

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ESŐRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRIXIVAN 200 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg indinavirnak megfelelő indinavir-szulfát kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

74,8 mg laktóz 200 mg-os kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

A kapszulák opálos fehérek, „CRIXIVAN™ 200 mg” kék színű kódjelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CRIXIVAN retrovirusellenes nukleozid-analógokkal kombinálva a HIV-1 vírussal fertőzött felnőtt betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A CRIXIVAN-t a HIV-fertőzés kezelésében megfelelő tapasztalatokkal bíró orvosnak kell rendelnie. A jelenlegi farmakodinámiás adatok alapján az indinavirt egyéb retrovirusellenes szerekkel kombinációban kell alkalmazni. Az indinavir monoterápiában való alkalmazása esetén hamarosan rezisztens vírusok jelennek meg (lásd 5.1 pont).

Adagolás

Az indinavir javasolt adagja 8 óránként 800 mg, szájon át.

A közzétett vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a 400 mg CRIXIVAN és 100 mg ritonavir kombinációja – mindkét gyógyszert naponta kétszer, szájon át szedve – megfelelő adagolási alternatívának minősülhet. Ezen ajánlást korlátozott számú közzétett adat támasztja alá (lásd 5.2 pont).

Itakonazollal vagy ketokonazollal való együttes adáskor meg kell fontolni az indinavir adagjának 8 óránkénti 600 mg-os dózissra való csökkentését (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A cirrhosis következtében enyhe-közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében az indinavir adagját 8 óránkénti 600 mg-os dózissra kell csökkenteni. Ez az ajánlás a korlátozott mennyiségben rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok alapján készült (lásd 5.2 pont). Súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért számukra nem adható adagolási javaslat (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A gyógyszer biztonságosságát károsodott veseműködésű betegeknél nem vizsgálták. Az indinavirnak azonban kevesebb mint 20%-a ürül ki a vizelettel változatlan gyógyszer vagy metabolitok formájában (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A CRIXIVAN biztonságosságát és hatásosságát 4 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.1 és 5.2 pont). A 4 évesnél idősebb gyermekek esetében jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található.

Az alkalmazás módja

A kemény kapszulákat egészben kell lenyelni.

Mivel a CRIXIVAN-t nyolcórás időközönként kell szedni, a beteg számára kényelmes gyógyszereszedési menetrendet kell kialakítani. Az optimális felszívódás érdekében a CRIXIVAN-t táplálék nélkül, de vízzel kell bevenni étkezés előtt 1 órával vagy étkezés után 2 órával. Egyébként zsírszegény, könnyű táplálékkal szintén bevehető.

Ritonavirrel együtt alkalmazva a CRIXIVAN étellel vagy anélkül is bevehető.

A megfelelő folyadékbevitel érdekében ajánlatos, hogy a beteg 24 óra alatt legalább 1,5 liter folyadékot igyon.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A ritonavirrel vagy anélkül alkalmazott indinavir nem adható együtt szűk terápiás indexszel rendelkező készítményekkel, ill. CYP3A4 szubsztrátumokkal. A CYP3A4 CRIXIVAN és ritonavir általi gátlása a felsorolt gyógyszerek plazmakoncentrációinak emelkedéséhez vezethet, ami súlyos vagy életveszélyes reakciókat okozhat (lásd 4.5 pont).

A ritonavirrel vagy anélkül alkalmazott CRIXIVAN-t nem szabad együtt adni amiodaronnal, terfenadinnal, ciszapriddal, asztemizollal, kvetiapinnal, alprazolámmal, triazolámmal, orálisan adott midazolámmal (a parenterálisan adott midazolámmal kapcsolatos óvintézkedésekről lásd 4.5 pont), pimoziddal, anyarozs-származékokkal, szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal (lásd 4.4 pont).

Alacsony dózisu ritonavirrel vagy anélkül adott CRIXIVAN rifampicinnel történő kombinációja ellenjavallt (lásd 4.5 pont). Az indinavir együttdása orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítményekkel ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

A ritonavirrel együttesen alkalmazott indinavir továbbá nem adható együtt alfuzozinnal, meperidinnel, piroxicámmal, propoxifennel, bepridillel, enkainiddel, flekaniddel, propafenonnal, kinidinnel, fázisavval, klopapinnel, klorazepáttal, diazepámmal, esztazolámmal és flurazepámmal.

Mivel a ritonavir főként a máj útján metabolizálódik és választódik ki, az indinavir ritonavirrel együtt alkalmazva nem adható dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

A CRIXIVAN ritonavirrel történő együttes alkalmazásával kapcsolatban lásd a ritonavir alkalmazási előírásának ellenjavallatokra vonatkozó részét.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nephrolithiasis és tubulointerstitialis nephritis

Nephrolithiasis összesített gyakorisága felnőttek esetében az indinavir terápia mellett 12,4%; (a különálló vizsgálatokban 4,7% – 34,4% közötti szélsőértékekkel). A nephrolithiasis esetek összesített gyakorisága emelkedik a CRIXIVAN-expozíció növelése mellett, azonban a kockázat idővel viszonylag állandó marad. Egyes esetekben a nephrolithiasis veseműködési zavarral vagy akut veseelégtelenséggel együtt jelentkezett; az ilyen esetek többségében a veseműködési zavar és az akut veseelégtelenség visszafordítható volt. Ha nephrolithiasis jelei és tünetei — pl. hematuria (többek között mikroszkópos hematuria) kíséretében vagy anélkül jelentkező deréktáji fájdalom — lépnek fel, fontolóra lehet venni a kezelésnek a nephrolithiasis akut epizódja idején történő ideiglenes (pl. 1 - 3 napig tartó) felfüggesztését vagy elhagyását. A vizsgálat részét képezheti a vizeletvizsgálat, a szérum karbamid nitrogén- és kreatininszintjének mérése, valamint a húgyhólyag és a vesék ultrahangvizsgálata. Minden indinavirral kezelt beteg esetén megfelelő folyadékbevitel javasolt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél egy vagy több alkalommal nephrolithiasis jelentkezett a kezelés során megfelelő vízbevitelt kell biztosítani, és akut veseköves epizódok jelentkezésekor a kezelést átmenetileg (pl. 1 - 3 napra) fel kell függeszteni vagy abba kell hagyni.

Medullaris calcificatioval és corticalis atrophíával járó interstitialis nephritis eseteit jelentették aszimptómás súlyos leukocyturiában (100-nál több sejt, nagy nagyításon) szenvedő betegeknél. Fokozott kockázatú betegek esetében a rendszeres vizeletvizsgálat végzése megfontolandó. Tartósan fennálló súlyos leukocyturia esetén további vizsgálatok is indokoltak lehetnek.

Gyógyszerkölsönhatások

Az indinavir óvatosan adandó együtt olyan gyógyszerekkel, melyek a CYP3A4 erős induktorai. Ilyen gyógyszerekkel történő együttes adása során az indinavir plazmakoncentrációi csökkenhetnek, ennek következtében pedig fokozott a szuboptimális kezelés, valamint a rezisztencia-kialakulás elősegítésének veszélye (lásd 4.5 pont).

Indinavir és ritonavir együttadásakor a kölcsönhatás lehetősége fokozódhat. A lehetséges kölcsönhatásokkal kapcsolatos további tudnivalókért a ritonavir alkalmazási előírásának gyógyszerkölsönhatásokkal foglalkozó részét is át kell tanulmányozni.

Az atazanavir és az indinavir az UDP-glukuronoziltranszferáz (UGT) gátlása következtében összefüggésbe hozható az indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemiával. Az atazanavir Crixivan-nal történő kombinációját ritonavirrel vagy anélkül még nem vizsgálták, és az említett mellékhatások rosszabbodásának kockázata miatt ezen gyógyszerek együttes alkalmazása nem ajánlott.

Az indinavir együttadása lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal a myopathia (beleértve a rhabdomyolysist is) fokozott kockázata miatt nem javasolt. Egy lopinavirrel/ritonavirrel végzett interakciós vizsgálat alapján a rozuvasztatinnal és proteázgátlókkal történő kombináció nem javasolt. Az indinavir ezenkívül óvatosan adandó együtt atorvasztatinnal. Az indinavir vagy indinavir/ritonavir és a pravasztatin vagy fluvasztatin közötti interakció nem ismeretes (lásd 4.5 pont).

A CRIXIVAN és a szildenafil, tadalafil és vardenafil (PDE5-gátlók) együttes adása esetén ezen hatóanyagok plazmakoncentrációjának jelentős emelkedése várható, ami a PDE5-gátló által kiváltott mellékhatások (köztük a hypotonia, látási zavarok és priapismus) megszaporodását okozhatják. (lásd 4.5 pont.)

HIV átvitel

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Akut hemolitikus anémia

Akut hemolitikus anémiáról beszámoltak; ez egyes esetekben súlyos volt és rapidan progrediált. A diagnózis egyértelmű felállítását követően megfelelő intézkedéseket kell tenni a hemolitikus anémia kezelésére. Ezek közé tartozhat az indinavir elhagyása is.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Májbetegség

Az indinavir biztonságosságát és hatásosságát jelentős mértékű, fennálló májműködési rendellenesség esetében nem vizsgálták. Krónikus hepatitis B vagy C fertőzésben szenvedő és kombinált retrovírusellenes kezelésben részesülő betegeknél fokozottan fennáll a súlyos és esetlegesen halálos kimenetelű, hepatikus mellékhatások kialakulásának a kockázata. Hepatitis B vagy C fertőzésben egyidejűleg szedett retrovírusellenes kezelés alkalmazása esetén figyelembe kell venni a megfelelő gyógyszer alkalmazási előírásában foglaltakat.

Már fennálló májműködési rendellenesség (beleértve a krónikus aktív hepatitist is) esetén a kombinált retrovírusellenes kezelés folyamán fokozódik a májfunkciós eltérések előfordulási gyakorisága. A májfunkciós értékeket a bevett gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell. Amennyiben az ilyen betegeknél a májbetegség rosszabbodására utaló jeleket észlelnek, meg kell fontolni a kezelés abbahagyását vagy felfüggesztését.

Májbetegségben szenvedők indinavir-kezelése során fokozott gyakorisággal figyeltek meg nephrolithiasist.

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénnel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktíváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Egyidejűleg fennálló más betegségek

A proteázgátlókkal kezelt, A és B típusú haemophiliában szenvedő betegek esetében a vérzés fokozódásáról, többek között suffúsiók és haemarthrosisok spontán kialakulásáról számoltak be. Egyes betegeknél több VIII-as faktort kellett adni. A jelentett esetek több mint felében a proteázgátlókkal történő kezelést folytatták, illetve újrakezdték, ha azt meg kellett szakítani. A proteázgátló-kezelés és a fenti jelenségek között ok-okozati összefüggést állapítottak meg, noha a hatásmechanizmust nem sikerült tisztázni. A haemophiliás betegek figyelmét ezért fel kell hívni a fokozott vérzés lehetőségére.

A cirrhosis következtében enyhe-közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében az indinavir dózisát a szer csökkent metabolizmusa miatt csökkenteni kell (lásd 4.2 pont). A gyógyszer alkalmazását súlyos májműködési zavarban szenvedő betegek esetében nem tanulmányozták. Ilyen vizsgálatok hiányában óvatosan kell eljárni, mivel előfordulhat az indinavirszintek emelkedése.

A gyógyszer biztonságosságát károsodott veseműködésű betegekben nem vizsgálták; az indinavirnak azonban kevesebb mint 20%-a ürül ki a vizelettel változatlan gyógyszer vagy metabolitok formájában (lásd 4.2 pont).

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Laktóz

A gyógyszer minden 800 mg-os adagja (legnagyobb egyszeri adag) 299,2 mg laktózt tartalmaz.

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az indinavir metabolizmusában mediátorként a CYP3A4 P450 citokróm enzim játszik szerepet. Ezért az indinavir farmakokinetikáját befolyásolhatják azok a gyógyszerek, amelyek e reakcióúton keresztül metabolizálódnak, vagy módosítják a CYP3A4 aktivitását. Hasonlóan, az indinavir szintén módosíthatja más olyan gyógyszerek farmakokinetikáját, melyek e reakcióúton keresztül metabolizálódnak. A (ritonavirrel megerősített) indinavir a CYP3A4 útvonalon osztozó hatóanyagok farmakokinetikájára további hatással bírhat, mivel mind a ritonavir, mind az indinavir gátolja a citokróm P450 enzim CYP3A4-et.

A ritonavirrel vagy anélkül alkalmazott indinavir nem adható együtt szűk terápiás indexszel rendelkező készítményekkel, ill. CYP3A4 szubsztrátumokkal. A CYP3A4 CRIVAN és ritonavir általi gátlása a felsorolt gyógyszerek plazmakoncentrációinak emelkedéséhez vezethet, ami súlyos vagy életveszélyes reakciókat okozhat. A ritonavirrel vagy anélkül alkalmazott CRIVAN-t nem szabad együtt adni amiodaronnal, terfenadinnal, ciszapriddal, asztemizollal, kvetiapinnal, alprazolámmal, triazolámmal, orálisan adott midazolámmal (a parenterálisan adott midazolámmal kapcsolatos óvintézkedésekről lásd a lenti 1. és 2. táblázatot), pimoziiddal, anyarozs-származékokkal, szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal. A ritonavirrel együttesen alkalmazott indinavir továbbá nem adható együtt alfuzozinnal, meperidinnel, piroxikámmal, propoxifennel, bepridillel, enkainiddal, flekainiddal, propafenonnal, kinidinnel, fuzidsavval, klorzapinnal, klorazepáttal, diazepámmal, esztazolámmal és flurazepámmal.

Az indinavir együttdadása rifampicinnel vagy orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény-készítményekkel ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

A fent felsorolt gyógyszerekről az 1. és 2. táblázat csak specifikus interakciós adatok rendelkezésre állása esetén tesz említést.

Lásd még 4.2, valamint 4.3 pont.

1. táblázat: Interakciók és adagolási javaslatok más gyógyszerek és az önmagában alkalmazott indinavir között

Az indinavir és más gyógyszerek közötti interakciókat a lenti táblázat sorolja fel (az emelkedést “↑”, a csökkenést “↓”, a változatlan állapotot ($\leq \pm 20\%$) “↔” jelzi, az egyszeri adagot “EA”, a napi egyszeri adagot “QD”, a napi kétszeri adagot “BID”, a napi háromszori adagot “TID” és a napi négyszeri adagot “QID” jelzi).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
FERTŐZÉS-ELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Antiretrovirális készítmények		
NRTI-k		
Didanozin Pufferral történő formulálás	Nem végeztek szabályos gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatot. Az indinavir optimális felszívódásához normális (savas) gyomor-pH szükséges, a savak ugyanakkor gyorsan lebontják a didanozint, melyhez a formulálás során puffereket adnak a pH növelése érdekében. Az antiretrovirális aktivitás a didanozin 3 órával az indinavir bevitelét követő alkalmazásakor változatlan maradt.	A puffert tartalmazó indinavir és didanozin készítmények bevétele üres gyomorra és legalább egy óra időeltéréssel történjen.
400 mg EA bélben oldódó didanozin (Indinavir 800 mg EA)	Indinavir: ↔ (Önmagában adott, 800 mg EA indinavirhez képest) Didanozin: ↔	A szedés idejére vagy étellel történő együttes alkalmazásra vonatkozó bármely megkötés nélkül adható.
Sztavudin 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) Sztavudin AUC: ↑ 21% Sztavudin C _{min} : nem értékelték	Az indinavir és az NRTI-k dózismódosítás nélkül együtt adhatók.
Zidovudin 200 mg TID (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Önmagában adott, 1000 mg TID indinavirhez képest) Zidovudin AUC: ↔ Zidovudin C _{min} : ↑ 51%	
Zidovudin/Lamivudin 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) Zidovudin AUC: ↑ 39% Zidovudin C _{min} : ↔ Lamivudin AUC: ↔ Lamivudin C _{min} : ↔	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
NNRTI-k		
Delavirdin 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 53% Indinavir C _{min} : ↑ 298% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest)	Fontolóra kell venni a CRIXIVAN 8 óránkénti, 400-600 mg-ra történő dózismódosítását.
Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) Delavirdin: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 46% Indinavir C _{min} : ↓ 57% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) Az indinavir megemelt adagja (1000 mg TID) nem kompenzálja az efavirenz indukációs hatását.	Specifikus adagolási ajánlást nem lehet megállapítani.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 31% Indinavir C _{min} : ↓ 40% Efavirenz AUC: ↓	
Nevirapin 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 28% Nevirapin: ↔ (CYP3A-indukció)	Nevirapinnal történő együttes alkalmazáskor fontolóra kell venni az indinavir adagjának 8 óránkénti, 1000 mg-ra történő emelését.
Proteáz-inhibitorok		
Amprenavir 1200 mg BID (Indinavir 1200 mg BID)	Amprenavir AUC: ↑ 90% Indinavir: ↔	Hatásosság és biztonságosság vonatkozásában e kombinációval kapcsolatban a megfelelő adagolást nem állapították meg.
Atazanavir	A kölcsönhatást nem vizsgálták.	A hyperbilirubinaemia megnövekedett kockázata miatt az atazanavir Crixivan-nal történő kombinációja ritonavirrel vagy anélkül nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 178% Indinavir C _{min} : ↑ 11-szeres; (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest*) Ritonavir AUC: ↑ 72% Ritonavir C _{min} : ↑ 62%	Hatásosság és biztonságosság vonatkozásában e kombinációval kapcsolatban a megfelelő adagolást nem állapították meg. Az előzetes klinikai adatok alapján a napi kétszer, szájon át alkalmazott 100 mg ritonavirral kombinációban adott 400 mg CRIVAN alternatív adagolási tervnek minősülhet (lásd 5.2 pont). Napi kétszer 800 mg indinavir 100 mg ritonavirral megerősített adagja a mellékhatások megnövekedett kockázatával jár együtt.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 266% Indinavir C _{min} : ↑ 24-szeres; (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest*) Ritonavir AUC: ↑ 96% Ritonavir C _{min} : ↑ 371%	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 220% Indinavir C _{min} : ↑ 24-szeres (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest*) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 68% Indinavir C _{min} : ↑ 10-szeres (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest*) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC és C _{min} : ↔ (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest*) *korábbi adatok	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Szakvinavir 600 mg EA (kemény gél kapszula forma) (Indinavir 800 mg TID)	Szakvinavir AUC: ↑ 500% Szakvinavir C _{min} : ↑ 190% (Önmagában adott, 600 mg EA (kemény gél forma) szakvinavirhoz képest)	Hatásosság és biztonságosság vonatkozásában e kombinációval kapcsolatban a megfelelő adagolást nem állapították meg.
Szakvinavir 800 mg EA (lágy gél kapszula forma) (Indinavir 800 mg TID)	Szakvinavir AUC: ↑ 620% Szakvinavir C _{min} : ↑ 450% (Önmagában adott, 800 mg EA (lágy gél forma) szakvinavirhoz képest)	
Szakvinavir 1200 mg EA (lágy gél kapszula forma) (Indinavir 800 mg TID)	Szakvinavir AUC: ↑ 360% Szakvinavir C _{min} : ↑ 450% (Önmagában adott, 1200 mg (lágy gél forma) szakvinavirhoz képest)	
A vizsgálat elrendezése nem teszi lehetővé a szakvinavir indinavirre gyakorolt hatásának pontos kiértékelését, de azt sugallja, hogy szakvinavirral történő együttes alkalmazás esetén az indinavir AUC értéke kevesebb, mint kétszeresére nő.		
Antibiotikumok		
Szulfametoxazol/ Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavir AUC és C _{min} : ↔ (Önmagában adott, 400 mg QID indinavirhez képest) Szulfametoxazol AUC és C _{min} : ↔	Az indinavir és a szulfametoxazol/trimetoprim dózismódosítás nélkül együtt adható.
GombaelLENES készítmények		
Flukonazol 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 24% Indinavir C _{min} : ↔ (Önmagában adott, 1000 mg TID indinavirhez képest)	Az indinavir és a flukonazol dózismódosítás nélkül együtt adható.
Itrakonazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 49% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest)	Itrakonazzal történő együttes alkalmazáskor a CRIXIVAN adagjának 8 óránkénti, 600 mg-ra történő csökkentése javasolt.
Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID) Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 20% Indinavir C _{min} : ↑ 29% (Önmagában adott 800 mg TID indinavirhez képest) Indinavir AUC ↓ 56% Indinavir C _{min} ↓ 27% (Önmagában adott 800 mg TID indinavirhez képest)	A CRIXIVAN adagjának 8 óránkénti, 600 mg-ra történő csökkentése javasolt.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Mycobaktérium-ellenes készítmények		
Izoniazid 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC és C_{min} : ↔ (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) Izoniazid AUC és C_{min} : ↔	Az indinavir és az isoniazid dózismódosítás nélkül együtt adható.
Rifabutin 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 34% Indinavir C_{min} : ↓ 39% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) Rifabutin AUC: ↑ 173% Rifabutin C_{min} : ↑ 244% (Önmagában adott, 300 mg QD rifabutinhoz képest)	A rifabutin dóziscsökkentését és a Crixivan dózisznövelését nem erősítették meg klinikai vizsgálatok során, így az együttes alkalmazás nem ajánlott. Ha rifabutin-kezelés szükséges, a HIV-fertőzés kezelésére más szert kell keresni.
Rifabutin 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 32% Indinavir C_{min} : ↓ 40% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) Rifabutin AUC*: ↑ 54% Rifabutin C_{min} : ↑ 99% (*Az önmagában adott, 300 mg QD rifabutinhoz képest. Önmagában adott, 150 mg rifabutin referenciadózist alapul véve, a 150 mg QD rifabutin 800 mg TID indinavirrel történő kombinációjáról nem áll rendelkezésre adat.	
Rifampicin 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 92% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) E hatás a CYP3A4 rifampicin általi indukációjának következménye.	A rifampicin indinavirrel történő együttes alkalmazása ellenjavallt.
ANALGETIKUMOK		
Metadon 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ (800 mg TID indinavirhez képest, a korábbi adatok alapján) Metadon AUC és C_{min} : ↔	Az indinavir és a metadon dózismódosítás nélkül együtt adható.
ANTI-ARRITMIÁS KÉSZÍTMÉNYEK		
Kinidin 200 mg EA (Indinavir 400 mg EA)	Indinavir AUC és C_{min} : ↔ (Önmagában adott, 400 mg EA indinavirhez képest) ↑ A kinidin koncentrációja várható (a CYP3A4 indinavir általi gátlása)	CRIVAN-nal történő együttes alkalmazáskor óvatos eljárás és a kinidin terápiás koncentrációjának monitorozása javasolt. Az indinavir/ritonavir kinidinnel történő együttes alkalmazása ellenjavallt.
ASZTMA-ELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Teofilin 250 mg EA (Indinavir 800 mg TID)	Teofilin AUC és C_{min} : ↔	Az indinavir és a teofilin dózismódosítás nélkül együtt adható.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ANTIKOAGULÁNSOK		
Warfarin	Nem vizsgálták, az együttes alkalmazás a warfarin megnövekedett szintjeivel járhat együtt.	Szükségessé válhat a warfarin dózismódosítása.
ANTI KONVULZÍV KÉSZÍTMÉNYEK		
Karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin	Az indinavir gátolja a CYP3A4-et, melynek eredményeképpen várhatóan megnöveli ezen antikonvulzív szerek plazmakoncentrációit. A CYP3A4-indukátornak minősülő gyógyszerekkel (pl.: karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal) történő együttes alkalmazás csökkentheti az indinavir plazmakoncentrációit.	E gyógyszerek indinavirrel történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Venlafaxin 50 mg TID (Indinavir 800 mg EA)	Indinavir AUC: ↓ 28% (Önmagában adott, 800 mg EA indinavirhez képest) Venlafaxin és az O-dezmetilvenlafaxin aktív metabolitja: ↔	E megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert.
ANTIPSZICHOTIKUMOK		
Kvetiapin	Nem vizsgálták. Az indinavir CYP3A gátló hatása miatt a kvetiapin koncentrációjának emelkedése várható.	Az indinavir és a kvetiapin együttes alkalmazása megnövelheti a kvetiapin plazmakoncentrációját, mely a kvetiapinnel összefüggő toxicitáshoz vezet, ide értve a kómát is. A kvetiapin indinavirrel történő együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
KALCIUMCSATORNA-BLOKKOLÓK		
Dihidropiridin; pl.: felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkoló koncentrációja A kalciumcsatorna-blokkolók a CYP3A4 útján metabolizálódnak, melyet az indinavir gátol.	Óvatos eljárás és a beteg klinikai monitorozása javasolt.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
GYÓGYNÖVÉNY-KÉSZÍTMÉNYEK		
Orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 54% Indinavir C _{min} : ↓ 81% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) A gyógyszer-metabolizáció és/vagy a transzportfehérjék orbáncfű általi indukciója miatt az indinavir koncentrációinak csökkenése.	Az orbáncfűvet tartalmazó gyógyszerek Crixivan-nal történő együttes adása ellenjavallt. Amennyiben a beteg már szed orbáncfűvet, le kell állítani az orbáncfű alkalmazását, és ellenőrizni kell a vírusszintet, illetve amennyiben lehetséges, az indinavir szintjét. Az orbáncfű adásának abbahagyásakor az indinavir szintje megemelkedhet, és a CRIXIVAN adagját esetleg módosítani kell. Az orbáncfű alkalmazásának abbahagyása után az indukciós hatás még 2 hétig fennállhat.
HISZTAMIN H₂ ANTAGONISTÁK		
Cimetidin 600 mg BID (Indinavir 400 mg EA)	Indinavir AUC és C _{min} : ↔ (Önmagában adott, 400 mg EA indinavirhez képest)	Az indinavir és a cimetidin dózismódosítás nélkül együtt adható.
HMG-CoA-REDUKTÁZ INHIBITOROK		
Lovasztatin, szimvasztatin	Az indinavir gátolja a CYP3A4-et, melynek eredményeképp jelentősen megemelkedhet a CYP3A4 metabolizmustól nagyban függő jelen HMG-CoA-reduktáz inhibitorok plazmakoncentrációit.	A kombináció ellenjavallt a myopathia (beleértve a rhabdomyolist) emelkedett kockázata miatt.
Rozuvasztatin	Az interakciót nem vizsgálták. A lopinavir/ritonavir + rozuvasztatinnal végzett interakciós vizsgálat: Rozuvasztatin AUC ↑ 2,08-szoros Rozuvasztatin C _{max} ↑ 4,66-szoros (A mechanizmus ismeretlen)	A kombináció nem javasolt.
Atorvasztatin	↑ atorvasztatin koncentráció Az atorvasztatin metabolizmus szempontjából a lovasztatinnál vagy a szimvasztatinnál kevésbé függ a CYP3A4-től.	Az atorvasztatin lehető legkisebb adagjának alkalmazása javasolt, gondos monitorozás mellett. Óvatosság ajánlott.
Pravasztatin, fluvasztatin	Az interakciót nem vizsgálták. A pravasztatin és fluvasztatin metabolizmusa nem függ a CYP3A4-től. Nem zárható ki a transzportfehérjék hatásán alapuló interakció.	Az interakció ismeretlen. Ha nem áll rendelkezésre más kezelési mód, gondos monitorozás ajánlott.
IMMUNSZUPRESSZÁNSOK		
Ciklosporin A	A ciklosporin A (CsA) szintjei proteáz-gátlókat (beleértve az indinavirt) szedő betegekben jelentősen megemelkednek.	A CsA szintjei progresszív dózismódosítást tesznek szükségessé terápiás gyógyszer-monitorozás mellett.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Noretindron/etinilösztadiol 1/35 1 µg QD (Indinavir 800 mg TID)	Noretindron AUC: ↑ 26% Noretindron C _{min} : ↑ 44%	Az indinavir és a noretindron/etinilösztadiol 1/35 dózismódosítás nélkül együtt adható.
PDE5-GÁTLÓK		
Szildenafil 25 mg EA (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 11% Szildenafil AUC ↑ 340% CRIXIVAN és sildenafil együttes alkalmazása a metabolizmus kompetitív gátlása miatt várhatóan a szildenafilszint emelkedéséhez vezet.	Együttes indinavir terápiában részesülő betegekben a sildenafil adagja 48 órán belül nem haladhatja meg a 25 mg-ot.
Vardenafil 10 mg EA (Indinavir 800 mg TID)	Vardenafil AUC: ↑ 16-szoros CRIXIVAN és vardenafil együttes alkalmazása a metabolizmus kompetitív gátlása miatt várhatóan a vardenafilszint emelkedéséhez vezet.	Együttes indinavir terápiában részesülő betegekben a vardenafil adagja 24 órán belül nem haladhatja meg a 2,5 mg-ot.
Tadalafil	Az interakciót nem vizsgálták. CRIXIVAN és tadalafil együttes alkalmazása a metabolizmus kompetitív gátlása miatt várhatóan a tadalafilszint emelkedéséhez vezet.	Együttes indinavir terápiában részesülő betegekben a tadalafil adagja 72 órán belül nem haladhatja meg a 10 mg-ot.
SZEDATÍVUMOK/HIPNOTIKUMOK		
Midazolám (parenterális)	Nem vizsgálták, az együttadás várhatóan nagymértékben megemeli a midazolám koncentrációit, főként orálisan adott midazolám esetén. A midazolámot elsősorban a CYP3A4 metabolizálja.	A CRIXIVAN-t nem szabad együtt adni orálisan alkalmazott midazolámmal (lásd 4.3 pont). A CRIXIVAN és a parenterálisan alkalmazott midazolám együttadásánál óvatosan kell eljárni. A CRIXIVAN parenterálisan alkalmazott midazolámmal történő együttadását intenzív kórházi osztályon vagy hasonló környezetben kell végezni, mely alapos klinikai monitorozást és megfelelő orvosi ellátást biztosít légzéssuppresszió és/vagy elhúzódozó szedáció esetén. Fontolóra kell venni a midazolám dózisének módosítását is főként akkor, ha egyszeri midazolám dózissal több kerül alkalmazásra.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
SZTEROIDOK		
Dexametazon	Az interakciót nem vizsgálták. ↑ dexametazon-expozíció várható (CYP3A-gátlás). ↓ indinavir plazmakoncentráció várható (CYP3A-indukció).	Dexametazon indinavirrel történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.

2. táblázat: Interakciók és adagolási javaslatok más gyógyszerek és A RITONAVIRREL MEGERŐSÍTETT INDINAVIR között. A 100 mg ritonavirrel megerősített 400 mg indinavirrel specifikus interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az indinavir/ritonavir és más gyógyszerek közötti interakciókat a lenti táblázat sorolja fel (az emelkedést “↑”, a csökkenést “↓”, a változatlan állapotot ($\leq \pm 20\%$) “↔” jelzi, az egyszeri adagot “EA”, a napi egyszeri adagot “QD”, a napi kétszeri adagot “BID”, a napi háromszori adagot “TID” és a napi négyszeri adagot “QID” jelzi).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
FERTŐZÉS-ELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Antiretrovirális készítmények		
Amprenavir	Amprenavir 1200 mg BID AUC ↑90% önmagában alkalmazott 800 mg TID indinavirrel (lásd 1. táblázat). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64% önmagában alkalmazott 100 mg BID ritonavirrel (önmagában alkalmazott, 1200 mg BID amprenavirhoz képest). A ritonavir a CYP3A4 gátlása miatt megemeli az amprenavir szérumszintjeit. Indinavir/ritonavir és amprenavir együttes alkalmazásáról nem áll rendelkezésre interakciós adat.	Hatásosság és biztonságosság vonatkozásában e kombinációval kapcsolatban a megfelelő adagolást nem állapították meg. A két gyógyszer hatóanyaga miatt fellépő toxicitás kockázata miatt ritonavir belsőleges oldatot amprenavir belsőleges oldattal gyermekekben nem szabad együtt alkalmazni.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Indinavir AUC: ↓ 25% Indinavir C_{min} ↓ 50% (Önmagában alkalmazott indinavir/ritonavir 800/100 BID-hez képest) Ritonavir AUC ↓ 36% Ritonavir C_{min} ↓ 39% Efavirenz AUC és C_{min} : ↔	Az indinavir/ritonavir adagjának emelését efavirenzzel kombinációban adva nem vizsgálták.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Mycobaktérium-ellenes készítmények		
Rifabutin	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir koncentrációinak csökkenése és a rifabutin koncentrációinak emelkedése várható.	Indinavir/ritonavir és rifabutin együttes alkalmazására vonatkozóan nincs adagolási javaslat, ezért a kombináció nem javasolt. Ha rifabutin-kezelésre van szükség, a HIV-fertőzés egyéb készítményekkel történő kezelését kell megkezdeni.
Rifampicin	A rifampicin a CYP3A4 erős induktora és kimutatták, hogy az indinavir AUC értékének 92%-os csökkenését eredményezi, ami a virológiai válasz elmaradását és rezisztancia kifejlődését idézheti elő. A csökkent expozíció ellensúlyozásaként a ritonavirral együtt alkalmazott egyéb proteáz inhibitorok dózisának emelésekor a hepaticus mellékhatások magas előfordulási gyakoriságát figyelték meg.	A CRIVAN-nal együtt alkalmazott alacsony dózisú ritonavir rifampicinnel történő kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Egyéb fertőzés-ellenes készítmények		
Atovakvon	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. A ritonavir indukálja a glükuronidációt, melynek eredményeképp várhatóan csökkenti az atovakvon plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir atovakvonnal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
Erythromycin, Itrakonazol	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik az erythromycin és itrakonazol plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir erythromycinnel vagy itrakonazzal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
Ketokonazol	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és a ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik a ketokonazol plazmakoncentrációinak szintjét. Ritonavir és ketokonazol együttes alkalmazása a gasztrointesztinális és hepatikus mellékhatások megnövekedett gyakoriságához vezetett.	Indinavir/ritonavir ketokonazzal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt. Indinavir/ritonavirrel történő együttes alkalmazáskor fontolóra kell venni a ketokonazol adagjának csökkentését.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ANALGETIKUMOK		
Fentanyl	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és a ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik a fentanyl plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir fentanyllal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
Metadon	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Önmagában alkalmazott indinavir a metadon AUC-értékét nem befolyásolja jelentősen (lásd a fenti 1. táblázatot). Ritonavirrel megerősített proteáz-gátlók alkalmazása mellett a metadon AUC-értékének csökkenését figyelték meg A ritonavir indukálhatja a metadon glükuronidációját.	Indinavirrel/ritonavirrel együttesen alkalmazva a metadon adagjának növelésére lehet szükség. A dózismódosítást a beteg által a metadon-terápiára adott klinikai válasz függvényében kell megfontolni.
Morfium	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az együtt adott ritonavir által indukált glükuronidáció miatt a morfiumszintek csökkenést mutathatnak.	Indinavir/ritonavir morfiummal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
ANTI-ARRHYTHMIÁS KÉSZÍTMÉNYEK		
Digoxin 0,4 mg EA Ritonavir 200 mg BID	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Digoxin AUC: ↑ 22%	A P-glikoprotein közvetítette digoxin-kiáramlás ritonavir által történő megváltoztatása miatt a ritonavir megemelheti a digoxin szintjeit. Indinavir/ritonavir digoxinnal történő együttes alkalmazásakor a digoxin szintjeinek gondos monitorozása javasolt.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Warfarin Ritonavir 400 mg BID	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. A CYP1A2 és a CYP2C9 ritonavir általi indukciója miatt az R-warfarin szintjei alacsonyabbak lehetnek, mely csökkent antikoagulációhoz vezethet.	Indinavir/ritonavir warfarinnal történő együttes alkalmazásakor az antikoagulációs paraméterek monitorozására van szükség.
ANTI-KONVULZÍV KÉSZÍTMÉNYEK		
Karbamazepin	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és a ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik a karbamazepin plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir karbamazepinnel történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Divalproex, lamotrigin, fenitoin	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. A ritonavir indukálja a CYP2C9 oxidációját és glükuronidációját, melynek eredményeképp várhatóan csökkenti az antikonvulzív készítmények plazmakoncentrációinak szintjét.	E gyógyszerek indinavir/ritonavirrel történő együttes alkalmazásakor a szérumszintek vagy terápiás hatások gondos monitorozása javasolt. A fenitoin csökkentheti a ritonavir szérumszintjeit.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Trazodon 50 mg EA Ritonavir 200 mg BID	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Trazodon AUC: ↑ 2,4-szeres Ritonavirrel történő együttes alkalmazásakor a trazodonnal összefüggő mellékhatások előfordulási arányának növekedését figyelték meg.	Az indinavir/ritonavir trazodonnal történő kombinációját óvatosan kell alkalmazni, a trazodon legalacsonyabb adagjával kezdve, a klinikai válasz és tolerálhatóság monitorozásával.
ANTIHIŠTAMINOK		
Fexofenadin	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Együttes alkalmazás során a ritonavir megváltoztathatja a P-glikoprotein közvetítette fexofenadin-kiválasztást, mely a fexofenadin szintjeinek megnövekedett koncentrációit eredményezheti.	Indinavir/ritonavir fexofenadinnal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
Loratidin	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és a ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik a loratidin plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir loratidinnal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
KALCIUMCSATORNA-BLOKKOLÓK		
Diltazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Diltazem AUC _{0-24hr} : ↑ 43% Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	Indinavirrel/ritonavirrel történő együttes alkalmazásakor fontolóra kell venni a kalciumcsatorna-blokkoló gyógyszer dózisának módosítását, mivel ez a válasz felerősödését eredményezheti.
Amlodipin 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Amlodipine AUC _{0-24hr} : ↑ 80% Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	
NM₂-CoA REDUKTÁZ INHIBITOROK		Az ajánlások megegyeznek a ritonavirrel nem megerősített indinavirre vonatkozó ajánlásokkal (lásd 1. táblázat).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
IMMUNSZUPRESSZÁNSOK		
Ciklosporin A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Egy vizsgálatban 800/100 BID indinavir/ritonavir vagy 400/100 BID lopinavir/ritonavir bevezetését követően a ciklosporin A előzőleg alkalmazott adagjának 5-20%-ra történő csökkentésére volt szükség ahhoz, hogy a ciklosporin A szintjei elérjék a terápiás dózist.	A ciklosporin A dózismódosítását a ciklosporin A vérben mért szintjeinek alapján kell elvégezni.
Takrolimusz	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és a ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik a takrolimusz plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir takrolimusszal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
PDE5-GÁTLÓK		
Szildenafil, tadalafil	Az interakciót nem vizsgálták.	Szildenafilra és tadalafilra vonatkozó ajánlások megegyeznek a ritonavirrel nem megerősített indinavirre vonatkozó ajánlásokkal (lásd 1. táblázat).
Vardenafil	Az interakciót nem vizsgálták.	Megerősített proteáz-gátlóval történő együttes alkalmazás esetén a vardenafil adagja 72 órán belül nem haladhatja meg a 2,5 mg-ot.
SZEDATÍVUMOK/HIPNOTIKUMOK		
Buspiron	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és a ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik a buspiron plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir buspironnal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Midazolám (parenterális úton adva)	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az együttadás várhatóan nagymértékben megemeli a midazolám koncentrációit, főként orálisan adott midazolám esetén (a CYP3A4 gátlása).	A ritonavirral megerősített CRIVAN-t nem szabad együtt adni orálisan alkalmazott midazolámmal (lásd 4.3 pont). CRIVAN és ritonavir, valamint parenterálisan alkalmazott midazolám együttadásánál óvatosan kell eljárni. CRIVAN és ritonavir, parenterálisan alkalmazott midazolámmal történő együttadást intenzív kórházi osztályon vagy hasonló környezetben kell végezni, mely alapos klinikai monitorozást és megfelelő orvosi ellátást biztosít légzésdepresszió és/vagy elhúzódozó szedáció esetén. Fontolóra kell venni a midazolám dózisának módosítását is főként akkor, ha egyszeri midazolám dózissal több kerül alkalmazásra.
SZTEROIDOK		
Dexametazon	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. ↑ dexametazon-expozíció várható (CYP3A-gátlás). ↓ indinavir plazmakoncentráció várható (CYP3A-indukció).	Indinavir/ritonavir dexametazonnal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.

Az étrendre és a tápláléknak az indinavir felszívódására kifejtett hatásaira vonatkozó tudnivalókat lásd a 4.2 és az 5.2 pontban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes betegekkel nem végeztek megfelelő, kellően kontrollált vizsgálatokat. Az indinavirt csak akkor szabad a terhesség idején használni, ha az alkalmazásából származó potenciális előnyök indokolják a magzatra jelentett lehetséges kockázatot. Lévé, hogy egy, HIV-fertőzött terhes betegek bevonásával végzett kis vizsgálatban a szülést megelőzően jelentősen csökkent expozíciót figyeltek meg, illetve mivel erről a populációról csak korlátozottan állnak adatok rendelkezésre, HIV-fertőzött terhes betegekben az indinavir alkalmazása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Az indinavir-kezelés során a betegek 14%-ánál fordult elő hyperbilirubinaemia, ami elsősorban az indirekt bilirubin szintjének emelkedésében nyilvánult meg. Mivel nem ismeretes, hogy az indinavir súlyosbítja-e az újszülöttek fiziológiás hyperbilirubinaemiáját, terhes nőkben a szülés idején az indinavir alkalmazását gondosan mérlegelni kell (lásd 4.8 pont).

Újszülött rhesus-majmok indinavirral történő kezelése kismértékben fokozta az e fajban születés után észlelhető átmeneti fiziológiás hyperbilirubinaemiát. Ha vemhes rhesus-majmoknak a terhesség harmadik harmadában indinavirt adtak, nem következett be a hyperbilirubinaemia hasonló fokozódása az újszülöttekben; az indinavir azonban csak korlátozott mértékben jutott át a placentán.

Szoptatás

A HIV átterjedésének megakadályozása érdekében HIV-fertőzött nőknek semmilyen körülmények között nem ajánlott csecsemőik szoptatása. Nem ismeret, hogy az indinavir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyák figyelmét fel kell hívni arra, hogy a kezelés során függesszék fel a szoptatást.

Termékenység

Nincs rendelkezésre álló adat a CRIXIVAN kezelés férfi vagy női termékenységre gyakorolt potenciális hatásairól.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Nincsenek olyan adatok, melyek szerint az indinavir befolyásolná a gépjárművezetési és gépkezelési képességet. A betegeket azonban tájékoztatni kell arról, hogy az indinavirral történő kezelések kapcsán szédülés és homályos látás kialakulásáról számolnak be.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálatok egy összevont analízise során kiderült, hogy a CRIXIVAN ajánlott (önmagában alkalmazott) dózisa mellett a betegek közel 10%-ánál fordult elő nephrolithiasis (lásd még az alábbi táblázat, illetve 4.4 pont).

Az alábbiakban kerülnek felsorolásra azok a klinikai mellékhatások, melyeket a vizsgálok a 24 héten át monoterápiában CRIXIVAN-nal vagy azt NRTI(k)-kel kombinációban tartalmazó terápiával kezelt betegek $\geq 5\%$ -ánál ($n = 309$) a gyógyszerrel esetleg, valószínűleg vagy határozottan összefüggésben lévőként írtak le. E mellékhatások közül sokat már a kezelést megelőzően is általánosan vagy gyakran előforduló betegségként azonosítottak ebben a populációban. E mellékhatások az alábbiak voltak: hányinger (35,3%), fejfájás (25,2%), hasmenés (24,6%), gyengeség/fáradtság (24,3%), kiütés (19,1%), ízérvészavar (19,1%), bőrszárazság (16,2%), hasi fájdalom (14,6%), hányás (11,0%), szédülés (10,7%). A bőrszárazság, kiütés és ízérvészavar kivételével a klinikai mellékhatások gyakorisága a retrovírusellenes nukleozid analóg kontrollokkal kezelt betegek esetében legalább olyan gyakori vagy gyakoribb volt, mint a monoterápiában CRIXIVAN-nal vagy annak NRTI(k)-kel történő kombinációjával kezelt betegek között. Ez az általános biztonságossági profil legfeljebb 48 héten át hasonló maradt a monoterápiában CRIXIVAN-nal vagy annak NRTI(k)-kel történő kombinációjával kezelt 107 beteg esetében. A mellékhatások, köztük a nephrolithiasis, a kezelés megszakításához vezethetnek.

A világ különböző részein végzett kontrollós klinikai vizsgálatokban az indinavirt önmagában vagy más retrovírusellenes szerekkel (zidovudin, didanozin, sztavudin és/vagy lamivudin) kombinálva mintegy 2000 betegnek, többségükben fehérbőrű férfiaknak adták (a betegek 15%-a volt nő).

Az indinavir nem változtatta meg a zidovudin, a didanozin vagy a lamivudin alkalmazásával összefüggésben leírt főbb mellékhatások típusát, gyakoriságát vagy súlyosságát.

A klinikai vizsgálatok és/vagy a forgalomba hozatalt követően a CRIXIVAN monoterápiában és/vagy a CRIXIVAN antiretrovirális terápiával kombinációban (CART, combined antiretroviral therapy) felnőtteknél történő felhasználása során a következő nemkívánatos eseményeket jelentették:

Nagyon gyakori ($> 1/10$); Gyakori ($> 1/100 - < 1/10$); Nem gyakori ($> 1/1000 - < 1/100$); Ritka ($> 1/10\ 000 - < 1/1000$); Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem határozható meg). A forgalomba hozatalt követően* az alábbi nemkívánatos hatásokat jelentették; ezek spontán jelentésekből származnak, melyek esetében az incidenciát nem lehet megállapítani:

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások CRIXIVAN
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Nem ismert*	az MCV-értékek emelkedése, a neutrophilszám csökkenése a haemophiliában szenvedő betegeknél növekedett spontán vérzési hajlam, anaemia, beleértve az akut haemolyticus anaemiát, thrombocytopenia (lásd 4.4 pont).
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*	anaphylaxiás reakciók
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem ismert*	újonnan kialakuló diabetes mellitus vagy hyperglykaemia, vagy már létező diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia exacerbációja.
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Gyakori Nem ismert*	fejfájás, szédülés insomnia, hypaesthesia, paraesthesia oralis paraesthesia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Gyakori Nem ismert*	hányinger, hányás, diarrhoea, dyspepsia flatulencia, szájszárazság, savas regurgitatio hepatitis, beleértve a májelégtelenségről szóló beszámolókat is, pancreatitis.
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori Nem ismert*	asymptomás hyperbilirubinaemia izolált esetei, az ALT- és AST-értékek növekedése májfunkciós zavarok
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Gyakori Nem ismert*	kiütés, száraz bőr pruritus kiütés, beleértve az erythema multiforme-t és a Stevens-Johnson szindrómát, hypersensitiv vasculitis, alopecia, hyperpigmentatio, urticaria; benőtt körmök a lábujjon és/vagy paronychia.
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori Nem ismert*	myalgia myositis, rhabdomyolysis, emelkedett CPK-értékek, osteonecrosis (lásd 4.4 pont), periarthrit.

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások CRIXIVAN
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Gyakori Nem ismert*	haematuria, proteinuria, crystalluria nephrolithiasis, dysuria. nephrolithiasis, néhány esetben veseműködési zavarral vagy akut veseelégtelenséggel; pyelonephritis, interstitialis nephritis, amely néha a lerakódott indinavir-kristályokkal hozható összefüggésbe. Néhány betegnél nem javult az interstitialis nephritis az indinavir terápia abbahagyását követően sem; veseműködési zavar, veseelégtelenség, leukocyturia (lásd 4.4 pont).
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	asthenia/fáradtság, ízérzékszavar, hasi fájdalom.

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Nephrolithiasis

Klinikai vizsgálatokban haematuriával (többek között mikroszkópos haematuriával) együtt vagy anélkül jelentkező, deréktáji fájdalommal kísért nephrolithiasisról a CRIXIVAN javasolt dózisával kezelt betegek mintegy 10%-ánál (252/2577) számoltak be a kontroll-karokon megfigyelt 2,2%-kal szemben. E hatások általában nem jártak a veseműködés zavarával, és folyadékbevitellel, valamint a terápia időszakos (pl. 1-3 napos) megszakításával megszüntethetők voltak.

Hyperbilirubinaemia

Izolált, tünetmentes hyperbilirubinaemia (összbilirubin $\geq 2,5$ mg/dl, $43 \mu\text{mol/l}$) — amely túlnyomórészt az indirekt bilirubin szintjének emelkedésében nyilvánult meg, és amelyet ritkán kísért az ALT, az AST vagy az alkalikus foszfatáz aktivitásának növekedése — az egyedül CRIXIVAN-nal vagy a CRIXIVAN és más retrovírusellenes szerek kombinációjával kezelt betegek mintegy 14%-ánál fordult elő. A legtöbb betegnél a CRIXIVAN-kezelést dóziscsökkentés nélkül folytatták, és a bilirubin-értékek fokozatosan visszatértek a kiindulási szintre. Hyperbilirubinaemia gyakrabban jelentkezett a napi 2,4 g-ot meghaladó, mint a napi 2,4 g-nál alacsonyabb dózisok alkalmazásakor.

Gyermekek és serdülők

Három éves vagy annál idősebb gyermekeken végzett klinikai vizsgálatokban a mellékhatásprofil hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azzal a különbséggel, hogy a CRIXIVAN-nal kezelt gyermekeknél gyakoribb, 29%-os (20/70) volt a nephrolithiasis. Ismeretlen etiológiájú asymptomás pyuria-t jegyeztek a CRIXIVAN-nal kezelt gyermekgyógyászati betegek 10,9%-nál (6/55). Ezen esetek közül néhány a szérumbilirubin szint enyhe emelkedésével járt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A CRIVAN túlادagolásáról emberek esetében már beszámoltak. Leggyakrabban gyomor-bélrendszeri tüneteket (pl. hányinger, hányás, hasmenés) és vesetüneteket (pl. nephrolithiasis, deréktáji fájdalom, hematuria) jelentettek.

Nem ismeretes, hogy az indinavir peritonealis vagy hemodialízis útján dializálható-e.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Systemás vírusellenes szerek, protease-inhibitorok / ATC-kód: J05A E02

Hatásmechanizmus

Az indinavir a rekombináns HIV-1 és HIV-2 proteázt gátolja; a HIV-1 proteináz iránt mintegy tízszer akkora szelektivitást mutat, mint a HIV-2 proteináz iránt. Az indinavir reverzibilisen kötődik a proteáz aktív kötőhelyéhez, és kompetitív módon gátolja az enzimet, ezáltal megakadályozza a vírus prekurzor poliproteinjeinek az újonnan képződött vírusrészecske érése során bekövetkező hasadását. Az így létrejövő éretlen vírusrészecskék nem fertőzők, és képtelenek új fertőzési ciklusokat létrehozni. Az indinavir nem gátolja jelentős mértékben az eukarióta proteázokat, így a humán renint, a humán katepszin D-t, a humán elasztázt és a humán Xa faktort.

Mikrobiológia

Az indinavir 50 - 100 nM-os koncentrációban (egy kezeletlen, vírusfertőzött kontrollhoz képest) 95%-ban gátolta (IC₉₅) a HIV-1 vírus LAI, MN, RF variánsainak, illetve az SF-162 jelű makrofágotropizmussal rendelkező vírusvariánsával fertőzött humán T-lymphocytá-tenyészetekben és primer humán monocytákban/makrofágokban a vírusterjedést. A HIV-1 különféle, elsősorban klinikai izolátumaival — köztük zidovudinra és nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlókra rezisztens izolátumokkal — fertőzött, mitogénnel aktivált, humán perifériás vérből származó mononuclearis sejtek tenyésztéseiben az indinavir 25 - 100 nM-os koncentrációban a vírusterjedés 95%-os gátlását eredményezte. Szinergista retrovírusellenes aktivitást figyeltek meg, amikor a HIV-1 LAI variánsával fertőzött humán T-lymphoid sejteket indinavirral és zidovudinnal, didanozinnal vagy nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlókkal együtt inkubáltak.

Gyógyszerrezisztencia

Egyes betegeknel a vírus-RNS szintek szuppressziójának elvesztését figyelték meg, azonban a CD4-sejtek száma gyakran a kezelés előtti szintek felett maradt. Ha a vírus-RNS szuppresszió megszűnt, ez általában a keringő, érzékeny vírus rezisztens vírusvariánsokkal történő felváltásával függött össze. A rezisztencia korrelációt mutatott olyan mutációknak a vírusgenomban való megjelenésével, melyek eredményeképpen a vírus-proteázban aminosav-szubsztitúciók expressziójára került sor.

A proteáz legalább tizenegy aminosav-helyét (L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 és L90) hozták összefüggésbe indinavir-rezisztenciával. Ezeknek a rezisztenciában játszott szerepe azonban összetett. E szubsztitúciók egyike sem volt szükséges vagy elégséges a rezisztenciához. Például önmagában egyik szubsztitúció sem és egyik szubsztitúció-pár sem volt képes mérhető (≥ 4 -szeres) indinavir-rezisztenciát kiváltani, és a rezisztencia foka a többszörös szubsztitúciók kombinációjának módjától függött. Általában azonban nagyobb mértékű rezisztencia akkor alakult ki,

ha a tizenegy azonosított pozícióban nagyobb számú szubsztitúció fejeződött ki együtt. Azon betegek esetében, akiknél a 8 óránként 800 mg indinavir-monoterápia során a vírus-RNS újbóli fokozott termelődése („rebound”) volt kimutatható, a betegek többségében a fenti helyek közül mindössze három helyen volt megfigyelhető szubsztitúció: a V82 helyen (A-ra vagy F-re), az M46 helyen (I-re vagy L-re) és az L10 helyen (I-re vagy R-re). A többi szubsztitúció ritkábban fordult elő. Úgy tűnt, hogy a megfigyelt aminosav-szubsztitúciók valószínűleg a folyamatban lévő vírusreplikáció eredményeképpen egymást követően, és nem egyforma sorrendben halmozódtak fel.

Megjegyzendő, hogy a vírus-RNS szintek szuppressziójának csökkenése gyakrabban volt megfigyelhető akkor, ha az indinavir-terápiát a javasolt napi 2,4 g-os dózison alacsonyabb adagokkal kezdték meg. **Ezért az indinavir-terápiát a vírusreplikáció szuppressziójának fokozása és így a rezisztens vírus megjelenésének meggátlása érdekében a javasolt adaggal kell megkezdeni.**

Ha az indinavirt (a betegnél korábban még nem használt) nukleozid-analógokkal együtt alkalmazzák, az csökkentheti a kockázatát mind az indinavirral, mind a nukleozid-analógokkal szembeni rezisztencia kialakulásának. Egy összehasonlító vizsgálat során a nukleozid-analógokkal végzett kombinációs terápia (zidovudinnal plusz didanozinnal végzett hármas terápia) védelmet nyújtott olyan vírus kiszekrelődése ellen, amely legalább egy rezisztenciával összefüggő aminosav-szubsztitúciót expresszált mind az indinavirra (13/24-ről 2/20-ra a terápia 24. hetében), mind a nukleozid-analógokra (10/16-ről 0/20-ra a terápia 24. hetében).

Keresztrezisztencia

Az indinavir iránt csökkent érzékenységet mutató, betegekből származó HIV-1 izolátumok egy sor különféle proteázgátlóval — köztük a ritonavirral és a szakvinavirral — szemben különféle típusú és mértékű keresztrezisztenciát mutattak. Az indinavir és a ritonavir között teljes keresztrezisztencia volt megfigyelhető, de a szakvinavirral szembeni keresztrezisztencia tekintetében eltérések voltak az izolátumok között. A ritonavirral és a szakvinavirral szembeni rezisztenciával összefüggésbe hozott proteáz aminosav-szubsztitúciók közül sok az indinavirral szembeni rezisztenciával is összefüggött.

Farmakodinámiai hatások

Felnöttek

Megállapították, hogy azokban a betegekben, akiknél a CD4-sejtek száma 500 sejtm^3 alatt van, a monoterápiában vagy más retrovírusellenes szerekkel (vagyis nukleozid-analógokkal) kombinált indinavir kezelés csökkenti a vírus terhelést és növeli a CD4-lymphocyták számát.

Egy közzétett vizsgálat során 20, nem kimutatható plazma-vírusterheléssel ($<200 \text{ kópia/ml}$) rendelkező, HIV-fertőzött, 8 óránként 800 mg indinavirt szedő beteget állítottak át nyílt elrendezésű, keresztezett felépítésű 400/100 mg indinavir/ritonavir 12 óránkénti szedésére. A 48. hétig tizennyolc beteg fejezte be a vizsgálatot. A vírusterhelés minden beteg esetében $<200 \text{ kópia/ml}$ maradt 48 héten keresztül.

Egy másik közzétett vizsgálat a 12 óránként szedett 400/100 mg indinavir/ritonavir hatásosságát és biztonságosságát értékelte 40, antiretrovirálisan előzőleg nem kezelt betegben. A 48 hetes kezelést harminc beteg fejezte be. A 4. héten az indinavir $C_{\min}$ 500 ng/ml volt, mely jelentős variabilitást mutatott a maradékhatásban (5-8100 ng/ml között). A kezelési szándék szerinti analízis során a betegek 65%-a rendelkezett HIV RNS $<400 \text{ kópia/ml}$ szinttel és 50%-uk vírusterhelése volt $<50 \text{ kópia/ml}$; a kezelésen alapuló analízis során pedig a betegek 96%-a rendelkezett HIV RNS $<400 \text{ kópia/ml}$ szinttel és 74%-uk vírusterhelése volt $<50 \text{ kópia/ml}$.

Egy harmadik, közzétett vizsgálatba nyolcvan, antiretrovirálisan előzőleg nem kezelt beteget vontak be. Ebben a nyílt, nem randomizált, egykaros vizsgálatban a betegeket sztavudinnal és lamivudinnal valamint 12 óránként 400/100 mg indinavirrel/ritonavirrel kezelték. A 96. hétig hatvankét beteg fejezte be a vizsgálatot. A kezelési szándék szerinti és a kezelés szerinti analízis során a HIV RNS $<50 \text{ kópia/ml}$ szinttel rendelkező betegek aránya a 96. héten egyenként 68,8% és 88,7% volt.

Kimutatták, hogy az önmagában vagy nukleozid-analógokkal (zidovudin/sztavudin és lamivudin) kombinációban adott indinavir a nukleozid-analógokhoz képest lassítja a klinikai progressziót, és tartós hatást gyakorol a vírusterhelésre és a CD4-számra.

Korábban zidovudinnal már kezelt betegek esetében az indinavir, a zidovudin és a lamivudin kombinációja — a zidovudin + lamivudin kombinációhoz viszonyítva — 48 hetes kezelés után 13%-ról 7%-ra csökkentette az AIDS-el kapcsolatos szövődmények kialakulásának vagy halálozásnak (AIDS defining illness or death, ADID) valószínűségét. Hasonló módon a korábban retrovírusellenes kezelésben nem részesült betegekben a zidovudinnal együtt vagy anélkül adott indinavir az önmagában adott zidovudinhoz képest a 48 hetes terápia után kialakuló ADID valószínűségét 15%-ról (zidovudin önmagában) körülbelül 6%-ra (indinavir önmagában vagy zidovudinnal kombinálva) csökkentette.

A vírusrészletre gyakorolt hatás minden esetben kifejezettebb volt az indinavir és nukleozid-analógok kombinációjával kezelt betegekben, de az egyes vizsgálatokban különbözőképpen alakult (40% és több mint 80% között változott) azon betegek aránya, akiknél a vérsavóban kimutatható vírus-RNS mennyisége 24 heti kezelés után a kimutathatósági határ (500 kópia/ml) alá esett. Úgy tűnik, hogy ez az arány hosszú időn át stabil marad. Hasonló módon a CD4-sejtek számára gyakorolt hatások általában kifejezettebbek azoknál a betegeknél, akiket indinavir és nukleozid-analógok kombinációjával kezelnek, mint az egyedül indinavirral kezelt betegeknél. Az egyes vizsgálatokban e hatás hosszú megfigyelési idő után is stabil maradt.

Gyermekek

Két klinikai vizsgálatot terveztek a sztavudinnal és lamivudinnal kombinációban alkalmazott indinavir biztonságosságának, retrovírusellenes aktivitásának és farmakokinetikájának jellemzésére 41 (4 -15 éves) gyermekben. Az egyik vizsgálatban a 24. héten a 400 kópia/ml alatti, plazmában kimutatható vírus-RNS mennyiséggel rendelkező betegek aránya 60%; a CD4-sejtszám átlagos növekedése 242 sejt/mm³, a CD4-sejtszám átlagos százalékos növekedése pedig 4,2% volt. A 60. héten a 400 kópia/ml alatti plazma vírus-RNS mennyiséggel bíró betegek aránya 59% volt. Egy másik vizsgálatban a 16. héten a 400 kópia/ml alatti plazma vírus-RNS értékkel rendelkező betegek aránya 59%, a CD4-sejtszám átlagos növekedése 73 sejt/mm³, a CD4-sejtek arányának átlagos növekedése pedig 1,2% volt. A 24. héten a 400 kópia/ml alatti plazma vírus-RNS-számmal rendelkező betegek aránya 60% volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az éhgyomorra bevett indinavir gyorsan felszívódik, és plazmabeli csúskoncentrációját $0,8 \pm 0,3$ óra alatt éri el (átlag ± szórással). A 200 - 800 mg-os dózistartományban az indinavir plazmakoncentrációjában a dózissal arányosnál nagyobb emelkedést figyeltek meg. A 800 mg és 1000 mg közötti dózisszinten a dózis-arányosságtól való eltérés kevésbé kifejezett. A rövid felezési idő ($1,8 \pm 0,4$ óra) következtében többszöri adást követően a plazmakoncentrációk csak minimális mértékben nőttek. Az indinavir egyetlen 800 mg-os dózisának biohasznosulása mintegy 65%-os volt (90% CI, 58 - 72%).

Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett egyensúlyi állapot vizsgálat adatai azt mutatták, hogy az indinavir farmakokinetikája diurnális ingadozást mutat. Napi 8 óránkénti 800 mg-os adagolást követően mért plazma csúskoncentráció (C_{max}) a reggeli adagot követően 15 550 nM, a délutáni adagot követően 8720 nM, illetve az esti adagot követően 8880 nM volt. Az ennek megfelelő, az adagolás után 8 órával mért plazmakoncentráció a reggeli adagot követően 220 nM, a délutáni adagot követően 210 nM, valamint az esti adagot követően 370 nM volt. A fenti eredmények jelentősége az indinavir ritonavir által kiváltott koncentráció-emelkedésére nem ismert. Egy vizsgálat során a 8 óránként 800 mg-os adagolási sémát követően kialakult egyensúlyi (steady state) állapotban a HIV-szeropozitív felnőtt betegekben mért AUC_{0-8h} értéke 27 813 nM^h (90%-os konfidencia intervallum = 22 185; 34 869), a plazma csúskoncentrációja 11 144 nM (90%-os konfidencia

intervallum = 9192; 13 512), illetve a beadást követően nyolc óra múlva mért plazmakoncentráció 211 nM (90%-os konfidencia intervallum = 163; 274) volt.

A táplálék hatása

Egy vizsgálat során, 800 mg indinavir és 100 mg ritonavir egészséges önkénteseknek, alacsony zsírtartalmú táplálékkal együtt, 12 óránként történő adását követően kialakult egyensúlyi (steady state) állapotban a következő mértani átlagokat érték el: AUC_{0-12h} 116 067 nM·h (90%-os konfidencia intervallum = 101 680; 132 490), plazma csúcskoncentráció 19 001 nM (90%-os konfidencia intervallum = 17 538; 20 588), és az adás után 12 órával mért plazmakoncentráció 2274 nM (90%-os konfidencia intervallum = 1701; 3042). A fenti kezelés magas zsírtartalmú táplálékkal történő adásakor az expozícióban nem volt jelentős változás.

Indinavirrel megerősített kezelési terv. Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott indinavir farmakokinetikájáról korlátozott számú adat áll rendelkezésre. Napi kétszer adott (100 mg) ritonavir (400 mg) indinavirrel történő együttes alkalmazását két vizsgálatban figyelték meg. Egy tizenkilenc betegen elvégzett farmakokinetikai analízis során az indinavir (közép)értékei egyenként a következők voltak: AUC_{0-12h} , C_{max} és C_{min} szintek 25 421 nM·h (21 489-36 236 nM·h), 5758 nM (5056-6742 nM) és 239 (169-421 nM). A második vizsgálat farmakokinetikai paraméterei egymással összehasonlíthatóak voltak.

HIV-fertőzött gyermekeknek 8 óránként adott 500 mg/m² indinavir kemény kapszula adagolási séma eredményeképpen a betegekben mért AUC_{0-8h} -érték 27 412 nM·h, a plazma csúcskoncentrációja 12 182 nM, illetve a beadás után 8 órával múlva mért plazmakoncentráció 122 nM volt. Az AUC , valamint a plazma csúcskoncentrációja általánosságban hasonló volt a 8 óránként 800 mg-os adaggal kezelt, HIV-fertőzött felnőttekben korábban megfigyeltékhez, megjegyzendő, hogy a beadás után 8 órával mért plazmakoncentráció alacsonyabb volt.

Bizonyítást nyert, hogy terhesség alatt az indinavir szisztémás expozíciója lényegesen csökken (PACTG 358. 8 óránként 800 mg Cixivan + 8 óránként 200 mg zidovudin + napi kétszer 150 mg lamivudin). Az indinavir átlagos plazma AUC_{0-8h} -értéke a terhesség 30-32. hetében mérve ($n = 11$) 9231 nM·óra volt, ami 74%-kal (95% CI: 50%, 86%) alacsonyabb, mint a szülést 6 héttel követően mért érték. A 11 betegből hatnál (55%) az adagolást követően 8 órával mért átlagos indinavir plazmakoncentráció (C_{min}) a mérés megtehető mennyiségi meghatározási küszöbe alatt volt. A 11 betegnél az indinavir farmakokinetikája a szülést követő 6. héten általánosságban hasonló volt egy másik, nem terhes betegek bevonásával végzett vizsgálatban megfigyelthez (lásd 4.6 pont).

Ha az indinavirt kalória-, zsír- és fehérjedús táplálékkal vették be, ez lassította és mérsékelte a szer felszívódását, és az AUC_{0-8h} -t mintegy 80%-kal, a C_{max} -ot pedig 86%-kal csökkentette. A készítmény könnyű ételekkel (pl. például száraz pirítós gyümölcsizzal vagy kompóttal, almalével, főlözött vagy zsírszegény tejjel és cukorral készült kávéval, illetve főlözött vagy zsírszegény tejjel és cukorral fogyasztott kukoricapecselyel) való bevétel hasonló plazmakoncentrációkat eredményezett, mint annak éhgyomorra való bevétel.

Kibontott kemény kapszulából vett, almapürébe kevert indinavir szulfátsó formájában adott indinavir farmakokinetikája általában összehasonlítható volt az éhgyomorra, kapszulában bevett indinavir farmakokinetikájával. HIV-fertőzött gyermekekben az almapürébe kevert indinavir farmakokinetikája a következő volt: az AUC_{0-8h} 26 980 nM·h, a plazma csúcskoncentráció 13 711 nM, a beadást követő 8 óra múlva mért plazmakoncentráció 146 nM.

Eloszlás

Az indinavir nem mutat erőteljes kötődést a humán plazmafehérjékhez (39%-a kötetlen).

Nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy az indinavir emberben bejutna a központi idegrendszerbe.

Biotranszformáció

Hét jelentősebb metabolitot azonosítottak. A metabolizmus reakcióútjaiként a következőket határozták meg: a piridin-nitrogén glükuronidációja, a piridin-N-oxidációja az indán-gyűrű 3'-hidroxilációjával vagy anélkül, az indán 3'-hidroxilációja a fenil-metil hely p-hidroxilációja, és N-depiridometiláció 3'-hidroxilációval vagy anélkül. Humán máj-mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok szerint a CYP3A4 az egyedüli P450 izoenzim, amely fontos szerepet játszik az indinavir oxidatív metabolizmusában. Az indinavirral kezelt személyek plazma- és vizeletmintáinak elemzése arra utalt, hogy az indinavir-metabolitok csekély proteinázgátló aktivitással rendelkeznek.

Elimináció

Önkéntesekben és HIV-fertőzött betegekben egyaránt a 200 – 1000 mg-os dózistartomány feletti dózisok esetében az indinavir vizeletből való visszanyerhetősége a dózissal arányos növekedést kísért meg. A klinikai dózistartományban az indinavir vese-clearance értéke (116 ml/perc) független a koncentrációtól. Az indinavir kevesebb mint 20%-a ürül ki a vesén keresztül. Egyetlen 700 mg-os dózis éhgyomorra történő adást követően a vizelettel változatlan formában ürített indinavir átlagos mennyisége 10,4%-os, míg 1000 mg-os dózist követően 12,0%-os volt. Az indinavir gyorsan kiürült, felezési ideje 1,8 óra volt.

A humán alkalmazás során észlelhető jellemzők

Úgy tűnik, hogy az indinavir farmakokinetikáját nem befolyásolja a rassz.

Az indinavir farmakokinetikájában nincs klinikailag jelentős különbség a HIV-szeropozitív nők és a HIV-szeropozitív férfiak esetén.

Az enyhe-közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő és cirrhosis klinikai jeleit mutató betegekben megállapítható volt az indinavir csökkent metabolizmusa, aminek következtében egy 400 mg-os dózis után az átlagos AUC mintegy 60%-kal nagyobb volt. Az indinavir átlagos felezési ideje mintegy 2,8 órára nőtt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányok, egy majom és egy kutya vizeletében kristályokat láttak. A kristályok nem függték össze gyógyszer kiváltotta vesekárosodással. A ≥ 160 mg/ttkg/nap dózisú indinavirral kezelt patkányokban a pajzsmirigy súlyának növekedése és a pajzsmirigy follicularis sejtjeinek a fokozott thyroxin-clearance következtében kialakuló hyperplasiája volt látható. A ≥ 40 mg/ttkg/nap dózisú indinavirral kezelt patkányokban a máj súlyának növekedése következett be, amit a ≥ 320 mg/ttkg/nap dózisok esetében a májsejtek hypertrophiája idézett elő.

Az indinavir maximális nem-letális szájon át adott dózisa patkányokban és egerekben legalább 5000 mg/ttkg volt: ez a legnagyobb dózis, amit akut toxicitási vizsgálatokban tanulmányoztak.

Patkányokon végzett vizsgálatok szerint az indinavir agyszövetbe való felvétele korlátozott, a nyirokrendszerbe történő eloszlása és abból való kiürülése gyors, a szoptató patkányok tejével való ürülése pedig nagymértékű volt. Az indinavir patkányok esetében jelentős mértékben átjutott a placentabarrieren, nyulakban viszont az átjutás korlátozott mértékű volt.

Mutagenitás

A metabolikus aktiválással vagy anélkül végzett vizsgálatokban az indinavir nem mutatott mutagén vagy genotoxikus aktivitást.

Karcinogén hatás

Egerekben nem lehetett karcinogén hatást megfigyelni a maximális tolerált dózis esetében, ami a klinikai expozíciónál körülbelül kétszer-háromszor nagyobb szisztémás expozíciónak felelt meg. Patkányokban hasonló mértékű expozíció esetén a pajzsmirigy-adenomák gyakoriságának növekedését figyelték meg, ami valószínűleg a TSH-felzabadás thyroxin-ürülés következtében

kialakuló növekedésével volt összefüggésben. E megfigyelések valószínűleg csak korlátozott mértékben érvényesek az emberre.

Fejlődéstudományi vizsgálatok

Fejlődéstudományi vizsgálatokat patkányokon, nyulakon és kutyákon végeztek (olyan dózissal, melyek a humán expozícióhoz hasonló vagy annál kissé nagyobb mértékű szisztémás expozíciót eredményeztek), és e vizsgálatok nem tártak fel teratogenitásra utaló bizonyítékokat. Patkányokban külső vagy visceralis változások nem voltak megfigyelhetők, a számfeletti bordák és a nyaki bordák előfordulási gyakorisága fokozódott. Nyulak és kutyák esetében sem külső, sem visceralis, sem pedig a csontozatot érintő változások nem voltak megfigyelhetők. Patkányok és nyulak esetében nem lehetett megfigyelni az embrió vagy a magzat túlélésére és a magzat súlyára gyakorolt hatásokat. Kutyákban kissé emelkedett a magzattúlélés gyakorisága. A gyógyszerrel kezelt állatoknak azonban minden magzata életképes volt, és a gyógyszerrel kezelt állatokban az élő magzatok aránya a kontrollokban látotthoz hasonló volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

vízmentes laktóz
magnézium-sztearát

A kapszula héjanyaga

zselatin
titán-dioxid (E 171)
jelölőfesték: indigokármin (E 132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti tartályban tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén zárfedelű és fóliázott kupakkal rendelkező, 180, 270 vagy 360 kapszulát tartalmazó HDPE tartály.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A tartályok nedvszívó golyókat tartalmaznak, melyeknek a tartályban kell maradniuk. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. október 4.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. július 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRIXIVAN 400 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

400 mg indinavirnak megfelelő indinavir-szulfát kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

149,6 mg laktóz 400 mg-os kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

A kapszulák opálos fehérek, „CRIXIVAN™ 400 mg” zöld színű kódjelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CRIXIVAN retrovírusellenes nukleozid-analógokkal kombinálva a HIV-1 vírussal fertőzött felnőtt betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A CRIXIVAN-t a HIV-fertőzés kezelésében megfelelő tapasztalatokkal bíró orvosnak kell rendelnie. A jelenlegi farmakodinámiás adatok alapján az indinavirt egyéb retrovírusellenes szerekkel kombinációban kell alkalmazni. Az indinavir monoterápiában való alkalmazása esetén hamarosan rezisztens vírusok jelennek meg (lásd 5.1 pont).

Adagolás

Az indinavir javasolt adagja 8 óránként 800 mg, szájon át.

A közzétett vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a 400 mg CRIXIVAN és 100 mg ritonavir kombinációja – mindkét gyógyszert naponta kétszer, szájon át szedve – megfelelő adagolási alternatívának minősülhet. Ezen ajánlást korlátozott számú közzétett adat támasztja alá (lásd 5.2 pont).

Itakonazollal vagy ketokonazollal való együttes adáskor meg kell fontolni az indinavir adagjának 8 óránkénti 600 mg-os dózissra való csökkentését (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A cirrhosis következtében enyhe-közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében az indinavir adagját 8 óránkénti 600 mg-os dózissra kell csökkenteni. Ez az ajánlás a korlátozott mennyiségben rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok alapján készült (lásd 5.2 pont). Súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért számukra nem adható adagolási javaslat (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A gyógyszer biztonságosságát károsodott veseműködésű betegeknél nem vizsgálták. Az indinavirnak azonban kevesebb mint 20%-a ürül ki a vizelettel változatlan gyógyszer vagy metabolitok formájában (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A CRIXIVAN biztonságosságát és hatásosságát 4 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.1 és 5.2 pont). A 4 évesnél idősebb gyermekek esetében jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található.

Az alkalmazás módja

A kemény kapszulákat egészben kell lenyelni.

Mivel a CRIXIVAN-t nyolcórás időközönként kell szedni, a beteg számára kényelmes gyógyszereszedési menetrendet kell kialakítani. Az optimális felszívódás érdekében a CRIXIVAN-t táplálék nélkül, de vízzel kell bevenni étkezés előtt 1 órával vagy étkezés után 2 órával. Egyébként zsírszegény, könnyű táplálékkal szintén bevehető.

Ritonavirrel együtt alkalmazva a CRIXIVAN étellel vagy anélkül is bevehető.

A megfelelő folyadékbevitel érdekében ajánlatos, hogy a beteg 24 óra alatt legalább 1,5 liter folyadékot igyon.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A ritonavirrel vagy anélkül alkalmazott indinavir nem adható együtt szűk terápiás indexszel rendelkező készítményekkel, ill. CYP3A4 szubsztrátumokkal. A CYP3A4 CRIXIVAN és ritonavir általi gátlása a felsorolt gyógyszerek plazmakoncentrációinak emelkedéséhez vezethet, ami súlyos vagy életveszélyes reakciókat okozhat (lásd 4.5 pont).

A ritonavirrel vagy anélkül alkalmazott CRIXIVAN-t nem szabad együtt adni amiodaronnal, terfenadinnal, ciszapriddal, asztemizollal, kvetiapinnal, alprazolámmal, triazolámmal, orálisan adott midazolámmal (a parenterálisan adott midazolámmal kapcsolatos óvintézkedésekről lásd 4.5 pont), pimoziddal, anyarozs-származékokkal, szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal (lásd 4.4 pont).

Alacsony dózisu ritonavirrel vagy anélkül adott CRIXIVAN rifampicinnel történő kombinációja ellenjavallt (lásd 4.5 pont). Az indinavir együttdása orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény készítményekkel ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

A ritonavirrel együttesen alkalmazott indinavir továbbá nem adható együtt alfuzozinnal, meperidinnel, piroxicámmal, propoxifennel, bepridillel, enkainiddel, flekaniddel, propafenonnal, kinidinnel, fázisavval, klopaxinnal, klorazepáttal, diazepámmal, esztazolámmal és flurazepámmal.

Mivel a ritonavir főként a máj útján metabolizálódik és választódik ki, az indinavir ritonavirrel együtt alkalmazva nem adható dekompenzált májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

A CRIXIVAN ritonavirrel történő együttes alkalmazásával kapcsolatban lásd a ritonavir alkalmazási előírásának ellenjavallatokra vonatkozó részét.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nephrolithiasis és tubulointerstitialis nephritis

Nephrolithiasis összesített gyakorisága felnőttek esetében az indinavir terápia mellett 12,4%; (a különálló vizsgálatokban 4,7% – 34,4% közötti szélsőértékekkel). A nephrolithiasis esetek összesített gyakorisága emelkedik a CRIXIVAN-expozíció növelése mellett, azonban a kockázat idővel viszonylag állandó marad. Egyes esetekben a nephrolithiasis veseműködési zavarral vagy akut veseelégtelenséggel együtt jelentkezett; az ilyen esetek többségében a veseműködési zavar és az akut veseelégtelenség visszafordítható volt. Ha nephrolithiasis jelei és tünetei — pl. hematuria (többek között mikroszkópos hematuria) kíséretében vagy anélkül jelentkező deréktáji fájdalom — lépnek fel, fontolóra lehet venni a kezelésnek a nephrolithiasis akut epizódja idején történő ideiglenes (pl. 1 - 3 napig tartó) felfüggesztését vagy elhagyását. A vizsgálat részét képezheti a vizeletvizsgálat, a szérum karbamid nitrogén- és kreatininszintjének mérése, valamint a húgyhólyag és a vesék ultrahangvizsgálata. Minden indinavirral kezelt beteg esetén megfelelő folyadékbevitel javasolt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél egy vagy több alkalommal nephrolithiasis jelentkezett a kezelés során megfelelő vízbevitelt kell biztosítani, és akut veseköves epizódok jelentkezésekor a kezelést átmenetileg (pl. 1 - 3 napra) fel kell függeszteni vagy abba kell hagyni.

Medullaris calcificatioval és corticalis atrophíával járó interstitialis nephritis eseteit jelentették aszimptómás súlyos leukocyturiában (100-nál több sejt, nagy nagyításon) szenvedő betegeknél. Fokozott kockázatú betegek esetében a rendszeres vizeletvizsgálat végzése megfontolandó. Tartósan fennálló súlyos leukocyturia esetén további vizsgálatok is indokoltak lehetnek.

Gyógyszerkölsönhatások

Az indinavir óvatosan adandó együtt olyan gyógyszerekkel, melyek a CYP3A4 erős induktorai. Ilyen gyógyszerekkel történő együttes adása során az indinavir plazmakoncentrációi csökkenhetnek, ennek következtében pedig fokozott a szuboptimális kezelés, valamint a rezisztencia-kialakulás elősegítésének veszélye (lásd 4.5 pont).

Indinavir és ritonavir együttadásakor a kölcsönhatás lehetősége fokozódhat. A lehetséges kölcsönhatásokkal kapcsolatos további tudnivalókért a ritonavir alkalmazási előírásának gyógyszerkölsönhatásokkal foglalkozó részét is át kell tanulmányozni.

Az atazanavir és az indinavir az UDP-glukuronoziltranszferáz (UGT) gátlása következtében összefüggésbe hozható az indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemiával. Az atazanavir Crixivan-nal történő kombinációját ritonavirrel vagy anélkül még nem vizsgálták, és az említett mellékhatások rosszabbodásának kockázata miatt ezen gyógyszerek együttes alkalmazása nem ajánlott.

Az indinavir együttadása lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal a myopathia (beleértve a rhabdomyolysist is) fokozott kockázata miatt nem javasolt. Egy lopinavirrel/ritonavirrel végzett interakciós vizsgálat alapján a rozuvasztatinnal és proteázgátlókkal történő kombináció nem javasolt. Az indinavir ezenkívül óvatosan adandó együtt atorvasztatinnal. Az indinavir vagy indinavir/ritonavir és a pravasztatin vagy fluvasztatin közötti interakció nem ismeretes (lásd 4.5 pont).

A CRIXIVAN és a szildenafil, tadalafil és vardenafil (PDE5-gátlók) együttes adása esetén ezen hatóanyagok plazmakoncentrációjának jelentős emelkedése várható, ami a PDE5-gátló által kiváltott mellékhatások (köztük a hypotonia, látási zavarok és priapismus) megszaporodását okozhatják. (lásd 4.5 pont.)

HIV átvitel

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Akut hemolitikus anémia

Akut hemolitikus anémiáról beszámoltak; ez egyes esetekben súlyos volt és rapidan progrediált. A diagnózis egyértelmű felállítását követően megfelelő intézkedéseket kell tenni a hemolitikus anémia kezelésére. Ezek közé tartozhat az indinavir elhagyása is.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Májbetegség

Az indinavir biztonságosságát és hatásosságát jelentős mértékű, fennálló májműködési rendellenesség esetében nem vizsgálták. Krónikus hepatitis B vagy C fertőzésben szenvedő és kombinált retrovírusellenes kezelésben részesülő betegeknél fokozottan fennáll a súlyos és esetlegesen halálos kimenetelű, hepatikus mellékhatások kialakulásának a kockázata. Hepatitis B vagy C fertőzésben egyidejűleg szedett retrovírusellenes kezelés alkalmazása esetén figyelembe kell venni a megfelelő gyógyszer alkalmazási előírásában foglaltakat.

Már fennálló májműködési rendellenesség (beleértve a krónikus aktív hepatitist is) esetén a kombinált retrovírusellenes kezelés folyamán fokozódik a májfunkciós eltérések előfordulási gyakorisága. A májfunkciós értékeket a bevett gyakorlatnak megfelelően monitorozni kell. Amennyiben az ilyen betegeknél a májbetegség rosszabbodására utaló jeleket észlelnek, meg kell fontolni a kezelés abbahagyását vagy felfüggesztését.

Májbetegségben szenvedők indinavir-kezelése során fokozott gyakorisággal figyeltek meg nephrolithiasist.

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénnel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához, vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktíváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Egyidejűleg fennálló más betegségek

A proteázgátlókkal kezelt, A és B típusú haemophiliában szenvedő betegek esetében a vérzés fokozódásáról, többek között suffúsiók és haemarthrosisok spontán kialakulásáról számoltak be. Egyes betegeknél több VIII-as faktort kellett adni. A jelentett esetek több mint felében a proteázgátlókkal történő kezelést folytatták, illetve újrakezdték, ha azt meg kellett szakítani. A proteázgátló-kezelés és a fenti jelenségek között ok-okozati összefüggést állapítottak meg, noha a hatásmechanizmust nem sikerült tisztázni. A haemophiliás betegek figyelmét ezért fel kell hívni a fokozott vérzés lehetőségére.

A cirrhosis következtében enyhe-közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetében az indinavir dózisát a szer csökkent metabolizmusa miatt csökkenteni kell (lásd 4.2 pont). A gyógyszer alkalmazását súlyos májműködési zavarban szenvedő betegek esetében nem tanulmányozták. Ilyen vizsgálatok hiányában óvatosan kell eljárni, mivel előfordulhat az indinavirszintek emelkedése.

A gyógyszer biztonságosságát károsodott veseműködésű betegekben nem vizsgálták; az indinavirnak azonban kevesebb mint 20%-a ürül ki a vizelettel változatlan gyógyszer vagy metabolitok formájában (lásd 4.2 pont).

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszúvajú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Laktóz

A gyógyszer minden 800 mg-os adagja (legnagyobb egyszeri adag) 299,2 mg laktózt tartalmaz.

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az indinavir metabolizmusában mediátorként a CYP3A4 P450 citokróm enzim játszik szerepet. Ezért az indinavir farmakokinetikáját befolyásolhatják azok a gyógyszerek, amelyek e reakcióúton keresztül metabolizálódnak, vagy módosítják a CYP3A4 aktivitását. Hasonlóan, az indinavir szintén módosíthatja más olyan gyógyszerek farmakokinetikáját, melyek e reakcióúton keresztül metabolizálódnak. A (ritonavirrel megerősített) indinavir a CYP3A4 útvonalon osztozó hatóanyagok farmakokinetikájára további hatással bírhat, mivel mind a ritonavir, mind az indinavir gátolja a citokróm P450 enzim CYP3A4-et.

A ritonavirrel vagy anélkül alkalmazott indinavir nem adható együtt szűk terápiás indexszel rendelkező készítményekkel, ill. CYP3A4 szubsztrátumokkal. A CYP3A4 CRIVAN és ritonavir általi gátlása a felsorolt gyógyszerek plazmakoncentrációinak emelkedéséhez vezethet, ami súlyos vagy életveszélyes reakciókat okozhat. A ritonavirrel vagy anélkül alkalmazott CRIVAN-t nem szabad együtt adni amiodaronnal, terfenadinnal, ciszapriddal, asztemizollal, kvetiapinnal, alprazolámmal, triazolámmal, orálisan adott midazolámmal (a parenterálisan adott midazolámmal kapcsolatos óvintézkedésekről lásd a lenti 1. és 2. táblázatot), pimoziiddal, anyarozs-származékokkal, szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal. A ritonavirrel együttesen alkalmazott indinavir továbbá nem adható együtt alfuzozinnal, meperidinnel, piroxikámmal, propoxifennel, bepridillel, enkainiddal, flekainiddal, propafenonnal, kinidinnel, fuzidsavval, klorzapinnal, klorazepáttal, diazepámmal, esztazolámmal és flurazepámmal.

Az indinavir együttdadása rifampicinnel vagy orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövény-készítményekkel ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

A fent felsorolt gyógyszerekről az 1. és 2. táblázat csak specifikus interakciós adatok rendelkezésre állása esetén tesz említést.

Lásd még 4.2, valamint 4.3 pont.

1. táblázat: Interakciók és adagolási javaslatok más gyógyszerek és az ÖNMAGÁBAN ALKALMAZOTT INDINAVIR között

Az indinavir és más gyógyszerek közötti interakciókat a lenti táblázat sorolja fel (az emelkedést “↑”, a csökkenést “↓”, a változatlan állapotot ($\leq \pm 20\%$) “↔” jelzi, az egyszeri adagot “EA”, a napi egyszeri adagot “QD”, a napi kétszeri adagot “BID”, a napi háromszori adagot “TID” és a napi négyszeri adagot “QID” jelzi).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
FERTŐZÉS-ELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Antiretrovirális készítmények		
NRTI-k		
Didanozin Pufferrel történő formulálás	Nem végeztek szabályos gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálatot. Az indinavir optimális felszívódásához normális (savas) gyomor-pH szükséges, a savak ugyanakkor gyorsan lebontják a didanozint, melyhez a formulálás során puffereket adnak a pH növelése érdekében. Az antiretrovirális aktivitása a didanozin 3 órával az indinavir bevitelét követő alkalmazásakor változatlan maradt.	A puffert tartalmazó indinavir és didanozin készítmények bevétele üres gyomorra és legalább egy órá időeltéréssel történjen.
400 mg EA bélben oldódó didanozin (Indinavir 800 mg EA)	Indinavir: ↔ (Önmagában adott, 800 mg EA indinavirhoz képest) Didanozin: ↔	A szedés idejére vagy étellel történő együttes alkalmazásra vonatkozó bármely megkötés nélkül adható.
Sztavudin 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhoz képest) Sztavudin AUC: ↑ 21% Sztavudin C_{min} : nem értékelték	Az indinavir és az NRTI-k dózismódosítás nélkül együtt adhatók.
Zidovudin 200 mg TID (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (Önmagában adott, 1000 mg TID indinavirhoz képest) Zidovudin AUC: ↔ Zidovudin C_{min} : ↑ 51%	
Zidovudin/Lamivudin 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhoz képest) Zidovudin AUC: ↑ 39% Zidovudin C_{min} : ↔ Lamivudin AUC: ↔ Lamivudin C_{min} : ↔	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
NNRTI-k		
Delavirdin 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 53% Indinavir C _{min} : ↑ 298% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest)	Fontolóra kell venni a CRIXIVAN 8 óránkénti, 400-600 mg-ra történő dózismódosítását.
Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) Delavirdin: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 46% Indinavir C _{min} : ↓ 57% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) Az indinavir megemelt adagja (1000 mg TID) nem kompenzálja az efavirenz indukációs hatását.	Specifikus adagolási ajánlást nem lehet megállapítani.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 31% Indinavir C _{min} : ↓ 40% Efavirenz AUC: ↔	
Nevirapin 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 28 % Nevirapin: ↔ (CYP3A-indukció)	Nevirapinnal történő együttes alkalmazáskor fontolóra kell venni az indinavir adagjának 8 óránkénti, 1000 mg-ra történő emelését.
Proteáz-inhibitorok		
Amprenavir 1200 mg BID (Indinavir 1200 mg BID)	Amprenavir AUC: ↑ 90% Indinavir: ↔	Hatásosság és biztonságosság vonatkozásában e kombinációval kapcsolatban a megfelelő adagolást nem állapították meg.
Atazanavir	A kölcsönhatást nem vizsgálták,	A hyperbilirubinaemia megnövekedett kockázata miatt az atazanavir Crixivan-nal történő kombinációja ritonavirrel vagy anélkül nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 178% Indinavir C _{min} : ↑ 11-szeres; (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest*) Ritonavir AUC: ↑ 72% Ritonavir C _{min} : ↑ 62%	Hatásosság és biztonságosság vonatkozásában a kombinációval kapcsolatban a megfelelő adagolást nem állapították meg. Az előzetes klinikai adatok alapján a napi kétszer, szájon át alkalmazott 100 mg ritonavirral kombinációban adott 400 mg CRIVIAN alternatív adagolási tervnek minősülhet (lásd 5.2 pont). Napi kétszer 800 mg indinavir 100 mg ritonavirral megerősített adagja a mellékhatások megnövekedett kockázatával jár együtt.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 266% Indinavir C _{min} : ↑ 24-szeres; (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest*) Ritonavir AUC: ↑ 96% Ritonavir C _{min} : ↑ 371%	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 220% Indinavir C _{min} : ↑ 24-szeres (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest*) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 68% Indinavir C _{min} : ↑ 10-szeres (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest*) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC és C _{min} : ↔ (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest*) *) korábbi adatok	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Szakvinavir 600 mg EA (kemény gél kapszula forma) (Indinavir 800 mg TID)	Szakvinavir AUC: ↑ 500% Szakvinavir C _{min} : ↑ 190% (Önmagában adott, 600 mg EA (kemény gél forma) szakvinavirhoz képest)	Hatásosság és biztonságosság vonatkozásában a kombinációval kapcsolatban a megfelelő adagolást nem állapították meg.
Szakvinavir 800 mg EA (lágy gél kapszula forma) (Indinavir 800 mg TID)	Szakvinavir AUC: ↑ 620% Szakvinavir C _{min} : ↑ 450% (Önmagában adott, 800 mg EA (lágy gél forma) szakvinavirhoz képest)	
Szakvinavir 1200 mg EA (lágy gél kapszula forma) (Indinavir 800 mg TID)	Szakvinavir AUC: ↑ 360% Szakvinavir C _{min} : ↑ 450% (Önmagában adott, 1200 mg (lágy gél forma) szakvinavirhoz képest)	
A vizsgálat elrendezése nem teszi lehetővé a szakvinavir indinavirrel gyakorolt hatásának pontos kiértékelését, de azt sugallja, hogy szakvinavirrel történő együttes alkalmazás esetén az indinavir AUC _{8h} értéke kevesebb mint kétszeresére nő.		
Antibiotikumok		
Szulfametoxazol/ Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavir AUC és C _{min} : ↔ (Önmagában adott, 400 mg QID indinavirhez képest) Szulfametoxazol AUC és C _{min} : ↔	Az indinavir és a szulfametoxazol/trimetoprim dózismódosítás nélkül együtt adható.
Gombaellenes készítmények		
Flukonazol 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 24% Indinavir C _{min} : ↔ (Önmagában adott, 1000 mg TID indinavirhez képest)	Az indinavir és a flukonazol dózismódosítás nélkül együtt adható.
Itrakonazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 49% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest)	Itrakonazzal történő együttes alkalmazáskor a CRIVAN adagjának 8 óránkénti, 600 mg-ra történő csökkentése javasolt.
Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 20% Indinavir C _{min} : ↑ 29% (Önmagában adott 800 mg TID indinavirhez képest)	A CRIVAN adagjának 8 óránkénti, 600 mg-ra történő csökkentése javasolt.
Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 56% Indinavir C _{min} ↓ 27% (Önmagában adott 800 mg TID indinavirhez képest)	

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Mycobaktérium-ellenes készítmények		
Izoniazid 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC és C_{min} : ↔ (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) Izoniazid AUC és C_{min} : ↔	Az indinavir és az izoniazid dózismódosítás nélkül együtt adható.
Rifabutin 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 34% Indinavir C_{min} : ↓ 39% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) Rifabutin AUC: ↑ 173% Rifabutin C_{min} : ↑ 244% (Önmagában adott, 300 mg QD rifabutinhoz képest)	A rifabutin dóziscsökkentését és a Crixivan dózisznövelését nem erősítették meg klinikai vizsgálatok során, így az együttadás nem ajánlott. Ha rifabutin-kezelés szükséges, a HIV-fertőzés kezelésére más szert kell keresni.
Rifabutin 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 32% Indinavir C_{min} : ↓ 40% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) Rifabutin AUC*: ↑ 54% Rifabutin C_{min} *: ↑ 99% (*Az önmagában adott, 300 mg QD rifabutinhoz képest. Önmagában adott 150 mg rifabutin referenciadózist alapul véve, a 150 mg QD rifabutin 800 mg TID indinavirrel történő kombinációjáról nem áll rendelkezésre adat.	
Rifampicin 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 92% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) E hatás a CYP3A4 rifampicin általi indukációjának következménye.	A rifampicin indinavirrel történő együttes alkalmazása ellenjavallt.
ANALGETIKUMOK		
Metadon 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ (800 mg TID indinavirhez képest, a korábbi adatok alapján) Metadon AUC és C_{min} : ↔	Az indinavir és a metadon dózismódosítás nélkül együtt adható.
ANTI-ARRHYTHMIÁS KÉSZÍTMÉNYEK		
Kinidin 200 mg EA (Indinavir 400 mg EA)	Indinavir AUC és C_{min} : ↔ (Önmagában adott, 400 mg EA indinavirhez képest) ↑ A kinidin koncentrációja várható (a CYP3A4 indinavir általi gátlása)	CRIVAN-nal történő együttes alkalmazáskor óvatos eljárás és a kinidin terápiás koncentrációjának monitorozása javasolt. Az indinavir/ritonavir kinidinnel történő együttes alkalmazása ellenjavallt.
ASZTMA-ELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Teofilin 250 mg EA (Indinavir 800 mg TID)	Teofilin AUC és C_{min} : ↔	Az indinavir és a teofilin dózismódosítás nélkül együtt adható.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Warfarin	Nem vizsgálták, az együttes alkalmazás a warfarin megnövekedett szintjeivel járhat együtt.	Szükségessé válhat a warfarin dózismódosítása.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ANTI-KONVULZÍV KÉSZÍTMÉNYEK		
Karbamazepin, fenobarbitál Fenitoin	Az indinavir gátolja a CYP3A4-et, melynek eredményeképpen várhatóan megnöveli ezen antikonvulzív szerek plazmakoncentrációit. A CYP3A4-indukátornak minősülő gyógyszerekkel (pl.: karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal) történő együttes alkalmazás csökkentheti az indinavir plazmakoncentrációit.	E gyógyszerek indinavirrel történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Venlafaxin 50 mg TID (Indinavir 800 mg EA)	Indinavir AUC: ↓ 28% (Önmagában adott, 800 mg EA indinavirhez képest) Venlafaxin és az O-dezmetil-venlafaxin aktív metabolitja: ↔	E jelenség klinikai jelentősége nem ismert.
ANTIPSZICHOTIKUMOK		
Kvetiapin	Nem vizsgálták. Az indinavir CYP3A4 gátló hatása miatt a kvetiapin koncentrációjának emelkedése várható.	Az indinavir és a kvetiapin együttes alkalmazása megnövelheti a kvetiapin plazmakoncentrációját, mely a kvetiapinnal összefüggő toxicitáshoz vezet, ide értve a kómát is. A kvetiapin indinavirrel történő együttadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
KALCIUMCSATORNA-BLOKKOLÓK		
Dihidropiridin: pl.: felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkoló koncentrációja A kalciumcsatorna-blokkolók a CYP3A4 útján metabolizálódnak, melyet az indinavir gátol.	Óvatos eljárás és a beteg klinikai monitorozása javasolt.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
GYÓGYNÖVÉNY-KÉSZÍTMÉNYEK		
Orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 54% Indinavir C _{min} : ↓ 81% (Önmagában adott, 800 mg TID indinavirhez képest) A gyógyszer-metabolizáció és/vagy a transzportfehérjék orbáncfű általi indukciója miatt az indinavir koncentrációinak csökkenése.	Az orbáncfűvet tartalmazó gyógyszerek Crixivan-nal történő együttes adása ellenjavallt. Amennyiben a beteg már szed orbáncfűvet, le kell állítani az orbáncfű alkalmazását, és ellenőrizni kell a vírusszintet, illetve amennyiben lehetséges, az indinavir szintjét. Az orbáncfű adásának abbahagyásakor az indinavir szintje megemelkedhet, és a CRIXIVAN adagját esetleg módosítani kell. Az orbáncfű alkalmazásának abbahagyása után az indukciós hatás még 2 hétig fennállhat.
HISZTAMIN H₂ ANTAGONISTÁK		
Cimetidin 600 mg BID (Indinavir 400 mg EA)	Indinavir AUC és C _{min} : ↔ (Önmagában adott, 400 mg EA indinavirhez képest)	Az indinavir és a cimetidin dózismódosítás nélkül együtt adható.
HMG-CoA-REDUKTÁZ INHIBITOROK		
Lovasztatin, szimvasztatin	Az indinavir gátolja a CYP3A4-et, melynek eredményeképp jelentősen megemelheti a CYP3A4 metabolizmustól nagyban függő jelen HMG-CoA-reduktáz inhibitorok plazmakoncentrációit.	A kombináció ellenjavallt a myopathia (beleértve a rhabdomyolist) emelkedett kockázata miatt.
Rozuvasztatin	Az interakciót nem vizsgálták. A lopinavir/ritonavir + rozuvasztatinnal végzett interakciós vizsgálat: Rozuvasztatin AUC ↑ 2,08 -szoros Rozuvasztatin C _{max} ↑ 4,66-szoros (A mechanizmus ismeretlen)	A kombináció nem javasolt.
Atorvasztatin	↑ atorvasztatin koncentráció Az atorvasztatin metabolizmus szempontjából a lovasztatinnál vagy a szimvasztatinnál kevésbé függ a CYP3A4-től.	Az atorvasztatin lehető legkisebb adagjának alkalmazása javasolt, gondos monitorozás mellett. Óvatosság ajánlott.
Pravasztatin, fluvasztatin	Az interakciót nem vizsgálták. A pravasztatin és fluvasztatin metabolizmusa nem függ a CYP3A4-től. Nem zárható ki a transzportfehérjék hatásán alapuló interakció.	Az interakció ismeretlen. Ha nem áll rendelkezésre más kezelési mód, gondos monitorozás ajánlott.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
IMMUNSZUPRESSZÁNSOK		
Ciklosporin A	A ciklosporin A (CsA) szintjei proteáz-gátlókat (beleértve az indinavirt) szedő betegekben jelentősen megemelkednek.	A CsA szintjei progresszív dózismódosítást tesznek szükségessé terápiás gyógyszer-monitorozás mellett.
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Noretindron/etinilösztadiol 1/35 1 µg QD (Indinavir 800 mg TID)	Noretindron AUC: ↑ 26% Noretindron C _{min} : ↑ 44%	Az indinavir és a noretindron/etinilösztadiol 1/35 dózismódosítás nélkül együtt adható.
PDE5-GÁTLÓK		
Szildenafil 25 mg EA (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 11% Szildenafil AUC ↑ 340% CRIXIVAN és sildenafil együttes alkalmazása a metabolizmus kompetitív gátlása miatt várhatóan a szildenafilszint emelkedéséhez vezet.	Együttes indinavir terápiában részesülő betegekben a sildenafil adagja 48 órán belül nem haladhatja meg a 25 mg-ot.
Vardenafil 10 mg EA (Indinavir 800 mg TID)	Vardenafil AUC: ↑ 16-szoros CRIXIVAN és vardenafil együttes alkalmazása a metabolizmus kompetitív gátlása miatt várhatóan a vardenafilszint emelkedéséhez vezet.	Együttes indinavir terápiában részesülő betegekben a vardenafil adagja 24 órán belül nem haladhatja meg a 2,5 mg-ot.
Tadalafil	Az interakciót nem vizsgálták. CRIXIVAN és tadalafil együttes alkalmazása a metabolizmus kompetitív gátlása miatt várhatóan a tadalafilszint emelkedéséhez vezet.	Együttes indinavir terápiában részesülő betegekben a tadalafil adagja 72 órán belül nem haladhatja meg a 10 mg-ot.
SZEDATÍVUMOK/HIPNOTIKUMOK		
Midazolám (parenterális)	Nem vizsgálták, az együttladás várhatóan nagymértékben megemeli a midazolám koncentrációit, főként orálisan adott midazolám esetén. A midazolámot elsősorban a CYP3A4 metabolizálja.	A CRIXIVAN-t nem szabad együtt adni orálisan alkalmazott midazolámmal (lásd 4.3 pont). A CRIXIVAN és a parenterálisan alkalmazott midazolám együttladásánál óvatosan kell eljárni. A CRIXIVAN parenterálisan alkalmazott midazolámmal történő együttladását intenzív kórházi osztályon vagy hasonló környezetben kell végezni, mely alapos klinikai monitorozást és megfelelő orvosi ellátást biztosít légzésdepresszió és/vagy elhúzódozó szedáció esetén. Fontolóra kell venni a midazolám dózisának módosítását is főként akkor, ha egyszeri midazolám dózissal több kerül alkalmazásra.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
SZTEREIDOK		
Dexametazon	Az interakciót nem vizsgálták. ↑ várható dexametazon-expozíció (a CYP3A-gátlása). ↓ várható indinavir plazma-koncentrációk (CYP3A-indukció).	Dexametazon indinavirrel történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.

2. táblázat: Interakciók és adagolási javaslatok más gyógyszerek és a RITONAVIRREL MEGERŐSÍTETT INDINAVIR között. A 100 mg ritonavirrel megerősített 400 mg indinavirrel specifikus interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az indinavir/ritonavir és más gyógyszerek közötti interakciókat a lenti táblázat sorolja fel (az emelkedést “↑”, a csökkenést “↓”, a változatlan állapotot ($\leq \pm 20\%$) “↔” jelzi, az egyszeri adagot “EA”, a napi egyszeri adagot “QD”, a napi kétszeri adagot “BID”, a napi háromszori adagot “TID” és a napi négyszeri adagot “QID” jelzi).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
FERTŐZÉS-ELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Antiretrovirális készítmények		
Amprenavir	Amprenavir 1200 mg BID AUC ↑90% önmagában alkalmazott 800 mg TID indinavirrel (lásd 1. táblázat). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64% önmagában alkalmazott 100 mg BID ritonavirrel (önmagában alkalmazott, 1200 mg BID amprenavirhoz képest). A ritonavir a CYP3A4 gátlása miatt megemeli az amprenavir szérumszintjeit. Indinavir/ritonavir és amprenavir együttes alkalmazásáról nem áll rendelkezésre interakciós adat.	Hatásosság és biztonságosság vonatkozásában a kombinációval kapcsolatban a megfelelő adagolást nem állapították meg. A két gyógyszer hatóanyaga miatt fellépő toxicitás kockázata miatt ritonavir belsőleges oldatot amprenavir belsőleges oldattal gyermekekben nem szabad együtt alkalmazni.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Indinavir AUC: ↓ 25% Indinavir C_{min} ↓ 50% (Önmagában alkalmazott indinavir/ritonavir 800/100 BID-hez képest) Ritonavir AUC ↓ 36% Ritonavir C_{min} ↓ 39% Efavirenz AUC és C_{min} : ↔	Az indinavir/ritonavir adagjának emelését efavirenzzel kombinációban adva nem vizsgálták.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Mycobaktérium-ellenes készítmények		
Rifabutin	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir koncentrációinak csökkenése és a rifabutin koncentrációinak emelkedése várható.	Indinavir/ritonavir és rifabutin együttes alkalmazására vonatkozóan nincs adagolási javaslat, ezért a kombináció nem javasolt. Ha rifabutin-kezelésre van szükség, a HIV-fertőzés egyéb készítményekkel történő kezelését kell megkezdeni.
Rifampicin	A rifampicin a CYP3A4 erős induktora és kimutatták, hogy az indinavir AUC értékének 92%-os csökkenését eredményezi, ami a virológiai válasz elmaradását és rezisztancia kifejlődését idézheti elő. A csökkent expozíció ellensúlyozásaként a ritonavirral együtt alkalmazott egyéb proteáz inhibitorok dózisának emelésekor a hepaticus mellékhatások magas előfordulási gyakoriságát figyelték meg.	A CRIVAN-nal együtt alkalmazott alacsony dózisú ritonavir rifampicinnel történő kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Egyéb fertőzés-ellenes készítmények		
Atovakvon	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. A ritonavir indukálja a glükuronidációt, melynek eredményeképp várhatóan csökkenti az atovakvon plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir atovakvonnal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
Erythromycin, Itrakonazol	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik az erythromycin és itrakonazol plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir erythromycinnel vagy itrakonazzal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
Ketokonazol	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és a ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik a ketokonazol plazmakoncentrációinak szintjét. Ritonavir és ketokonazol együttes alkalmazása a gasztrointesztinális és hepatikus mellékhatások megnövekedett gyakoriságához vezetett.	Indinavir/ritonavir ketokonazzal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt. Indinavir/ritonavirrel történő együttes alkalmazáskor fontolóra kell venni a ketokonazol adagjának csökkentését.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ANALGETIKUMOK		
Fentanyl	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és a ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik a fentanyl plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir fentanyllal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
Metadon	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Önmagában alkalmazott indinavir a metadon AUC-értékét nem befolyásolja jelentősen (lásd a fenti 1. táblázatot). Ritonavirrel megerősített proteáz-gátlók alkalmazása mellett a metadon AUC-értékének csökkenését figyelték meg A ritonavir indukálhatja a metadon glükuronidációját.	Indinavirrel/ritonavirrel együttesen alkalmazva a metadon adagjának növelésére lehet szükség. A dózismódosítást a beteg által a metadon-terápiára adott klinikai válasz függvényében kell megfontolni.
Morfium	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az együtt adott ritonavir által indukált glükuronidáció miatt a morfiumszintek csökkenést mutathatnak.	Indinavir/ritonavir morfiummal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
ANTI-ARRHYTHMIÁS KÉSZÍTMÉNYEK		
Digoxin 0,4 mg EA Ritonavir 200 mg BID	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Digoxin AUC: ↑ 22%	A P-glikoprotein közvetítette digoxin-kiáramlás ritonavir által történő megváltoztatása miatt a ritonavir megemelheti a digoxin szintjeit. Indinavir/ritonavir digoxinnal történő együttes alkalmazásakor a digoxin szintjeinek gondos monitorozása javasolt.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Warfarin Ritonavir 400 mg BID	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. A CYP1A2 és a CYP2C9 ritonavir általi indukciója miatt az R-warfarin szintjei alacsonyabbak lehetnek, mely csökkent antikoagulációhoz vezethet.	Indinavir/ritonavir warfarinnal történő együttes alkalmazásakor az antikoagulációs paraméterek monitorozására van szükség.
ANTI-KONVULZÍV KÉSZÍTMÉNYEK		
Karbamazepin	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és a ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik a karbamazepin plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir karbamazepinnel történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Divalproex, lamotrigin, fenitoin	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. A ritonavir indukálja a CYP2C9 oxidációját és glükuronidációját, melynek eredményeképp várhatóan csökkenti az antikonvulzív készítmények plazmakoncentrációinak szintjét.	E gyógyszerek indinavir/ritonavirrel történő együttes alkalmazásakor a szérumszintek vagy terápiás hatások gondos monitorozása javasolt. A fenitoin csökkentheti a ritonavir szérumszintjeit.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Trazodon 50 mg EA Ritonavir 200 mg BID	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Trazodon AUC: ↑ 2,4-szeres Ritonavirrel történő együttes alkalmazásakor a trazodonnal összefüggő mellékhatások előfordulási arányának növekedését figyelték meg.	Az indinavir/ritonavir trazodonnal történő kombinációját óvatosan kell alkalmazni, a trazodon legalacsonyabb adagjával kezdve, a klinikai válasz és tolerálhatóság monitorozásával.
ANTIHIŠTAMINOK		
Fexofenadin	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Együttes alkalmazás során a ritonavir megváltoztathatja a P-glikoprotein közvetítette fexofenadin-kiválasztást, mely a fexofenadin szintjeinek megnövekedett koncentrációit eredményezheti.	Indinavir/ritonavir fexofenadinnal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
Loratidin	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és a ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik a loratidin plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir loratidinnal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
KALCIUMCSATORNA-BLOKKOLÓK		
Diltazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Diltazem AUC _{0-24hr} : ↑ 43% Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	Indinavirrel/ritonavirrel történő együttes alkalmazásakor fontolóra kell venni a kalciumcsatorna-blokkoló gyógyszer dózisának módosítását, mivel ez a válasz felerősödését eredményezheti.
Amlodipin 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Amlodipine AUC _{0-24hr} : ↑ 80% Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	
NM₂-CoA REDUKTÁZ INHIBITOROK		Az ajánlások megegyeznek a ritonavirrel nem megerősített indinavirre vonatkozó ajánlásokkal (lásd 1. táblázat).

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
IMMUNSZUPRESSZÁNSOK		
Ciklosporin A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Egy vizsgálatban 800/100 BID indinavir/ritonavir vagy 400/100 BID lopinavir/ritonavir bevezetését követően a ciklosporin A előzőleg alkalmazott adagjának 5-20%-ra történő csökkentésére volt szükség ahhoz, hogy a ciklosporin A szintjei elérjék a terápiás dózist.	A ciklosporin A dózismódosítását a ciklosporin A vérben mért szintjeinek alapján kell elvégezni.
Takrolimusz	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és a ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik a takrolimusz plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir takrolimusszal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.
PDE5-GÁTLÓK		
Szildenafil, tadalafil	Az interakciót nem vizsgálták.	Szildenafilra és tadalafilra vonatkozó ajánlások megegyeznek a ritonavirrel nem megerősített indinavirre vonatkozó ajánlásokkal (lásd 1. táblázat).
Vardenafil	Az interakciót nem vizsgálták.	Megerősített proteáz-gátlóval történő együttes alkalmazás esetén a vardenafil adagja 72 órán belül nem haladhatja meg a 2,5 mg-ot.
SZEDATÍVUMOK/HIPNOTIKUMOK		
Buspiron	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az indinavir és a ritonavir gátolják a CYP3A4-et, melynek eredményeképp várhatóan megnövelik a buspiron plazmakoncentrációinak szintjét.	Indinavir/ritonavir buspironnal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.

Gyógyszerek kezelési terület szerinti felsorolása	Interakció	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Midazolám (parenterális úton adva)	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. Az együttadás várhatóan nagymértékben megemeli a midazolám koncentrációit, főként orálisan adott midazolám esetén (a CYP3A4 gátlása).	A ritonavirral megerősített CRIXIVAN-t nem szabad együtt adni orálisan alkalmazott midazolámmal (lásd 4.3 pont). CRIXIVAN és ritonavir, valamint parenterálisan alkalmazott midazolám együttadásánál óvatosan kell eljárni. CRIXIVAN és ritonavir, parenterálisan alkalmazott midazolámmal történő együttadását intenzív kórházi osztályon vagy hasonló környezetben kell végezni, mely alapos klinikai monitorozást és megfelelő orvosi ellátást biztosít légzésdepresszió és/vagy elhúzódozó szedáció esetén. Fontolóra kell venni a midazolám dózisának módosítását is főként akkor, ha egyszeri midazolám dózisonál több kerül alkalmazásra.
SZTEROIDOK		
Dexametazon	Az interakciót indinavirrel/ritonavirrel nem vizsgálták. ↑ várható a dexametazon expozíciója (a CYP3A-gátlása). ↓ várható az indinavir plazma-koncentrációja (CYP3A-indukció).	Indinavir/ritonavir dexametazonnal történő együttes alkalmazásakor a terápiás és mellékhatások gondos monitorozása javasolt.

Az étrendre és a tápláléknak az indinavir felszívódására kifejtett hatásaira vonatkozó tudnivalókat lásd a 4.2 és az 5.2 pontban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes betegekkel nem végeztek megfelelő, kellően kontrollált vizsgálatokat. Az indinavirt csak akkor szabad a terhesség idején használni, ha az alkalmazásából származó potenciális előnyök indokolják a magzatra jelentett lehetséges kockázatot. Lévé, hogy egy, HIV-fertőzött terhes betegek bevonásával végzett kis vizsgálatban a szülést megelőzően jelentősen csökkent expozíciót figyeltek meg, illetve mivel erről a populációról csak korlátozottan állnak adatok rendelkezésre, HIV-fertőzött terhes betegekben az indinavir alkalmazása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Az indinavir-kezelés során a betegek 14%-ánál fordult elő hyperbilirubinaemia, ami elsősorban az indirekt bilirubin szintjének emelkedésében nyilvánult meg. Mivel nem ismeretes, hogy az indinavir súlyosbítja-e az újszülöttek fiziológiás hyperbilirubinaemiáját, terhes nőkben a szülés idején az indinavir alkalmazását gondosan mérlegelni kell (lásd 4.8 pont).

Újszülött rhesus-majmok indinavirral történő kezelése kismértékben fokozta az e fajban születés után észlelhető átmeneti fiziológiás hyperbilirubinaemiát. Ha vemhes rhesus-majmoknak a terhesség

harmadik harmadában indinavirt adtak, nem következett be a hyperbilirubinaemia hasonló fokozódása az újszülöttekben; az indinavir azonban csak korlátozott mértékben jutott át a placentán.

Szoptatás

A HIV átterjedésének megakadályozása érdekében HIV-fertőzött nőknek semmilyen körülmények között nem ajánlott csecsemőik szoptatása. Nem ismeret, hogy az indinavir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyák figyelmét fel kell hívni arra, hogy a kezelés során függesszék fel a szoptatást.

Termékenység

Nincs rendelkezésre álló adat a CRIXIVAN kezelés férfi vagy női termékenységre gyakorolt potenciális hatásairól.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Nincsenek olyan adatok, melyek szerint az indinavir befolyásolná a gépjárművezetési és gépkezelési képességet. A betegeket azonban tájékoztatni kell arról, hogy az indinavirral történő kezelések kapcsán szédülés és homályos látás kialakulásáról számoltak be.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálatok egy összevont analízise során kiderült, hogy a CRIXIVAN ajánlott (önmagában alkalmazott) dózisa mellett a betegek közel 10%-ánál fordult elő nephrolithiasis (lásd még az alábbi táblázat, illetve 4.4 pont).

Az alábbiakban kerülnek felsorolásra azok a klinikai mellékhatások, melyeket a vizsgálok a 24 héten át monoterápiában CRIXIVAN-nal vagy azt NRTI(k)-kel kombinációban tartalmazó terápiával kezelt betegek $\geq 5\%$ -ánál ($n = 309$) a gyógyszerrel esetleg, valószínűleg vagy határozottan összefüggésben lévőként írtak le. E mellékhatások közül sokat már a kezelést megelőzően is általánosan vagy gyakran előforduló betegségként azonosítottak ebben a populációban. E mellékhatások az alábbiak voltak: hányinger (35,3%), fejfájás (25,2%), hasmenés (24,6%), gyengeség/fáradtság (24,3%), kiütés (19,1%), ízérzékszavar (19,1%), bőrszárazság (16,2%), hasi fájdalom (14,6%), hányás (11,0%), szédülés (10,7%). A bőrszárazság, kiütés és ízérzékelési zavar kivételével a klinikai mellékhatások gyakorisága a retrovírusellenes nukleozid analóg kontrollokkal kezelt betegek esetében legalább olyan gyakori vagy gyakoribb volt, mint a monoterápiában CRIXIVAN-nal vagy annak NRTI(k)-kel történő kombinációjával kezelt betegek között. Ez az általános biztonságossági profil legfeljebb 48 héten át hasonló maradt a monoterápiában CRIXIVAN-nal vagy annak NRTI(k)-kel történő kombinációjával kezelt 107 beteg esetében. A mellékhatások, köztük a nephrolithiasis, a kezelés megszakításához vezethetnek.

A világ különböző részein végzett kontrollós klinikai vizsgálatokban az indinavirt önmagában vagy más retrovírusellenes szerekkel (zidovudin, didanozin, sztavudin és/vagy lamivudin) kombinálva mintegy 2000 betegnek, többségükben fehérbőrű férfiaknak adták (a betegek 15%-a volt nő).

Az indinavir nem változtatta meg a zidovudin, a didanozin vagy a lamivudin alkalmazásával összefüggésben leírt főbb mellékhatások típusát, gyakoriságát vagy súlyosságát.

A klinikai vizsgálatok és/vagy a forgalomba hozatalt követően a CRIXIVAN monoterápiában és/vagy a CRIXIVAN antiretrovirális terápiával kombinációban (CART, combined antiretroviral therapy) felnőtteknél történő felhasználása során a következő nemkívánatos eseményeket jelentették:

Nagyon gyakori ($> 1/10$); Gyakori ($> 1/100 - < 1/10$); Nem gyakori ($> 1/1000 - < 1/100$); Ritka ($> 1/10\ 000 - < 1/1000$); Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem határozható meg). A forgalomba hozatalt követően* az alábbi nemkívánatos hatásokat

jelentették; ezek spontán jelentésekből származnak, melyek esetében az incidenciát nem lehet megállapítani:

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások CRIXIVAN
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Nem ismert*	az MCV-értékek emelkedése, a neutrophilszám csökkenése a haemophiliában szenvedő betegeknél növekedett spontán vérzési hajlam, anaemia, beleértve az akut haemolyticus anaemiát, thrombocytopenia (lásd 4.4 pont).
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert*	anaphylaxiás reakciók
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem ismert*	újonnan kialakuló diabetes mellitus vagy hyperglykaemia, vagy már létező diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia exacerbatioja.
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Gyakori Nem ismert*	fejfájás, szédülés insomnia, hypaesthesia; paraesthesia oralis paraesthesia.
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Gyakori Nem ismert*	hányinger, hányás, diarrhoea, dyspepsia flatulencia, szájszárazság, savas regurgitatio hepatitis, beleértve a májelégtelenségről szóló beszámolókat is, pancreatitis.
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori Nem ismert*	asymptomás hyperbilirubinaemia izolált esetei, az ALT- és AST-értékek növekedése májfunkciós zavarok
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Gyakori Nem ismert*	kiütés, száraz bőr pruritus kiütés, beleértve az erythema multiforme-t és a Stevens-Johnson szindrómát, hypersensitiv vasculitis, alopecia, hyperpigmentatio, urticaria; benőtt körmök a lábujjon és/vagy paronychia.
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori Nem ismert*	myalgia myositis, rhabdomyolysis, emelkedett CPK-értékek, osteonecrosis (lásd 4.4 pont), periarthrit.

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások CRIXIVAN
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Gyakori Nem ismert*	haematuria, proteinuria, crystalluria nephrolithiasis, dysuria. nephrolithiasis, néhány esetben veseműködési zavarral vagy akut veseelégtelenséggel; pyelonephritis, interstitialis nephritis, amely néha a lerakódott indinavir-kristályokkal hozható összefüggésbe. Néhány betegnél nem javult az interstitialis nephritis az indinavir terápia abbahagyását követően sem; veseműködési zavar, veseelégtelenség, leukocyturia (lásd 4.4 pont).
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	asthenia/fáradtság, ízérzékszavar, hasi fájdalom.

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Nephrolithiasis

Klinikai vizsgálatokban haematuriával (többek között mikroszkópos haematuriával) együtt vagy anélkül jelentkező, deréktáji fájdalommal kísért nephrolithiasisról a CRIXIVAN javasolt dózisával kezelt betegek mintegy 10%-ánál (252/2577) számoltak be a kontroll-karokon megfigyelt 2,2%-kal szemben. E hatások általában nem jártak a veseműködés zavarával, és folyadékbevitellel, valamint a terápia időszakos (pl. 1-3 napos) megszakításával megszüntethetők voltak.

Hyperbilirubinaemia

Izolált, tünetmentes hyperbilirubinaemia (összbilirubin $\geq 2,5$ mg/dl, $43 \mu\text{mol/l}$) — amely túlnyomórészt az indirekt bilirubin szintjének emelkedésében nyilvánult meg, és amelyet ritkán kísért az ALT, az AST vagy az alkalikus foszfatáz aktivitásának növekedése — az egyedül CRIXIVAN-nal vagy a CRIXIVAN és más retrovírusellenes szerek kombinációjával kezelt betegek mintegy 14%-ánál fordult elő. A legtöbb betegnél a CRIXIVAN-kezelést dóziscsökkentés nélkül folytatták, és a bilirubin-értékek fokozatosan visszatértek a kiindulási szintre. Hyperbilirubinaemia gyakrabban jelentkezett a napi 2,4 g-ot meghaladó, mint a napi 2,4 g-nál alacsonyabb dózisok alkalmazásakor.

Gyermekek és serdülők

Három éves vagy annál idősebb gyermekeken végzett klinikai vizsgálatokban a mellékhatásprofil hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez, azzal a különbséggel, hogy a CRIXIVAN-nal kezelt gyermekeknél gyakoribb, 29%-os (20/70) volt a nephrolithiasis. Ismeretlen etiológiájú asymptomás pyuria-t jegyeztek a CRIXIVAN-nal kezelt gyermekgyógyászati betegek 10,9%-nál (6/55). Ezen esetek közül néhány a szérum-kreatinin szint enyhe emelkedésével járt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A CRIVAN túlادagolásáról emberek esetében már beszámoltak. Leggyakrabban gyomor-bélrendszeri tüneteket (pl. hányinger, hányás, hasmenés) és vesetüneteket (pl. nephrolithiasis, deréktáji fájdalom, hematuria) jelentettek.

Nem ismeretes, hogy az indinavir peritonealis vagy hemodialízis útján dializálható-e.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Systemás vírusellenes szerek, protease-inhibitorok / ATC-kód: J05A E02

Hatásmechanizmus

Az indinavir a rekombináns HIV-1 és HIV-2 proteázt gátolja; a HIV-1 proteináz iránt mintegy tízszer akkora szelektivitást mutat, mint a HIV-2 proteináz iránt. Az indinavir reverzibilisen kötődik a proteáz aktív kötőhelyéhez, és kompetitív módon gátolja az enzimet, ezáltal megakadályozza a vírus prekurzor poliproteinjeinek az újonnan képződött vírusrészecske érése során bekövetkező hasadását. Az így létrejövő éretlen vírusrészecskék nem fertőzők, és képtelenek új fertőzési ciklusokat létrehozni. Az indinavir nem gátolja jelentős mértékben az eukarióta proteázokat, így a humán renint, a humán katepszin D-t, a humán elasztázt és a humán Xa faktort.

Mikrobiológia

Az indinavir 50 - 100 nM-os koncentrációban (egy kezeletlen, vírusfertőzött kontrollhoz képest) 95%-ban gátolta (IC₉₅) a HIV-1 vírus LAI, MN, RF variánsainak, illetve az SF-162 jelű makrofágotropizmussal rendelkező vírusvariánsával fertőzött humán T-lymphocytá-tenyészetekben és primer humán monocytákban/makrofágokban a vírusterjedést. A HIV-1 különféle, elsősorban klinikai izolátumaival — köztük zidovudinra és nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlókra rezisztens izolátumokkal — fertőzött, mitogénnel aktivált, humán perifériás vérből származó mononuclearis sejtek tenyésztéseiben az indinavir 25 - 100 nM-os koncentrációban a vírusterjedés 95%-os gátlását eredményezte. Szinergista retrovírusellenes aktivitást figyeltek meg, amikor a HIV-1 LAI variánsával fertőzött humán T-lymphoid sejteket indinavirral és zidovudinnal, didanozinnal vagy nem-nukleozid reverz transzkriptáz gátlókkal együtt inkubáltak.

Gyógyszerrezisztencia

Egyes betegeknel a vírus-RNS szintek szuppressziójának elvesztését figyelték meg, azonban a CD4-sejtek száma gyakran a kezelés előtti szintek felett maradt. Ha a vírus-RNS szuppresszió megszűnt, ez általában a keringő, érzékeny vírus rezisztens vírusvariánsokkal történő felváltásával függött össze. A rezisztencia korrelációt mutatott olyan mutációknak a vírusgenomban való megjelenésével, melyek eredményeképpen a vírus-proteázban aminosav-szubsztitúciók expressziójára került sor.

A proteáz legalább tizenegy aminosav-helyét (L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 és L90) hozták összefüggésbe indinavir-rezisztenciával. Ezeknek a rezisztenciában játszott szerepe azonban összetett. E szubsztitúciók egyike sem volt szükséges vagy elégséges a rezisztenciához. Például önmagában egyik szubsztitúció sem és egyik szubsztitúció-pár sem volt képes mérhető (≥ 4 -szeres) indinavir-rezisztenciát kiváltani, és a rezisztencia foka a többszörös szubsztitúciók kombinációjának módjától függött. Általában azonban nagyobb mértékű rezisztencia akkor alakult ki,

ha a tizenegy azonosított pozícióban nagyobb számú szubsztitúció fejeződött ki együtt. Azon betegek esetében, akiknél a 8 óránként 800 mg indinavir-monoterápia során a vírus-RNS újbóli fokozott termelődése („rebound”) volt kimutatható, a betegek többségében a fenti helyek közül mindössze három helyen volt megfigyelhető szubsztitúció: a V82 helyen (A-ra vagy F-re), az M46 helyen (I-re vagy L-re) és az L10 helyen (I-re vagy R-re). A többi szubsztitúció ritkábban fordult elő. Úgy tűnt, hogy a megfigyelt aminosav-szubsztitúciók valószínűleg a folyamatban lévő vírusreplikáció eredményeképpen egymást követően, és nem egyforma sorrendben halmozódtak fel.

Megjegyzendő, hogy a vírus-RNS szintek szuppressziójának csökkenése gyakrabban volt megfigyelhető akkor, ha az indinavir-terápiát a javasolt napi 2,4 g-os dózison alacsonyabb adagokkal kezdték meg. **Ezért az indinavir-terápiát a vírusreplikáció szuppressziójának fokozása és így a rezisztens vírus megjelenésének meggátlása érdekében a javasolt adaggal kell megkezdeni.**

Ha az indinavirt (a betegnél korábban még nem használt) nukleozid-analógokkal együtt alkalmazzák, az csökkentheti a kockázatát mind az indinavirral, mind a nukleozid-analógokkal szembeni rezisztencia kialakulásának. Egy összehasonlító vizsgálat során a nukleozid-analógokkal végzett kombinációs terápia (zidovudinnal plusz didanozinnal végzett hármas terápia) védelmet nyújtott olyan vírus kiszekrelődése ellen, amely legalább egy rezisztenciával összefüggő aminosav-szubsztitúciót expresszált mind az indinavirra (13/24-ről 2/20-ra a terápia 24. hetében), mind a nukleozid-analógokra (10/16-ről 0/20-ra a terápia 24. hetében).

Keresztrezisztencia

Az indinavir iránt csökkent érzékenységet mutató, betegekből származó HIV-1 izolátumok egy sor különféle proteázgátlóval — köztük a ritonavirral és a szakvinavirral — szemben különféle típusú és mértékű keresztrezisztenciát mutattak. Az indinavir és a ritonavir között teljes keresztrezisztencia volt megfigyelhető, de a szakvinavirral szembeni keresztrezisztencia tekintetében eltérések voltak az izolátumok között. A ritonavirral és a szakvinavirral szembeni rezisztenciával összefüggésbe hozott proteáz aminosav-szubsztitúciók közül sok az indinavirral szembeni rezisztenciával is összefüggött.

Farmakodinámiai hatások

Felnőttek

Megállapították, hogy azokban a betegeknél, akiknél a CD4-sejtek száma 500 sejtm^{-3} alatt van, a monoterápiában vagy más retrovírusellenes szerekkel (vagyis nukleozid-analógokkal) kombinált indinavir kezelés csökkenti a vírus terhelést és növeli a CD4-lymphocyták számát.

Egy közzétett vizsgálat során 20, nem kimutatható plazma-vírusterheléssel ($<200 \text{ kópia/ml}$) rendelkező, HIV-fertőzött, 8 óránként 800 mg indinavirt szedő beteget állítottak át nyílt elrendezésű, keresztezett felépítésű 400/100 mg indinavir/ritonavir 12 óránkénti szedésére. A 48. hétig tizenhét beteg fejezte be a vizsgálatot. A vírusterhelés minden beteg esetében $<200 \text{ kópia/ml}$ maradt 48 héten keresztül.

Egy másik közzétett vizsgálat a 12 óránként szedett 400/100 mg indinavir/ritonavir hatásosságát és biztonságosságát értékelte 40, antiretrovirálisan előzőleg nem kezelt betegben. A 48 hetes kezelést harminc beteg fejezte be. A 4. héten az indinavir $C_{\min}$ 500 ng/ml volt, mely jelentős variabilitást mutatott a maradékhatásban (5-8100 ng/ml között). A kezelési szándék szerinti analízis során a betegek 65%-a rendelkezett HIV RNS $<400 \text{ kópia/ml}$ szinttel és 50%-uk vírusterhelése volt $<50 \text{ kópia/ml}$; a kezelésen alapuló analízis során pedig a betegek 96%-a rendelkezett HIV RNS $<400 \text{ kópia/ml}$ szinttel és 74%-uk vírusterhelése volt $<50 \text{ kópia/ml}$.

Egy harmadik, közzétett vizsgálatba nyolcvan, antiretrovirálisan előzőleg nem kezelt beteget vontak be. Ebben a nyílt, nem randomizált, egykaros vizsgálatban a betegeket sztavudinnal és lamivudinnal valamint 12 óránként 400/100 mg indinavirrel/ritonavirrel kezelték. A 96. hétig hatvanhat beteg fejezte be a vizsgálatot. A kezelési szándék szerinti és kezelés szerinti analízis során a HIV RNS $<50 \text{ kópia/ml}$ szinttel rendelkező betegek aránya a 96. héten egyenként 68,8% és 88,7% volt.

Kimutatták, hogy az önmagában vagy nukleozid-analógokkal (zidovudin/sztavudin és lamivudin) kombinációban adott indinavir a nukleozid-analógokhoz képest lassítja a klinikai progressziót, és tartós hatást gyakorol a vírusterhelésre és a CD4-számra.

Korábban zidovudinnal már kezelt betegek esetében az indinavir, a zidovudin és a lamivudin kombinációja — a zidovudin + lamivudin kombinációhoz viszonyítva — 48 hetes kezelés után 13%-ról 7%-ra csökkentette az AIDS-el kapcsolatos szövődmények kialakulásának vagy halálozásnak (AIDS defining illness or death, ADID) valószínűségét. Hasonló módon a korábban retrovirusellenes kezelésben nem részesült betegekben a zidovudinnal együtt vagy anélkül adott indinavir az önmagában adott zidovudinhoz képest a 48 hetes terápia után kialakuló ADID valószínűségét 15%-ról (zidovudin önmagában) körülbelül 6%-ra (indinavir önmagában vagy zidovudinnal kombinálva) csökkentette.

A vírusrészletre gyakorolt hatás minden esetben kifejezettebb volt az indinavir és nukleozid-analógok kombinációjával kezelt betegekben, de az egyes vizsgálatokban különbözőképpen alakult (40% és több mint 80% között változott) azon betegek aránya, akiknél a vérsavóban kimutatható vírus-RNS mennyisége 24 heti kezelés után a kimutathatósági határ (500 kópia/ml) alá esett. Úgy tűnik, hogy ez az arány hosszú időn át stabil marad. Hasonló módon a CD4-sejtek számára gyakorolt hatások általában kifejezettebbek azoknál a betegeknél, akiket indinavir és nukleozid-analógok kombinációjával kezelnek, mint az egyedül indinavirral kezelt betegeknél. Az egyes vizsgálatokban e hatás hosszú megfigyelési idő után is stabil maradt.

Gyermekek

Két klinikai vizsgálatot terveztek a sztavudinnal és lamivudinnal kombinációban alkalmazott indinavir biztonságosságának, retrovirusellenes aktivitásának és farmakokinetikájának jellemzésére 41 (4 -15 éves) gyermekben. Az egyik vizsgálatban a 24. héten a 400 kópia/ml alatti, plazmában kimutatható vírus-RNS mennyiséggel rendelkező betegek aránya 60%; a CD4-sejtszám átlagos növekedése 242 sejt/mm³, a CD4-sejtszám átlagos százalékos növekedése pedig 4,2% volt. A 60. héten a 400 kópia/ml alatti plazma vírus-RNS mennyiséggel bíró betegek aránya 59% volt. Egy másik vizsgálatban a 16. héten a 400 kópia/ml alatti plazma vírus-RNS értékkel rendelkező betegek aránya 59%, a CD4-sejtszám átlagos növekedése 73 sejt/mm³, a CD4-sejtek arányának átlagos növekedése pedig 1,2% volt. A 24. héten a 400 kópia/ml alatti plazma vírus-RNS-számmal rendelkező betegek aránya 60% volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az éhgyomorra bevett indinavir gyorsan felszívódik, és plazmabeli csúskoncentrációját $0,8 \pm 0,3$ óra alatt éri el (átlag ± szórási). A 200 - 800 mg-os dózistartományban az indinavir plazmakoncentrációjában a dózissal arányosnál nagyobb emelkedést figyeltek meg. A 800 mg és 1000 mg közötti dózisszinten a dózis-arányosságtól való eltérés kevésbé kifejezett. A rövid felezési idő ($1,8 \pm 0,4$ óra) következtében többszöri adást követően a plazmakoncentrációk csak minimális mértékben nőttek. Az indinavir egyetlen 800 mg-os dózisának biohasznosulása mintegy 65%-os volt (90% CI, 58 - 72%).

Egy egészséges önkéntesek bevonásával végzett egyensúlyi állapot vizsgálat adatai azt mutatták, hogy az indinavir farmakokinetikája diurnális ingadozást mutat. Napi 8 óránkénti 800 mg-os adagolást követően mért plazma csúskoncentráció (C_{max}) a reggeli adagot követően 15 550 nM, a délutáni adagot követően 8720 nM, illetve az esti adagot követően 8880 nM volt. Az ennek megfelelő, az adagolás után 8 órával mért plazmakoncentráció a reggeli adagot követően 220 nM, a délutáni adagot követően 210 nM, valamint az esti adagot követően 370 nM volt. A fenti eredmények jelentősége az indinavir ritonavir által kiváltott koncentráció-emelkedésére nem ismert. Egy vizsgálat során a 8 óránként 800 mg-os adagolási sémát követően kialakult egyensúlyi (steady state) állapotban a HIV-szeropozitív felnőtt betegekben mért AUC_{0-8h} értéke 27 813 nM^{*h} (90%-os konfidencia intervallum = 22 185; 34 869), a plazma csúskoncentrációja 11 144 nM (90%-os konfidencia

intervallum = 9192; 13 512), illetve a beadást követően nyolc óra múlva mért plazmakoncentráció 211 nM (90%-os konfidencia intervallum = 163; 274) volt.

A táplálék hatása

Egy vizsgálat során, 800 mg indinavir és 100 mg ritonavir egészséges önkénteseknek, alacsony zsírtartalmú táplálékkal együtt, 12 óránként történő adását követően kialakult egyensúlyi (steady state) állapotban a következő mértani átlagokat érték el: AUC_{0-12h} 116 067 nM^{*}h (90%-os konfidencia intervallum = 101 680; 132 490), plazma csúcskoncentráció 19 001 nM (90%-os konfidencia intervallum = 17 538; 20 588), és az adás után 12 órával mért plazmakoncentráció 2274 nM (90%-os konfidencia intervallum = 1701; 3042). A fenti kezelés magas zsírtartalmú táplálékkal történő adásakor az expozícióban nem volt jelentős változás.

Indinavirrel megerősített kezelési terv. Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott indinavir farmakokinetikájáról korlátozott számú adat áll rendelkezésre. Napi kétszer adott (100 mg) ritonavir (400 mg) indinavirrel történő együttes alkalmazását két vizsgálatban figyelték meg. Egy tizenkilenc betegen elvégzett farmakokinetikai analízis során az indinavir (közép)értékei egyenként a következők voltak: AUC_{0-12h} , C_{max} és C_{min} szintek 25 421 nM^{*}h (21 489-36 236 nM^{*}h), 5758 nM (5056-6742 nM) és 239 (169-421 nM). A második vizsgálat farmakokinetikai paraméterei egymással összehasonlíthatóak voltak.

HIV-fertőzött gyermekeknek 8 óránként adott 500 mg/m² indinavir kemény kapszula adagolási séma eredményeképpen a betegekben mért AUC_{0-8h} -érték 27 412 nM^{*}h, a plazma csúcskoncentrációja 12 182 nM, illetve a beadás után 8 órával múlva mért plazmakoncentráció 122 nM volt. Az AUC , valamint a plazma csúcskoncentrációja általánosságban hasonló volt a 8 óránként 800 mg-os adaggal kezelt, HIV-fertőzött felnőttekben korábban megfigyeltékhez, megjegyzendő, hogy a beadás után 8 órával mért plazmakoncentráció alacsonyabb volt.

Bizonyítást nyert, hogy terhesség alatt az indinavir szisztémás expozíciója lényegesen csökken (PACTG 358. 8 óránként 800 mg Crixivan + 8 óránként 200 mg zidovudin + napi kétszer 150 mg lamivudin). Az indinavir átlagos plazma AUC_{0-8h} -értéke a terhesség 30-32. hetében mérve ($n = 11$) 9231 nM^{*}óra volt, ami 74%-kal (95% CI: 50%, 86%) alacsonyabb, mint a szülést 6 héttel követően mért érték. A 11 betegből hatnál (55%) az adagolást követően 8 órával mért átlagos indinavir plazmakoncentráció (C_{min}) a mérés megbízható mennyiségi meghatározási küszöbe alatt volt. A 11 betegnél az indinavir farmakokinetikája a szülést követő 6. héten általánosságban hasonló volt egy másik, nem terhes betegek bevonásával végzett vizsgálatban megfigyelthez (lásd 4.6 pont).

Ha az indinavirt kalória-, zsír- és fehérjedús táplálékkal vették be, ez lassította és mérsékelte a szer felszívódását, és az AUC -t mintegy 80%-kal, a C_{max} -ot pedig 86%-kal csökkentette. A készítmény könnyű ételekkel (pl. például száraz pirítós gyümölcszísszel vagy kompóttal, almalével, főlözött vagy zsírszegény tejjel és cukorral készült kávéval, illetve főlözött vagy zsírszegény tejjel és cukorral fogyasztott kukoricapehellyel) való bevétel hasonló plazmakoncentrációkat eredményezett, mint annak éhgyomorra való bevétel.

Kibontott kemény kapszulából vett, almapürébe kevert indinavir szulfátsó formájában adott indinavir farmakokinetikája általában összehasonlítható volt az éhgyomorra, kapszulában bevett indinavir farmakokinetikájával. HIV-fertőzött gyermekekben az almapürébe kevert indinavir farmakokinetikája a következő volt: az AUC_{0-8h} 26 980 nM^{*}h, a plazma csúcskoncentráció 13 711 nM, a beadást követő 8 óra múlva mért plazmakoncentráció 146 nM.

Eloszlás

Az indinavir nem mutat erőteljes kötődést a humán plazmafehérjékhez (39%-a kötetlen).

Nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy az indinavir emberben bejutna a központi idegrendszerbe.

Biotranszformáció

Hét jelentősebb metabolitot azonosítottak. A metabolizmus reakcióútjaiként a következőket határozták meg: a piridin-nitrogén glükuronidációja, a piridin-N-oxidációja az indán-gyűrű 3'-hidroxilációjával vagy anélkül, az indán 3'-hidroxilációja a fenil-metil hely p-hidroxilációja, és N-depiridometiláció 3'-hidroxilációval vagy anélkül. Humán máj-mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok szerint a CYP3A4 az egyedüli P450 izoenzim, amely fontos szerepet játszik az indinavir oxidatív metabolizmusában. Az indinavirral kezelt személyek plazma- és vizeletmintáinak elemzése arra utalt, hogy az indinavir-metabolitok csekély proteinázgátló aktivitással rendelkeznek.

Elimináció

Önkéntesekben és HIV-fertőzött betegekben egyaránt a 200 – 1000 mg-os dózistartomány feletti dózisok esetében az indinavir vizeletből való visszanyerhetősége a dózissal arányos növekedést kísért megvalósuló mértékben nőtt. A klinikai dózistartományban az indinavir vese-clearance értéke (116 ml/perc) független a koncentrációtól. Az indinavir kevesebb mint 20%-a ürül ki a vesén keresztül. Egyetlen 700 mg-os dózis éhgyomorra történő adást követően a vizelettel változatlan formában ürített indinavir átlagos mennyisége 10,4%-os, míg 1000 mg-os dózist követően 12,0%-os volt. Az indinavir gyorsan kiürült, felezési ideje 1,8 óra volt.

A humán alkalmazás során észlelhető jellemzők

Úgy tűnik, hogy az indinavir farmakokinetikáját nem befolyásolja a rassz.

Az indinavir farmakokinetikájában nincs klinikailag jelentős különbség a HIV-szeropozitív nők és a HIV-szeropozitív férfiak esetén.

Az enyhe-közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő és cirrhosis klinikai jeleit mutató betegekben megállapítható volt az indinavir csökkent metabolizmusa, aminek következtében egy 400 mg-os dózis után az átlagos AUC mintegy 60%-kal nagyobb volt. Az indinavir átlagos felezési ideje mintegy 2,8 órára nőtt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányok, egy majom és egy kutya vizeletében kristályokat láttak. A kristályok nem függték össze gyógyszer kiváltotta vesekárosodással. A ≥ 160 mg/ttkg/nap dózisú indinavirral kezelt patkányokban a pajzsmirigy súlyának növekedése és a pajzsmirigy follicularis sejtjeinek a fokozott thyroxin-clearance következtében kialakuló hyperplasiája volt látható. A ≥ 40 mg/ttkg/nap dózisú indinavirral kezelt patkányokban a máj súlyának növekedése következett be, amit a ≥ 320 mg/ttkg/nap dózisok esetében a májsejtek hypertrophiája idézett elő.

Az indinavir maximális nem-letális szájon át adott dózisa patkányokban és egerekben legalább 5000 mg/ttkg volt: ez a legnagyobb dózis, amit akut toxicitási vizsgálatokban tanulmányoztak.

Patkányokon végzett vizsgálatok szerint az indinavir agyszövetbe való felvétele korlátozott, a nyirokrendszerbe történő eloszlása és abból való kiürülése gyors, a szoptató patkányok tejével való ürülése pedig nagymértékű volt. Az indinavir patkányok esetében jelentős mértékben átjutott a placentabarrieren, nyulakban viszont az átjutás korlátozott mértékű volt.

Mutagenitás

A metabolikus aktiválással vagy anélkül végzett vizsgálatokban az indinavir nem mutatott mutagén vagy genotoxikus aktivitást.

Karcinogén hatás

Egerekben nem lehetett karcinogén hatást megfigyelni a maximális tolerált dózis esetében, ami a klinikai expozíciónál körülbelül kétszer-háromszor nagyobb szisztémás expozíciónak felelt meg. Patkányokban hasonló mértékű expozíció esetén a pajzsmirigy-adenomák gyakoriságának növekedését figyelték meg, ami valószínűleg a TSH-felzabadás thyroxin-ürülés következtében

kialakuló növekedésével volt összefüggésben. E megfigyelések valószínűleg csak korlátozott mértékben érvényesek az emberre.

Fejlődéstudológiai vizsgálatok

Fejlődéstudológiai vizsgálatokat patkányokon, nyulakon és kutyákon végeztek (olyan dózisokkal, melyek a humán expozícióhoz hasonló vagy annál kissé nagyobb mértékű szisztémás expozíciót eredményeztek), és e vizsgálatok nem tártak fel teratogenitásra utaló bizonyítékokat. Patkányokban külső vagy visceralis változások nem voltak megfigyelhetők, a számfeletti bordák és a nyaki bordák előfordulási gyakorisága fokozódott. Nyulak és kutyák esetében sem külső, sem visceralis, sem pedig a csontozatot érintő változások nem voltak megfigyelhetők. Patkányok és nyulak esetében nem lehetett megfigyelni az embrió vagy a magzat túlélésére és a magzat súlyára gyakorolt hatásokat. Kutyákban kissé emelkedett a magzatszívódás gyakorisága. A gyógyszerrel kezelt állatoknak azonban minden magzata életképes volt, és a gyógyszerrel kezelt állatokban az élő magzatok aránya a kontrollokban látotthoz hasonló volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

- vízmentes laktóz
- magnézium-sztearát

A kapszula héjanyaga

- zselatin
- titán-dioxid (E 171)
- jelölőfesték: titán-dioxid (E 171), indigókármin (E 132) és vas-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

90, ill. 180 kemény kapszula tartalmazó HDPE tartályok: 3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti tartályban tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén zárfedelű és fóliázott kupakkal rendelkező, 90 vagy 180 kapszulát tartalmazó HDPE tartály.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A tartályok nedvszívó golyókat tartalmaznak, melyeknek a tartályban kell maradniuk. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. október 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. július 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

Nem értelmezhető.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CRIXIVAN 200 mg – 180, 270 és 360 kapszulát tartalmazó tartály – Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRIXIVAN 200 mg kemény kapszula
Indinavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Kemény kapszulánként 200 mg indinavirnak megfelelő indinavir-szulfátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Vízmentes laktóz. További tudnivalókért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

180 kemény kapszula
270 kemény kapszula
360 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
A kemény kapszulákat egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvszívó golyókat ne távolítsa el a tartályból.
A nedvszívó golyókat nem szabad lenyelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti tartályban tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/024/001 180 kemény kapszula
EU/1/96/024/002 270 kemény kapszula
EU/1/96/024/003 360 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CRIXIVAN 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CRIXIVAN 200 mg – 180, 270 és 360 kapszulát tartalmazó csomagok – Tartály címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRIXIVAN 200 mg kemény kapszula
Indinavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Kemény kapszulánként 200 mg indinavirnak megfelelő indinavir-szulfátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Vízmentes laktóz. További tudnivalókért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

180 kemény kapszula
270 kemény kapszula
360 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
A kemény kapszulákat egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvszívó golyókat ne távolítsa el a tartályból.
A nedvszívó golyókat nem szabad lenyelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK:

Az eredeti tartályban tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉGE VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/024/001 180 kemény kapszula
EU/1/96/024/002 270 kemény kapszula
EU/1/96/024/003 360 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CRIXIVAN 400 mg – 90 és 180 kapszulát tartalmazó csomagok – Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRIXIVAN 400 mg kemény kapszula
Indinavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Kemény kapszulánként 400 mg indinavirnak megfelelő indinavir-szulfátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Vízmentes laktóz. További tudnivalókért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 kemény kapszula
180 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
A kemény kapszulákat egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvszívó golyókat ne távolítsa el a tartályból.
A nedvszívó golyókat nem szabad lenyelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK:

Az eredeti tartályban tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉGE VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/024/004 90 kemény kapszula
EU/1/96/024/005 180 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CRIXIVAN 400 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CRIXIVAN 400 mg – 90 és 180 kapszulát tartalmazó tartály – Tartály címkéje

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRIXIVAN 400 mg kemény kapszula
Indinavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Kemény kapszulánként 400 mg indinavirnak megfelelő indinavir-szulfátot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Vízmentes laktóz. További tudnivalókért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 kemény kapszula
180 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
A kemény kapszulákat egészben kell lenyelni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A nedvszívó golyókat ne távolítsa el a tartályból.
A nedvszívó golyókat nem szabad lenyelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti tartályban tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/024/004 90 kemény kapszula
EU/1/96/024/005 180 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

CRIXIVAN 200 mg kemény kapszula indinavir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CRIXIVAN és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CRIXIVAN szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CRIXIVAN-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CRIXIVAN-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CRIXIVAN és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a CRIXIVAN

A CRIXIVAN az indinavirnek nevezett hatóanyagot tartalmazza, mely a „proteázgátlók”-nak nevezett gyógyszercsoport tagja.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a CRIXIVAN

A CRIXIVAN-t a humán immundeficiencia vírus (HIV) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. A CRIXIVAN-t egyéb HIV-kezeléssel (retrovírus-ellenes gyógyszerekkel) egyidejűleg alkalmazzák. Ezt kombinációs retrovírus-ellenes kezelésnek hívják.

- Egy példa a CRIXIVAN-nal esetleg együtt adott gyógyszerre a ritonavir.

Hogyan hat a CRIXIVAN

A CRIXIVAN a HIV kezelésére használatos és a HIV-vírusrészecskék számát csökkenti az Ön vérében.

A CRIXIVAN segít:

- csökkenteni annak kockázatát, hogy Önnél a HIV-vel kapcsolatos betegségek alakuljanak ki
- csökkenteni a HIV mennyiségét (az ún. „vírusterhelést”) a szervezetében
- növelni Önnél a CD4- (T)-sejtek számát. A CD4-sejtek az Ön immunrendszerének fontos részei. Az immunrendszer fő szerepe az, hogy megvédje Önt a fertőzésektől.

A CRIXIVAN nem minden betegben fejtheti ki a fenti hatásokat. Kezelőorvosa ellenőrzi majd, hogy milyen hatással van Önre ez a gyógyszer.

2. Tudnivalók a CRIXIVAN szedése előtt

Ne szedje a CRIXIVAN-t

- ha allergiás az indinavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - rifampicin - egy fertőzések kezelésére használt antibiotikum
 - ciszaprid - bélproblémákra használatos
 - amiodaron - szívritmuszavarokra használatos
 - pimozid - bizonyos mentális egészséggel kapcsolatos problémákra használatos
 - lovasztatin vagy szimvasztatin - koleszterinszint-csökkentésre használatosak
 - orbáncfű (*Hypericum perforatum*) - egy gyógynövénykészítmény, mely depresszióra használatos
 - ergot-tartramin (koffeinnel vagy anélkül) - migrénre használatos
 - asztemizol vagy terfenadin - szénanáthára és egyéb allergiákra használatos antihisztaminok
 - kvetiapin – bizonyos mentális betegségekre, pl.: skizofréniára, bipoláris zavarra és major depresszív zavarra használatos
 - (szájon át szedett) alprazolám, triazolám és midazolám - nyugtatóként vagy altatóként használatosak.

Ne szedje a CRIXIVAN-t, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, a CRIXIVAN szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Továbbá, a CRIXIVAN és a ritonavir nevű gyógyszer egyidejű alkalmazásakor:

Ne szedjen se CRIXIVAN-t, se ritonavirt:

- ha Önnek májproblémái vannak
- ha Ön az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - fuzidinsav - egy fertőzések kezelésére használt antibiotikum
 - piroxikám - ízületi gyulladás kezelésére használatos
 - alfuzozin - prosztata-problémákra használatos
 - bepridil - mellkasi fájdalomra (angina) használatos
 - klorzapin - bizonyos mentális egészséggel kapcsolatos problémákra használatos
 - petidin vagy propoxifen - fájdalomra használatosak
 - esztazolám vagy flurazepám - altatóként használatosak
 - klorazepát vagy diazepam - nyugtatóként használatosak
 - enkainid, flekainid, propafenon vagy kinidin - szívritmuszavarokkal kapcsolatos problémákra használatosak.

Ne szedjen se CRIXIVAN-t, se ritonavirt, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, a CRIXIVAN szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A CRIXIVAN szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak közül korábban bármelyik fennállt, vagy kialakul Önnél:

- **allergiák**
- **veseproblémák** (ide értve a vesegyulladást, vesekövet vagy véres vizelettel vagy anélkül jelentkező hátfájást)
- **„hemofília”** – a CRIXIVAN miatt nagyobb eséllyel léphet fel Önnél vérzés. Ha vérzést tapasztal, vagy gyengének érzi magát, azonnal értesítse kezelőorvosát.

- **májproblémák** – krónikus hepatitisz B vagy C fertőzésben, illetve májzsugorban szenvedő, retrovírus-ellenes gyógyszerekkel kezelt embereknél nagyobb eséllyel lépnek fel e gyógyszer mellett súlyos és esetlegesen halálos kimenetelű, májjal kapcsolatos mellékhatások. Önnek vérvizsgálatokra lehet szüksége, hogy ellenőrizték, hogyan működik a mája.
- **erős izomfájdalom, -érzékenység vagy -gyengeség** – ez nagyobb eséllyel fordul elő, ha Ön „sztatinok”-nak nevezett koleszterin-csökkentő gyógyszereket (például szimvasztatint) szed. Ritka esetekben az izomrendellenességek súlyosak lehetnek [a harántcsíkolt izomsejtek szétesése – rabdomiolízis]). Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha Önnél erős izomfájdalom vagy -gyengeség lép fel.
- **fertőzés jelei** – lehet, hogy egy korábbi fertőzés tér vissza, nem sokkal a HIV-ellenes kezelés megkezdését követően. Ez amiatt történhet, mert a szervezet ismét képes felvenni a harcot a fertőzésekkel szemben. Ez egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedőknél, illetve olyan embereknél fordul elő, akiknél korábban már fellépett HIV-vel összefüggő fertőzés. Ha Ön a fertőzés bármilyen tünetét észleli, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- **autoimmun betegségek** (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
- **csontproblémák** – a tünetek közé tartozik az ízületi merevség és fájdalom, főként a csípő környékén, és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, értesítse kezelőorvosát. Az ilyen problémák az „oszteonekrózis”-nak nevezett csontbetegség (a csont vérellátásának megszűnése, ami a csont elhalását okozza) miatt alakulhatnak ki, mely hónapokkal vagy évekkel a HIV-kezelés megkezdését követően is felléphet. Annak kockázata, hogy Önnél csontproblémák alakulnak ki magasabb, ha Ön/Önnek:
 - alkoholt fogyaszt
 - magas testtömeg-indexe van
 - nagyon gyenge az immunrendszere
 - a CRIXIVAN-nal egyidejűleg kortikoszteroidokkal történő kezelésben is részesül
 - hosszú ideje kombinációs retrovírus-ellenes kezelésben részesül.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy Ön nem biztos benne), a CRIXIVAN szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Gyermekek és serdülők

A CRIXIVAN 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a CRIXIVAN

Beltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és a gyógynövény-készítményeket is.

A CRIXIVAN befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását. Néhány egyéb gyógyszer szintén befolyásolhatja a CRIXIVAN hatását.

Ritonavir

A ritonavirt a CRIXIVAN vérszintjeinek növelésére, illetve ritkábban, de magasabb adagban, a HIV kezelésére alkalmazzák. Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön mind a CRIXIVAN-t, mind a ritonavirt szedni fogja. Olvassa el a ritonavir betegájékoztatóját is.

Olvassa el a „**Ne szedje a CRIXIVAN-t**” és „**Ne szedjen se CRIXIVAN-t, se ritonavirt**” c. részeket a fenti, 2. pont alatt, mely egy fontos listát tartalmaz azokról a gyógyszerekről, melyeket tilos CRIXIVAN-nal együtt szedni. Ne szedje a CRIXIVAN-t, ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, vagy nemrégiben szedte. Ha nem biztos benne, a CRIXIVAN szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Tájékoztassa továbbá kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a CRIXIVAN szedése előtt, ha Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel kezelőorvosa a gyógyszerek adagjának módosítását rendelheti el:

- teofillin - asztmára használatos
- warfarin - a vér hígítására használatos
- morfin, fentanil - fájdalomra használatosak
- buspiron - nyugtatóként használatos
- flukonazol - gombás fertőzésekre használatos
- venlafaxin, trazodon - depresszióra használatosak
- takrolimus, ciklosporin - főként szervtranszplantációt követően használatosak
- delavirdin, efavirenz, nevirapin - a HIV-re használatosak
- amprenavir, szakvinavir, atazanavir - a HIV-re használatosak
- szildenafil, vardenafil, tadalafil - impotenciára használatosak
- dexametazon - duzzanat (gyulladás) megszüntetésére használatos
- itraconazol, ketokonazol - gombás fertőzések kezelésére használatosak
- atorvasztatin, rozuvasztatin, pravasztatin, fluvasztatin - koleszterinszint csökkentésére használatosak
- fexofenadin, loratidin - antihisztaminok, szénanáthára és egyéb allergiás állapotokra használatosak
- szájon át szedhető fogamzásgátlók (tabletták), melyek noretindront vagy etinil-ösztradiolt tartalmaznak
- fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin, divalproex, lamotrigin - görcsrohamok (epilepszia) kezelésére használatos gyógyszerek
- (beinjekciózott) midazolám - akut (görcs)rohamokra, illetve bizonyos orvosi eljárások előtt a betegek altatására használatos
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nikardipin, digoxin, diltiazem - magas vérnyomásra és bizonyos szívproblémákra használatosak.
- kvetiapin – bizonyos mentális betegségekre, pl.: skizofréniára, bipoláris zavarra és major depresszív zavarra használatos

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy Ön nem biztos benne), a CRIXIVAN szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A CRIXIVAN egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A CRIXIVAN szedésével kapcsolatos információkat lásd az alábbi, 3. pontban. Különösen fontos azonban, hogy

- ne vegye be a CRIXIVAN-t magas kalória-, zsír- és fehérjetartalmú étellel. Erre azért van szükség, mert ezek az ételek megakadályozzák a megfelelő mennyiségű CRIXIVAN felszívódását, és a gyógyszer így nem hat olyan jól.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes, illetve fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, csak akkor szedheti a CRIXIVAN-t, ha orvosa úgy dönt, hogy ez mindenképpen szükséges. Nem ismeretes, hogy a CRIXIVAN terhesség alatt szedve károsítja-e a magzatot.
- A HIV átterjedésének megakadályozása érdekében javasolt, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassanak. Ez megakadályozza, hogy a HIV-et a csecsemőknek is átadják.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CRIXIVAN szedése során jelentettek szédülést és homályos látást. Amennyiben ez bekövetkezik, tartózkodnia kell a vezetéstől vagy a munkagépek kezelésétől.

Egyéb információk, melyekről tudnia kell

A CRIXIVAN nem gyógyítja ki Önt a HIV-ből. Ön továbbra is elkaphatja a HIV-vel összefüggő fertőzéseket vagy egyéb betegségeket. Ezért a CRIXIVAN szedése során Önnek továbbra is rendszeresen el kell járnia kezelőorvosához.

A HIV a fertőzött betegek vérével való érintkezéssel, vagy a HIV-betegekkel történő nemi érintkezéssel terjedő betegség. E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

A CRIXIVAN laktózt tartalmaz

Ez a gyógyszer tejcukrot (laktózt, egy cukorfajtát) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy az Ön szervezete bizonyos cukrokat nem tolerál vagy nem tud megemészteni, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a CRIXIVAN-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell bevenni

A CRIXIVAN ajánlott adaga:

- Négy 200 mg-os kapszula (800 mg) - naponta háromszor (8 óránként) szedve.
Ez azt jelenti, hogy Önnek minden nap összesen tizenkettő 200 mg-os kapszulát (2400 mg) kell bevennie.

Ha Ön ritonavirt is szed, a CRIXIVAN-ból általában kevesebbet kell szednie. A javasolt adagok:

- CRIXIVAN - kettő 200 mg-os kapszula (400 mg) - naponta kétszer szedve.
Ez azt jelenti, hogy Önnek minden nap összesen négy 200 mg-os kapszulát (800 mg) kell bevennie.
- ritonavir - 100 mg - naponta kétszer szedve.

A gyógyszer szedése

- Ezt a gyógyszert szájon át szedje.
- A kapszulákat egészben, vízzel, fölözött vagy zsírszegény tejjel, gyümölcslével, teával vagy kávéval vegye be.
- A kapszulákat ne törje össze vagy ne rágja szét.
- Fontos, hogy a felnőttek minden nap legalább 1,5 liter folyadékot igyanak minden nap, míg a CRIXIVAN-t szedik. Ez segít csökkenteni a vesekövek kialakulásának kockázatát.

- Ne vegye be a CRIXIVAN-t magas kalória-, zsír- és fehérjetartalmú étellel. Erre azért van szükség, mert ezek az ételek megakadályozzák a megfelelő mennyiségű CRIXIVAN felszívódását, és a gyógyszer így nem hat olyan jól.

Mikor szedje

- Étkezés előtt 1 órával vagy étkezés után 2 órával vegye be.
- Ha nem tudja étel nélkül bevenni, akkor alacsony zsírtartalmú étellel vegye be a CRIXIVAN-t. Ez lehet pirítós lekvárral vagy kukoricapehely fölözött vagy zsírszegény tejjel és cukorral.
- Ha Ön ritonavirt is szed, a CRIXIVAN-t a nap bármely időszakában beveheti, étellel vagy anélkül.

Ha az előírtnál több CRIXIVAN-t vett be

Amennyiben az előírtnál több CRIXIVAN-t vett be, amilyen hamar csak lehet, beszéljen kezelőorvosával. Az alábbi hatások következhetnek be:

- hányinger
- hányás
- hasmenés
- hátfájás
- véres vizelet.

Ha elfelejtette bevenni a CRIXIVAN-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejtett bevenni egy adagot, ne vegye be később a nap folyamán. Egyszerűen folytassa az adagolást az eredeti rend szerint.

Ha idő előtt abbahagyja a CRIXIVAN szedését

Fontos, hogy pontosan úgy szedje a CRIXIVAN-t, ahogy azt kezelőorvosa elmondta Önnek – kezelőorvosa fogja meghatározni azt is, hogy Önnek meddig kell szednie a gyógyszert.

- Ne hagyja abba a CRIXIVAN szedését anélkül, hogy kezelőorvosával beszélne.
- Ez azért szükséges, mert az adagok csökkentése vagy kihagyása következtében a HIV nagyobb valószínűséggel válik ellenállóvá a CRIXIVAN-nal szemben.
- Ha ez bekövetkezik, az Ön kezelése hatástalanná válik.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatásokat jelentették a CRIXIVAN-t szedő betegek:

Haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, amennyiben az alábbi súlyos mellékhatásokat tapasztalja - sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

allergiás reakciók – beleértve a viszkető bőr, bőrvörösség, pörsenések vagy csalánkiütések, arc-, ajak-, nyelv- vagy torokduzzanat, illetve nehézlégzés tüneteit. Nem ismert, hogy ezek milyen gyakran fordulnak elő (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg), de a reakciók esetenként súlyosak is lehetnek, a sokkot is beleértve.

Vannak egyéb mellékhatások, amelyek felléphetnek Önnél a gyógyszer szedése alatt, mint például gyakoribb vérzés vérzékenységekben szenvedőknél, izomproblémák, fertőzés jelei, és csontproblémák. Olvassa el a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részt a fenti, 2. pontban.

További mellékhatások, beleértve:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 beteget érintenek):

- fejfájás
- kiütések vagy bőrszárazság
- hányinger
- hányás
- megváltozott ízérzékelés
- gyomorrontás vagy hasmenés
- gyomorfájdalom vagy puffadás
- szédülés, gyengeség vagy fáradtság érzése.

Gyakori (10 beteg közül kevesebb, mint 1 beteget érintenek):

- bélgázosság
- viszketés
- szájszárazság
- savas reflux
- izomfájdalom
- fájdalmas vizelet
- elalvási nehézség
- zsibbadás vagy szokatlan érzés a bőrön.

A gyógyszer forgalmazását követően az alábbi mellékhatásokat is jelentették (nem ismert, hogy milyen gyakran fordulnak elő):

- hajhullás
- hasnyálmirigy-gyulladás
- súlyos bőrreakciók
- a bőr színének sötétedése
- a száj zsibbadása
- alacsony vörösvértestszám
- a lábujjak fertőzéssel járó vagy anélküli körömbenövése
- májproblémák, például májgyulladás vagy májelégtelenség
- veseproblémák, például vesefertőzés, csökkent vesefunkció vagy a veseműködés leállása
- fájdalmas és nehezen mozgó váll.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CRIXIVAN-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon vagy dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A CRIXIVAN az eredeti tartályban tárolandó, és a nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva. A tartályban nedvszívó golyócskák találhatók, melyeket a tartályban kell hagyni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CRIXIVAN?

- A készítmény hatóanyaga az indinavir. Kemény kapszulánként 200 mg indinavirnek megfelelő indinavir-szulfátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: vízmentes laktóz, magnézium-sztearát, zselatin és titán-dioxid (E 171).
- A kapszulákat indigókármint (E 132) tartalmazó jelölőfestékekkel jelölik.

Milyen a CRIXIVAN külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A CRIXIVAN 200 mg kemény kapszula polipropilén zárfedelű, fóliázott kupakkal rendelkező, 180, 270 vagy 360 kapszulát tartalmazó HDPE tartályokban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A kapszulák opálos fehérek, „CRIXIVAN™ 200 mg” kék színű kódjelzéssel ellátva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Hollandia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez

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

Ceská 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

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com.

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

CRIXIVAN 400 mg kemény kapszula indinavir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CRIXIVAN és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CRIXIVAN szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CRIXIVAN-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CRIXIVAN-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CRIXIVAN és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a CRIXIVAN

A CRIXIVAN az indinavirnek nevezett hatóanyagot tartalmazza, mely a „proteázgátlók”-nak nevezett gyógyszercsoport tagja.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a CRIXIVAN

A CRIXIVAN-t a humán immundeficiencia vírus (HIV) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. A CRIXIVAN-t egyéb HIV-kezeléssel (retrovírus-ellenes gyógyszerekkel) egyidejűleg alkalmazzák. Ezt kombinációs retrovírus-ellenes kezelésnek hívják.

- Egy példa a CRIXIVAN-nal esetleg együtt adott gyógyszerre a ritonavir.

Hogyan hat a CRIXIVAN

A CRIXIVAN a HIV kezelésére használatos és a HIV-vírusrészecskék számát csökkenti az Ön vérében.

A CRIXIVAN segít:

- csökkenteni annak kockázatát, hogy Önnél a HIV-vel kapcsolatos betegségek alakuljanak ki
- csökkenteni a HIV mennyiségét (az ún. „vírusterhelést”) a szervezetében
- növelni Önnél a CD4- (T)-sejtek számát. A CD4-sejtek az Ön immunrendszerének fontos részei. Az immunrendszer fő szerepe az, hogy megvédje Önt a fertőzésektől.

A CRIXIVAN nem minden betegben fejtheti ki a fenti hatásokat. Kezelőorvosa ellenőrzi majd, hogy milyen hatással van Önre ez a gyógyszer.

2. Tudnivalók a CRIXIVAN szedése előtt

Ne szedje a CRIXIVAN-t

- ha allergiás az indinavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - rifampicin - egy fertőzések kezelésére használt antibiotikum
 - ciszaprid - bélproblémákra használatos
 - amiodaron - szívritmuszavarokra használatos
 - pimozid - bizonyos mentális egészséggel kapcsolatos problémákra használatos
 - lovasztatin vagy szimvasztatin - koleszterinszint-csökkentésre használatosak
 - orbáncfű (*Hypericum perforatum*) - egy gyógynövénykészítmény, mely depresszióra használatos
 - ergot-tartramin (koffeinnel vagy anélkül) - migrénre használatos
 - asztemizol vagy terfenadin - szénanáthára és egyéb allergiákra használatos antihisztaminok
 - kvetiapin – bizonyos mentális betegségekre, pl.: skizofréniára, bipoláris zavarra és major depresszív zavarra használatos
 - (szájon át szedett) alprazolám, triazolám és midazolám - nyugtatóként vagy altatóként használatosak.

Ne szedje a CRIXIVAN-t, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önmre. Ha nem biztos benne, a CRIXIVAN szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Továbbá, a CRIXIVAN és a ritonavir nevű gyógyszer egyidejű alkalmazásakor:

Ne szedjen se CRIXIVAN-t, se ritonavirt:

- ha Önnek májproblémái vannak
- ha Ön az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - fuzidinsav - egy fertőzések kezelésére használt antibiotikum
 - piroxikám - ízületi gyulladás kezelésére használatos
 - alfuzozin - prosztata-problémákra használatos
 - bepridil - mellkasi fájdalomra (angina) használatos
 - klozapin - bizonyos mentális egészséggel kapcsolatos problémákra használatos
 - petidin vagy propoxifen - fájdalomra használatosak
 - esztazolám vagy flurazepám - altatóként használatosak
 - klorazepát vagy diazepam - nyugtatóként használatosak
 - enkainid, flekainid, propafenon vagy kinidin - szívritmuszavarokkal kapcsolatos problémákra használatosak.

Ne szedjen se CRIXIVAN-t, se ritonavirt, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önmre. Ha nem biztos benne, a CRIXIVAN szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A CRIXIVAN szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak közül korábban bármelyik fennállt, vagy kialakul Önnél:

- **allergiák**
- **veseproblémák** (ide értve a vesegyulladást, vesekövet vagy véres vizelettel vagy anélkül jelentkező hátfájást)
- **„hemofília”** – a CRIXIVAN miatt nagyobb eséllyel léphet fel Önnél vérzés. Ha vérzést tapasztal, vagy gyengének érzi magát, azonnal értesítse kezelőorvosát.

- **májproblémák** – krónikus hepatitisz B vagy C fertőzésben, illetve májzsugorban szenvedő, retrovírus-ellenes gyógyszerekkel kezelt embereknél nagyobb eséllyel lépnek fel e gyógyszer mellett súlyos és esetlegesen halálos kimenetelű, májjal kapcsolatos mellékhatások. Önnek vérvizsgálatokra lehet szüksége, hogy ellenőrizték, hogyan működik a mája.
- **erős izomfájdalom, -érzékenység vagy -gyengeség** – ez nagyobb eséllyel fordul elő, ha Ön „sztatinok”-nak nevezett koleszterin-csökkentő gyógyszereket (például szimvasztatint) szed. Ritka esetekben az izomrendellenességek súlyosak lehetnek [a harántcsíkolt izomsejtek szétesése – rhabdomiolízis]). Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha Önnél erős izomfájdalom vagy -gyengeség lép fel.
- **fertőzés jelei** – lehet, hogy egy korábbi fertőzés tér vissza, nem sokkal a HIV-ellenes kezelés megkezdését követően. Ez amiatt történhet, mert a szervezet ismét képes felvenni a harcot a fertőzésekkel szemben. Ez egyes előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedőknél, illetve olyan embereknél fordul elő, akiknél korábban már fellépett HIV-vel összefüggő fertőzés. Ha Ön a fertőzés bármilyen tünetét észleli, kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- **autoimmun betegségek** (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV fertőzés kezelése során szedő gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.
- **csontproblémák** – a tünetek közé tartozik az ízületi merevség és fájdalom, főként a csípő környékén, és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, értesítse kezelőorvosát. Az ilyen problémák az „osteonekrózis”-nak nevezett csontbetegség (a csont vérellátásának megszűnése, ami a csont elhalását okozza) miatt alakulhatnak ki, mely hónapokkal vagy évekkel a HIV-kezelés megkezdését követően is felléphet. Annak kockázata, hogy Önnél csontproblémák alakulnak ki magasabb, ha Ön/Önök:
 - alkoholt fogyaszt
 - magas testtömeg-indexe van
 - nagyon gyenge az immunrendszere
 - a CRIVAN-nal egyidejűleg kortikoszteroidokkal történő kezelésben is részesül
 - hosszú ideje kombinációs retrovírus-ellenes kezelésben részesül.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy Ön nem biztos benne), a CRIVAN szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Gyermekek és serdülők

A CRIVAN 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a CRIVAN

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és a gyógynövény-készítményeket is.

A CRIVAN befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását. Néhány egyéb gyógyszer szintén befolyásolhatja a CRIVAN hatását.

Ritonavir

A ritonavirt a CRIXIVAN vérszintjeinek növelésére, illetve ritkábban, de magasabb adagban, a HIV kezelésére alkalmazzák. Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön mind a CRIXIVAN-t, mind a ritonavirt szedni fogja. Olvassa el a ritonavir betegájékoztatóját is.

Olvassa el a „**Ne szedje a CRIXIVAN-t**” és „**Ne szedjen se CRIXIVAN-t, se ritonavirt**” c. részeket a fenti, 2. pont alatt, mely egy fontos listát tartalmaz azokról a gyógyszerekről, melyeket tilos CRIXIVAN-nal együtt szedni. Ne szedje a CRIXIVAN-t, ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi, vagy nemrégiben szedte. Ha nem biztos benne, a CRIXIVAN szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Tájékoztassa továbbá kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a CRIXIVAN szedése előtt, ha Ön a következő gyógyszerek bármelyikét szedi, mivel kezelőorvosa a gyógyszerek adagjának módosítását rendelheti el:

- teofillin - asztmára használatos
- warfarin - a vér hígítására használatos
- morfin, fentanil - fájdalomra használatosak
- buspiron - nyugtatóként használatos
- flukonazol - gombás fertőzésekre használatos
- venlafaxin, trazodon - depresszióra használatosak
- takrolimus, ciklosporin - főként szervtranszplantációt követően használatosak
- delavirdin, efavirenz, nevirapin - a HIV-re használatosak
- amprenavir, szakvinavir, atazanavir - a HIV-re használatosak
- szildenafil, vardenafil, tadalafil - impotenciára használatosak
- dexametazon - duzzanat (gyulladás) megszüntetésére használatos
- itraconazol, ketokonazol - gombás fertőzések kezelésére használatosak
- atorvasztatin, rozuvasztatin, pravasztatin, fluvasztatin - koleszterinszint csökkentésére használatosak
- fexofenadin, loratidin - antihisztaminok, szénanáthára és egyéb allergiás állapotokra használatosak
- szájon át szedhető fogamzásgátlók (tabletták), melyek noretindront vagy etinil-ösztradiolt tartalmaznak
- fenobarbitál, fenitoin, karbamazepin, divalproex, lamotrigin - görcsrohamok (epilepszia) kezelésére használatos gyógyszerek
- (beinjekciózott) midazolám - akut (görcs)rohamokra, illetve bizonyos orvosi eljárások előtt a betegek altatására használatos
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nikardipin, digoxin, diltiazem - magas vérnyomásra és bizonyos szívproblémákra használatosak.
- kvetiapin – bizonyos mentális betegségekre, pl.: skizofréniára, bipoláris zavarra és major depresszív zavarra használatos

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy Ön nem biztos benne), a CRIXIVAN szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A CRIXIVAN egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A CRIXIVAN szedésével kapcsolatos információkat lásd az alábbi, 3. pontban. Különösen fontos azonban, hogy

- ne vegye be a CRIXIVAN-t magas kalória-, zsír- és fehérjetartalmú étellel. Erre azért van szükség, mert ezek az ételek megakadályozzák a megfelelő mennyiségű CRIXIVAN felszívódását, és a gyógyszer így nem hat olyan jól.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes, illetve fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, csak akkor szedheti a CRIXIVAN-t, ha orvosa úgy dönt, hogy ez mindenképpen szükséges. Nem ismeretes, hogy a CRIXIVAN terhesség alatt szedve károsítja-e a magzatot.
- A HIV átterjedésének megakadályozása érdekében javasolt, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassanak. Ez megakadályozza, hogy a HIV-et a csecsemőknek is átadják.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CRIXIVAN szedése során jelentettek szédülést és homályos látást. Amennyiben ez bekövetkezik, tartózkodnia kell a vezetéstől vagy a munkagépek kezelésétől.

Egyéb információk, melyekről tudnia kell

A CRIXIVAN nem gyógyítja ki Önt a HIV-ből. Ön továbbra is elkaphatja a HIV-rel összefüggő fertőzéseket vagy egyéb betegségeket. Ezért a CRIXIVAN szedése során Önnek továbbra is rendszeresen el kell járnia kezelőorvosához.

A HIV a fertőzött betegek vérével való érintkezéssel, vagy a HIV-betegekkel történő nemi érintkezéssel terjedő betegség. E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

A CRIXIVAN laktózt tartalmaz

Ez a gyógyszer tejcukrot (laktózt, egy cukorfajtát) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy az Ön szervezete bizonyos cukrokat nem tolerál vagy nem tud megemészteni, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a CRIXIVAN-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell bevenni

A CRIXIVAN ajánlott adagja:

- Két 400 mg-os kapszula (800 mg) - naponta háromszor (8 óránként) szedve.
Ez azt jelenti, hogy Önnek minden nap összesen hat 400 mg-os kapszulát (2400 mg) kell bevennie.

Ha Ön ritonavirt is szed, a CRIXIVAN-ból általában kevesebbet kell szednie. A javasolt adagok:

- CRIXIVAN - egy 400 mg-os kapszula (400 mg) - naponta kétszer szedve.
Ez azt jelenti, hogy Önnek minden nap összesen két 400 mg-os kapszulát (800 mg) kell bevennie.
- ritonavir - 100 mg - naponta kétszer szedve.

A gyógyszer szedése

- Ezt a gyógyszert szájon át szedje.
- A kapszulákat egészben, vízzel, fölözött vagy zsírszegény tejjel, gyümölcslével, teával vagy kávéval vegye be.
- A kapszulákat ne törje össze vagy ne rágja szét.

- Fontos, hogy a felnőttek minden nap legalább 1,5 liter folyadékot igyanak minden nap, míg a CRIXIVAN-t szedik. Ez segít csökkenteni a vesekövek kialakulásának kockázatát.
- Ne vegye be a CRIXIVAN-t magas kalória-, zsír- és fehérjetartalmú étellel. Erre azért van szükség, mert ezek az ételek megakadályozzák a megfelelő mennyiségű CRIXIVAN felszívódását, és a gyógyszer így nem hat olyan jól.

Mikor szedje

- Étkezés előtt 1 órával vagy étkezés után 2 órával vegye be.
- Ha nem tudja étel nélkül bevenni, akkor alacsony zsírtartalmú étellel vegye be a CRIXIVAN-t. Ez lehet pirítós lekvárral vagy kukoricapehely fölözött vagy zsírszegény tejjel és cukorral.
- Ha Ön ritonavirt is szed, a CRIXIVAN-t a nap bármely időszakában beveheti, étellel vagy anélkül.

Ha az előírtnál több CRIXIVAN-t vett be

Amennyiben az előírtnál több CRIXIVAN-t vett be, amilyen hamar csak lehet, beszéljen kezelőorvosával. Az alábbi hatások következhetnek be:

- hányinger
- hányás
- hasmenés
- hátfájás
- véres vizelet.

Ha elfelejtette bevenni a CRIXIVAN-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejtett bevenni egy adagot, ne vegye be később a nap folyamán. Egyszerűen folytassa az adagolást az eredeti rend szerint.

Ha idő előtt abbahagyja a CRIXIVAN szedését

Fontos, hogy pontosan úgy szedje a CRIXIVAN-t, ahogy azt kezelőorvosa elmondta Önnek – kezelőorvosa fogja meghatározni azt is, hogy Önnek meddig kell szednie a gyógyszert.

- Ne hagyja abba a CRIXIVAN szedését anélkül, hogy kezelőorvosával beszélne.
- Ez azért szükséges, mert az adagok csökkentése vagy kihagyása következtében a HIV nagyobb valószínűséggel válik ellenállóvá a CRIXIVAN-nal szemben.
- Ha ez bekövetkezik, az Ön kezelése hatástalanná válik.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatásokat jelentették a CRIXIVAN-t szedő betegek:

Haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, amennyiben az alábbi súlyos mellékhatásokat tapasztalja - sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

allergiás reakciók – beleértve a viszkető bőr, bőrvörösség, pörsenések vagy csalánkiütések, arc-, ajak-, nyelv- vagy torokduzzanat, illetve nehézlégzés tüneteit. Nem ismert, hogy ezek milyen

gyakran fordulnak elő (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg), de a reakciók esetenként súlyosak is lehetnek, a sokkot is beleértve.

Vannak egyéb mellékhatások, amelyek felléphetnek Önnél a gyógyszer szedése alatt, mint például gyakoribb vérzés vérékenységekben szenvedőknél, izomproblémák, fertőzés jelei, és csontproblémák. Olvassa el a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részt a fenti, 2. pontban.

További mellékhatások, beleértve:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 beteget érintenek):

- fejfájás
- kiütések vagy bőrszárazság
- hányinger
- hányás
- megváltozott ízérzékelés
- gyomorrontás vagy hasmenés
- gyomorfájdalom vagy puffadás
- szédülés, gyengeség vagy fáradtság érzése.

Gyakori (10 beteg közül kevesebb, mint 1 beteget érintenek):

- bélgázosság
- viszketés
- szájszárazság
- savas reflux
- izomfájdalom
- fájdalmas vizelet
- elalvási nehézség
- zsibbadás vagy szokatlan érzés a bőrön.

A gyógyszer forgalmazását követően az alábbi mellékhatásokat is jelentették (nem ismert, hogy milyen gyakran fordulnak elő):

- hajhullás
- hasnyálmirigy-gyulladás
- súlyos bőrreakciók
- a bőr színének sötétedése
- a száj zsibbadása
- alacsony vörösvértestszám
- a lábujjak fertőzéssel járó vagy anélküli körömbenövése
- májproblémák, például májgyulladás vagy májelégtelenség
- veseproblémák, például vesefertőzés, csökkent vesefunkció vagy a veseműködés leállása
- fájdalmas és nehezen mozgó váll.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CRIXIVAN-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon vagy dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A CRIXIVAN az eredeti tartályban tárolandó, és a nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva. A tartályban nedvszívó golyócskák találhatók, melyeket a tartályban kell hagyni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CRIXIVAN?

- A készítmény hatóanyaga az indinavir. Kemény kapszulánként 400 mg indinavirnek megfelelő indinavir-szulfátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: vízmentes laktóz, magnézium-sztearát, zselatin és titán-dioxid (E 171).
- A kapszulákat titán-dioxidot (E 171), indigókármint (E 132) és vas-oxidot (E 172) tartalmazó jelölőfestékkel jelölik.

Milyen a CRIXIVAN külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A CRIXIVAN 400 mg kemény kapszula polipropilén zárfedélű, fóliázott kupakkal rendelkező, 90 vagy 180 kapszulát tartalmazó HDPE tartályokban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A kapszulák opálos fehérek, „CRIXIVAN™ 400 mg” zöld színű kódjelzéssel ellátva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Hollandia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt