očekuje se ↑ izloženosti deksametazonu (inhibicija CYP3A). Može se očekivati ↓ koncentracija indinavira u plazmi (indukcija CYP3A).	Kod istodobne primjene deksametazona i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.

Za informacije o prehrani i utjecaju hrane na apsorpciju indinavira vidjeti dijelove 4.2 i 5.2.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana klinička ispitivanja u trudnica. Indinavir se smije uzimati tijekom trudnoće samo ako moguća korist od liječenja opravdava mogući rizik za plod. Budući da je u jednom manjem ispitivanju u kojem su sudjelovale trudnice zaražene HIV-om primijećena značajno niža izloženost lijeku prije poroda i s obzirom na malobrojne podatke dostupne za ovu populaciju bolesnika, primjena indinavira ne preporučuje se u trudnica zaraženih HIV-om (vidjeti dio 5.2).

Tijekom liječenja indinavirom je u 14% bolesnica nastupila hiperbilirubinemija, prijavljena prvenstveno kao povišena koncentracija, indirektnog bilirubina. Budući da nije poznato izaziva li indinavir egzacerbaciju fiziološke hiperbilirubinemije u novorođenčadi, nužno je dobro razmisliti o primjeni indinavira u trudnica u vrijeme poroda (vidjeti dio 4.8).

U rezus majmuna je primjena indinavira u netom okoćene mladunčadi izazvala blagu egzacerbaciju prolazne fiziološke hiperbilirubinemije koja se u te vrste javlja nakon okota. Primjena indinavira skotnim ženkama rezus majmuna tijekom trećega tromjesečja nije izazvala sličnu egzacerbaciju u novorođenčadi, međutim, došlo je samo do ograničenog prijenosa indinavira kroz placentu.

Dojenje

Preporučuje se da žene zaražene HIV-om ni pod kojim uvjetom ne doje svoju novorođenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a. Nije poznato izlučuje li se indinavir u majčino mlijeko. Majke treba uputiti da prestanu dojit tijekom liječenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućim učincima liječenja lijekom CRIXIVAN na plodnost u muškaraca ili žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o djelovanju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Nema podataka koji bi pokazali da indinavir utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ipak, bolesnike treba upozoriti da su tijekom liječenja indinavirom prijavljene omaglica i zamagljen vid.

4.8 Nuspojave

U analizi objedinjenih podataka iz kontroliranih kliničkih ispitivanja nefrolitijaza se javila u otprilike 10% bolesnika liječenih preporučenom (nepojačanom) dozom lijeka CRIXIVAN (vidjeti i tablicu u nastavku teksta i dio 4.4).

U nastavku su navedene kliničke nuspojave za koje su ispitivači procijenili da su možda, vjerojatno ili sigurno povezane s primjenom lijeka CRIXIVAN, u $\geq 5\%$ bolesnika liječenih lijekom CRIXIVAN u monoterapiji ili u kombinaciji s jednim ili više NRTI-ja (n = 309) tijekom 24 tjedna. Za mnoge od tih nuspojava utvrđeno je i da obično otprilike postoje ili se često javljaju u navedenoj populaciji. Te su nuspojave bile mučnina (35,3%), glavobolja (25,2%), proljev (24,6%), astenija/umor (24,3%), osip (19,1%), promjena osjeta okusa (19,1%), suha koža (16,2%), bol u abdomenu (14,6%), povraćanje (11,0%), omaglica (10,7%). Uz izuzetak suhe kože, osipa i promjene osjeta okusa, incidencija kliničkih nuspojava bila je podjednaka ili viša u bolesnika liječenih kontrolno antiretrovirusnim nukleoizidnim analogima nego u bolesnika liječenih lijekom CRIXIVAN u monoterapiji ili u kombinaciji s jednim ili više NRTI-ja. Ukupan sigurnosni profil ostao je sličan u 107 bolesnika liječenih lijekom CRIXIVAN u monoterapiji ili u kombinaciji s jednim ili više NRTI-ja tijekom najviše 48 tjedana. Nuspojave, uključujući nefrolitijazu, mogu dovesti do prekida liječenja.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima provedenima diljem svijeta indinavir je primjenjivan samostalno ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (zidovudin, didanozin, stavudin i/ili lamivudin) u približno 2000 bolesnika, od kojih su većina bili odrasli muškarci bijele rase (15% žena).

Indinavir nije utjecao na vrstu, učestalost ni težinu poznatih glavnih nuspojava povezanih s primjenom zivudina, didanozina ili lamivudina.

Tijekom kliničkih ispitivanja u odraslih i/ili nakon stavljanja u promet lijeka CRIXIVAN u monoterapiji i/ili u sklopu kombiniranog antivirusnog liječenja prijavljene su sljedeće nuspojave.

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave su prijavljivane i nakon stavljanja lijeka u promet*. Budući da se radi o spontano prijavljenim nuspojavama, njihovu incidenciju nije moguće utvrditi.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave CRIXIVAN
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	povećanje srednjeg staničnog volumena (MCV), smanjenje broja neutrofila
	nepoznato*	pojačano spontano krvarenje u bolesnika s hemofilijom, anemija uključujući i akutnu hemolitičku anemiju, trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato*	anafilaktoidne reakcije

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave CRIXIVAN
Poremećaji metabolizma i prehrane	nepoznato*	novonastala šećerna bolest ili hiperglikemija ili egzacerbacija postojeće šećerne bolesti, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često često nepoznato*	glavobolja, omaglica nesanica, hipoestezija, parestezija oralna parestezija
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često često nepoznato*	mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija flatulencija, suha usta, regurgitacija želučane kiseline hepatitis, uključujući prijave zatajenja jetre, pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često nepoznato*	izolirana asimptomatska hiperbilirubinemija, povišene vrijednosti ALT-a i AST-a poremećaj funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često često nepoznato*	osip, suha koža pruritus osip, uključujući multiformni eritem i Stevens-Johnsonov sindrom, hipersenzitivni vaskulitis, alopecija, hiperpigmentacija, urtikarija, urastanje noktiju na nožnim prstima i/ili paronihija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često nepoznato*	mialgija miozitis, rabdomioliza, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, osteonekroza (vidjeti dio 4.4), periartritis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često često nepoznato*	hematurija, proteinurija, kristalurija nefrolitijaza, dizurija nefrolitijaza, u nekim slučajevima praćena bubrežnom insuficijencijom ili akutnim zatajenjem bubrega, pijelonefritis, intersticijski nefritis ponekad povezan s taloženjem kristala indinavira. U nekih bolesnika nije došlo do povlačenja intersticijskog nefritisa nakon prekida liječenja indinavirom. Bubrežna insuficijencija, zatajenje bubrega, leukociturija (vidjeti dio 4.4)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	astenija/umor, promjena osjeta okusa, bol u abdomenu

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika zaraženih virusom HIV-a s teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito i ti se događaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Opis odabranih nuspojava

Nefrolitijaza

Nefrolitijaza, uključujući bol u slabinama koja može, ali i ne mora biti praćena hematurijom (uključujući mikroskopsku hematuriju), prijavljena je u otprilike 10% (252/2577) bolesnika liječenih u sklopu kliničkih ispitivanja preporučenom dozom lijeka CRIXIVAN u odnosu na 2,2% ispitanika u kontrolnoj skupini. Navedeni događaji u načelu nisu bili povezani s poremećajem funkcije bubrega, a povukli su se nakon hidratacije i privremenog prekida liječenja (npr. 1–3 dana).

Hiperbilirubinemija

Izolirana asimptomatska hiperbilirubinemija (ukupan bilirubin $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l) koja je prijavljivana prvenstveno u obliku povišene razine indirektnog bilirubina i rijetko bila udružena s povišenim vrijednostima ALT-a, AST-a ili alkalne fosfataze, nastupila je u otprilike 14% bolesnika liječenih lijekom CRIXIVAN samim ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Većina bolesnika nastavila je liječenje lijekom CRIXIVAN bez smanjenja doze, a vrijednosti bilirubina postupno su se smanjivale prema početnim vrijednostima. Hiperbilirubinemija se češće javljala pri dozama višima od 2,4 g na dan u odnosu na doze niže od 2,4 g na dan.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima s pedijatrijskim bolesnicima (≥ 3 godine) profil nuspojava bio je sličan onome u odraslih bolesnika, izuzev više incidencije nefrolitijaze, koja je u pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom CRIXIVAN iznosila 29% (20/70). U 10,9% (6/55) pedijatrijskih bolesnika koji su primali CRIXIVAN zabilježena je asimptomatska piurija nepoznate etiologije. Neki od tih događaja bili su povezani s blagim povišenjem kreatinina u serumu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja lijekom CRIXIVAN u ljudi. Najčešće prijavljeni simptomi bili su povezani s probavnim sustavom (npr. mučnina, povraćanje, proljev) i bubrezima (npr. nefrolitijaza, bol u slabinama, hematurija).

Nije poznato može li se indinavir ukloniti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija, inhibitori proteaze, ATK oznaka JO5AE02

Mehanizam djelovanja

Indinavir inhibira rekombinantnu HIV–1 i HIV–2 proteazu pri čemu je deseterostruko selektivniji za HIV–1 nego za HIV–2 proteinazu. Indinavir se reverzibilno veže za aktivno mjesto proteaze i kompetitivno inhibira taj enzim čime sprječava cijepanje virusnih poliproteinskih prekursora do kojeg dolazi tijekom sazrijevanja novonastale virusne čestice. Nezrele čestice koje tako nastaju nisu zarazne i ne mogu uspostaviti novi ciklus infekcije. Indinavir nije značajno inhibirao eukariotske proteaze humani renin, humani katepsin D, humanu elastazu ni humani faktor Xa.

Mikrobiologija

Indinavir je pri koncentracijama od 50 do 100 nM doveo do 95%-tne inhibicije (IC₉₅) širenja virusa (u usporedbi s neliječenom skupinom zaraženom virusom) u kulturama humanih T–limfoidnih stanica i primarnim humanim monocitima/makrofagima zaraženim varijantama HIV–1: LAI, MN, RF odnosno makrofagotropnom varijantom SF-162. Indinavir je pri koncentracijama od 25 do 100 nM doveo do 95%-tne inhibicije širenja virusa u kulturama mitogenom aktiviranih mononuklearnih stanica iz ljudske periferne krvi, zaraženih različitim, prvenstveno kliničkim izolatima HIV–1, uključujući izolate rezistentne na zidovudin i nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Kada su humane T-limfoidne stanice zaražene LAI varijantom virusa HIV–1 inkubirane s indinavirom i zidovudinom ili didanozinom ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, primijećeno je sinergijsko antiretrovirusno djelovanje.

Rezistencija na lijek

U nekih je bolesnika došlo do gubitka supresije virusne RNK, međutim, broj CD4 stanica se često održao na višoj razini nego prije liječenja. Gubitak supresije virusne RNK u načelu se povezivao sa zamjenom osjetljivoga cirkulirajućeg virusa s rezistentnim virusnim varijantama. Rezistencija je bila u korelaciji s akumulacijom mutacija virusnoga genoma koje su dovele do ekspresije aminokiselinskih supstitucija u virusnoj proteazi.

Postoji najmanje jedanaest aminokiselinskih mjesta na proteazi koja se povezuju s rezistencijom na indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 i L90. Ipak, osnova na kojoj se temelji njihov doprinos rezistenciji je složena. Nijedna od navedenih supstitucija nije bila ni neophodna, ali ni dostatna za rezistenciju. Primjerice, nijedna pojedinačna supstitucija niti par supstitucija nije bio dovoljan da stvori mjerljivu ($\geq$ četverostruku) rezistenciju na indinavir, a razina rezistencije ovisila je o načinu na koji se kombinirao veći broj supstitucija. Međutim, više razine rezistencije načelno su bile posljedica istodobnih ekspresija velikog broja supstitucija na jedanaest utvrđenih mjesta. Među većinom bolesnika, u kojih je tijekom monoterapije indinavirom u dozi od 800 mg svakih 8 sati došlo do ponovne aktivacije virusne RNK, primijećene su supstitucije na samo tri mjesta: V82 (na A ili F), M46 (na I ili L) i L10 (na I ili R). Ostale supstitucije primijećene su manje često. Čini se da se opažene aminokiselinske supstitucije akumuliraju jedna za drugom bez ustaljenog redoslijeda, najvjerojatnije kao posljedica neprekidne replikacije virusa.

Treba napomenuti da je smanjenje supresije virusne RNK primijećeno češće kad je liječenje indinavirom započelo nižim dozama od preporučene peroralne doze od 2,4 g na dan. **Stoga se liječenje indinavirom mora započeti preporučenom dozom kako bi se pojačala supresija replikacije virusa i tako inhibirala pojava rezistentnih sojeva virusa.**

Istodobna primjena indinavira s nukleozidnim analozima (kojima bolesnik prethodno nije bio liječen) može smanjiti rizik od razvoja rezistencije na indinavir i nukleozidne analoge. U jednom je usporednom ispitivanju kombinirano liječenje s nukleozidnim analozima (trojna terapija sa zidovudinom i didanozinom) pružilo zaštitu pred određenim virusima koji ekspimiraju barem jednu aminokiselinsku supstituciju povezanu s rezistencijom na indinavir (od 13/24 do 2/20 u 24. tjednu liječenja) i nukleozidne analoge (od 10/16 do 0/20 u 24. tjednu liječenja).

Križna rezistencija

Na izolatima bolesnika zaraženih s HIV–1 sa smanjenom osjetljivošću na indinavir utvrđeni su različiti uzorci i stupnjevi križne rezistencije na niz različitih inhibitora HIV proteaze, uključujući ritonavir i sakvinavir. Između indinavira i ritonavira opažena je potpuna križna rezistencija, međutim, križna rezistencija na sakvinavir razlikovala se među izolatima. Mnoge aminokiselinske supstitucije na

proteazi za koje je prijavljeno da su povezane s rezistencijom na ritonavir i sakvinavir također su bile povezane i s rezistencijom na indinavir.

Farmakodinamički učinci

Odrasli

Dosad je dokazano da liječenje indinavirom samim ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (npr. nukleozidnim analogima) smanjuje virusno opterećenje i povećava broj CD4 limfocita u bolesnika s vrijednošću CD4 limfocita manjom od 500 stanica/mm³.

U jednom je objavljenom ispitivanju 20 bolesnika zaraženih HIV-om s nemjerljivim virusnim opterećenjem u plazmi (< 200 kopija/ml) koji su primali indinavir u dozi od 800 mg svakih 8 sati u sklopu otvorenog, ukriženog ispitivanja prebačeno na liječenje indinavirom/ritonavikom u dozi od 400/100 mg svakih 12 sati. Osamnaest je bolesnika dovršilo 48 tjedana ispitivanja. Virusno se opterećenje u svih bolesnika tijekom 48 tjedana zadržalo na vrijednosti od < 200 kopija/ml.

Jedno drugo objavljeno ispitivanje ocijenilo je djelotvornost i sigurnost indinavira/ritonavira u dozi od 400/100 mg svakih 12 sati u 40 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima. Liječenje u trajanju od 48 tjedana završilo je 30 ispitanika. U 4. je tjednu C_{min} indinavira bio 500 ng/ml, sa značajnom varijabilnošću (raspon od 5 do 8100 ng/ml). Kod analize populacije koju se namjeravalo liječiti, u 65% bolesnika vrijednost HIV RNK bila je < 400 kopija/ml, a u 50% je virusno opterećenje bilo < 50 kopija/ml; kod analize populacije koja je primala lijek, u 96% bolesnika vrijednost HIV RNK bila je < 400 kopija/ml, a u njih 74% je virusno opterećenje bilo < 50 kopija/ml.

U trećem objavljenom ispitivanju sudjelovalo je 80 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima. U tom otvorenom, nerandomiziranom ispitivanju s jednom skupinom bolesnici su liječeni stavudinom i lamivudinom u kombinaciji s indinavirom/ritonavikom u dozi od 400/100 mg svakih 12 sati. Ispitivanje u trajanju 96 tjedana su dovršila 62 bolesnika. Udio bolesnika s vrijednošću HIV RNK < 50 kopija/ml u 96. tjednu je u analizi populacije koju se namjeravalo liječiti ("intent to treat") iznosio 68,8%, a u analizi populacije koja je primala lijek 88,7%.

Pokazalo se da indinavir primijenjen sam ili u kombinaciji s nukleozidnim analogima (zidovudin/stavudin i lamivudin) usporava kliničku progresiju u odnosu na nukleozidne analoge te ostvaruje održan učinak na virusno opterećenje i broj CD4 stanica.

U bolesnika prethodno liječenih zidovudinom je kombinacija indinavira, zidovudina i lamivudina u usporedbi s lamivudinom kao dodatkom zidovudinu smanjila vjerojatnost pojave bolesti ili smrti povezane s AIDS-om s 13% na 7% u 48. tjednu. Slično tomu, u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, indinavir u kombinaciji sa zidovudinom ili bez njega je, u usporedbi sa zidovudinom primijenjenim samostalno, u 48. tjednu smanjio vjerojatnost pojave bolesti ili smrti povezane s AIDS-om s 15% kod primjene samo zidovudina na približno 6% kod primjene indinavira samog ili u kombinaciji sa zidovudinom.

Učinci na virusno opterećenje bili su dosljedno izraženiji u bolesnika liječenih indinavirom u kombinaciji sa nukleozidnim analogima, ali se udio bolesnika u kojih je virusna RNK u serumu bila ispod razine mjerljivosti (500 kopija/ml) razlikovao od ispitivanja do ispitivanja pa se u 24. tjednu kretao u rasponu od 40% do više od 80%. Taj se udio u načelu održao stabilnim tijekom dugotrajnih razdoblja praćenja. Slično tomu, učinci na broj CD4 stanica bili su izraženiji u bolesnika liječenih indinavirom u kombinaciji s nukleozidnim analogima nego u bolesnika liječenih samo indinavirom. U ispitivanjima je taj učinak održan i nakon dugotrajnih razdoblja praćenja.

Pedijatrijska populacija

Dva klinička ispitivanja u kojima je sudjelovao 41 pedijatrijski bolesnik (u dobi od 4 do 15 godina) osmišljena su s ciljem utvrđivanja sigurnosti, antiretrovirusnog djelovanja i farmakokinetike indinavira u kombinaciji sa stavudinom i lamivudinom. U jednom je ispitivanju u 24. tjednu udio bolesnika s vrijednošću virusne RNK u plazmi manjom od 400 kopija/ml bio 60%; srednje povećanje broja CD4 stanica bilo je 242 stanice/mm³, a srednje povećanje udjela CD4 stanica bilo je 4,2%. U

60. je tjednu udio bolesnika s vrijednošću virusne RNK u plazmi manjom od 400 kopija/ml iznosio 59%. U drugom je ispitivanju u 16. tjednu udio bolesnika s vrijednošću virusne RNK u plazmi manjom od 400 kopija/ml bio 59%; srednje povećanje broja CD4 stanica bilo je 73 stanice/mm³, a srednje povećanje udjela CD4 stanica iznosilo je 1,2%. U 24. tjednu je udio bolesnika s vrijednošću virusne RNK u plazmi manjom od 400 kopija/ml iznosio 60%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Indinavir se natašte brzo apsorbira pa vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi iznosi 0,8 sati $\pm$ 0,3 sata (srednja vrijednost $\pm$ SD). Kod primjene doza u rasponu od 200 – 800 mg primijećen je porast koncentracije indinavira u plazmi veći od proporcionalnog dozi. Odstupanje od proporcionalnosti dozi manje je izraženo kod doza između 800 mg i 1000 mg. Zbog kratkog poluvijeka od 1,8 $\pm$ 0,4 sati nakon primjene višekratnih doza primijećen je samo minimalan porast koncentracije u plazmi. Bioraspoloživost jedne doze indinavira od 800 mg iznosila je približno 65% (90% CI, 58 - 72%).

Podaci iz ispitivanja lijeka u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih dobrovoljaca pokazuju dnevne varijacije u farmakokinetici indinavira. Nakon režima doziranja od 800 mg svakih 8 sati izmjerena vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) nakon jutarnje doze bila je 15 550 nM, nakon popodnevnog doze 8720 nM, a nakon večernje doze 8880 nM. Odgovarajuće koncentracije u plazmi 8 sati nakon primjene doze iznosile su 220 nM (jutarnja doza), 210 nM (popodnevna doza) i 370 nM (večernja doza). Značaj tih rezultata za primjenu indinavira pojačanog ritonavirovom nije poznata. U stanju dinamičke ravnoteže nakon režima doziranja od 800 mg svakih 8 sati HIV-seropozitivni odrasli bolesnici su u jednome ispitivanju postigli sljedeće srednje geometrijske vrijednosti: AUC_{0-8h} = 27 813 nM*h (90% interval pouzdanosti: 22 185, 34 869), vršne koncentracije u plazmi = 11 144 nM (90% interval pouzdanosti: 9192, 13 512) i koncentracije u plazmi 8 sati nakon primjene doze = 211 nM (90% interval pouzdanosti 163, 274).

Utjecaj hrane

U stanju dinamičke ravnoteže nakon režima doziranja od 800 mg indinavira/100 mg ritonavira primijenjenih svakih 12 sati uz obrok siromašan mastima zdravi su dobrovoljci u jednome ispitivanju postigli sljedeće srednje geometrijske vrijednosti: AUC_{0-12h} = 116 067 nM*h (90% interval pouzdanosti: 101 680, 132 490), vršne koncentracije u plazmi = 19 001 nM (90% interval pouzdanosti: 17 538, 20 588) i koncentracije u plazmi 12 sati nakon primjene doze = 2274 nM (90% interval pouzdanosti: 1701, 3042). Nije primijećena značajna razlika u izloženosti kada je doza primijenjena uz punomastan obrok.

Liječenje pojačanim indinavirom. Dostupni su malobrojni podaci o farmakokinetici indinavira primijenjenog u kombinaciji s niskom dozom ritonavira. Farmakokinetika indinavira (400 mg) primijenjenog s ritonavirovom (100 mg) dvaput na dan ispitana je u dva ispitivanja. U jednom je ispitivanju provedena farmakokinetička analiza u 19 bolesnika, pri čemu je medijan (raspon) vrijednosti farmakokinetičkih parametara indinavira bio sljedeći: AUC_{0-12h} 25 421 nM*h (21 489 – 36 236 nM*h), C_{max} 5758 nM (5056 – 6742 nM), a C_{min} 239 (169 – 421 nM). Farmakokinetički parametri u drugom ispitivanju bili su usporedivi.

U pedijatrijskih bolesnika zaraženih HIV-om režim doziranja u kojem su primali 500 mg/m² indinavira u obliku tvrdih kapsula svakih 8 sati rezultirao je vrijednošću AUC_{0-8h} od 27 412 nM*h, vršnoj koncentraciji u plazmi od 12 182 nM i koncentraciji u plazmi 8 sati nakon primjene doze od 122 nM. AUC i vršna koncentracija u plazmi u načelu su bili podjednaki onima prethodno primijećenima u odraslim bolesnika zaraženih HIV-om koji su primali preporučenu dozu od 800 mg svakih 8 sati. Treba napomenuti da su koncentracije u plazmi 8 sati nakon primjene doze bile niže.

Pokazalo se da je tijekom trudnoće sustavna izloženost indinaviru relevantno smanjena (PACTG 358. Crixivan, 800 mg svakih 8 sati + zidovudin 200 mg svakih 8 sati i lamivudin 150 mg dvaput na dan). Srednji AUC_{0-8h} indinavira u plazmi u 30.-32. tjednu trudnoće (n = 11) iznosio je 9231 nM*h, što je 74% (95% CI: 50%, 86%) niže nego 6 tjedana nakon poroda. U 6 od navedenih 11 (55%) bolesnica

srednje koncentracije indinavira u plazmi 8 sati nakon primjene doze (C_{min}) bile su ispod granice pouzdane mjerljivosti. U tih je 11 bolesnica 6 tjedana nakon poroda farmakokinetika indinavira u načelu bila podjednaka onoj opaženoj u bolesnica koje nisu bile trudne, a sudjelovale su u drugom ispitivanju (vidjeti dio 4.6).

Primjena indinavira uz visokokaloričan obrok bogat mastima i proteinima otežala je i smanjila apsorpciju te smanjila AUC za približno 80%, a C_{max} za približno 86%. Primjena uz lagane obroke (npr. prepečenac s marmeladom ili džemom od voća, jabučni sok i kava s obranim ili nemasnim mlijekom i šećerom ili kukuruzne pahuljice s obranim ili nemasnim mlijekom i šećerom) dovela je do koncentracija u plazmi koje su bile slične vrijednostima natašte.

Farmakokinetika indinavira primijenjenog u obliku soli indinavirsulfata (iz otvorenih tvrdih kapsula) pomiješan s jabučnim sokom u načelu je bila slična farmakokinetici indinavira primijenjenog u obliku tvrdih kapsula natašte. U pedijatrijskih bolesnika zaraženih HIV-om farmakokinetički parametri indinavira u jabučnom soku bili su: $AUC_{0-8h} = 26\,980\text{ nM}\cdot\text{h}$; vršna koncentracija u plazmi = $13\,711\text{ nM}$; koncentracija u plazmi 8 sati nakon primjene doze = 146 nM .

Distribucija

Indinavir se nije vezao za humane proteine u plazmi u visokom postotku (39% nevezanog indinavira).

Nema podataka o prodiranju indinavira u središnji živčani sustav u ljudi.

Biotransformacija

Otkriveno je sedam glavnih metabolita, a utvrđeni metabolički putevi su glukuronidacija na piridinskom dušiku, oksidacija piridinskog dušika s 3'-hidroksilacijom na indanskom prstenu ili bez nje, 3'-hidroksilacija indana, p-hidroksilacija fenilmetilne skupine i N-depiridometilacija s 3'-hidroksilacijom ili bez nje. Ispitivanja *in vitro* na mikrosomima ljudske jetre pokazala su da je CYP3A4 jedini izoenzim P450 koji igra veliku ulogu u oksidativnom metabolizmu indinavira. Analiza uzoraka plazme i mokraće ispitanika koji su primili indinavir pokazala je da metaboliti indinavira imaju slab inhibitorski učinak na proteinazu.

Eliminacija

U rasponu doza od 200–1000 mg primijenjenih u dobrovoljaca i bolesnika zaraženih HIV-om primijećen je porast koncentracije indinavira u mokraći neznatno veći od proporcionalnoga dozi. Bubrežni klirens (116 ml/min) indinavira ne ovisi o koncentraciji kod doza iznad kliničkog raspona. Manje od 20% indinavira izlučuje se bubrezima. Nakon primjene jedne doze od 700 mg natašte mokraćom se u nepromijenjenom obliku izlučilo prosječno 10,4% lijeka, a nakon jedne doze od 1000 mg natašte prosječno 12,0% lijeka. Indinavir se eliminirao brzo, uz poluvijek od 1,8 sati.

Obilježja bolesnika

Čini se da rasna pripadnost ne utječe na farmakokinetiku indinavira.

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici indinavira između HIV seropozitivnih žena i HIV seropozitivnih muškaraca.

U bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre i kliničkim dokazima ciroze zabilježen je smanjen metabolizam indinavira, što je nakon primjene doze od 400 mg dovelo povišenja srednjeg AUC-a za približno 60%. Srednji poluvijek indinavira produljio se na otprilike 2,8 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primijećeni su kristali u mokraći štakora, jednoga majmuna i jednoga psa. Kristali se ne povezuju s oštećenjem bubrega prouzročenim primjenom lijeka. U štakora koji su primali doze indinavira $\geq 160\text{ mg/kg}$ na dan primijećeno je povećanje težine štitnjače i folikularna hiperplazija štitnjače zbog povećanog klirensa tiroksina. U štakora koji su primali doze indinavira $\geq 40\text{ mg/kg}$ na dan primijećen je porast težine jetre koji je kod primjene doza $\geq 320\text{ mg/kg}$ na dan bio popraćen hipertrofijom jetrenih stanica.

Maksimalna nesmrtonosna peroralna doza indinavira u štakora i miševa iznosila je najmanje 5000 mg/kg, što je najviša doza ispitivana u istraživanjima akutne toksičnosti.

Istraživanja na štakorima pokazala su da je pohrana u moždano tkivo ograničena, raspodjela u limfni sustav i iz limfnog sustava brza, a izlučivanje u mlijeko ženki štakora u laktaciji opsežno. Raspodjela indinavira kroz placentalu barijeru bila je značajna u štakora, ali ograničena u kunića.

Mutagenost

Indinavir nije imao mutageno ni genotoksično djelovanje u istraživanjima s metaboličkom aktivacijom ili bez nje.

Kancerogenost

U miševa nije primijećena kancerogenost kod najviše podnošljive doze koja odgovara sustavnoj izloženosti otprilike 2 do 3 puta većoj od kliničke izloženosti. U štakora je kod slične razine izloženosti zabilježena povećana incidencija adenoma štitnjače, koja je vjerojatno povezana s pojačanim otpuštanjem tireostimulirajućeg hormona kao posljedice povećanja klirensa tiroksina. Značaj navedenih nalaza za primjenu u ljudi vjerojatno je ograničen.

Razvojna toksičnost

Istraživanja razvojne toksičnosti provedena su na štakorima, kunićima i psima (pri dozama koje izazivaju sustavnu izloženost sličnu ili malo veću od izloženosti u ljudi) i nisu otkriveni znakovi teratogenosti. U štakora nisu primijećene promjene u vanjskom izgledu kao ni promjene na unutarnjim organima, ali je zabilježen porast incidencije prekobrojnih rebra i cervikalnih rebra. U kunića i pasa nisu zabilježene promjene u vanjskom izgledu, na unutarnjim organima ni na kosturu. U štakora i kunića nisu primijećeni učinci na preživljenje embrija/fetusa niti na težinu ploda. U pasa je uočeno blago povećanje resorpcije; međutim, svi fetusi u životinja koje su primale lijek bili su vijabilni, a incidencija živih fetusa u životinja koje su primale lijek bila je slična onoj u kontrolnoj skupini.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

laktoza, bezvodna
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

želatina
titanijev dioksid (E171)
tinta za označavanje: indigo karmin (E132).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj bočici. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim zatvaračem i zalijepljenom zaštitnom folijom koja sadrži 180, 270 ili 360 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočice sadrže spremnike sa sredstvom za sušenje koji moraju ostati u bočici.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. listopada 1996.
Datum posljednje obnove: 18. srpnja 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

1. NAZIV LIJEKA

CRIXIVAN 400 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 400 mg indinavira u obliku indinavirsulfata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula od 400 mg sadrži 149,6 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Kapsule su poluprozirne bijele s oznakom 'CRIXIVAN™ 400 mg' zelene boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CRIXIVAN je u kombinaciji s antiretrovirusnim nukleozidnim analogima indiciran za liječenje odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-1.

4.2 Doziranje i način primjene

CRIXIVAN mora primijeniti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije. Prema postojećim farmakodinamičkim podacima, indinavir se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Kada se indinavir primjenjuje kao monoterapija, brzo se razvijaju rezistentni virusi (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Preporučena doza indinavira je 800 mg peroralno svakih 8 sati.

Podaci iz objavljenih ispitivanja pokazuju da kombinacija lijeka CRIXIVAN u dozi od 400 mg i ritonavira u dozi od 100 mg, primijenjena peroralno dvaput na dan, može poslužiti kao alternativni režim doziranja. Taj se prijedlog temelji na ograničenom broju objavljenih podataka (vidjeti dio 5.2).

Pri istodobnoj primjeni itrakonazola ili ketokonazola treba razmotriti smanjenje doze indinavira na 600 mg svakih 8 sati (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre koje je posljedica ciroze, dozu indinavira treba smanjiti na 600 mg svakih 8 sati. Ova se preporuka temelji na malobrojnim farmakokinetičkim podacima (vidjeti dio 5.2). Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitivani, stoga se ne može dati preporuka za doziranje (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije ispitivana sigurnost primjene u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, međutim, manje od 20% indinavira se izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku ili u obliku metabolita (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka CRIXIVAN u djece mlađe od 4 godine nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Trenutno dostupni podaci o primjeni u djece starije od 4 godine opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primjene

Tvrde kapsule treba progutati cijele.

Budući da se CRIXIVAN mora uzimati u intervalima od 8 sati, treba osmisliti raspored koji odgovara bolesniku. Radi optimalne apsorpcije CRIXIVAN treba uzimati bez hrane, ali s vodom 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka. Alternativno se CRIXIVAN može uzeti uz lagan obrok siromašan mastima.

Ako se primjenjuje istodobno s ritonavirom, CRIXIVAN se može uzimati s hranom ili bez nje.

Kako bi se osigurala odgovarajuća hidratacija, preporučuje se da odrasli bolesnici piju najmanje 1,5 litru tekućine unutar 24 sata.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Indinavir se u kombinaciji s ritonavirom ili bez njega ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji imaju uzak terapijski raspon i koji su supstrati CYP3A4. Inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju i CRIXIVAN i ritonavir može dovesti do povišenih koncentracija navedenih lijekova u plazmi i tako potencijalno izazvati ozbiljne ili po život opasne reakcije (vidjeti dio 4.5).

CRIXIVAN se u kombinaciji s ritonavirom ili bez njega ne smije primjenjivati istodobno s amiodaronom, terfenadinom, cisapridom, astemizolom, kvetiapienom, alprazolamom, triazolamom, midazolamom primijenjenim peroralno (za mjere opreza pri parenteralnoj primjeni midazolama vidjeti dio 4.5), pimizidom, derivatima ergota, simvastatinom ili lovastatinom (vidjeti dio 4.4).

Kontraindicirana je kombinacija rifampicina i lijeka CRIXIVAN uz istodobnu primjenu niske doze ritonavira ili bez nje (vidjeti dio 4.5). Kontraindicirana je istodobna primjena indinavira s biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

Osim toga, kombinacija indinavira i ritonavira ne smije se primjenjivati s alfuzosinom, meperidinom, piroksikamom, propoksifenom, bepridilom, enkainidom, flekanidom, propafenonom, kinidinom, fusidatnom kiselinom, klorzapinom, klorazepatom, diazepamom, estazolamom i flurazepamom.

Indinavir se ne smije primjenjivati s ritonavirom u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre jer se ritonavir metabolizira i eliminira prvenstveno putem jetre (vidjeti dio 4.4).

Kada se CRIXIVAN primjenjuje s ritonavirom, treba pročitati Sažetak opisa svojstava lijeka za ritonavir zbog dodatnih kontraindikacija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nefrolitijaza i tubulointersticijski nefritis

Tijekom liječenja indinavirom nefrolitijaza se u odraslih bolesnika javljala s ukupnom učestalošću od 12,4% (raspon između pojedinačnih ispitivanja: 4,7% do 34,4%). Ukupna učestalost slučajeva nefrolitijaze povećava se s povećanjem izloženosti lijeku CRIXIVAN, međutim, rizik tijekom vremena ostaje relativno nepromijenjen. U nekim se slučajevima nefrolitijaza povezivala s bubrežnom insuficijencijom ili akutnim zatajenjem bubrega. U većini su takvih slučajeva bubrežna insuficijencija i akutno zatajenje bubrega bili reverzibilni. Ako se jave znakovi i simptomi nefrolitijaze, uključujući bol u slabinama koja može, ali ne mora biti praćena hematurijom (uključujući i mikroskopsku hematuriju), može se razmotriti privremeni prekid liječenja (npr. 1–3 dana) za vrijeme akutne epizode

nefrolitijaze ili potpuni prekid liječenja. Procjena može obuhvatiti analizu urina, dušika iz ureje u krvi i kreatinin u serumu te ultrazvuk mokraćnog mjehura i bubrega. U svih bolesnika koji uzimaju indinavir preporučuje se odgovarajuća hidratacija (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Zbrinjavanje bolesnika s jednom ili više epizoda nefrolitijaze mora uključivati odgovarajuću hidrataciju, a može uključivati i privremeni prekid liječenja (npr. 1 do 3 dana) za vrijeme akutne faze nefrolitijaze ili pak potpuni prekid liječenja.

U bolesnika s teškom asimptomatskom leukociturijom (> 100 stanica u vidnom polju mikroskopa pri velikom povećanju) primijećeni su slučajevi intersticijskog nefritisa s medularnom kalcifikacijom i kortikalnom atrofijom. U bolesnika u kojih postoji povećan rizik treba razmotriti provođenje pretraga mokraćnog sustava. Ako se utvrdi dugotrajna i teška leukociturija, mogu biti potrebne dodatne pretrage.

Interakcije s drugim lijekovima

Indinavir se mora primjenjivati uz oprez s drugim lijekovima koji su snažni induktori CYP3A4. Istodobna primjena može dovesti do smanjene koncentracije indinavira u plazmi, čime se povećava rizik od suboptimalnog liječenja i olakšava razvoj rezistencije (vidjeti dio 4.5).

Ako se indinavir primjenjuje s ritonavinom, potencijalna interakcija može biti pojačana. Za informacije o mogućim interakcijama treba pročitati i dio o interakcijama u Sažetku opisa svojstava lijeka za ritonavir.

Atazanavir se, kao i indinavir, povezuje s indirektnom (nekonjugiranom) hiperbilirubinemijom koja nastaje zbog inhibicije UDP-glukuronoziltransferaze (UGT). Kombinacije atazanavira, s ritonavinom ili bez njega, i lijeka CRIXIVAN nisu ispitivane pa se istodobna primjena navedenih lijekova ne preporučuje zbog rizika od pogoršanja opisanih nuspojava.

Ne preporučuje se istodobna primjena indinavira s lovastatinom ili simvastatinom zbog povećanog rizika od miopatije, uključujući rhabdomiolizu. Na temelju rezultata ispitivanja interakcija s lopinavirom/ritonavinom, ne preporučuje se kombinacija rosuvastatina i inhibitora proteaze. Oprez je nužan i ako se indinavir primjenjuje istodobno s atorvastatinom. Interakcija indinavira ili indinavira/ritonavira s pravastatinom ili fluvastatinom nije poznata (vidjeti dio 4.5).

Očekuje se da bi istodobna primjena lijeka CRIXIVAN sa sildenafilom, tadalafilom i vardenafilom (inhibitorima PDE5) mogla značajno povišiti koncentracije navedenih spojeva u plazmi i dovesti do povećanja broja nuspojava povezanih s inhibitorima PDE5, uključujući hipotenziju, promjene vida i prijelaz na tamno (vidjeti dio 4.5).

Prijenos HIV-a

Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Akutna hemolitička anemija

Prijavljena je akutna hemolitička anemija koja je u nekim slučajevima bila teška i brzo je napredovala. Kada se postavi jasna dijagnoza, treba uvesti odgovarajuće mjere za liječenje hemolitičke anemije, među kojima može biti prekid liječenja indinavirom.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost indinavira nisu utvrđene u bolesnika sa značajnim postojećim bolestima jetre. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku za razvoj teških jetrenih nuspojava s mogućim smrtnim ishodom. U slučaju istodobne primjene antiretrovirusnih lijekova za liječenje hepatitisa B ili C treba proučiti informacije o lijeku i za te lijekove.

Bolesnici s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja učestalije poremećaje jetrene funkcije te ih stoga treba nadzirati u skladu s uobičajenom praksom. Pojave li se u tih bolesnika znakovi pogoršanja bolesti jetre, treba razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

U bolesnika s postojećom bolešću jetre liječenih indinavirom primijećena je povećana incidencija nefrolitijaze.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja, može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije i uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije u pravilu javljale u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja. Relevantni primjeri su upala mrežnice uzrokovana citomegalovirusom, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis carinii*. Svaki simptom upale treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje.

U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito i ti se događaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja.

Bolesnici s popratnim bolestima

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenih inhibitorima proteaze prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartroze. Neki bolesnici dodatno su primili faktor VIII. U više od polovice prijavljenih slučajeva liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili ponovno uvedeno ako je bilo prekinuto. Pretpostavlja se da postoji uzročna povezanost iako mehanizam djelovanja nije rasvijetljen. Bolesnike s hemofilijom stoga treba upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

U bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre koja je posljedica ciroze potrebno je sniziti dozu indinavira zbog smanjenog metabolizma indinavira (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitivani. Zbog nedostatka takvih ispitivanja preporučuje se oprez jer može doći do povišenih koncentracija indinavira.

Nije ispitivana sigurnost primjene u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, međutim, manje od 20% indinavira se izlučuje kroz mokraću u neizmijenjenu obliku ili u obliku metabolita (vidjeti dio 4.2).

Osteonekroza:

Iako se smatra da ima više uzroka (uključujući uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, povećan indeks tjelesne mase), osteonekroza je prijavljena posebno u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika na dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako osjete bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili imaju poteškoća pri kretanju.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži 299,2 mg laktoze u jednoj dozi od 800 mg (maksimalna pojedinačna doza). Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, nedostatka laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam indinavira posredovan je enzimom CYP3A4 citokroma P450. Stoga, druge tvari koje dijele isti metabolički put ili mijenjaju aktivnost CYP3A4 mogu utjecati na farmakokinetiku indinavira. Isto tako indinavir može izmijeniti farmakokinetiku drugih tvari koje dijele isti metabolički put. Pojačani indinavir (indinavir s ritonavirom) može imati aditivni farmakokinetički učinak na tvari koje se metaboliziraju posredstvom CYP3A4 jer i ritonavir i indinavir inhibiraju enzim CYP3A4 citokroma P450.

Indinavir se u kombinaciji s ritonavirom ili bez njega ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji imaju uzak terapijski raspon i koji su supstrati za CYP3A4. Inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju i CRIVAN i ritonavir može dovesti do povišenih koncentracija tih lijekova u plazmi i tako potencijalno izazvati ozbiljne ili po život opasne reakcije. CRIVAN se u kombinaciji s ritonavirom ili bez njega ne smije primjenjivati istodobno s amiodaronom, terfenadinom, cisapridom, astemizolom, kvetiapiinom, alprazolamom, triazolamom, midazolamom primijenjenim peroralno (za mjere opreza pri parenteralnoj primjeni midazolama vidjeti Tablice 1 i 2 u nastavku), pimozidom, derivatima ergota, simvastatinom ili lovastatinom. Osim toga, indinavir i ritonavir se ne smiju primjenjivati s alfuzosinom, meperidinom, piroksikamom, propoksifenom, bepridilom, enkainidom, flekanidom, propafenonom, kvinidinom, fusidatnom kiselinom, klorzapinom, klorazepatom, diazepamom, estazolamom i flurazepamom.

Istodobna primjena indinavira s rifampicinom ili biljnim pripravcima koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) je kontraindicirana.

Prethodno navedeni lijekovi ne navode se ponovno u Tablicama 1 i 2, osim ako nema posebnih podataka o interakcijama.

Također vidjeti dijelove 4.2 i 4.3.

Tablica 1. Interakcije i preporučene doze kod primjene s drugim lijekovima – SAMO INDINAVIR

Interakcije između indinavira i drugih lijekova navedene su u tablicama koje slijede (porast je označen kao "↑", smanjenje kao "↓", nepromijenjeno stanje ($\leq \pm 20\%$) kao "↔", jedna doza kao "SD", doziranje jedanput na dan kao "QD", doziranje dvaput na dan kao "BID", doziranje triput na dan kao "TID" i doziranje četiri puta na dan kao "QID").

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIINFJEKTIVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		
Didanozin, puferirana formulacija	Nije provedeno službeno ispitivanje interakcija. Za optimalnu apsorpciju indinavira može biti potreban normalan (kisel) želučani pH, ali kiselina brzo razgrađuje didanozin, kojemu se dodaju puferi koji povišuju pH. Nije došlo do promjene u antiretrovirusnom djelovanju kada se didanozin primijenio 3 sata nakon indinavira.	Indinavir i didanozin u formulaciji s puferom treba primijeniti u razmaku od najmanje jednoga sata na prazan želudac.
Didanozin, želučanootporan 400 mg SD (indinavir 800 mg SD)	indinavir: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg SD) didanozin: ↔	Može se primjenjivati bez ograničenja s obzirom na vrijeme primjene ili hranu.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Stavudin 40 mg BID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↔ C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) AUC stavudina: ↑ 21% C _{min} stavudina: nije ocijenjen	Indinavir i nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.
Zidovudin 200 mg TID (indinavir 1000 mg TID)	AUC indinavira: ↔ C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 1000 mg TID) AUC zidovudina: ↔ C _{min} zidovudina: ↑ 51%	
Zidovudin/lamivudin 200/150 mg TID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↔ C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) AUC zidovudina: ↑ 39% C _{min} zidovudina: ↔ AUC lamivudina: ↔ C _{min} lamivudina: ↔	
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
Delavirdin 400 mg TID (indinavir 600 mg TID)	AUC indinavira: ↑ 53% C _{min} indinavira ↑ 298% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID)	Treba razmotriti smanjenje doze lijeka CRIXIVAN na 400-600 mg svakih 8 sati.
Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	AUC indinavira: ↔ C _{min} indinavira: ↑ 118% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) delavirdin: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (indinavir 1000 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 46% C _{min} indinavira: ↓ 57% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) Povećana doza indinavira (1000 mg TID) ne kompenzira induktivno djelovanje efavirenza.	Ne može se dati posebna preporuka za doziranje.
Efavirenz 200 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 31% C _{min} indinavira: ↓ 40% AUC efavirenza: ↔	
Nevirapin 200 mg BID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 28% nevirapin: ↔ (indukcija CYP3A)	Ako se primjenjuje s nevirapinom, treba razmotriti povećanje doze indinavira na 1000 mg svakih 8 sati.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
<i>Inhibitori proteaze</i>		
Amprenavir 1200 mg BID (indinavir 1200 mg BID)	AUC amprenavira: ↑ 90% indinavir: ↔	Nisu utvrđene odgovarajuće doze za ovu kombinaciju s obzirom na djelotvornost i sigurnost.
Atazanavir	Interakcija nije ispitana	Kombinacija atazanavira, s ritonavinom ili bez njega, i lijeka CRIVAN se ne preporučuje zbog povećanog rizika od hiperbilirubinemije (vidjeti dio 4.4).
Ritonavir 100 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC _{24hr} indinavira: ↑ 178% C _{min} indinavira: ↑ 11 puta; (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID*) AUC ritonavira: ↑ 72% C _{min} ritonavira: ↑ 62%	Nisu utvrđene odgovarajuće doze za ovu kombinaciju s obzirom na djelotvornost i sigurnost. Preliminarni klinički podaci ukazuju da kombinacija lijeka CRIVAN od 400 mg i ritonavira od 100 mg, primijenjena peroralno dvaput na dan, može poslužiti kao alternativni režim doziranja (vidjeti dio 5.2). Pojačana doza od 800 mg indinavira/100 mg ritonavira dvaput na dan dovodi do povećanog rizika od nuspojava.
Ritonavir 200 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC _{24h} indinavira: ↑ 266% C _{min} indinavira: ↑ 24 puta; (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID*) AUC ritonavira: ↑ 96% C _{min} ritonavira: ↑ 371%	
Ritonavir 400 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC _{24h} indinavira: ↑ 220% C _{min} indinavira: ↑ 24 puta (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID*) AUC _{24h} ritonavira: ↔	
Ritonavir 400 mg BID (indinavir 400 mg BID)	AUC _{24h} indinavira: ↑ 168% C _{min} indinavira: ↑ 10 puta (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID*) AUC _{24h} ritonavira: ↔	
Ritonavir 100 mg BID (indinavir 400 mg BID)	AUC i C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID*)	
(*) kontrole iz prethodnih ispitivanja		

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Sakvinavir 600 mg SD (tvrda želatinozna kapsula) (indinavir 800 mg TID)	AUC sakvinavira: ↑ 500% C _{min} sakvinavira: ↑ 190% (u odnosu na primjenu samo sakvinavira (tvrda želatinozna kapsula) u dozi od 600 mg SD)	Nisu utvrđene odgovarajuće doze za ovu kombinaciju s obzirom na djelotvornost i sigurnost.
Sakvinavir 800 mg SD (meka želatinozna kapsula) (indinavir 800 mg TID)	AUC sakvinavira: ↑ 620% C _{min} sakvinavira: ↑ 450% (u odnosu na primjenu samo sakvinavira (meka želatinozna kapsula) u dozi od 800 mg SD)	
Sakvinavir 1200 mg SD (meka želatinozna kapsula) (indinavir 800 mg TID)	AUC sakvinavira: ↑ 360% C _{min} sakvinavira: ↑ 450% (u odnosu na primjenu samo sakvinavira (meka želatinozna kapsula) u dozi od 1200 mg SD) Dizajn ispitivanja ne omogućuje konačnu ocjenu učinka sakvinavira na indinavir, ali pokazuje da kod istodobne primjene sa sakvinavirom dolazi do manje od dvostrukog povećanja AUC _{8h} indinavira.	
Antibiotici		
Sulfametoksazol/trimetoprim 800 mg/160 mg BID (indinavir 400 mg QID)	AUC i C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 400 mg QID) AUC i C _{min} sulfametoksazola: ↔	Indinavir i sulfametoksazol/trimetoprim mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.
Antimikotici		
Flukonazol 400 mg QD (indinavir 1000 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 24% C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 1000 mg TID)	Indinavir i flukonazol mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.
Itrakonazol 200 mg BID (indinavir 600 mg TID)	AUC indinavira: ↔ C _{min} indinavira: ↑ 49% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID)	Kod istodobne primjene s itrakonazolom preporučuje se smanjiti dozu lijeka CRIXIVAN na 600 mg svakih 8 sati.
Ketokonazol 400 mg QD (indinavir 600 mg TID) Ketokonazol 400 mg QD (indinavir 400 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 20% C _{min} indinavira: ↑ 29% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) AUC indinavira ↓ 56% C _{min} indinavira ↓ 27% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID)	Treba razmotriti smanjenje doze lijeka CRIXIVAN na 600 mg svakih 8 sati.
Antimikobakterijski lijekovi		
Izoniazid 300 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC i C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) AUC i C _{min} izoniazida: ↔	Indinavir i izoniazid mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Rifabutin 300 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira ↓ 34% C_{min} indinavira: ↓ 39% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) AUC rifabutina: ↑ 173% C_{min} rifabutina: ↑ 244% (u odnosu na primjenu samo rifabutina u dozi od 300 mg QD)	Smanjenje doze rifabutina i povećanje doze lijeka CRIXIVAN nije potvrđeno kliničkim ispitivanjima. Stoga se istodobna primjena ne preporučuje. Ako je liječenje rifabutinom neophodno, treba potražiti alternativne lijekove za liječenje HIV infekcije.
Rifabutin 150 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 32% C_{min} indinavira: ↓ 40% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) AUC* rifabutina: ↑ 54% C_{min} * rifabutina: ↑ 99% (*u odnosu na primjenu samo rifabutina u dozi od 300 mg QD. Nema podataka o usporedbi kombinacije rifabutina od 150 mg QD i indinavira od 800 mg TID s primjenom samo rifabutina u referentnoj dozi od 150 mg)	
Rifampicin 600 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 92% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) Taj je učinak posljedica indukcije CYP3A4 rifampicinom.	Primjena rifampicina s indinavirom je kontraindicirana.
ANALGETICI		
Metadon 20-60 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↔ (u usporedbi s primjenom indinavira u dozi od 800 mg TID u prethodnim ispitivanjima) AUC i C_{min} metadona: ↔	Indinavir i metadon mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.
ANTIARITMICI		
Kinidin 200 mg SD (indinavir 400 mg SD)	AUC i C_{min} indinavira: ↔ (u usporedbi s primjenom indinavira u dozi od 400 mg SD) Očekuje se ↑ koncentracije kinidina (inhibicija CYP3A4 indinavirom)	Kod istodobne primjene kinidina i lijeka CRIXIVAN potreban je oprez, a preporučuje se i praćenje terapijskih koncentracija kinidina. Primjena indinavira/ritonavira s kinidinom je kontraindicirana.
ANTIASTMATICI		
Teofilin 250 mg SD (indinavir 800 mg TID)	AUC i C_{min} teofilina: ↔	Indinavir i teofilin mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.
ANTIKOAGULANSI		
Varfarin	Nije ispitivano, kombinirana primjena može dovesti do povišenih koncentracija varfarina.	Možda će biti potrebna prilagodba doze varfarina.
ANTI KONVULZIVI		
Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	Indinavir inhibira CYP3A4 pa se očekuje povećanje koncentracije navedenih antikonvulziva u plazmi. Istodobna primjena lijekova koji induciraju CYP3A4, poput karbamazepina, fenobarbitala i fenitoina, može sniziti koncentracije indinavira u plazmi.	Kod istodobne primjene navedenih lijekova i indinavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIDEPRESIVI		
Venlafaksin 50 mg TID (indinavir 800 mg SD)	AUC indinavira: ↓ 28% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg SD) Venlafaksin i aktivni metabolit O-desmetil-venlafaksin: ↔	Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.
ANTIPSIHOTICI		
Kvetiapin	Nije ispitano. Zbog inhibicije CYP3A indinavirom očekuje se povišenje koncentracija kvetiapina.	Istodobna primjena indinavira i kvetiapina može povisiti koncentracije kvetiapina u plazmi što može dovesti do toksičnosti povezane s kvetiapienom, uključujući komu. Istodobna primjena kvetiapina i indinavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA		
Dihidropiridini: npr. felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ koncentracija dihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala Blokatore kalcijevih kanala metabolizira CYP3A4, a njega inhibira indinavir.	Nužno je oprez i preporučuje se klinički nadzor bolesnika.
BILJNI LIJEKOVI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↓ 54% C _{min} indinavira: ↓ 81% (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 800 mg TID) Smanjenje koncentracije indinavira zbog indukcije proteina koji metaboliziraju i/ili prenose lijek, a koju uzrokuje gospina trava.	Primjena biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu i lijeka CRIXIVAN je kontraindicirana. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, mora je prestati uzimati te treba provjeriti razinu virusa i, po mogućnosti, razinu indinavira. Nakon prekida primjene gospine trave može doći do povišenja koncentracije indinavira pa će možda biti potrebno prilagoditi dozu lijeka CRIXIVAN. Indukcijski učinak može potrajati do 2 tjedna nakon prekida liječenja Gospinom travom.
ANTAGONISTI HISTAMINSKIH H₂ RECEPTORA		
Cimetidin 600 mg BID (indinavir 400 mg SD)	AUC i C _{min} indinavira: ↔ (u odnosu na primjenu samo indinavira u dozi od 400 mg SD)	Indinavir i cimetidin mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze.
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Lovastatin, simvastatin	Indinavir inhibira CYP3A4 pa se očekuje da bi mogao značajno povisiti plazmatske koncentracije ovih inhibitora HMG-CoA reduktaze koji uvelike ovise o metabolizmu posredovanom CYP3A4.	Kombinacija je kontraindicirana zbog povećanog rizika od miopatije, uključujući rabdomiolizu.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Rosuvastatin	Interakcija nije ispitivana. Ispitivanje interakcije s lopinavirom/ritonavinom + rosuvastatinom: AUC rosuvastatina ↑ 2,08 puta C _{max} rosuvastatina ↑ 4,66 puta (mekanizam nije poznat)	Ova kombinacija se ne preporučuje.
Atorvastatin	↑ koncentracije atorvastatina Metabolizam atorvastatina manje ovisi o CYP3A4 nego metabolizam lovastatina ili simvastatina.	Treba primijeniti najnižu moguću dozu atorvastatina uz strog nadzor. Preporučuje se oprez.
Pravastatin, fluvastatin	Interakcija nije ispitivana. Metabolizam pravastatina i fluvastatina ne ovisi o CYP3A4. Ne može se isključiti interakcija putem djelovanja na transportne proteine.	Interakcija nije poznata. Ako nije dostupno alternativno liječenje, primijeniti uz strog nadzor.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin A	Koncentracije ciklosporina A (CsA) značajno su povišene u bolesnika koji primaju inhibitore proteaze, uključujući indinavir.	Koncentracije ciklosporina A iziskuju progresivno prilagođavanje doze uz praćenje terapijskih učinaka lijeka.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Noretindron/etinilestradiol 1/35 1 µg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC noretindrona: ↑ 26% C _{min} noretindrona: ↑ 44%	Indinavir i noretindron/etinilestradiol 1/35 mogu se primijeniti istodobno bez prilagođavanja doze.
INHIBITORI PDE5		
Sildenafil 25 mg SD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavira: ↑ 11% AUC sildenafilu ↑ 340% Istodobna primjena lijeka CRIXIVAN sa sildenafilom vjerojatno će dovesti do povećanja koncentracije sildenafilu zbog kompetitivne inhibicije metabolizma.	U bolesnika koji se istodobno liječe indinavirom doza sildenafilu ne smije biti viša od maksimalnih 25 mg unutar 48-satnog razdoblja.
Vardenafil 10 mg SD (indinavir 800 mg TID)	AUC vardenafila: ↑ 16 puta Istodobna primjena lijeka CRIXIVAN s vardenafilom vjerojatno će dovesti do povećanja koncentracije vardenafila zbog kompetitivne inhibicije metabolizma.	U bolesnika koji se istodobno liječe indinavirom doza vardenafila ne smije biti viša od maksimalnih 2,5 mg unutar 24-satnog razdoblja.
Tadalafil	Interakcija nije ispitivana. Istodobna primjena lijeka CRIXIVAN s tadalafilom vjerojatno će dovesti do povećanja koncentracije tadalafila zbog kompetitivne inhibicije metabolizma.	U bolesnika koji se istodobno liječe indinavirom doza tadalafila ne smije biti viša od maksimalnih 10 mg unutar razdoblja od 72 sata.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Midazolam (parenteralno)	Nije ispitano, ali se očekuje da bi kombinirana primjena mogla dovesti do značajnih povišenja koncentracija midazolama, naročito kad se midazolam primjenjuje peroralno. Midazolam se u velikoj mjeri metabolizira posredstvom CYP3A4.	CRIXIVAN i peroralni midazolam ne smiju se primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.3). Nužan je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka CRIXIVAN i parenteralnog midazolama. Ako se CRIXIVAN primjenjuje istodobno s parenteralnim midazolamom, treba ga primijeniti u jedinici intenzivne skrbi uz poman klinički nadzor u slučaju respiratorne depresije i/ili prolongirane sedacije. Treba razmotriti prilagođavanje doze midazolama, posebno ako se primjenjuje više od jedne doze midazolama.
STEROIDI		
Deksametazon	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se ↑ izloženosti deksametazonu (inhibicija CYP3A). Može se očekivati ↓ koncentracija indinavira u plazmi (indukcija CYP3A).	Kod istodobne primjene deksametazona i indinavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.

Tablica 2. Interakcije i preporučene doze kod primjene s drugim lijekovima – INDINAVIR POJAČAN RITONAVIROM. *Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s dozom indinavira od 400 mg pojačanom sa 100 mg ritonavira.*

Interakcije između indinavira/ritonavira i drugih lijekova navedene su u tablicama koje slijede (porast je označen kao "↑", smanjenje kao "↓", nepromijenjeno stanje ($\leq \pm 20\%$) kao "↔", jedna doza kao "SD", doziranje jedanput na dan kao "QD", doziranje dvaput na dan kao "BID", doziranje triput na dan kao "TID" i doziranje četiri puta na dan kao "QID").

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIINFJEKTIVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Amprenavir	Amprenavir 1200 mg BID AUC ↑90% kad se primjenjuje samo s indinavirom u dozi od 800 mg TID (vidjeti Tablicu 1). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64% kad se primjenjuje samo s ritonavirom u dozi od 100 mg BID (u odnosu na primjenu samo amprenavira u dozi od 1200 mg BID). Ritonavir povišuje koncentracije amprenavira u serumu zbog inhibicije CYP3A4. Nema dostupnih podataka o interakciji kod istodobne primjene indinavira/ritonavira i amprenavira.	Nisu utvrđene odgovarajuće doze za ovu kombinaciju s obzirom na djelotvornost i sigurnost. U djece se ritonavir oralna otopina ne smije primjenjivati istodobno s amprenavir oralnom otopinom zbog rizika od toksičnosti izazvane pomoćnim tvarima u tim pripravcima.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Efavirenz 600 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC indinavira: ↓ 25% C _{min} indinavira ↓ 50% (u odnosu na primjenu samo indinavira/ritonavira u dozi od 800/100 BID) AUC ritonavira ↓ 36% C _{min} ritonavira: ↓ 39% AUC i C _{min} efavirenza: ↔	Nisu ispitivana povećanja doze indinavira/ritonavira kod istodobne primjene s efavirenzom.
Antimikobakterijski lijekovi		
Rifabutin	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Očekuju se smanjene koncentracije indinavira i povećane koncentracije rifabutina.	Ne može se dati preporuka za doziranje indinavira/ritonavira s rifabutinom, pa se ta kombinacija ne preporučuje. Ako je liječenje rifabutinom neophodno, treba potražiti alternativne lijekove za liječenje HIV infekcije.
Rifampicin	Rifampicin je snažan induktor CYP3A4 koji može sniziti AUC indinavira za 92% te tako dovesti do virološkog neuspjeha i razvoja rezistencije. Kod pokušaja prevladavanja smanjene izloženosti povećanjem doze drugih inhibitora proteaze s ritonavirom primijećena je visoka učestalost jetrenih reakcija.	Kombinacija rifampicina i lijeka CRIVAN uz istodobnu primjenu niske doze ritonavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Ostali antiinfektivi		
Atovakvon	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Ritonavir inducira glukuronidaciju pa se očekuje smanjenje koncentracija atovakovna u plazmi.	Kod istodobne primjene atovakovna i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
Eritromicin, itraconazol	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povećanje koncentracija eritromicina i itraconazola u plazmi.	Kod istodobne primjene eritromicina ili itraconazola i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
Ketokonazol	Nije ispitana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povećanje koncentracija ketokonazola u plazmi. Istodobna primjena ritonavira i ketokonazola dovela je do povećane incidencije gastrointestinalnih i jetrenih nuspojava.	Kod istodobne primjene ketokonazola i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava. U slučaju istodobne primjene s indinavirom/ritonavirom treba razmotriti smanjenje doze ketokonazola.
ANALGETICI		
Fentanil	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povišenje koncentracija fentanila u plazmi.	Kod istodobne primjene fentanila i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Metadon	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir bez pojačanja ritonavirom nema značajnog utjecaja na AUC metadona (vidjeti Tablicu 1 gore). Kod primjene drugih inhibitora proteaze pojačanih ritonavirom primijećeno je smanjenje AUC-a metadona. Ritonavir može inducirati glukuronidaciju metadona.	Kod istodobne primjene s indinavirom/ritonavirom možda će biti potrebno povećanje doze metadona. Prilagodbu doze treba razmotriti na temelju bolesnikova kliničkog odgovora na liječenje metadonom.
Morfij	Interakcija s indinavirom/ritonavirom nije ispitivana. Koncentracije morfija mogu biti smanjene jer istodobno primijenjeni ritonavir inducira glukuronidaciju.	Kod istodobne primjene morfija i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
ANTIARITMICI		
Digoksin 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interakcija s indinavirom/ritonavirom nije ispitivana. AUC digoksina: ↑ 22%	Ritonavir može povećati koncentracije digoksina zahvaljujući promjenama u efluku digoksina uzrokovanim P-glikoproteinom. Kod istodobne primjene digoksina i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija digoksina.
ANTIKOAGULANSI		
Varfarin Ritonavir 400 mg BID	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Koncentracije R-varfarina mogu biti snižene, što dovodi do smanjenja antikoagulacije zbog indukcije CYP1A2 i CYP2C9 ritonavirom.	Kod istodobne primjene varfarina i indinavira/ritonavira treba pažljivo nadzirati parametre antikoagulacije.
ANTI KONVULZIVI		
Karbamazepin	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povišenje koncentracija karbamazepina u plazmi.	Kod istodobne primjene karbamazepina i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
Divalproeks, lamotrigin, fenitoin	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Ritonavir inducira oksidaciju pomoću CYP2C9 i glukuronidaciju pa se očekuje smanjenje koncentracija antikonvulziva u plazmi.	Kod istodobne primjene navedenih lijekova i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija u serumu ili terapijskih učinaka. Fenitoin može smanjiti koncentracije ritonavira u serumu.
ANTIDEPRESIVI		
Trazodon 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interakcija s indinavirom/ritonavirom nije ispitivana. AUC trazodona: ↑ 2,4 puta Kod istodobne primjene s ritonavirom primijećeno je povećanje incidencije nuspojava povezanih s trazodonom.	Kombinaciju trazodona i indinavira/ritonavira treba primjenjivati uz oprez, započinjući liječenje trazodonom u najnižoj dozi te prateći klinički odgovor i podnošljivost.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
ANTIISTAMINICI		
Feksofenadin	Interakcija s indinavirom/ritonavirom nije ispitivana. Ako se primjenjuju istodobno, ritonavir može izmijeniti efluks feksofenadina u kojem posreduje P-glikoprotein, što dovodi do povišenih koncentracija feksofenadina.	Kod istodobne primjene feksofenadina i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
Loratadin	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povišenje koncentracija loratadina u plazmi.	Kod istodobne primjene loratadina i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA		
Diltiazem 120 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC _{0-24h} diltiazema: ↑ 43% AUC indinavira/ritonavira: ↔	Treba razmotriti prilagodbu doze blokatora kalcijevih kanala kad se primjenjuju istodobno s indinavirom/ritonavirom jer može doći do pojačanog odgovora.
Amlodipin 5 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC _{0-24h} amlodipina: ↑ 80% AUC indinavira/ritonavira: ↔	
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		Vrijede iste preporuke kao i za indinavir koji nije pojačan ritonavirom (vidjeti Tablicu 1).
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin A (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Nakon započinjanja liječenja indinavirom/ritonavirom pri dozi od 800/100 BID ili lopinavirom/ritonavirom pri dozi od 400/100 BID u jednom je ispitivanju bilo potrebno smanjiti dozu ciklosporina A na 5-20% prethodne doze kako bi se koncentracija ciklosporina A održala unutar terapijskoga raspona.	Dozu ciklosporina A treba prilagoditi izmjerenim vrijednostima ciklosporina A u krvi.
Takrolimus	Nije ispitana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povišenje koncentracije takrolimusa u plazmi.	Kod istodobne primjene takrolimusa i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.
INHIBITORI PDE5		
Sildenafil, tadalafil	Interakcija nije ispitivana.	Za sildenafil i tadalafil vrijede iste preporuke kao i za indinavir koji nije pojačan ritonavirom (vidjeti Tablicu 1).
Vardenafil	Interakcija nije ispitivana.	Kod primjene s pojačanim inhibitorom proteaze doza vardenafila ne smije biti više od maksimalnih 2,5 mg unutar 72-satnog razdoblja.
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Buspiron	Nije ispitana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Indinavir i ritonavir inhibiraju CYP3A4 pa se očekuje povišenje koncentracija buspirona u plazmi.	Kod istodobne primjene buspirona i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija	Preporuke za istodobnu primjenu
Midazolam (parenteralno)	Interakcija s indinavirom/ritonavirom nije ispitivana, ali se očekuje da će kombinirana primjena dovesti do značajnih povišenja koncentracija midazolama, naročito kad se midazolam primjenjuje peroralno (inhibicija CYP3A4).	CRIXIVAN s ritonavirom i peroralni midazolam ne smiju se istodobno primjenjivati (vidjeti dio 4.3). Nužan je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka CRIXIVAN s ritonavirom i parenteralnog midazolama. Ako se CRIXIVAN s ritonavirom primjenjuje istodobno s parenteralnim midazolamom, to treba provoditi u jedinici intenzivne skrbi uz pomanjkanje klinički nadzor u slučaju respiratorne depresije i/ili prolongirane sedacije. Treba razmotriti prilagodbu doze midazolama, posebno ako se primjenjuje više od jedne doze midazolama.
STEROIDI		
Deksametazon	Nije ispitivana interakcija s indinavirom/ritonavirom. Očekuje se ↑ izloženosti deksametazonu (inhibicija CYP3A). Može se očekivati ↓ koncentracija indinavira u plazmi (indukcija CYP3A).	Kod istodobne primjene deksametazona i indinavira/ritonavira preporučuje se pažljivo praćenje terapijskih učinaka i nuspojava.

Za informacije o prehrani i utjecaju hrane na apsorpciju indinavira vidjeti dijelove 4.2 i 5.2.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana klinička ispitivanja u trudnica. Indinavir se smije uzimati tijekom trudnoće samo ako moguća korist od liječenja opravdava mogući rizik za plod. Budući da je u jednom manjem ispitivanju u kojem su sudjelovale trudnice zaražene HIV-om primijećena značajno niža izloženost lijeku prije poroda i s obzirom na malobrojne podatke dostupne za ovu populaciju bolesnika, primjena indinavira ne preporučuje se u trudnica zaraženih HIV-om (vidjeti dio 5.2).

Tijekom liječenja indinavirom je u 14% bolesnica nastupila hiperbilirubinemija, prijavljena prvenstveno kao povišena koncentracija, indirektnog bilirubina. Budući da nije poznato izaziva li indinavir egzacerbaciju fiziološke hiperbilirubinemije u novorođenčadi, nužno je dobro razmisliti o primjeni indinavira u trudnica u vrijeme poroda (vidjeti dio 4.8).

U rezus majmuna je primjena indinavira u netom okoćene mladunčadi izazvala blagu egzacerbaciju prolazne fiziološke hiperbilirubinemije koja se u te vrste javlja nakon okota. Primjena indinavira kod stotnih ženaka rezus majmuna tijekom trećega tromjesečja nije izazvala sličnu egzacerbaciju u novorođenčadi, međutim, došlo je samo do ograničenog prijenosa indinavira kroz placentu.

Dojenje

Preporučuje se da žene zaražene HIV-om ni pod kojim uvjetom ne doje svoju novorođenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a. Nije poznato izlučuje li se indinavir u majčino mlijeko. Majke treba uputiti da prestanu dojit tijekom liječenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućim učincima liječenja lijekom CRIXIVAN na plodnost u muškaraca ili žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja o djelovanju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Nema podataka koji bi pokazali da indinavir utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ipak, bolesnike treba upozoriti da su tijekom liječenja indinavirom prijavljene omaglica i zamagljen vid.

4.8 Nuspojave

U analizi objedinjenih podataka iz kontroliranih kliničkih ispitivanja nefrolitijaza se javila u otprilike 10% bolesnika liječenih preporučenom (nepojačanom) dozom lijeka CRIXIVAN (vidjeti i tablicu u nastavku teksta i dio 4.4).

U nastavku su navedene kliničke nuspojave za koje su ispitivači procijenili da su možda, vjerojatno ili sigurno povezane s primjenom lijeka CRIXIVAN, u $\geq 5\%$ bolesnika liječenih lijekom CRIXIVAN u monoterapiji ili u kombinaciji s jednim ili više NRTI-ja (n = 309) tijekom 24 tjedna. Za mnoge od tih nuspojava utvrđeno je i da obično otprije postoje ili se često javljaju u navedenoj populaciji. Te su nuspojave bile mučnina (35,3%), glavobolja (25,2%), proljev (24,6%), astenija/umor (24,3%), osip (19,1%), promjena osjeta okusa (19,1%), suha koža (16,2%), bol u abdomenu (14,6%), povraćanje (11,0%), omaglica (10,7%). Uz izuzetak suhe kože, osipa i promjene osjeta okusa, incidencija kliničkih nuspojava bila je podjednaka ili viša u bolesnika liječenih kontrolno antiretrovirusnim nukleoizidnim analogima nego u bolesnika liječenih lijekom CRIXIVAN u monoterapiji ili u kombinaciji s jednim ili više NRTI-ja. Ukupan sigurnosni profil ostao je sličan u 107 bolesnika liječenih lijekom CRIXIVAN u monoterapiji ili u kombinaciji s jednim ili više NRTI-ja tijekom najviše 48 tjedana. Nuspojave, uključujući nefrolitijazu, mogu dovesti do prekida liječenja.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima provedenima diljem svijeta indinavir je primjenjivan samostalno ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (zidovudin, didanozin, stavudin i/ili lamivudin) u približno 2000 bolesnika, od kojih su većina bili odrasli muškarci bijele rase (15% žena).

Indinavir nije utjecao na vrstu, učestalost ni težinu poznatih glavnih nuspojava povezanih s primjenom zivudina, didanozina ili lamivudina.

Tijekom kliničkih ispitivanja u odraslih i/ili nakon stavljanja u promet lijeka CRIXIVAN u monoterapiji i/ili u sklopu kombiniranog antivirusnog liječenja prijavljene su sljedeće nuspojave.

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave su prijavljivane i nakon stavljanja lijeka u promet*. Budući da se radi o spontano prijavljenim nuspojavama, njihovu incidenciju nije moguće utvrditi.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave CRIXIVAN
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	povećanje srednjeg staničnog volumena (MCV), smanjenje broja neutrofila
	nepoznato*	pojačano spontano krvarenje u bolesnika s hemofilijom, anemija uključujući i akutnu hemolitičku anemiju, trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato*	anafilaktoidne reakcije

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave CRIXIVAN
Poremećaji metabolizma i prehrane	nepoznato*	novonastala šećerna bolest ili hiperglikemija ili egzacerbacija postojeće šećerne bolesti, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često često nepoznato*	glavobolja, omaglica nesanica, hipoestezija, parestezija oralna parestezija
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često često nepoznato*	mučnina, povraćanje, proljev, dispepsija flatulencija, suha usta, regurgitacija želučane kiseline hepatitis, uključujući prijave zatajenja jetre, pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često nepoznato*	izolirana asimptomatska hiperbilirubinemija, povišene vrijednosti ALT-a i AST-a poremećaj funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često često nepoznato*	osip, suha koža pruritus osip, uključujući multiformni eritem i Stevens-Johnsonov sindrom, hipersenzitivni vaskulitis, alopecija, hiperpigmentacija, urtikarija, urastanje noktiju na nožnim prstima i/ili paronihija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često nepoznato*	mišalgijska miozitis, rabdomioliza, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, osteonekroza (vidjeti dio 4.4), periartritis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često često nepoznato*	hematurija, proteinurija, kristalurija nefrolitijaza, dizurija nefrolitijaza, u nekim slučajevima praćena bubrežnom insuficijencijom ili akutnim zatajenjem bubrega, pijelonefritis, intersticijski nefritis ponekad povezan s taloženjem kristala indinavira. U nekih bolesnika nije došlo do povlačenja intersticijskog nefritisa nakon prekida liječenja indinavirom. Bubrežna insuficijencija, zatajenje bubrega, leukociturija (vidjeti dio 4.4)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	astenija/umor, promjena osjeta okusa, bol u abdomenu

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika zaraženih virusom HIV-a s teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito i ti se događaji mogu javiti više mjeseci nakon uvođenja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Opis odabranih nuspojava

Nefrolitijaza

Nefrolitijaza, uključujući bol u slabinama koja može, ali i ne mora biti praćena hematurijom (uključujući mikroskopsku hematuriju), prijavljena je u otprilike 10% (252/2577) bolesnika liječenih u sklopu kliničkih ispitivanja preporučenom dozom lijeka CRIXIVAN u odnosu na 2,2% ispitanika u kontrolnoj skupini. Navedeni događaji u načelu nisu bili povezani s poremećajem funkcije bubrega, a povukli su se nakon hidratacije i privremenog prekida liječenja (npr. 1–3 dana).

Hiperbilirubinemija

Izolirana asimptomatska hiperbilirubinemija (ukupan bilirubin $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l) koja je prijavljivana prvenstveno u obliku povišene razine indirektnog bilirubina i rijetko bila udružena s povišenim vrijednostima ALT-a, AST-a ili alkalne fosfataze, nastupila je u otprilike 14% bolesnika liječenih lijekom CRIXIVAN samim ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Većina bolesnika nastavila je liječenje lijekom CRIXIVAN bez smanjenja doze, a vrijednosti bilirubina postupno su se smanjivale prema početnim vrijednostima. Hiperbilirubinemija se češće javljala pri dozama višima od 2,4 g na dan u odnosu na doze niže od 2,4 g na dan.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima s pedijatrijskim bolesnicima (≥ 3 godine) profil nuspojava bio je sličan onome u odraslih bolesnika, izuzev više incidencije nefrolitijaze, koja je u pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom CRIXIVAN iznosila 29% (20/70). U 10,9% (6/55) pedijatrijskih bolesnika koji su primali CRIXIVAN zabilježena je asimptomatska piurija nepoznate etiologije. Neki od tih događaja bili su povezani s blagim povišenjem kreatinina u serumu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja lijekom CRIXIVAN u ljudi. Najčešće prijavljeni simptomi bili su povezani s probavnim sustavom (npr. mučnina, povraćanje, proljev) i bubrezima (npr. nefrolitijaza, bol u slabinama, hematurija).

Nije poznato može li se indinavir ukloniti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija, inhibitori proteaze, ATK oznaka JO5AE02

Mehanizam djelovanja

Indinavir inhibira rekombinantnu HIV-1 i HIV-2 proteazu pri čemu je deseterotruko selektivniji za HIV-1 nego za HIV-2 proteinazu. Indinavir se reverzibilno veže za aktivno mjesto proteaze i kompetitivno inhibira taj enzim čime sprječava cijepanje virusnih poliproteinskih prekursora do kojeg dolazi tijekom sazrijevanja novonastale virusne čestice. Nezrele čestice koje tako nastaju nisu zarazne i ne mogu uspostaviti novi ciklus infekcije. Indinavir nije značajno inhibirao eukariotske proteaze humani renin, humani katepsin D, humanu elastazu ni humani faktor Xa.

Mikrobiologija

Indinavir je pri koncentracijama od 50 do 100 nM doveo do 95%-tne inhibicije (IC_{95}) širenja virusa (u usporedbi s neliječenom skupinom zaraženom virusom) u kulturama humanih T-limfoidnih stanica i primarnim humanim monocitima/makrofagima zaraženim varijantama HIV-1: LAI, MN, RF odnosno makrofagotropnom varijantom SF-162. Indinavir je pri koncentracijama od 25 do 100 nM doveo do 95%-tne inhibicije širenja virusa u kulturama mitogenom aktiviranih mononuklearnih stanica iz ljudske periferne krvi, zaraženih različitim, prvenstveno kliničkim izolatima HIV-1, uključujući izolate rezistentne na zidovudin i nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Kada su humane T-limfoidne stanice zaražene LAI varijantom virusa HIV-1 inkubirane s indinavirom i zidovudinom ili didanozinom ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, primijećeno je sinergijsko antiretrovirusno djelovanje.

Rezistencija na lijek

U nekih je bolesnika došlo do gubitka supresije virusne RNK, međutim, broj CD4 stanica se često održao na višoj razini nego prije liječenja. Gubitak supresije virusne RNK u načelu se povezivao sa zamjenom osjetljivoga cirkulirajućeg virusa s rezistentnim virusnim varijantama. Rezistencija je bila u korelaciji s akumulacijom mutacija virusnoga genoma koje su dovele do ekspresije aminokiselinskih supstitucija u virusnoj proteazi.

Postoji najmanje jedanaest aminokiselinskih mjesta na proteazi koja se povezuju s rezistencijom na indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 i L90. Ipak, osnova na kojoj se temelji njihov doprinos rezistenciji je složena. Nijedna od navedenih supstitucija nije bila ni neophodna, ali ni dostatna za rezistenciju. Primjerice, nijedna pojedinačna supstitucija niti par supstitucija nije bio dovoljan da stvori mjerljivu ($\geq$ četverostuku) rezistenciju na indinavir, a razina rezistencije ovisila je o načinu na koji se kombinirao veći broj supstitucija. Međutim, više razine rezistencije načelno su bile posljedica istodobnih ekspresija velikog broja supstitucija na jedanaest utvrđenih mjesta. Među većinom bolesnika, u kojih je tijekom monoterapije indinavirom u dozi od 800 mg svakih 8 sati došlo do ponovne aktivacije virusne RNK, primijećene su supstitucije na samo tri mjesta: V82 (na A ili F), M46 (na I ili L) i L10 (na I ili R). Ostale supstitucije primijećene su manje često. Čini se da se opažene aminokiselinske supstitucije akumuliraju jedna za drugom bez ustaljenog redoslijeda, najvjerojatnije kao posljedica neprekidne replikacije virusa.

Treba napomenuti da je smanjenje supresije virusne RNK primijećeno češće kad je liječenje indinavirom započelo nižim dozama od preporučene peroralne doze od 2,4 g na dan. **Stoga se liječenje indinavirom mora započeti preporučenom dozom kako bi se pojačala supresija replikacije virusa i tako inhibirala pojava rezistentnih sojeva virusa.**

Istodobna primjena indinavira s nukleozidnim analozima (kojima bolesnik prethodno nije bio liječen) može smanjiti rizik od razvoja rezistencije na indinavir i nukleozidne analoge. U jednom je usporednom ispitivanju kombinirano liječenje s nukleozidnim analozima (trojna terapija sa zidovudinom i didanozinom) pružilo zaštitu pred određenim virusima koji ekspresiraju barem jednu aminokiselinsku supstituciju povezanu s rezistencijom na indinavir (od 13/24 do 2/20 u 24. tjednu liječenja) i nukleozidne analoge (od 10/16 do 0/20 u 24. tjednu liječenja).

Križna rezistencija

Na izolatima bolesnika zaraženih s HIV-1 sa smanjenom osjetljivošću na indinavir utvrđeni su različiti uzorci i stupnjevi križne rezistencije na niz različitih inhibitora HIV proteaze, uključujući ritonavir i sakvinavir. Između indinavira i ritonavira opažena je potpuna križna rezistencija, međutim, križna rezistencija na sakvinavir razlikovala se među izolatima. Mnoge aminokiselinske supstitucije na

proteazi za koje je prijavljeno da su povezane s rezistencijom na ritonavir i sakvinavir također su bile povezane i s rezistencijom na indinavir.

Farmakodinamički učinci

Odrasli

Dosad je dokazano da liječenje indinavirom samim ili u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima (npr. nukleozidnim analogima) smanjuje virusno opterećenje i povećava broj CD4 limfocita u bolesnika s vrijednošću CD4 limfocita manjom od 500 stanica/mm³.

U jednom je objavljenom ispitivanju 20 bolesnika zaraženih HIV-om s nemjerljivim virusnim opterećenjem u plazmi (< 200 kopija/ml) koji su primali indinavir u dozi od 800 mg svakih 8 sati u sklopu otvorenog, ukriženog ispitivanja prebačeno na liječenje indinavirom/ritonavikom u dozi od 400/100 mg svakih 12 sati. Osamnaest je bolesnika dovršilo 48 tjedana ispitivanja. Virusno se opterećenje u svih bolesnika tijekom 48 tjedana zadržalo na vrijednosti od < 200 kopija/ml.

Jedno drugo objavljeno ispitivanje ocijenilo je djelotvornost i sigurnost indinavira/ritonavira u dozi od 400/100 mg svakih 12 sati u 40 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima. Liječenje u trajanju od 48 tjedana završilo je 30 ispitanika. U 4. je tjednu C_{min} indinavira bio 500 ng/ml, sa značajnom varijabilnošću (raspon od 5 do 8100 ng/ml). Kod analize populacije koju se namjeravalo liječiti, u 65% bolesnika vrijednost HIV RNK bila je < 400 kopija/ml, a u 50% je virusno opterećenje bilo < 50 kopija/ml; kod analize populacije koja je primala lijek, u 96% bolesnika vrijednost HIV RNK bila je < 400 kopija/ml, a u njih 74% je virusno opterećenje bilo < 50 kopija/ml.

U trećem objavljenom ispitivanju sudjelovalo je 80 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima. U tom otvorenom, nerandomiziranom ispitivanju s jednom skupinom bolesnici su liječeni stavudinom i lamivudinom u kombinaciji s indinavirom/ritonavikom u dozi od 400/100 mg svakih 12 sati. Ispitivanje u trajanju 96 tjedana su dovršila 62 bolesnika. Udio bolesnika s vrijednošću HIV RNK < 50 kopija/ml u 96. tjednu je u analizi populacije koju se namjeravalo liječiti ("intent to treat") iznosio 68,8%, a u analizi populacije koja je primala lijek 88,7%.

Pokazalo se da indinavir primijenjen sam ili u kombinaciji s nukleozidnim analogima (zidovudin/stavudin i lamivudin) usporava kliničku progresiju u odnosu na nukleozidne analoge te ostvaruje održan učinak na virusno opterećenje i broj CD4 stanica.

U bolesnika prethodno liječenih zidovudinom je kombinacija indinavira, zidovudina i lamivudina u usporedbi s lamivudinom kao dodatkom zidovudinu smanjila vjerojatnost pojave bolesti ili smrti povezane s AIDS-om s 13% na 7% u 48. tjednu. Slično tomu, u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, indinavir u kombinaciji sa zidovudinom ili bez njega je, u usporedbi sa zidovudinom primijenjenim samostalno, u 48. tjednu smanjio vjerojatnost pojave bolesti ili smrti povezane s AIDS-om s 15% kod primjene samo zidovudina na približno 6% kod primjene indinavira samog ili u kombinaciji sa zidovudinom.

Učinci na virusno opterećenje bili su dosljedno izraženiji u bolesnika liječenih indinavirom u kombinaciji sa nukleozidnim analogima, ali se udio bolesnika u kojih je virusna RNK u serumu bila ispod razine mjerljivosti (500 kopija/ml) razlikovao od ispitivanja do ispitivanja pa se u 24. tjednu kretao u rasponu od 40% do više od 80%. Taj se udio u načelu održao stabilnim tijekom dugotrajnih razdoblja praćenja. Slično tomu, učinci na broj CD4 stanica bili su izraženiji u bolesnika liječenih indinavirom u kombinaciji s nukleozidnim analogima nego u bolesnika liječenih samo indinavirom. U ispitivanjima je taj učinak održan i nakon dugotrajnih razdoblja praćenja.

Pedijatrijska populacija

Dva klinička ispitivanja u kojima je sudjelovao 41 pedijatrijski bolesnik (u dobi od 4 do 15 godina) osmišljena su s ciljem utvrđivanja sigurnosti, antiretrovirusnog djelovanja i farmakokinetike indinavira u kombinaciji sa stavudinom i lamivudinom. U jednom je ispitivanju u 24. tjednu udio bolesnika s vrijednošću virusne RNK u plazmi manjom od 400 kopija/ml bio 60%; srednje povećanje broja CD4 stanica bilo je 242 stanice/mm³, a srednje povećanje udjela CD4 stanica bilo je 4,2%. U

60. je tjednu udio bolesnika s vrijednošću virusne RNK u plazmi manjom od 400 kopija/ml iznosio 59%. U drugom je ispitivanju u 16. tjednu udio bolesnika s vrijednošću virusne RNK u plazmi manjom od 400 kopija/ml bio 59%; srednje povećanje broja CD4 stanica bilo je 73 stanice/mm³, a srednje povećanje udjela CD4 stanica iznosilo je 1,2%. U 24. tjednu je udio bolesnika s vrijednošću virusne RNK u plazmi manjom od 400 kopija/ml iznosio 60%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Indinavir se natašte brzo apsorbira pa vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi iznosi 0,8 sati $\pm$ 0,3 sata (srednja vrijednost $\pm$ SD). Kod primjene doza u rasponu od 200 – 800 mg primijećen je porast koncentracije indinavira u plazmi veći od proporcionalnog dozi. Odstupanje od proporcionalnosti dozi manje je izraženo kod doza između 800 mg i 1000 mg. Zbog kratkog poluvijeka od 1,8 $\pm$ 0,4 sati nakon primjene višekratnih doza primijećen je samo minimalan porast koncentracije u plazmi. Bioraspoloživost jedne doze indinavira od 800 mg iznosila je približno 65% (90% CI, 58 - 72%).

Podaci iz ispitivanja lijeka u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih dobrovoljaca pokazuju dnevne varijacije u farmakokinetici indinavira. Nakon režima doziranja od 800 mg svakih 8 sati izmjerena vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) nakon jutarnje doze bila je 15 550 nM, nakon popodnevne doze 8720 nM, a nakon večernje doze 8880 nM. Odgovarajuće koncentracije u plazmi 8 sati nakon primjene doze iznosile su 220 nM (jutarnja doza), 210 nM (popodnevna doza) i 370 nM (večernja doza). Značaj tih rezultata za primjenu indinavira pojačanog ritonavirovom nije poznata. U stanju dinamičke ravnoteže nakon režima doziranja od 800 mg svakih 8 sati HIV-seropozitivni odrasli bolesnici su u jednome ispitivanju postigli sljedeće srednje geometrijske vrijednosti: AUC_{0-8h} = 27 813 nM*h (90% interval pouzdanosti: 22 185, 34 869), vršne koncentracije u plazmi = 11 144 nM (90% interval pouzdanosti: 9192, 13 512) i koncentracije u plazmi 8 sati nakon primjene doze = 211 nM (90% interval pouzdanosti 163, 274).

Utjecaj hrane

U stanju dinamičke ravnoteže nakon režima doziranja od 800 mg indinavira/100 mg ritonavira primijenjenih svakih 12 sati uz obrok siromašan mastima zdravi su dobrovoljci u jednome ispitivanju postigli sljedeće srednje geometrijske vrijednosti: AUC_{0-12h} = 116 067 nM*h (90% interval pouzdanosti: 101 680, 132 490), vršne koncentracije u plazmi = 19 001 nM (90% interval pouzdanosti: 17 538, 20 588) i koncentracije u plazmi 12 sati nakon primjene doze = 2274 nM (90% interval pouzdanosti: 1701, 3042). Nije primijećena značajna razlika u izloženosti kada je doza primijenjena uz punomastan obrok.

Liječenje pojačanim indinavirom. Dostupni su malobrojni podaci o farmakokinetici indinavira primijenjenog u kombinaciji s niskom dozom ritonavira. Farmakokinetika indinavira (400 mg) primijenjenog s ritonavirovom (100 mg) dvaput na dan ispitana je u dva ispitivanja. U jednom je ispitivanju provedena farmakokinetička analiza u 19 bolesnika, pri čemu je medijan (raspon) vrijednosti farmakokinetičkih parametara indinavira bio sljedeći: AUC_{0-12h} 25 421 nM*h (21 489 – 36 236 nM*h), C_{max} 5758 nM (5056 – 6742 nM), a C_{min} 239 (169 – 421 nM). Farmakokinetički parametri u drugom ispitivanju bili su usporedivi.

U pedijatrijskih bolesnika zaraženih HIV-om režim doziranja u kojem su primali 500 mg/m² indinavira u obliku tvrdih kapsula svakih 8 sati rezultirao je vrijednošću AUC_{0-8h} od 27 412 nM*h, vršnoj koncentraciji u plazmi od 12 182 nM i koncentraciji u plazmi 8 sati nakon primjene doze od 122 nM. AUC i vršna koncentracija u plazmi u načelu su bili podjednaki onima prethodno primijećenima u odraslih bolesnika zaraženih HIV-om koji su primali preporučenu dozu od 800 mg svakih 8 sati. Treba napomenuti da su koncentracije u plazmi 8 sati nakon primjene doze bile niže.

Pokazalo se da je tijekom trudnoće sustavna izloženost indinaviru relevantno smanjena (PACTG 358. Crixivan, 800 mg svakih 8 sati + zidovudin 200 mg svakih 8 sati i lamivudin 150 mg dvaput na dan). Srednji AUC_{0-8h} indinavira u plazmi u 30.-32. tjednu trudnoće (n = 11) iznosio je 9231 nM*h, što je 74% (95% CI: 50%, 86%) niže nego 6 tjedana nakon poroda. U 6 od navedenih 11 (55%) bolesnica

srednje koncentracije indinavira u plazmi 8 sati nakon primjene doze (C_{min}) bile su ispod granice pouzdane mjerljivosti. U tih je 11 bolesnica 6 tjedana nakon poroda farmakokinetika indinavira u načelu bila podjednaka onoj opaženoj u bolesnica koje nisu bile trudne, a sudjelovale su u drugom ispitivanju (vidjeti dio 4.6).

Primjena indinavira uz visokokaloričan obrok bogat mastima i proteinima otežala je i smanjila apsorpciju te smanjila AUC za približno 80%, a C_{max} za približno 86%. Primjena uz lagane obroke (npr. prepečenac s marmeladom ili džemom od voća, jabučni sok i kava s obranim ili nemasnim mlijekom i šećerom ili kukuruzne pahuljice s obranim ili nemasnim mlijekom i šećerom) dovela je do koncentracija u plazmi koje su bile slične vrijednostima natašte.

Farmakokinetika indinavira primijenjenog u obliku soli indinavirsulfata (iz otvorenih tvrdih kapsula) pomiješan s jabučnim sokom u načelu je bila slična farmakokinetici indinavira primijenjenog u obliku tvrdih kapsula natašte. U pedijatrijskih bolesnika zaraženih HIV-om farmakokinetički parametri indinavira u jabučnom soku bili su: $AUC_{0-8h} = 26\,980\text{ nM}\cdot\text{h}$; vršna koncentracija u plazmi = $13\,711\text{ nM}$; koncentracija u plazmi 8 sati nakon primjene doze = 146 nM .

Distribucija

Indinavir se nije vezao za humane proteine u plazmi u visokom postotku (39% nevezanog indinavira).

Nema podataka o prodiranju indinavira u središnji živčani sustav u ljudi.

Biotransformacija

Otkriveno je sedam glavnih metabolita, a utvrđeni metabolički putevi su glukuronidacija na piridinskom dušiku, oksidacija piridinskog dušika s 3'-hidroksilacijom na indanskom prstenu ili bez nje, 3'-hidroksilacija indana, p-hidroksilacija fenilmetilne skupine i N-depiridometilacija s 3'-hidroksilacijom ili bez nje. Ispitivanja *in vitro* na mikrosomima ljudske jetre pokazala su da je CYP3A4 jedini izoenzim P450 koji igra veliku ulogu u oksidativnom metabolizmu indinavira. Analiza uzoraka plazme i mokraće ispitanika koji su primili indinavir pokazala je da metaboliti indinavira imaju slab inhibitorski učinak na proteinazu.

Eliminacija

U rasponu doza od 200–1000 mg primijenjenih u dobrovoljaca i bolesnika zaraženih HIV-om primijećen je porast koncentracije indinavira u mokraći neznatno veći od proporcionalnoga dozi. Bubrežni klirens (116 ml/min) indinavira ne ovisi o koncentraciji kod doza iznad kliničkog raspona. Manje od 20% indinavira izlučuje se bubrezima. Nakon primjene jedne doze od 700 mg natašte mokraćom se u nepromijenjenom obliku izlučilo prosječno 10,4% lijeka, a nakon jedne doze od 1000 mg natašte prosječno 12,0% lijeka. Indinavir se eliminirao brzo, uz poluvijek od 1,8 sati.

Obilježja bolesnika

Čini se da rasna pripadnost ne utječe na farmakokinetiku indinavira.

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici indinavira između HIV seropozitivnih žena i HIV seropozitivnih muškaraca.

U bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre i kliničkim dokazima ciroze zabilježen je smanjen metabolizam indinavira, što je nakon primjene doze od 400 mg dovelo povišenja srednjeg AUC-a za približno 60%. Srednji poluvijek indinavira produljio se na otprilike 2,8 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primijećeni su kristali u mokraći štakora, jednoga majmuna i jednoga psa. Kristali se ne povezuju s oštećenjem bubrega prouzročenim primjenom lijeka. U štakora koji su primali doze indinavira $\geq 160\text{ mg/kg}$ na dan primijećeno je povećanje težine štitnjače i folikularna hiperplazija štitnjače zbog povećanog klirensa tiroksina. U štakora koji su primali doze indinavira $\geq 40\text{ mg/kg}$ na dan primijećen je porast težine jetre koji je kod primjene doza $\geq 320\text{ mg/kg}$ na dan bio popraćen hipertrofijom jetrenih stanica.

Maksimalna nesmrtonosna peroralna doza indinavira u štakora i miševa iznosila je najmanje 5000 mg/kg, što je najviša doza ispitivana u istraživanjima akutne toksičnosti.

Istraživanja na štakorima pokazala su da je pohrana u moždano tkivo ograničena, raspodjela u limfni sustav i iz limfnog sustava brza, a izlučivanje u mlijeko ženki štakora u laktaciji opsežno. Raspodjela indinavira kroz placentalnu barijeru bila je značajna u štakora, ali ograničena u kunića.

Mutagenost

Indinavir nije imao mutageno ni genotoksično djelovanje u istraživanjima s metaboličkom aktivacijom ili bez nje.

Kancerogenost

U miševa nije primijećena kancerogenost kod najviše podnošljive doze koja odgovara sustavnoj izloženosti otprilike 2 do 3 puta većoj od kliničke izloženosti. U štakora je kod slične razine izloženosti zabilježena povećana incidencija adenoma štitnjače, koja je vjerojatno povezana s pojačanim otpuštanjem tireostimulirajućeg hormona kao posljedice povećanja klirensa tiroksina. Značaj navedenih nalaza za primjenu u ljudi vjerojatno je ograničen.

Razvojna toksičnost

Istraživanja razvojne toksičnosti provedena su na štakorima, kunićima i psima (pri dozama koje izazivaju sustavnu izloženost sličnu ili malo veću od izloženosti u ljudi) i nisu otkriveni znakovi teratogenosti. U štakora nisu primijećene promjene u vanjskom izgledu kao ni promjene na unutarnjim organima, ali je zabilježen porast incidencije prekobrojnih rebra i cervikalnih rebra. U kunića i pasa nisu zabilježene promjene u vanjskom izgledu, na unutarnjim organima ni na kosturu. U štakora i kunića nisu primijećeni učinci na preživljenje embrija/fetusa niti na težinu ploda. U pasa je uočeno blago povećanje resorpcije; međutim, svi fetusi u životinja koje su primale lijek bili su vijabilni, a incidencija živih fetusa u životinja koje su primale lijek bila je slična onoj u kontrolnoj skupini.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

laktoza, bezvodna
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

želatina
titanijev dioksid (E171)
tinta za označavanje: titanijev dioksid (E171), indigo karmin (E132) i željezov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine za bočice od polietilena visoke gustoće s 90 i 180 tvrdih kapsula.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj bočici. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim zatvaračem i zalijepljenom zaštitnom folijom koje sadrže 90 ili 180 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočice sadrže spremnike sa sredstvom za sušenje koji moraju ostati u bočici.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. listopada 1996.
Datum posljednje obnove: 18. srpnja 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA
PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahitjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Nije primjenjivo.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

CRIXIVAN 200 mg – pakiranja sa 180, 270 i 360 kapsula – kutija

1. NAZIV LIJEKA

CRIXIVAN 200 mg tvrde kapsule
indinavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg indinavira u obliku indinavirsulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Bezvodna laktoza. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

180 tvrdih kapsula
270 tvrdih kapsula
360 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Tvrde kapsule treba progutati cijele.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sredstvo za sušenje se ne smije uklanjati iz spremnika.
Sredstvo za sušenje se ne smije progutati.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/024/001 180 tvrdih kapsula
EU/1/96/024/002 270 tvrdih kapsula
EU/1/96/024/003 360 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CRIXIVAN 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

CRIXIVAN 200 mg – pakiranja sa 180, 270 i 360 kapsula – naljepnica bočice

1. NAZIV LIJEKA

CRIXIVAN 200 mg tvrde kapsule
indinavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg indinavira u obliku indinavirsulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Bezvodna laktoza. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

180 tvrdih kapsula
270 tvrdih kapsula
360 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Tvrde kapsule treba progutati cijele.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sredstvo za sušenje se ne smije uklanjati iz spremnika.
Sredstvo za sušenje se ne smije progutati.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/024/001 180 tvrdih kapsula
EU/1/96/024/002 270 tvrdih kapsula
EU/1/96/024/003 360 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

CRIXIVAN 400 mg – pakiranja sa 90 i 180 kapsula – kutija

1. NAZIV LIJEKA

CRIXIVAN 400 mg tvrde kapsule
indinavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 400 mg indinavira u obliku indinavirsulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Bezvodna laktoza. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tvrdih kapsula
180 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Tvrde kapsule treba progutati cijele.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sredstvo za sušenje se ne smije uklanjati iz spremnika.
Sredstvo za sušenje se ne smije progutati.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/024/004 90 tvrdih kapsula
EU/1/96/024/005 180 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CRIXIVAN 400 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

CRIXIVAN 400 mg – pakiranja sa 90 i 180 kapsula – naljepnica bočice

1. NAZIV LIJEKA

CRIXIVAN 400 mg tvrde kapsule
indinavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 400 mg indinavira u obliku indinavirsulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Bezvodna laktoza. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tvrdih kapsula
180 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Tvrde kapsule treba progutati cijele.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sredstvo za sušenje se ne smije uklanjati iz spremnika.
Sredstvo za sušenje se ne smije progutati.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/024/004 90 tvrdih kapsula
EU/1/96/024/005 180 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

CRIXIVAN 200 mg tvrde kapsule indinavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je CRIXIVAN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CRIXIVAN
3. Kako uzimati CRIXIVAN
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CRIXIVAN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CRIXIVAN i za što se koristi

Što je CRIXIVAN

CRIXIVAN sadrži tvar koja se zove indinavir. Pripada skupini lijekova koji se zovu 'inhibitori proteaze'.

Za što se koristi CRIXIVAN

CRIXIVAN se koristi za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) u odraslih. CRIXIVAN se primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za HIV (antiretrovirusnim lijekovima). To se naziva kombiniranim antiretrovirusnim liječenjem.

- Primjer drugog lijeka koji biste mogli dobivati istodobno s lijekom CRIXIVAN je ritonavir.

Kako djeluje CRIXIVAN

CRIXIVAN liječi HIV infekciju i pomaže smanjiti broj HIV čestica u krvi.

CRIXIVAN pomaže:

- smanjiti rizik da dobijete bolesti povezane s HIV-om
- smanjiti količinu HIV-a u tijelu ('virusno opterećenje')
- povećati broj CD4 (T) stanica. CD4 stanice su važan dio Vašeg imunološkog sustava. Glavna uloga imunološkog sustava je da Vas zaštiti od infekcija.

CRIXIVAN to možda neće učiniti u svih bolesnika. Liječnik će pratiti kako ovaj lijek djeluje na Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CRIXIVAN

Nemojte uzimati CRIXIVAN:

- ako ste alergični na indinavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
 - rifampicin - antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija
 - cisaprid - koristi se za tegobe sa crijevima
 - amiodaron - koristi se za tegobe sa srčanim ritmom

- pimozyd - koristi se za neke tegobe s psihičkim zdravljem
- lovastatin ili simvastatin - koriste se za snižavanje kolesterola
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*) - biljni lijek koji se koristi za depresiju
- ergot tartramin (s kofeinom ili bez njega) - koristi se za migrenu
- astemizol ili terfenadin - antihistaminici koji se koriste za liječenje peludne groznice i drugih alergija
- kvetiapin – koristi se za liječenje psihičkih bolesti poput shizofrenije, bipolarnog poremećaja te velikog depresivnog poremećaja
- alprazolam, triazolam i midazolam (kroz usta) – koriste se za umirenje ili da lakše zaspete

Nemojte uzimati CRIXIVAN ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN.

Nadalje, kada se CRIXIVAN primjenjuje istodobno s ritonaviro:

Nemojte uzimati ni CRIXIVAN niti ritonavir:

- ako imate tegoba s jetrom
- ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
 - fusidatnu kiselinu - antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija
 - piroksikam - koristi se za artritis
 - alfuzosin - koristi se za tegobe s prostatom
 - bepridil - koristi se za bol u prsima (anginu)
 - klopazin - koristi se za neke tegobe s psihičkim zdravljem
 - petidin ili propoksifen - koriste se za ublažavanje boli
 - estazolam ili flurazepam – koriste se da lakše zaspete
 - klorazepat ili diazepam - koriste se za umirenje
 - enkainid, flekanid, propafenon ili kinidin - koriste se za tegobe s nepravilnim otkucajima srca.

Nemojte uzimati ni CRIXIVAN niti ritonavir ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN ako ste imali ili imate nešto od sljedećega:

- **alergije**
- **tegobe s bubrezima** (uključujući upalu bubrega, bubrežne kamence ili bol u leđima koja može, ali i ne mora biti praćena krvlju u mokraći)
- **‘hemofiliju’** – CRIXIVAN može povećati sklonost krvarenju. Ako primijetite krvarenje ili osjećate slabost, odmah se obratite svom liječniku.
- **tegobe s jetrom** – osobe s ‘kroničnim hepatitisom B ili C’ ili ‘cirozom’ koje se liječe ‘antiretrovirusnim’ lijekovima sklonije su razvoju ozbiljnih i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava kod primjene ovog lijeka. Možda ćete morati napraviti krvne pretrage kako bi se provjerio rad jetre.
- **jaku bol, osjetljivost ili slabost mišića** – pojava ovih simptoma je vjerojatnija ako uzimate lijekove za snižavanje kolesterola koji se nazivaju ‘statinima’ (poput simvastatina). U rijetkim slučajevima te mišićne tegobe mogu biti ozbiljne (rabdomioliza). Što prije obavijestite liječnika ako osjetite jaku bol ili slabost u mišićima.
- **znakove infekcije** – možda se radi o ranijoj infekciji koja se ponovno javlja ubrzo nakon početka liječenja HIV infekcije. Do toga može doći jer je tijelo u stanju ponovno se početi boriti protiv infekcija. To se javlja u nekih osoba s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS-om) koji su i ranije

imali infekcije povezane s HIV-om. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije, odmah obavijestite svog liječnika.

- **autoimuni poremećaji** (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu) mogu se javiti nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije. Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo odmah o tome obavijestite svog liječnika radi potrebnog liječenja.
- **tegobe s kostima** – znakovi uključuju ukočene zglobove, bolove posebno u kuku te otežano kretanje. Ako primijetite neke od tih simptoma, obavijestite svog liječnika. Ove tegobe mogu biti povezane s bolešću kostiju koja se zove ‘osteonekroza’ (dolazi do propadanja kostiju zbog prestanka opskrbe kosti krvlju), a može se pojaviti više mjeseci ili godina nakon početka liječenja HIV infekcije. Vjerojatnost da ćete imati tegoba s kostima veća je ako:
 - pijete alkohol
 - imate visok indeks tjelesne mase
 - imate vrlo oslabljen imunološki sustav
 - uzimate kortikosteroide istodobno s lijekom CRIXIVAN
 - dugotrajno primete kombinirano antiretrovirusno liječenje.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN.

Djeca i adolescenti

CRIXIVAN se ne preporučuje za djecu mlađu od 18 godina.

Drugi lijekovi i CRIXIVAN

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koje ste nabavili bez recepta, uključujući i biljne lijekove.

CRIXIVAN može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Isto tako neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka CRIXIVAN.

Ritonavir

Ritonavir se koristi kako bi se povećala razina lijeka CRIXIVAN u krvi ili, manje često a onda u višim dozama, za liječenje HIV infekcije. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako ćete uzimati i CRIXIVAN i ritonavir. Također pročitajte Uputu o lijeku za ritonavir.

Molimo pročitajte odjeljke ‘**Nemojte uzimati CRIXIVAN**’ i ‘**Nemojte uzimati CRIXIVAN niti ritonavir**’ u dijelu 2 u kojima ćete pronaći važan popis lijekova koje ne smijete kombinirati s lijekom CRIXIVAN. Nemojte uzimati CRIXIVAN ako uzimate ili ste nedavno uzeli neke od tih lijekova. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN.

Nadalje, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN ako uzimate neki od sljedećih lijekova jer će liječnik možda htjeti prilagoditi dozu Vaših lijekova:

- teofilin - koristi se za astmu
- varfarin - koristi se za razrjeđivanje krvi
- morfij, fentanil - koriste se za ublažavanje boli
- buspiron - koristi se za umirenje
- flukonazol - koristi se za gljivične infekcije
- venlafaksin, trazodon - koriste se za depresiju
- takrolimus, ciklosporin – uglavnom se koriste nakon transplantacije organa

- delavirdin, efavirenz, nevirapin - koriste se za HIV infekciju
- amprenavir, sakvinavir, atazanavir - koriste se za HIV infekciju
- sildenafil, vardenafil, tadalafil - koriste se za impotenciju
- deksametazon - koristi se za zaustavljanje oticanja (upale)
- itrakonazol, ketokonazol - koriste se za liječenje gljivičnih infekcija
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin - koriste se za snižavanje kolesterola
- feksofenadin, loratadin - antihistaminici koji se koriste za peludnu groznicu i druga alergijska stanja
- oralni kontraceptivi ('pilule') koje sadrže noretindron ili etinilestradiol
- fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, divalproeks, lamotrigin - lijekovi za liječenje napadaja (epilepsije)
- midazolam (u injekciji) - koristi se za akutne napadaje i za uspavljivanje bolesnika prije nekih medicinskih zahvata
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nikardipin, digoksin, diltiazem - koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka i nekih srčanih tegoba
- kvetiapin – koristi se za liječenje psihičkih bolesti poput shizofrenije, bipolarnog poremećaja te velikog depresivnog poremećaja.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN.

CRIXIVAN s hranom i pićem

Pročitajte dio 3 u nastavku za informacije o tome kako uzimati CRIXIVAN. Međutim, osobito je važno da:

- ne uzimate CRIXIVAN s hranom koja je bogata kalorijama, mastima i proteinima. Naime, takva hrana tijelu onemogućuje da preuzme dovoljnu količinu lijeka CRIXIVAN i stoga lijek neće djelovati dovoljno dobro.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, uzmite CRIXIVAN samo ako Vaš liječnik odluči da je to neophodno. Nije poznato je li CRIXIVAN štetan za nerođeno dijete kad ga uzimaju trudnice.
- Preporučuje se da žene zaražene HIV-om ne doje. Time se sprječava prijenos HIV-a s majke na dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja lijekom CRIXIVAN prijavljeni su omaglica i zamagljen vid. Ako se to dogodi, nemojte voziti ni rukovati strojevima.

Druge stvari koje morate znati

CRIXIVAN neće izliječiti HIV infekciju. I dalje možete dobiti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-om. Stoga morate nastaviti odlaziti k liječniku dok uzimate CRIXIVAN.

HIV se prenosi zaraženom krvlju ili spolnim kontaktom s osobom zaraženom HIV-om. HIV virus možete prenijeti čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe.

CRIXIVAN sadrži laktozu

Ovaj lijek sadrži laktozu (jednu vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne možete podnijeti ili probaviti neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovoga lijeka.

3. Kako uzimati CRIXIVAN

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza lijeka CRIXIVAN je:

- četiri kapsule od 200 mg (800 mg) – triput na dan (svakih 8 sati).
To znači da ćete svaki dan uzeti ukupno dvanaest kapsula od 200 mg (2400 mg).

Obično uzimate manje lijeka CRIXIVAN ako uzimate i ritonavir. Preporučene doze su:

- CRIXIVAN - dvije kapsule od 200 mg (400 mg) – dvaput na dan.
To znači da ćete svaki dan uzeti ukupno četiri kapsule od 200 mg (800 mg).
- ritonavir - 100 mg – dvaput na dan.

Uzimanje lijeka

- Ovaj lijek uzimajte kroz usta.
- Kapsule progutajte cijele s vodom, obranim ili nemasnim mlijekom, sokom, čajem ili kavom.
- Kapsule nemojte drobiti niti žvakati.
- Važno je da odrasli piju najmanje 1,5 litara tekućine svakoga dana dok uzimaju CRIXIVAN. Time će se umanjiti rizik od stvaranja bubrežnih kamenaca.
- Nemojte uzimati CRIXIVAN s hranom koja je bogata kalorijama, mastima i bjelančevinama. Naime, takva hrana tijelu onemogućuje da preuzme dovoljnu količinu lijeka CRIXIVAN i stoga lijek neće djelovati dovoljno dobro.

Kada uzeti lijek

- Lijek treba uzeti 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.
- Ako ga ne možete uzeti bez hrane, uzmite CRIXIVAN s laganim obrokom siromašnim mastima. To može biti prepečenac s marmeladom ili kukuruzne pahuljice s obranim ili nemasnim mlijekom i šećerom.
- Ako uzimate i ritonavir, CRIXIVAN možete uzeti u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka CRIXIVAN nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka CRIXIVAN nego što ste trebali, obratite se liječniku što je prije moguće. Može se javiti sljedeće:

- mučnina
- povraćanje
- proljev
- bol u leđima
- krv u mokraći.

Ako ste zaboravili uzeti CRIXIVAN

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako ste propustili dozu, nemojte je nadoknađivati kasnije tijekom dana. Jednostavno nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.

Ako prestanete uzimati CRIXIVAN

Važno je da CRIXIVAN uzimate točno onako kako Vam je rekao liječnik - on ili ona će Vam reći koliko dugo morate uzimati lijek.

- Nemojte prestati uzimati CRIXIVAN bez savjetovanja s liječnikom.
- Naime, smanjenje ili propuštanje doze povećava vjerojatnost da će HIV razviti otpornost na CRIXIVAN.
- Ako se to dogodi, liječenje više neće biti djelotvorno.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Bolesnici koji uzimaju CRIXIVAN prijavili su sljedeće nuspojave:

Odmah se javite svom liječniku ako se pojavi neka od sljedećih ozbiljnih nuspojava - možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

- alergijske reakcije - znakovi uključuju svrbež kože, crvenilo kože, koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika ili grla i otežano disanje. Nije poznato koliko često se to može dogoditi (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka), ali reakcija ponekad može biti ozbiljna i izazvati šok.

Postoje i druge nuspojave koje se mogu javiti kod uzimanja ovog lijeka, poput pojačanog krvarenja u bolesnika s hemofilijom, tegoba s mišićima, znakova infekcije i tegoba s kostima. Molimo pogledajte 'Upozorenja i mjere opreza' iznad u dijelu 2.

Dodatne nuspojave uključuju:

Vrlo česte (javljaju se u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- svrbež ili suha koža
- mučnina
- povraćanje
- promjena osjeta okusa
- probavne tegobe ili proljev
- bol u trbuhu ili oticanje trbuha
- omaglica, slabost ili umor

Česte (javljaju se u manje od 1 na 10 osoba)

- vjetrovi
- svrbež
- suha usta
- vraćanje kiseline iz želuca
- bol u mišićima
- bol pri mokrenju
- poteškoće s uspavlivanjem
- utrnulost ili neuobičajen osjet na koži.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su i sljedeće nuspojave. Nije poznato koliko se često javljaju:

- gubitak kose
- upala gušterače
- teške kožne reakcije
- tamnija boja kože
- utrnulost usta
- nizak broj crvenih krvnih stanica
- urasli nokti na nožnim prstima, s infekcijom ili bez nje
- tegobe s jetrom, poput upale ili zatajenja jetre

- tegobe s bubrežima, poput infekcije bubrega, pogoršanja ili gubitka funkcije bubrega
- bol i poteškoće pri pomicanju ramena.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CRIXIVAN

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici ili kutiji iza oznake 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenoga mjeseca.

Čuvajte CRIXIVAN u originalnoj bočici, a bočicu čuvajte čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. Bočica sadrži spremnike sa sredstvom za sušenje koji moraju ostati u bočici.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitaite svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CRIXIVAN sadrži

- Djelatna tvar je indinavir. Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg indinavira u obliku indinavirsulfata.
- Drugi sastojci su bezvodna laktoza, magnezijev stearat, želatina i titanijev dioksid (E171).
- Oznaka na kapsuli otisnuta je tintom za označavanje koja sadrži boju indigo karmin (E132).

Kako CRIXIVAN izgleda i sadržaj pakiranja

CRIXIVAN 200 mg tvrde kapsule dolaze u bočici od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim zatvaračem i zaštitnom folijom koja sadrži 180, 270 ili 360 kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Kapsule su poluprozirne bijele, s oznakom 'CRIXIVAN™ 200 mg' plave boje.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Тел.: +47 22 29 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova Uputa o lijeku je dostupna na svim EU/EEA jezicima na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove.

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

CRIXIVAN 400 mg tvrde kapsule indinavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je CRIXIVAN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CRIXIVAN
3. Kako uzimati CRIXIVAN
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CRIXIVAN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CRIXIVAN i za što se koristi

Što je CRIXIVAN

CRIXIVAN sadrži tvar koja se zove indinavir. Pripada skupini lijekova koji se zovu 'inhibitori proteaze'.

Za što se koristi CRIXIVAN

CRIXIVAN se koristi za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) u odraslih. CRIXIVAN se primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za HIV (antiretrovirusnim lijekovima). To se naziva kombiniranim antiretrovirusnim liječenjem.

- Primjer drugog lijeka koji biste mogli dobivati istodobno s lijekom CRIXIVAN je ritonavir.

Kako djeluje CRIXIVAN

CRIXIVAN liječi HIV infekciju i pomaže smanjiti broj HIV čestica u krvi.

CRIXIVAN pomaže:

- smanjiti rizik da dobijete bolesti povezane s HIV-om
- smanjiti količinu HIV-a u tijelu ('virusno opterećenje')
- povećati broj CD4 (T) stanica. CD4 stanice su važan dio Vašeg imunološkog sustava. Glavna uloga imunološkog sustava je da Vas zaštiti od infekcija.

CRIXIVAN to možda neće učiniti u svih bolesnika. Liječnik će pratiti kako ovaj lijek djeluje na Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CRIXIVAN

Nemojte uzimati CRIXIVAN:

- ako ste alergični na indinavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
 - rifampicin - antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija
 - cisaprid - koristi se za tegobe sa crijevima
 - amiodaron - koristi se za tegobe sa srčanim ritmom

- pimozid - koristi se za neke tegobe s psihičkim zdravljem
- lovastatin ili simvastatin - koriste se za snižavanje kolesterola
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*) - biljni lijek koji se koristi za depresiju
- ergot tartramin (s kofeinom ili bez njega) - koristi se za migrenu
- astemizol ili terfenadin - antihistaminici koji se koriste za liječenje peludne groznice i drugih alergija
- kvetiapin – koristi se za liječenje psihičkih bolesti poput shizofrenije, bipolarnog poremećaja te velikog depresivnog poremećaja
- alprazolam, triazolam i midazolam (kroz usta) – koriste se za umirenje ili da lakše zaspete

Nemojte uzimati CRIXIVAN ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN.

Nadalje, kada se CRIXIVAN primjenjuje istodobno s ritonaviirom:

Nemojte uzimati ni CRIXIVAN niti ritonavii:

- ako imate tegoba s jetrom
- ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
 - fusidatnu kiselinu - antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija
 - piroksikam - koristi se za artritis
 - alfuzosin - koristi se za tegobe s prostatom
 - bepridil - koristi se za bol u prsima (anginu)
 - klopazin - koristi se za neke tegobe s psihičkim zdravljem
 - petidin ili propoksifen - koriste se za ublažavanje boli
 - estazolam ili flurazepam – koriste se da lakše zaspete
 - klorazepat ili diazepam - koriste se za umirenje
 - enkainid, flekanid, propafenon ili kinidin - koriste se za tegobe s nepravilnim otkucajima srca.

Nemojte uzimati ni CRIXIVAN niti ritonavii ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN ako ste imali ili imate nešto od sljedećega:

- **alergije**
- **tegobe s bubrezima** (uključujući upalu bubrega, bubrežne kamence ili bol u leđima koja može, ali i ne mora biti praćena krvlju u mokraći)
- **‘hemofiliju’** – CRIXIVAN može povećati sklonost krvarenju. Ako primijetite krvarenje ili osjećate slabost, odmah se obratite svom liječniku.
- **tegobe s jetrom** – osobe s ‘kroničnim hepatitisom B ili C’ ili ‘cirozom’ koje se liječe ‘antiretrovirusnim’ lijekovima sklonije su razvoju ozbiljnih i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava kod primjene ovog lijeka. Možda ćete morati napraviti krvne pretrage kako bi se provjerio rad jetre.
- **jaku bol, osjetljivost ili slabost mišića** – pojava ovih simptoma je vjerojatnija ako uzimate lijekove za snižavanje kolesterola koji se nazivaju ‘statinima’ (poput simvastatina). U rijetkim slučajevima te mišićne tegobe mogu biti ozbiljne (rabdomioliza). Što prije obavijestite liječnika ako osjetite jaku bol ili slabost u mišićima.
- **znakove infekcije** – možda se radi o ranijoj infekciji koja se ponovno javlja ubrzo nakon početka liječenja HIV infekcije. Do toga može doći jer je tijelo u stanju ponovno se početi boriti protiv infekcija. To se javlja u nekih osoba s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS-om) koji su i ranije

imali infekcije povezane s HIV-om. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije, odmah obavijestite svog liječnika.

- **autoimuni poremećaji** (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu) mogu se javiti nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije. Autoimuni poremećaji mogu se javiti više mjeseci nakon početka liječenja. Primijetite li bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti mišića, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i podiže se prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo odmah o tome obavijestite svog liječnika radi potrebnog liječenja.
- **tegobe s kostima** – znakovi uključuju ukočene zglobove, bolove posebno u kuku te otežano kretanje. Ako primijetite neke od tih simptoma, obavijestite svog liječnika. Ove tegobe mogu biti povezane s bolešću kostiju koja se zove ‘osteonekroza’ (dolazi do propadanja kostiju zbog prestanka opskrbe kosti krvlju), a može se pojaviti više mjeseci ili godina nakon početka liječenja HIV infekcije. Vjerojatnost da ćete imati tegoba s kostima veća je ako:
 - pijete alkohol
 - imate visok indeks tjelesne mase
 - imate vrlo oslabljen imunološki sustav
 - uzimate kortikosteroide istodobno s lijekom CRIXIVAN
 - dugotrajno primete kombinirano antiretrovirusno liječenje.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN.

Djeca i adolescenti

CRIXIVAN se ne preporučuje za djecu mlađu od 18 godina.

Drugi lijekovi i CRIXIVAN

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koje ste nabavili bez recepta, uključujući i biljne lijekove.

CRIXIVAN može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Isto tako neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka CRIXIVAN.

Ritonavir

Ritonavir se koristi kako bi se povećala razina lijeka CRIXIVAN u krvi ili, manje često a onda u višim dozama, za liječenje HIV infekcije. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako ćete uzimati i CRIXIVAN i ritonavir. Također pročitajte Uputu o lijeku za ritonavir.

Molimo pročitajte odjeljke ‘**Nemojte uzimati CRIXIVAN**’ i ‘**Nemojte uzimati CRIXIVAN niti ritonavir**’ u dijelu 2 u kojima ćete pronaći važan popis lijekova koje ne smijete kombinirati s lijekom CRIXIVAN. Nemojte uzimati CRIXIVAN ako uzimate ili ste nedavno uzeli neke od tih lijekova. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN.

Nadalje, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN ako uzimate neki od sljedećih lijekova jer će liječnik možda htjeti prilagoditi dozu Vaših lijekova:

- teofilin - koristi se za astmu
- varfarin - koristi se za razrjeđivanje krvi
- morfij, fentanil - koriste se za ublažavanje boli
- buspiron - koristi se za umirenje
- flukonazol - koristi se za gljivične infekcije
- venlafaksin, trazodon - koriste se za depresiju
- takrolimus, ciklosporin – uglavnom se koriste nakon transplatacije organa

- delavirdin, efavirenz, nevirapin - koriste se za HIV infekciju
- amprenavir, sakvinavir, atazanavir - koriste se za HIV infekciju
- sildenafil, vardenafil, tadalafil - koriste se za impotenciju
- deksametazon - koristi se za zaustavljanje oticanja (upale)
- itrakonazol, ketokonazol - koriste se za liječenje gljivičnih infekcija
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin - koriste se za snižavanje kolesterola
- feksofenadin, loratadin - antihistaminici koji se koriste za peludnu groznicu i druga alergijska stanja
- oralni kontraceptivi ('pilule') koje sadrže noretindron ili etinilestradiol
- fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, divalproeks, lamotrigin - lijekovi za liječenje napadaja (epilepsije)
- midazolam (u injekciji) - koristi se za akutne napadaje i za uspavljivanje bolesnika prije nekih medicinskih zahvata
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nikardipin, digoksin, diltiazem - koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka i nekih srčanih tegoba
- kvetiapin – koristi se za liječenje psihičkih bolesti poput shizofrenije, bipolarnog poremećaja te velikog depresivnog poremećaja.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete CRIXIVAN.

CRIXIVAN s hranom i pićem

Pročitajte dio 3 u nastavku za informacije o tome kako uzimati CRIXIVAN. Međutim, osobito je važno da:

- ne uzimate CRIXIVAN s hranom koja je bogata kalorijama, mastima i proteinima. Naime, takva hrana tijelu onemogućuje da preuzme dovoljnu količinu lijeka CRIXIVAN i stoga lijek neće djelovati dovoljno dobro.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, uzmite CRIXIVAN samo ako Vaš liječnik odluči da je to neophodno. Nije poznato je li CRIXIVAN štetan za nerođeno dijete kad ga uzimaju trudnice.
- Preporučuje se da žene zaražene HIV-om ne doje. Time se sprječava prijenos HIV-a s majke na dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja lijekom CRIXIVAN prijavljeni su omaglica i zamagljen vid. Ako se to dogodi, nemojte voziti ni rukovati strojevima.

Druge stvari koje morate znati

CRIXIVAN neće izliječiti HIV infekciju. I dalje možete dobiti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV-om. Stoga morate nastaviti odlaziti k liječniku dok uzimate CRIXIVAN.

HIV se prenosi zaraženom krvlju ili spolnim kontaktom s osobom zaraženom HIV-om. HIV virus možete prenijeti čak i dok uzimate ovaj lijek, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe.

CRIXIVAN sadrži laktozu

Ovaj lijek sadrži laktozu (jednu vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne možete podnijeti ili probaviti neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovoga lijeka.

3. Kako uzimati CRIXIVAN

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza lijeka CRIXIVAN je:

- dvije kapsule od 400 mg (800 mg) – triput na dan (svakih 8 sati).
To znači da ćete svaki dan uzeti ukupno šest kapsula od 400 mg (2400 mg).

Obično uzimate manje lijeka CRIXIVAN ako uzimate i ritonavir. Preporučene doze su:

- CRIXIVAN - jedna kapsula od 400 mg (400 mg) – dvaput na dan.
To znači da ćete svaki dan uzeti ukupno dvije kapsule od 400 mg (800 mg).
- ritonavir - 100 mg – dvaput na dan.

Uzimanje lijeka

- Ovaj lijek uzimajte kroz usta.
- Kapsule progutajte cijele s vodom, obranim ili nemasnim mlijekom, sokom, čajem ili kavom.
- Kapsule nemojte drobiti niti žvakati.
- Važno je da odrasli piju najmanje 1,5 litara tekućine svakoga dana dok uzimaju CRIXIVAN. Time će se umanjiti rizik od stvaranja bubrežnih kamenaca.
- Nemojte uzimati CRIXIVAN s hranom koja je bogata kalorijama, mastima i bjelančevinama. Naime, takva hrana tijelu onemogućuje da preuzme dovoljnu količinu lijeka CRIXIVAN i stoga lijek neće djelovati dovoljno dobro.

Kada uzeti lijek

- Lijek treba uzeti 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.
- Ako ga ne možete uzeti bez hrane, uzmite CRIXIVAN s laganim obrokom siromašnim mastima. To može biti prepečenac s marmeladom ili kukuruzne pahuljice s obranim ili nemasnim mlijekom i šećerom.
- Ako uzimate i ritonavir, CRIXIVAN možete uzeti u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka CRIXIVAN nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka CRIXIVAN nego što ste trebali, obratite se liječniku što je prije moguće. Može se javiti sljedeće:

- mučnina
- povraćanje
- proljev
- bol u leđima
- krv u mokraći.

Ako ste zaboravili uzeti CRIXIVAN

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako ste propustili dozu, nemojte je nadoknađivati kasnije tijekom dana. Jednostavno nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.

Ako prestanete uzimati CRIXIVAN

Važno je da CRIXIVAN uzimate točno onako kako Vam je rekao liječnik - on ili ona će Vam reći koliko dugo morate uzimati lijek.

- Nemojte prestati uzimati CRIXIVAN bez savjetovanja s liječnikom.
- Naime, smanjenje ili propuštanje doze povećava vjerojatnost da će HIV razviti otpornost na CRIXIVAN.
- Ako se to dogodi, liječenje više neće biti djelotvorno.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Bolesnici koji uzimaju CRIXIVAN prijavili su sljedeće nuspojave:

Odmah se javite svom liječniku ako se pojavi neka od sljedećih ozbiljnih nuspojava - možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

- alergijske reakcije - znakovi uključuju svrbež kože, crvenilo kože, koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika ili grla i otežano disanje. Nije poznato koliko često se to može dogoditi (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka), ali reakcija ponekad može biti ozbiljna i izazvati šok.

Postoje i druge nuspojave koje se mogu javiti kod uzimanja ovog lijeka, poput pojačanog krvarenja u bolesnika s hemofilijom, tegoba s mišićima, znakova infekcije i tegoba s kostima. Molimo pogledajte 'Upozorenja i mjere opreza' iznad u dijelu 2.

Dodatne nuspojave uključuju:

Vrlo česte (javljaju se u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- svrbež ili suha koža
- mučnina
- povraćanje
- promjena osjeta okusa
- probavne tegobe ili proljev
- bol u trbuhu ili oticanje trbuha
- omaglica, slabost ili umor

Česte (javljaju se u manje od 1 na 10 osoba)

- vjetrovi
- svrbež
- suha usta
- vraćanje kiseline iz želuca
- bol u mišićima
- bol pri mokrenju
- poteškoće s uspavlivanjem
- utrnulost ili neuobičajen osjet na koži.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su i sljedeće nuspojave. Nije poznato koliko se često javljaju:

- gubitak kose
- upala gušterače
- teške kožne reakcije
- tamnija boja kože
- utrnulost usta
- nizak broj crvenih krvnih stanica
- urasli nokti na nožnim prstima, s infekcijom ili bez nje
- tegobe s jetrom, poput upale ili zatajenja jetre

- tegobe s bubrežima, poput infekcije bubrega, pogoršanja ili gubitka funkcije bubrega
- bol i poteškoće pri pomicanju ramena.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CRIXIVAN

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici ili kutiji iza oznake 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenoga mjeseca.

Čuvajte CRIXIVAN u originalnoj bočici, a bočicu čuvajte čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. Bočica sadrži spremnike sa sredstvom za sušenje koji moraju ostati u bočici.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitaite svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CRIXIVAN sadrži

- Djelatna tvar je indinavir. Jedna tvrda kapsula sadrži 400 mg indinavira u obliku indinavirsulfata.
- Drugi sastojci su bezvodna laktoza, magnezijev stearat, želatina i titanijev dioksid (E171).
- Oznaka na kapsuli otisnuta je tintom za označavanje koja sadrži titanijev dioksid (E171), boju indigo karmin (E132) i željezov oksid (E172).

Kako CRIXIVAN izgleda i sadržaj pakiranja

CRIXIVAN 400 mg tvrde kapsule dolaze u bočici od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim zatvaračem i zaštitnom folijom koja sadrži 90 ili 180 kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Kapsule su poluprozirne bijele, s oznakom 'CRIXIVAN™ 400 mg' zelene boje.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova Uputa o lijeku je dostupna na svim EU/EEA jezicima na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove.