

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

CRIXIVAN 200 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hylki inniheldur indinavírsúlfat sem samsvarar 200 mg af indinavíri.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 200 mg hylki inniheldur 74,8 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hylkin eru hálf gagnsæ, hvít og árituð 'CRIXIVAN™ 200 mg' með bláu

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CRIXIVAN er ætlað samhliða andretróveirunúkleósíð-hliðstæðum (analogues) til meðferðar á HIV-1-sýktum fullorðnum einstaklingum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

CRIXIVAN meðferð skal veitt af læknum sem hafa reynslu af að meðhöndla HIV-sýkingar. Samkvæmt nýjustu gögnum um lyflíf indinavírs verður að nota það með öðrum lyfjum gegn retróveirum. Ef indinavír er notað eitt sér koma fljótlega fram ónæmar veirur (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur til inntöku af indinavír er 800 mg á 8 tíma fresti.

Upplýsingar úr rannsóknum sem birtar hafa verið gefa til kynna að CRIXIVAN 400 mg ásamt rítónavíri 100 mg sem bæði eru gefin tvisvar á dag til inntöku geti verið annar valkostur við skammtaáætlun. Tillagan byggist á takmörkuðum, birtum upplýsingum (sjá kafla 5.2).

Þegar ífrakonazól eða ketókónazól er gefið samhliða skal íhuga að minnka skammta indinavírs í 600 mg á 8 tíma fresti (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum sem hafa væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar, skal minnka indinavír skammtinn í 600 mg á 8 tíma fresti. Þessi ráðlegging byggir á takmörkuðum upplýsingum um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2). Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi og þess vegna er ekki hægt að ráðleggja sérstaka skammta handa þeim (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Öryggi lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið metið, en minna en 20% af indinavíri skilst út í þvagi sem óbreytt lyf eða umbrotsefni (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun CRIXIVAN hjá börnum yngri en 4 ára (sjá kafla 5.1 og 5.2). Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir börn eldri en 4 ára eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2.

Lyfjagjöf

Hörðu hylkin skal gleypa heil.

Þar sem taka skal CRIXIVAN á 8 tíma fresti, ætti að setja upp hentuga áætlun fyrir sjúklinginn. Hámarksfrásog næst þegar CRIXIVAN er tekið inn án fæðu, en með vatni, einum tíma fyrir máltíð eða tveimur tímum eftir máltíð. Að öðrum kosti má taka CRIXIVAN inn með léttri fítnuðri máltíð.

Ef CRIXIVAN er gefið með rítónavír má gefa það með eða án fæðu.

Til þess að tryggja að sjúklingurinn fái nægan vökva er mælt með því að fullorðnir drekki a.m.k. 1,5 lítra af vökva á sólarhring.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Indinavír, með eða án rítónavírs, skal ekki gefa samhliða lyfjum sem hafa þrönga, lækningalega verkun og umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Hömlun á CYP3A4, bæði af völdum CRIXIVAN og rítónavírs, getur leitt til hækkaðrar plasmabéttisliða lyfja og hugsanlega alvarlegra eða lífshættulegra viðbragða (sjá kafla 4.5).

CRIXIVAN, með eða án rítónavírs, skal ekki gefa samhliða amíódaróni, terfenadíni, cisapríði, astemizóli, quetiapíni, alprazolami, flazólami, mídazolami til inntöku (varðandi aðvörun um mídazolam sem er gefið með innæfingu, sjá kafla 4.5), pímozíði, ergotafleiðum, simvastatíni eða lóvastatíni (sjá kafla 4.4).

Ekki má nota rifampiðin samhliða CRIXIVAN, hvort sem það er gefið með eða án lágskammta rítónavíri (sjá kafla 4.5). Ekki má nota indinavír samhliða náttúruylfjum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).

Að auki má ekki að gefa indinavír ásamt rítónavíri samhliða alfúzósíni, meperidíni, píroxíkami, própoxýfeni, beprídíli, enkaínídi, flekanídi, própafenóni, kínidíni, fúsídínsýru, klózapíni, klórazepati, díazepamí, estazolami og flúrazepami.

Sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm má ekki gefa indinavír ásamt rítónavíri þar sem umbrot og brotthvarf rítónavírs fer aðallega fram í lifur (sjá kafla 4.4).

Þegar CRIXIVAN er notað ásamt rítónavíri á að athuga hvort frekari frábendingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir rítónavír.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Nýrnasteinamyndun og píplu og millivefsnýrnabólga (tubulointerstitial nephritis)

Nýrnasteinamyndun hefur átt sér stað í tengslum við indinavír meðferð hjá fullorðnum með heildartíðni 12,4% (í einstökum rannsóknum var tíðnin á bilinu 4,7% til 34,4%). Heildartíðni

nýrnasteinatilfella eykst með aukinni útsetningu fyrir CRIXIVAN en áhættan verður hinsvegar fremur stöðug með tímanum. Í sumum tilfellum hefur nýrnasteinamyndun átt sér stað í tengslum við skerta nýrnastarfsemi eða bráða nýrnabilun, en í flestum þessara tilfella hafa skerðing á nýrnastarfsemi og nýrnabilun gengið til baka. Ef einkenni um nýrnasteinamyndun koma fram, þ.á m. verkur í síðu með eða án blóðs í þvagi (hér er einnig átt við blóð í þvagi sem aðeins er greinanlegt við smásjárskoðun), skal gera tímabundið hlé á meðferðinni (t.d. í 1 - 3 daga) meðan á bráðu nýrnasteinakasti stendur, eða hugsanlega hætta meðferðinni. Hægt er framkvæma þvagrannsókn (urinalysis), mæla BUN og kreatínín í blóði og framkvæma ómskoðun af blöðru og nýrum. Fullnægjandi vökvagjöf er ráðlögð fyrir alla sjúklinga sem eru í indinavír meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Þegar sjúklingum er veitt læknis meðferð gegn nýrnasteinum (hvort sem þeir hafa fengið þá einu sinni eða oft) er mikilvægt að gefa þeim nægilegt magn af vökva og einnig getur verið nauðsynlegt að gera tímabundið hlé á meðferðinni (t.d. í einn til þrjá daga) meðan á bráðu nýrnasteinakasti stendur, eða hætta meðferðinni alveg.

Komið hafa fram tilfelli af millivefs nýrnabólgu með merg kölkun (medullary calcification) og barkarvisnun (cortical atrophy) hjá sjúklingum með alvarlega einkennalaus hvítfrumnamigu (> 100 frumur/"high power field"). Íhuga ætti þvagskimun hjá sjúklingum þar sem áhættan er meiri. Nánari rannsóknar gæti verið þörf ef að um þráláta alvarlega einkennalaus hvítfrumnamigu er að ræða.

Milliverkanir

Indinavír skal nota með varúð samhliða lyfjum sem eru öflugir virkjar CYP3A4. Gjöf indinavírs samhliða slíkum lyfjum getur leitt til lægri blóðþéttni indinavírs og þar með aukinni hættu á ófullnægjandi meðferð og getur einnig ýtt undir myndun ónámis (sjá kafla 4.5).

Ef indinavír er gefið með rítónavíri er mögulegt að milliverkanirnar aukist. Skoða skal kaflann um milliverkanir í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir rítónavír um hugsanlegar milliverkanir við önnur lyf.

Atazanavír, sem og indinavír tengjast óbeinni hækkun á bilirúbíni í blóði (indirect (unconjugated) hyperbilirubinemia) vegna hömlunar á UDP-glúkúrónsýltransferasa (UGT). Samhliða gjöf atazanavírs með eða án rítónavírs og Crixivan hefur ekki verið rannsökuð og ekki er mælt með samhliða gjöf þessara lyfja vegna hættu á versnun þessara aukaverkana.

Ekki er mælt með samhliða notkun indinavírs og lóvastatíns eða simvastatíns vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla (myopathy), þar með talið rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis). Á grundvelli rannsókna á milliverkunum við lópinavír/rítónavír er ekki mælt með samhliða gjöf rosuvastatíns og próteasahemla. Einnig skal gæta varðar ef indinavír er notað samhliða atorvastatíni. Ekki er vítað um milliverkanir indinavírs eða indinavírs/rítónavírs við pravastatín eða flúvastatín (sjá kafla 4.5).

Við samhliða gjöf CRIXIVAN og sildenafil, tadalafil og vardenafil (PDE5 hemlar) má búast við aukinni plasmabættu þessara efnasambanda sem getur leitt til fleiri aukaverkana sem tengjast PDE5-hemlum, þar á meðal lágþrýstings, sjóntruflana og sístöðu reðurs (sjá kafla 4.5).

HIV smit

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi virkni með andretróveirumeðferð minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Brátt rauðkornarjúfandi blóðleysi

Brátt rauðkornarjúfandi blóðleysi hefur verið skráð, sem var í sumum tilvikum alvarlegt og ágerðist hratt. Þegar greining hefur verið staðfest skal veita viðeigandi meðferð við rauðkornarjúfandi blóðleysi og getur það m.a. falið í sér að hætta indinavír meðferð.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við andrertróveiruameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfíturöskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Liffrarsjúkdómar

Öryggi og verkun indinavírs hafa ekki verið staðfest hjá sjúklingum með undirliggjandi alvarlega liffrarsjúkdóma. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta andrertróveiruameðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Þegar um er að ræða samhliða veiruhamlandi meðferð gegn lifrabólgu B eða C ættu læknar einnig að kynna sér upplýsingar um þau lyf.

Sjúklingar með fyrirliggjandi liffrarsjúkdóm, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu verða oftast fyrir truflunum á lifrarstarfsemi meðan á samsettri andrertróveiru meðferð stendur og ættu að fylgjast með þeim í samræmi við staðlaðar venjur. Ef fram koma merki um versnandi liffrarsjúkdóm hjá slíkum sjúklingum ætti að íhuga að grípa inn í eða stöðva meðferðina.

Sést hafa aukin tilfelli nýrnasteinakvilla þegar sjúklingum með undirliggjandi liffrarsjúkdóma er gefið indinavír.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andrertróveiruameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andrertróveiruameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómeagalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis carinii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hinsvegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Sjúklingar sem einnig hafa aðra sjúkdóma

Hjá sjúklingum með dreypasýki A eða B sem fengið hafa próteasahemla, hafa verið skráðar auknar blæðingar þ.á m. sjálfkrafa blæðingar í húð (hematomas) og í liði. Sumum sjúklingunum var gefinn storkupáttur VIII. Í meira en helmingi tilvikanna sem skráð voru, var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða hún hafin að nýju eftir að meðferð var stöðvuð. Orsakasamhengi er til staðar, enda þótt verkuhrátturinn sé óþekktur. Sjúklingum með dreypasýki skal gerð grein fyrir því að mögulegt sé að blæðingar aukist.

Sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar skal gefa minni skammta af indinavír vegna minna umbrots þess (sjá kafla 4.2).

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Þar sem slíkar rannsóknir hafa ekki verið gerðar skal gæta varúðar vegna mögulegrar hækkunar á blóðþéttni indinavírs.

Öryggi þess að taka lyfið hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, en minna en 20% af indinavíri skilst út um nýru sem óbreytt lyf eða umbrotsefni (sjá kafla 4.2).

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretrovírumedferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Laktósi

Lyfið inniheldur 299,2 mg af laktósa í hverjum 800 mg skammti (stakur hámarksskammtur). Sjúklingar með sjaldgæfu erfðarsjúkdómana galaktósa-óþol (galactose intolerance), Lapp laktasaskort (Lapp lactase deficiency) eða glúkósa/galaktósa vanfrásogsheilkenni (glucose-galactose malabsorption) ættu ekki að taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Indinavír umbrotnar fyrir tilstilli sýtókróm P450 ensímsins CYP3A4. Því geta lyf sem einnig umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms eða hafa áhrif á virkni CYP3A4, haft áhrif á umbrot indinavírs. Af sömu ástæðu getur indinavír einnig haft áhrif á umbrot annarra efna sem umbrotna eftir þessu ferli. Örvað indinavír (indinavír með rítónavíri) getur haft samleggjandi áhrif á lyfjahvörf efna sem umbrotna eftir CYP3A4 ferlinu þar sem bæði rítónavír og indinavír hafa sýtókróm P450 ensíminu CYP3A4.

Indinavír með eða án rítónavírs á ekki að gefa samhliða lyfjum sem hafa þrönga lækningalega verkun og umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Hömlun á CYP3A4, bæði af völdum CRIVAN og rítónavírs, getur leitt til hækkaðrar plasmabætti slíkra lyfja og hugsanlega alvarlegra eða lífshættulegra viðbragða. CRIVAN, með eða án rítónavírs, skal ekki gefa samhliða amíódaróni, terfenadíni, cisapríði, astemízóli, quetiapíni, alprazolami, tríazolami, mídazolami til inntöku (varðandi aðvörun um mídazolam sem er gefið með inndælingu, sjá eftirlitandi töflur 1 og 2), pímozíði, ergotafleiðum, simvastatíni eða lóvastatíni. Að auki á ekki að gefa indinavír ásamt rítónavíri samhliða alfúzósíni, meperídíni, píroxíkami, própoxýfeni, bepírdíni, enkaíníði, flekáníði, própafenóni, kínídíni, fúsídínsýru, klózapíni, klórazepati, díazepami, estazolami og flúrazepami.

Ekki má nota indinavír samhliða rifampísíni eða náttúrulyfjum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).

Lyf þau sem talin eru upp hér að framan eru ekki endurtekin í töflum 1 og 2 nema fyrir liggi sérstakar milliverkanaupplýsingar.

Sjá einnig kafla 4.2 og 4.3.

Tafla 1. Milliverkanir og skammtaráðleggingar við önnur lyf – ÓÖRVAÐ INDINAVÍR

Milliverkanir milli indinavírs og annarra lyfja eru taldar upp í eftirfarandi töflum (aukning er gefin til kynna með „↑“, minnkun með „↓“, engin breyting ($\leq \pm 20\%$) með „↔“, stakur skammtur með „SD“, einu sinni á dag með „QD“, tvisvar á dag með „BID“, þrisvar á dag með „TID“ og fjórum sinnum á dag með „QID“).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
SÝKINGALYF		
Andretróveirulyf		
Núkleósíð bakritahemlar(NRTI)		
Dídanósín Lyfjaform með stuðpúða (buffer)	Formleg rannsókn á milliverkunum hefur ekki farið fram. Eðlilegt (súrt) sýrustig í maga getur verið nauðsynlegt fyrir ákjósanlegt frásog indinavírs, en hins vegar brotnar dídanósín hratt niður fyrir tilstilli sýrunnar og því er dídanósín framleitt með hjálparefnum sem hækka sýrustigið (pH). Virgni gegn retróveirum var óbreytt þegar dídanósín var gefið 3 klst. eftir meðferð með indinavíri.	Indinavír og lyfjaform með dídanósíni sem inniheldur stuðpúða (buffer) skal gefa með a.m.k. einnar klukkustundar millibili á fastandi maga.
Dídanósín sýrupolið 400 mg SD (Indinavír 800 mg SD)	Indinavír: ↔ (Samanborið við indinavír 800 mg SD eitt sér) Dídanósín: ↔	Má gefa án nokkurra takmarkana varðandi lyfjagjafartíma eða fæðu.
Stavúdín 40 mg BID (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↔ Indinavír C _{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Stavudine AUC: ↑ 21% Stavudine C _{min} : ekki metið	Indinavír og núkleósíðbakritahemla má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Zíðóvúdín 200 mg TID (Indinavír 1.000 mg TID)	Indinavír AUC: ↔ Indinavír C _{min} : ↔ (Samanborið við Indinavír 1.000 mg TID eitt sér) Zíðóvúdín AUC: ↔ Zíðóvúdín C _{min} : ↑ 51%	
Zíðóvúdín/Lamivúdín 200/150 mg TID (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↔ Indinavír C _{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Zíðóvúdín AUC: ↑ 39% Zíðóvúdín C _{min} : ↔ Lamivúdín AUC: ↔ Lamivúdín C _{min} : ↔	

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)		
Delavirdín 400 mg TID (Indinavír 600 mg TID)	Indinavír AUC: ↑ 53% Indinavír C _{min} ↑ 298% (Samaborið við indinavír 800 mg TID eitt sér)	Hugleiða á skammtaminnkun CRIXIVAN í 400-600 mg á 8 klukkustunda fresti.
Delavirdín 400 mg TID Indinavír 400 mg TID	Indinavír AUC: ↔ Indinavír C _{min} : ↑ 118% (Samaborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Delavirdín: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavír 1.000 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 46% Indinavír C _{min} : ↓ 57% (Samaborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Stærri skammtur (1.000 mg TID) af indinavíri vegur ekki upp á móti örvunaráhrifum efavirenz.	Ekki er hægt að gefa neinar sértækar skammtaráðleggingar.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 31% Indinavír C _{min} : ↓ 40% Efavirenz AUC: ↔	
Nevirapín 200 mg BID (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 28% Nevirapín: ↔ (CYP3A örvun)	Íhuga á að auka skammt indinavírs í 1.000 mg á 8 klst. fresti ef það er gefið með nevirapíni.
Próteasahemlar		
Amprenavír 1200 mg BID (Indinavír 1200 mg BID)	Amprenavír AUC: ↑ 90% Indinavír: ↔	Ekki hefur verið gengið úr skugga um viðeigandi skammta þessarar samsetningar hvað varðar öryggi og verkun.
Atazanavír	Milliverkun ekki rannsökuð	Ekki er mælt með samhliða gjöf atazanavírs með eða án rítónavírs og Crixivan vegna aukinnar hættu á gallrauðadreyra (hyperbilirubinemia) (sjá kafla 4.4)

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Rítónavír 100 mg BID (Indinavír 800 mg BID)	Indinavír AUC _{24klst} : ↑ 178% Indinavír C _{min} : ↑ 11-falt; (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér*) Rítónavír AUC: ↑ 72% Rítónavír C _{min} : ↑ 62%	Ekki hefur verið gengið úr skugga um viðeigandi skammta þessarar samsetningar hvað varðar öryggi og verkun. Klínískar bráðabirgða-upplýsingar gefa til kynna að CRIVAN 400 mg ásamt rítónavíri 100 mg, bæði gefin til inntöku tvisvar á dag, geti verið annar valkostur við skömmtum (sjá kafla 5.2). Örvæðing skammtur sem nemur 800 mg af indinavíri/100 mg af rítónavíri tvisvar á dag eykur hættu á aukaverkunum.
Rítónavír 200 mg BID (Indinavír 800 mg BID)	Indinavír AUC _{24klst} : ↑ 266% Indinavír C _{min} : ↑ 24-falt; (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér*) Rítónavír AUC: ↑ 96% Rítónavír C _{min} : ↑ 371%	
Rítónavír 400 mg BID (Indinavír 800 mg BID)	Indinavír AUC _{24klst} : ↑ 220% Indinavír C _{min} : ↑ 24-falt (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér*) Rítónavír AUC _{24klst} : ↔	
Rítónavír 400 mg BID (Indinavír 400 mg BID)	Indinavír AUC _{24klst} : ↑ 68% Indinavír C _{min} : ↑ 10-falt (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér*) Rítónavír AUC _{24klst} : ↔	
Rítónavír 100 mg BID (Indinavír 400 mg BID)	Indinavír AUC and C _{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér*) (*) fyrri samunfærðarhópar	
Saquinavír 600 mg SD (hart hlauphylki) (Indinavír 800 mg TID)	Saquinavír AUC: ↑ 500% Saquinavír C _{min} : ↑ 190% (Samanborið við saquinavír 600 mg SD (hart hlauphylki) eitt sér)	Ekki hefur verið gengið úr skugga um viðeigandi skammta þessarar samsetningar hvað varðar öryggi og verkun.
Saquinavír 800 mg SD (mjúkt hlauphylki) (Indinavír 800 mg TID)	Saquinavír AUC: ↑ 620% Saquinavír C _{min} : ↑ 450% (Samanborið við saquinavír 800 mg SD (mjúkt hlauphylki) eitt sér)	
Saquinavír 1200 mg SD (mjúkt hlauphylki) (Indinavír 800 mg TID)	Saquinavír AUC: ↑ 360% Saquinavír C _{min} : ↑ 450% (Samanborið við saquinavír 1200 mg (mjúkt hlauphylki) eitt sér) Í tilhögun rannsóknarinnar er ekki gert ráð fyrir endanlegu mati á áhrifum saquinavírs á indinavír, en gefið er til kynna að aukning á AUC _{8klst} indinavírs sé minna en tvöföld meðan á samhliða gjöf saquinavírs stendur.	

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Sýklalyf		
Súlfametoxazol/ Trímétóprím 800 mg/160 mg BID (Indinavír 400 mg QID)	Indinavír AUC og C_{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 400 mg QID eitt sér) Súlfametoxazol AUC og C_{min} : ↔	Indinavír og súlfametoxazol/trímétóprím má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Lyf við sveppasýkingum		
Flúkónazol 400 mg QD (Indinavír 1.000 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 24% Indinavír C_{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 1.000 mg TID eitt sér)	Indinavír og flúkónazol má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Ítrakónazol 200 mg BID (Indinavír 600 mg TID)	Indinavír AUC: ↔ Indinavír C_{min} : ↑ 49% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér)	Mælt er með að minnka skammt CRIVAN í 600 mg á 8 klukkustunda fresti þegar ítrakónazol er gefið samhliða.
Ketókónazol 400 mg QD (Indinavír 600 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 20% Indinavír C_{min} : ↑ 29% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér)	Íluga á að minnka skammt CRIVAN í 600 mg á 8 klukkustunda fresti.
Ketókónazol 400 mg QD (Indinavír 400 mg TID)	Indinavír AUC ↓ 56% Indinavír C_{min} ↓ 27% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér)	
Lyf við mýkóbakteríum		
Ísóníazíð 300 mg QD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC og C_{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Ísóníazíð AUC og C_{min} : ↔	Indinavír og Ísóníazíð má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Rífabútín 300 mg QD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 34% Indinavír C_{min} : ↓ 39% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Rífabútín AUC: ↑ 173% Rífabútín C_{min} : ↑ 244% (Samanborið við rífabútín 300 mg QD eitt sér)	Skammtaminnkun á rífabútíni og skammtaaukning á CRIVAN hefur ekki verið staðfest í klínískum rannsóknum. Því er ekki mælt með samhliða gjöf þessara lyfja. Ef þörf er á rífabútín meðferð er mælt með að leita eftir öðrum valkosti við meðhöndlun HIV sýkingarinnar
Rífabútín 150 mg QD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 32% Indinavír C_{min} : ↓ 40% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Rífabútín AUC*: ↑ 54% Rífabútín C_{min} *: ↑ 99% (*Samanborið við rífabútín 300 mg QD eitt sér. Engar upplýsingar hafa fengist þar sem rífabútín 150 mg QD ásamt indinavíri 800 mg TID eru borin saman við 150 mg af rífabútíni einu sér)	
Rífampísín 600 mg QD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 92% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Þessi áhrif eru til komin vegna örvunar CYP3A4 fyrir tilstilli rífampísíns.	Ekki má nota rífampísín ásamt indinavíri.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
VERKJALYF		
Metadón 20-60 mg QD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↔ (Samanborið við indinavír 800 mg TID hjá fyrri samanburðarhópum) Metadón AUC og C _{min} : ↔	Indinavír og metadón má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
LYF VIÐ HJART-SLÁTTARTRUFLUNUM		
Kínidín 200 mg SD (Indinavír 400 mg SD)	Indinavír AUC og C _{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 400 mg SD) ↑ kínidínþéttni líkleg (CYP3A4 hömlun fyrir tilstilli indinavírs)	Gæta skal varúðar og fylgjast með meðferðarþéttni kínidíns þegar það er gefið samhliða CRIVAN. Ekkí má nota indinavír/ rítónavír á samkiðidíni.
ASTMALYF		
Teófýllín 250 mg SD (Indinavír 800 mg TID)	Teófýllín AUC og C _{min} : ↔	Indinavír og teófýllín má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
SEGAVERNARLYF		
Warfarín	Ekki rannsakað, samsett gjöf getur leitt til hækkaðra warfaríngilda.	Skammta warfaríns getur þurft að aðlaga.
KRAMPAstillandi lyf		
Karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtóín	Indinavír er hemill á CYP3A4 og þess vegna er búist við að það auki plasmabéttni þessara krampastillandi lyfja. Samhliða notkun lyfja sem örva CYP3A4, svo sem karbamazepíns, fenóbarbítals og fenýtóíns, geta dregið úr plasmabéttni indinavírs.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða indinavíri.
ÞUNGLYNDISLYF		
Venlafaxín 50 mg TID (Indinavír 800 mg SD)	Indinavír AUC: ↑ 28% (Samanborið við indinavír 800 mg SD eitt sér) Venlafaxín og virka umbrotsefnið O-desmetýl-venlafaxín: ↔	Ekki er vitað um klínískt vægi þessarar niðurstöðu.
GEDROFSLYF		
Quetiapín	Ekki rannsakað. Vegna CYP3A hömlunar fyrir tilstilli indinavírs er búist við aukningu á þéttu quetiapíns.	Samhliða gjöf indinavírs og quetiapíns getur aukið plasmabéttu quetiapíns og leitt til quetiapín tengdra eiturverkunar, þar með talið dá. Ekki má gefa quetiapín samhliða indinavíri (sjá kafla 4.3).
KALSÍUMGANGALOKAR		
Dihýdrópýrídín: t.d. felódípín, nifedípín, nikardípín	↑ þéttu dihydropyridin kalsiumgangaloka Kalsiumgangalokar umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 sem indinavír er hemill á.	Gæta skal varúðar og klínískt eftirlit með sjúklingum ráðlagt.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
NÁTTÚRULYF		
Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 54% Indinavír C _{min} : ↓ 81% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Lækkun á þétni indinavírs vegna örvunar jóhannesarjurtar á lyfjaumbroti og/eða flutningspróteinum.	Jurtaafurðir sem innihalda jóhannesarjurt má ekki nota samhliða Crixivan. Ef sjúklingur er þegar farinn að taka jóhannesarjurt skal stöðva inntöku jóhannesarjurtar, mæla veirumagn og einnig þétni indinavírs ef hægt er. Þétni indinavírs gæti aukist þegar inntaka jóhannesarjurtar er stöðvuð, og aðlaga gæti þurft CRIXIVAN skammtinn að því. Þessi örvunaráhrif gætu staðið í allt að tvær vikur eftir að meðferð með jóhannesarjurt er hætt.
HISTAMÍN H₂ BLOKKAR		
Címetidín 600 mg BID (Indinavír 400 mg SD)	Indinavír AUC og C _{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 400 mg SD eitt sér)	Indinavír og címetidín má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR		
Lóvastatín, símvastatín	Indinavír hamlar CYP3A4 og þar af leiðandi er búist við að það auki marktækt plasmabéttni þessara HMG-CoA redúktasahemla sem eru mjög háðir CYP3A4 umbroti.	Ekki má nota lyfin samhliða vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla þar með talið rákvöðvalýsu
Rosuvastatín	Milliverkun ekki rannsökuð. Milliverkunarrannsókn á lópinavíri/rítónavíri + rosuvastatíni. Rosuvastatín AUC ↑ 2,08 -falt Rosuvastatín C _{max} ↑ 4,66 -falt (Verkunarmáti er ekki þekktur)	Samsetning ekki ráðlögð.
Atorvastatín	↑ atorvastatínþétni Atorvastatín er ekki eins háð CYP3A4 umbroti og lóvastatín eða símvastatín.	Notið eins lítinn skammt og hægt er af atorvastatíni og fylgist gaumgæfilega með. Gætið varúðar
Pravastatín, flúvastatín	Milliverkun ekki rannsökuð. Umbrot pravastatíns og flúvastatíns eru ekki háð CYP3A4. Ekki er hægt að útiloka milliverkun um flutningsprótein	Milliverkun óþekkt. Ef enginn annar valkostur er í boði fylgist gaumgæfilega með.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Cíklósporín A	Cíklósporín A gildi aukast marktækt hjá sjúklingum á próteasahemlum, að meðtöldu indinavíri.	CíklósporínA skammta verður að aðlaga smám saman og fylgjast með þétni lyfsins. (Therapeutic drug monitoring)
GETNADARVARNARTÖFLUR		
Noretíndrón/etinýl estradíól 1/35 1 mikróg QD (Indinavír 800 mg TID)	Noretíndrón AUC: ↑ 26% Noretíndrón C _{min} : ↑ 44%	Indinavír og noretíndrón/etinýl estradíól 1/35 má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
PDE5 HEMLAR		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↑ 11% Sildenafil AUC ↑ 340% Líklegt er að samhliða gjöf CRIXIVAN og sildenafil valdi hækkaðri sildenafilþéttni með samkeppnishömlun á umbrotum.	Sildenafilskammtur á ekki að fara yfir 25 mg að hámarki á 48 stunda tímabili hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með indinavíri.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavír 800 mg TID)	Vardenafil AUC: ↑ 16-falt Líklegt er að samhliða gjöf CRIXIVAN og vardenafil valdi hækkaðri vardenafilþéttni með samkeppnishömlun á umbrotum.	Vardenafilskammtur á ekki að fara yfir 2,5 mg að hámarki á 24 stunda tímabili hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með indinavíri.
Tadalafil	Milliverkun ekki rannsökuð. Líklegt er að samhliða gjöf CRIXIVAN og tadalafil valdi hækkaðri tadalafilþéttni með samkeppnishömlun á umbrotum.	Tadalafilskammtur á ekki að fara yfir 10 mg að hámarki á 72 stunda tímabili hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með indinavíri.
RÓANDI LYF/ SVÆFINGARLYF		
Mídazólám (til inndælingar)	Ekki rannsakað, búast má við að samsett gjöf auki marktækt þéttni mídazóláms. Einnig þegar mídazólám er gefið til inntöku. Mídazólám verður fyrir umfangsmiklu umbroti fyrir tilstilli CYP3A4.	Ekki má gefa CRIXIVAN samhliða mídazólámi til inntöku (sjá kafla 4.3). Aðgát skal höfð við samhliða gjöf CRIXIVAN og mídazóláms sem gefið er með inndælingu. Ef CRIXIVAN er gefið samhliða mídazólámi sem gefið er með inndælingu, skal það gert á gjörgæsludeild undir gaumgæfilegu klínísku eftirliti vegna hættu á öndunarbælingu og/eða langvarandi slævingu. Íhuga skal að aðlaga skammta mídazóláms, sérstaklega ef gefinn er meira en einn stakur skammtur af mídazólámi.
STERAR		
Dexametasón	Milliverkun ekki rannsökuð. ↑ áhrif dexametasóns líkleg (CYP3A hömlun). ↓ plasmáþéttni indinavírs er líkleg (CYP3A örvun).	Gaumgæfilegt eftirlit með meðferðaráhrifum og aukaverkunum er ráðlagt þegar dexametasón er gefið samhliða indinavíri.

Tafla 2. Milliverkanir og skammtaráðleggingar við önnur lyf – INDINAVÍR ÖRVAÐ MEÐ RÍTÓNAVÍRI. Engar sértækar milliverkanarannsóknir hafa verið gerðar á 400 mg af indinavíri örvuðu með 100 mg af rítónavíri.

Milliverkanir milli indinavírs/rítónavírs og annarra lyfja eru taldar upp í eftirfarandi töflum (aukning er gefin til kynna með „↑“, minnkun með „↓“, engin breyting ($\leq \pm 20\%$) með „↔“, stakur skammtur með „SD“, einu sinni á dag með „QD“, tvisvar á dag með „BID“, þrisvar á dag með „TID“ og fjórum sinnum á dag með „QID“).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
SÝKINGALYF		
Andretróveirulyf		
Amprenavír	Amprenavír 1200 mg BID AUC ↑90% ásamt 800 mg TID af indinavíri einu sér (sjá töflu 1). Amprenavír 600 mg BID AUC ↑ 64% ásamt 100 mg BID af rítónavíri einu sér (samanborið við amprenavír 1200 mg BID eitt sér). Rítónavír eykur þéttni amprenavírs í sermi vegna CYP3A4 hömlunar. Engar upplýsingar um milliverkanir liggja fyrir varðandi samhliða gjöf indinavírs/rítónavírs og amprenavírs.	Ekki hefur verið gengið úr skugga um viðeigandi skammta þessarar samsetningar hvað varðar öryggi og verkun. Ekki á að gefa þörum rítónavír mixtúru, lausn, samhliða amprenavír mixtúru, lausn, vegna hættu á eituráhrifum frá hjálparefnum í lausnunum tveimur.
Efavírenz 600 mg QD (Indinavír/rítónavír 800/100 BID)	Indinavír AUC: ↓ 25% Indinavír C _{min} ↓ 50% (Samanborið við indinavír/rítónavír 800/100 BID ein sér) Rítónavír AUC ↓ 36% Rítónavír C _{min} : ↓ 39% Efavírenz AUC og C _{min} : ↔	Skammtaaukningar indinavírs/rítónavírs þegar það er gefið í samsettri meðferð með efavírenz hafa ekki verið rannsakaðar.
Lyf við mýkóbakteríum		
Rífabútín	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Búast má við minnkaðri indinavírþéttni og aukinni rífabútínþéttni.	Ekki var hægt að gefa skammtaráðleggingar varðandi indinavír/rítónavír ásamt rífabútíni og því er samsetningin ekki ráðlögð. Ef þörf er á rífabútínmeðferð, á að leita annarra lyfja til meðferðar við HIV-sýkingunni.
Rífampísín	Rífampísín er öflugur CYP3A4 örvi sem sýnt hefur verið fram á að valdi 92% minnkun á AUC indinavírs, sem getur leitt til ófullnægjandi veiruvirkni og myndunar ónæmis. Á meðan reynt var að yfirvinna minnkaða útsetningu með því að auka skammt á öðrum próteasa hömlum með rítónavíri, sást mikil aukning á áhrifum í lifur.	Ekki má nota rífampísín samhliða CRIVAN þegar það er gefið með lágskammta rítónavíri (sjá kafla 4.3).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Önnur sýkingalyf		
Atóvakón	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Rítónavír örvar glúkúróneringu og því er búist við að það lækki plasmabéttni atóvakóns.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar atóvakón er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
Erýtrómýcín, ítrakónazól	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og því er búist við að þau auki plasmabéttni erýtrómýcíns og ítrakónazóls.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar erýtrómýcín eða ítrakónazól eru gefin samhliða indinavíri/rítónavíri.
Ketókónazól	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og því er búist við að þau auki plasmabéttni ketókónazóls. Samhliða gjöf rítónavírs og ketókónazóls olli aukinni tíðni aukaverkana í meltingarvegi og lifur.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar ketókónazól er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri. Íhuga á skammtaminnkun ketókónazóls þegar það er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
VERKJALYF		
Fentanýl	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og því er búist við að þau auki plasmabéttni fentanýls.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar fentanýl er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
Metadón	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Örvað indinavír hefur ekki marktæk áhrif á AUC fyrir metadón (sjá töflu 1 hér að framan). Vart hefur orðið við lækkað AUC fyrir metadón með öðrum rítónavírörvuðum próteasahemlum. Rítónavír getur örvað glúkúróneringu metadóns.	Nauðsynlegt getur reynst að auka metadónskammt þegar það er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri. Íhuga á skammtaaðlögun á grundvelli klínískrar svörunar sjúklings við metadónmeðferðinni.
Morfín	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Morfín gildi geta lækkað vegna örvunar á glúkúróneringu af völdum rítónavírs sem gefið er samhliða.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar morfín er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		
Dígoxín 0,4 mg SD Rítónavír 200 mg BID	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Dígoxín AUC: ↑ 22%	Rítónavír getur aukið dígoxín gildi vegna breytingar á dígoxínútfærslu fyrir tilstilli P-glýkópróteins. Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með dígoxín gildum þegar dígoxín er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
SEGAVARNARLYF		
Warfarín Rítónavír 400 mg BID	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. R-warfaríngildi geta lækkað sem veldur minni segavörn vegna örvarunar CYP1A2 og CYP2C9 fyrir tilstilli rítónavírs.	Fylgjast á með segavarnarviðmiðum þegar warfarín er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
KRAMPASTILLANDI LYF		
Karbamazepín	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og því má búast við að þau auki plasmabættni karbamazepíns.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar karbamazepín er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
Dívalpróex, lamótrígín, fenýtóín	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Rítónavír örvar oxun fyrir tilstilli CYP2C9 og glúkúróneringu og er því búist við að það lækki plasmabættni krampastillandi lyfja.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með þéttu í sermi eða meðferðaráhrifum þegar þessi lyf eru gefin samhliða indinavíri/rítónavíri. Fenýtóín getur lækkað þéttu rítónavírs í sermi.
ÞUNGLYNDISLYF		
Trazódón 50 mg SD Rítónavír 200 mg BID	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Trazódón AUC: ↑ 2,4-falt. Vart varð við aukningu á tíðni trazódóntengdra aukaverkana þegar það var gefið samhliða rítónavíri.	Gæta skal varúðar þegar trazódón er notað ásamt indinavíri/rítónavíri og hefja meðferð með trazódóni með minnsta skammti og fylgjast með klínískri svörum og þolanleika.
ANDHISTAMÍN		
Fexófenadín	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Rítónavír getur breytt útflæði fexófenadíns fyrir tilstilli P-glykópróteins þegar þau eru gefin samhliða sem veldur aukinni þéttu fexófenadíns.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar fexófenadín er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
Lóratidín	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og því er búist við að þau auki plasmabættu lóratidíns.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar lóratidín er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
KALSÍUMGANGALOKAR		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavír/rítónavír 800/100 BID)	Diltiazem AUC _{0-24klst} : ↑ 43% Indinavír/rítónavír AUC: ↔	Íhuga á skammtabreytingu kalsíumgangaloka þegar þeir eru gefnir samhliða indinavíri/rítónavíri þar sem það getur valdið aukinni svörum.
Amlódipín 5 mg QD (Indinavír/rítónavír 800/100 BID)	Amlódipín AUC _{0-24klst} : ↑ 80% Indinavír/rítónavír AUC: ↔	

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR		Sömu ráðleggingar og fyrir indinavír án rítónavírörvunar (sjá töflu 1).
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Cíklósporín A (Indinavír/rítónavír 800/100 BID)	Eftir að hafin var gjöf indinavírs/rítónavírs 800/100 BID eða lópínavírs/rítónavírs 400/100 BID þurfti að minnka skammt cíklósporíns A í 5-20% af fyrri skammti til að halda cíklósporín A gildum innan lækningarlegra marka í einni rannsókn.	Aðlaganir á cíklósporín A skömmum á að gera í samræmi við lægstu mæld blóðgildi fyrir cíklósporín A.
Takrólímús	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og er því búist við að þau auki plasmabættni takrólímús.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar takrólímús er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
PDE5 HEMLAR		
Sildenafil, tadalafil	Milliverkun ekki rannsökuð.	Sömu leiðbeiningar varðandi sildenafil og tadalafil og varðandi indinavír án rítónavírörvunar (sjá töflu 1).
Vardenafil	Milliverkun ekki rannsökuð.	Vardenafilskammtur á ekki að fara yfir 2,5 mg að hámarki á 72 stunda tímabili þegar hann er gefinn ásamt örvuðum próteasahemli.
RÓANDI LYF/SVÆFINGARLYF		
Búspírón	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og því er búist við að þau auki plasmabættni búspíróns.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar búspírón er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
Mídazólám (til inndælingar)	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Búast má við að samsett gjöf auki marktækt þéttni mídazóláms, einkum þegar mídazólám er gefið til inntöku (CYP3A4 hömlun).	Ekki má gefa CRIXIVAN með rítónavíri samhliða mídazólami til inntöku (sjá kafla 4.3). Aðgát skal höfð við samhliða gjöf CRIXIVAN með rítónavíri og mídazóláms sem gefið er með inndælingu. Ef CRIXIVAN með rítónavíri er gefið samhliða mídazólami sem gefið er með inndælingu, skal það gert á gjörgæsludeild undir gaumgæfilegu klínísku eftirliti vegna hættu á öndunarbælingu og/eða langvarandi slævingu. Íhuga skal að aðlaga skammta mídazóláms, sérstaklega ef gefinn er meira en einn stakur skammtur af mídazólami.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
STERAR		
Dexametasón	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. ↑ dexametasónáhrifum líkleg (CYP3A bæling). ↓ plasmabéttni indinavírs líkleg (CYP3A örvun).	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar dexametasón er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.

Varðandi upplýsingar um fæðu eða áhrif fæðu á frásog indinavírs (sjá kafla 4.2 og 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki eru til nægar rannsóknir hjá þunguðum konum. Indinavír ætti aðeins að vera notað á meðgöngu ef væntanlegt gagn af meðferðinni vegur þyngra en möguleg áhætta fyrir fóstrið. Þar sem verulega lægri útsetning fyrir fæðingu hefur komið fram í fámennri rannsókn á þunguðum HIV-sjúklingum og vegna þess hversu takmarkaðar upplýsingarnar um sjúklingahópinn eru, er ekki mælt með að indinavír sé notað hjá þunguðum HIV-sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Of hátt bilirúbíngildi í blóði, yfirleitt skráð sem hækkað ósamtennt bilirúbín, hefur átt sér stað hjá 14% sjúklinga í meðferð með indinavíri. Þar sem ekki er vitað hvort indinavír veldur lífeðlisfræðilega of háum bilirúbín gildum hjá nýburum, skal ekki gefa þunguðum konum indinavír þegar líður að fæðingu, nema að vandlega athuguðu máli (sjá kafla 4.8).

Hjá Rhesus öpum, þegar indinavír var gefið nýburum, olli það vægri aukningu á þeirri tímabundnu lífeðlisfræðilegu hækkun á bilirúbíni sem á sér stað hjá tegundinni fyrst eftir fæðingu. Þegar Rhesus apar fengu indinavír á síðasta þriðjungi meðgöngu olli það ekki slíkri aukningu hjá nýburum, en aðeins takmarkað magn indinavírs fór yfir fylgu.

Brjóstagjöf

HIV-smituðum konum er ráðlagt að hafa börn sín ekki undir nokkrum kringumstæðum á brjósti, svo forðast megi HIV-smit. Það er ekki vitað hvort indinavír skilst út í brjóstamjól kvenna. Gefa skal mæðrum fyrirhættu um að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif meðferðar með CRIVAN á frjósemi karla eða kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engar upplýsingar eru fyrir hendi sem benda til þess að indinavír hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engu að síður skal upplýsa sjúklinga um að sundl og þokusýn hafa átt sér stað hjá sjúklingum í meðferð með indinavíri.

4.8 Aukaverkanir

Nýrnasteinamyndun hefur komið fyrir hjá um 10% sjúklinga sem hafa verið meðhöndlaðir með ráðlögðum (óörvuðum) skammti af CRIXIVAN í safngreiningu í klínískum samanburðarrannsóknum (sjá einnig töflu hér að neðan og í kafla 4.4)

Klínískar aukaverkanir hjá $\geq 5\%$ sjúklinga sem fengu CRIXIVAN sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með núkleósíð bakritahemlum (fjöldi = 309) í 24 vikur, sem skráðar voru af rannsakendum sem mögulega, líklega eða örugglega tengdar CRIXIVAN eru taldar upp hér á eftir. Margar þessara aukaverkana voru einnig þekktar sem algengar aukaverkanir sem voru til staðar áður en CRIXIVAN meðferð hófst eða voru algengt sjúkdómsástand hjá þessum hópi sjúklinga. Þessar aukaverkanir voru: ógleði (35,3%), höfuðverkur (25,2%), niðurgangur (24,6%), þreyta/slen (24,3%), útbrot (19,1%), bragðskynstruflanir (19,1%), húðþurrkur (16,2%), kviðverkir (14,6%), uppköst (11,0%), svimi (10,7%). Að undanskildum húðþurrki, útbrotum og bragðskynstruflunum var tíðni klínískra aukaverkana svipuð eða hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með öðrum núkleósíð hlöðstæðum gegn retróveirum, en hjá sjúklingum sem fengu CRIXIVAN sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með núkleósíð bakritahemlum. Þessar niðurstöður varðandi öryggi notkunar lyfsins í heild voru svipaðar fyrir þá 107 sjúklinga sem fengu CRIXIVAN sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með núkleósíð bakritahemlum í allt að 48 vikur. Aukaverkanir svo sem nýrnasteinamyndun geta leitt til truflunar á lyfjameðferð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum sem gerðar voru víðsvegar um heiminn, fengu u.þ.b. 2000 sjúklingar indinavír eitt sér eða samhliða öðrum andretróveirulyfjum (zídóvúdíni, didanósíni, stavúdíni og/eða lamivúdíni). Flestir þeirra voru fullorðnir karlmenn af hvíta kynstofninum (15% konur).

Indinavír breytti ekki gerð, tíðni eða alvarleika helstu þekktu aukaverkana zidovúdíns, didanósíns og lamivúdíns.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar meðan á klínískum rannsóknum hjá fullorðnum stóð og/eða eftir að CRIXIVAN einlyfjameðferð og/eða CRIXIVAN í samsettri andretróveirulyfjameðferð kom á almennan markað.

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirhagðum gögnum). Að auki hefur hefur verið greint frá aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins*. Þar sem um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkynningum er ekki hægt að ákvarða tíðnina.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir CRIXIVAN
Blóð og eitlar	Mjög algengar	aukning á meðalstærð rauðra blóðkorna (MCV), fækkun daufkyrninga
	Tíðni ekki þekkt*	auknar sjálfkrafa blæðingar hjá sjúklingum með dreyrasýki, blóðleysi þar með talið brátt rauðkornarjufandi blóðleysi, blóðflagnafæð (sjá kafla 4.4).
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt*	bráðafnæmislik viðbrögð

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir CRIXIVAN
Efnaskipti og næring	Tíðni ekki þekkt*	ný tilfelli sykursýki eða blóðsykurshækkunar eða sykursýki sem er til staðar versnar, hækkun þríglýseríða, kólesterólhækkun
Taugakerfi	Mjög algengar	höfuðverkur, sundl
	Algengar	svefnleysi, snertiskynsminnkun, náladofi.
	Tíðni ekki þekkt*	dofi í munni
Meltingarfæri	Mjög algengar	ógleði, uppköst, niðurgangur, meltingartruflanir
	Algengar	vindgangur, munnþurrkur, vélindabakflæði
	Tíðni ekki þekkt*	lifrabólga, þ.m.t. skráð tilfelli lifrabilunar, brisbólga
Lifur og gall	Mjög algengar	einangruð einkennalaus hækkun á bilirúbíni í blóði, hækkun á ALAT og ASAT
	Tíðni ekki þekkt*	óeðlileg lifrastarfssemi
Húð og undirhúð	Mjög algengar	útbrot þurr húð
	Algengar	kláði
	Tíðni ekki þekkt*	útbrot þ.m.t. regnbogaroði (erythema multiforme) og Stevens Johnson heilkenni, ofnæmis æðabólga (hypersensitivity vasculitis), hárlos, aukið litarefni, ofsakláði, inngrónar táneglur og/eða naglgerðisbólga.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir CRIXIVAN
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar Tíðni ekki þekkt*	vöðvaverkir vöðvaþroti, rákvöðvalýsa, hækkun kreatínfosfókínasa (CPK), beindrep (sjá kafla 4.4), liðgrenndarbólga
Nýru og þvagfæri	Mjög algengar Algengar Tíðni ekki þekkt*	blóðmiga, prótínmiga, kristallamiga nýrnasteinamyndun, þvaglátstregða nýrnasteinamyndun, í sumum tilfellum samfara skerðingu á nýrnastarfsemi eða bráðri nýrnabilun; nýra- og skjóðubólga; millivefsbólga í nýrum, stundum í tengslum við útfellingar indinavírkristalla. Hjá sumum sjúklingum gekk millivefsbólga í nýrum ekki til baka þrátt fyrir að indinavír meðferð væri hætt, nýrnastarfsbilun, nýrnabilun, hvítfrumnamiga (sjá kafla 4.4)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	máttleysi/breyta, bragðskynstruflanir, kviðverkur

Efnaskipti

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa getur aukist meðan á andreróveirumeðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andreróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækjafærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Hinsvegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Nýrnasteinamyndun

Nýrnasteinamyndun, þ.á m. verkur í síðu með eða án blóðs í þvagi (hér er einnig átt við blóð í þvagi sem aðeins er greinanlegt við smásjárskoðun), var skráð hjá u.þ.b. 10% (252/2.577) sjúklinga sem fengu CRIXIVAN í ráðlögðum skömmtum í klínískum rannsóknum, samanborið við 2,2% hjá viðmiðunarhópnum. Yfirleitt var ekki um skerðingu á nýrnastarfsemi að ræða og vökvagjöf ásamt innibundnu hléi á CRIXIVAN meðferð (t.d. 1 - 3 dagar) nægðu til meðferðar.

Hækkun á bilirúbíni í blóði

Einangruð einkennalaus hækkun á bilirúbíni í blóði (heildarbilirúbín $\geq 2,5$ mg/dl, 43 $\mu\text{mol/l}$), sem fyrst og fremst hefur verið skráð sem hækkun á ósamtengdu bilirúbíni og hefur í sjaldgæfum tilvikum verið tengt við hækkun á ALAT, ASAT eða alkalískum fosfatasa, hefur átt sér stað hjá u.þ.b. 14% sjúklinga sem fengu CRIXIVAN meðferð eina sér eða í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retrióveirum. Flestir sjúklinganna héldu áfram á CRIXIVAN meðferð án þess að dregið væri úr

skömmtum og bilirúbíngildin lækkuðu hægt og sígandi í grunnildi. Of hátt bilirúbín var algengara þegar skammtar voru stærri en 2,4 g/dag en þegar þeir voru minni en 2,4 g/dag.

Börn

Í klínískum rannsóknum á börnum (≥ 3 ára), voru aukaverkanir svipaðar þeim sem áttu sér stað hjá fullorðnum nema tíðni nýrnasteinamyndunar var hærri, 29% (20/70) hjá börnum sem fengu CRIXIVAN. Gröftur í þvagi af óþekktum orsökum, án einkenna sást hjá 10,9% (6/55) sjúklinga sem fengu CRIXIVAN. Í sumum þessara tilvika var um væga hækkun á kreatíníni í blóði að ræða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun hefur verið skráð hjá sjúklingum í CRIXIVAN meðferð. Algengustu einkennin sem skráð hafa verið eru einkenni frá meltingarfærum (s.s. ógleði, uppköst og móturgangur) og einkenni frá nýrum (s.s. nýrnasteinamyndun, verkur í síðu og blóð í þvagi).

Ekki er vitað hvort indinavír skilst út með kviðskilun og blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar notkunar, próteasahemill, ATC flokkur JO5AE02

Verkunarháttur

Indinavír er hemill á samskeytta (recombinant) HIV-1- og HIV-2-próteasa með u.þ.b. tífalt meiri sértækni fyrir HIV-1-próteasa en HIV-2-próteasa. Indinavír binst á afturkræfan hátt við virka setið á próteasanum, er þar með samkeppnishemill á ensímið og kemur í veg fyrir skiptingu (cleavage) forstigsfjölliða (precursor polypeptides) veirunnar, sem annars á sér stað á lokastigi mótnar nýrrar veiru. Ófullmótaðar veirur geta ekki valdið sýkingu eða komið af stað nýju sýkingarferli. Indinavír var ekki marktækur hemill á heilkjörnungapróteasana renín, capepsín D, elastasa og storkubátt Xa, hjá mönnum.

Örverufræði

Indinavír, af styrkleika 50 – 100 nM, olli 95% hömlun (IC_{95}) á veirudreifingu (miðað við veirusýkta samantöðarrækt sem ekki fékk meðferð), í ræktuðum T-eitilfrumum úr mönnum og einkjörnungum/átfrumum úr mönnum, sýktum með HIV-1-afbrigðum LAI, MN, RF og átfrumu-“tropic” afbrigði SF-162. Indinavír, af styrkleika 25 – 100 nM, olli 95% hömlun á veirudreifingu í ræktuðum mítógen-virkjuðum einkjarnafrumum úr blóði manna, sýktum með ýmsum (aðallega klínískum) afbrigðum af HIV-1 þ.á m. einöngruðum afbrigðum ónæmum fyrir zídóvúdíni og einnig fyrir hemlum á afturvirka umritunarensímið sem ekki eru núkleósíð (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors). Samverkandi (synergistic) áhrif gegn retróveirum komu fram þegar indinavír og ýmist zídóvúdín, dídánósín eða hemill á afturvirka umritunarensímið sem ekki er núkleósíð, voru sett í rækt T-eitilfruma úr mönnum sem sýktar voru af LAI afbrigði HIV-1.

Lyfjaónæmi

Hjá sumum sjúklingum hækkuðu veiruRNA gildi að nýju, en engu að síður hélst fjöldi CD4 frumna oft meiri en hann hafði verið fyrir meðferð. Þegar bæling á veiruRNA í blóði var ekki lengur til staðar

var yfirleitt um að ræða ónæm veiruaufbrigði sem komin voru í stað næmu veirunnar. Fylgni var milli ónæmismyndunar og uppsöfnunar stökkbreytinga í erfðaefni veirunnar, sem leiddi til þess að nýjar amínósýrur voru tjáðar af veirupróteasanum.

Að minnsta kosti ellefu amínósýrustaðir í próteasanum hafa verið tengdir indinavír ónæmi: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 og L90. Hlutverk þessara amínósýrustaða í myndun ónæmis er margþætt. Engin þessara amínósýrubreytinga var nauðsynleg né nægjanleg ein sér til þess að valda ónæmi. Til dæmis hafði engin ein eða tvær amínósýrubreytingar nægjanleg áhrif til að auka mælanlegt ($\geq$ fjórfalt) ónæmi fyrir indinavíri, heldur var ónæmismyndunin háð því með hvaða hætti fleiri amínósýrubreytingar komu saman. Hins vegar var ónæmismyndunin almennt meiri eftir því sem fleiri af fyrrgreindum ellefu amínósýrubreytingum voru til staðar. Hjá þeim sjúklingum sem urðu fyrir því að veiruRNA hækkaði að nýju meðan þeir voru á indinavír einu sér, 800 mg á átta tíma fresti, voru breytingar aðeins á þremur stöðum hjá flestum sjúklinganna: V82 (í A eða F), M46 (í I eða L), og L10 (í I eða R). Aðrar breytingar áttu sér sjaldnar stað. Þær amínósýrubreytingar sem áttu sér stað virtust verða hver á eftir annarri en ekki í neinni ákveðinni röð, líklega vegna stöðugrar veirueftirmyndunar.

Þess skal getið að minnkun á bælingu veiruRNA átti sér oftast stað þegar indinavír meðferð var hafin með minni skömmtum en ráðlögðum skömmtum til inntöku, 2,4 g/dag. Því skal hefja indinavír meðferð með ráðlögðum skömmtum til þess að auka bælingu á veirueftirmyndun og koma þannig í veg fyrir að fram komi ónæm veira.

Samhliða notkun indinavírs og núkleósíð hliðstæðna (hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið núkleósíð hliðstæður áður) getur dregið úr hættunni á ónæmismyndun bæði gegn indinavíri og núkleósíð hliðstæðum. Í einni samanburðarrannsókn, veitti samsett meðferð með núkleósíð hliðstæðum (þriggja lyfja meðferð með zidóvúdíni og didanósíni) vörn gegn mörgum veirum sem tjá a.m.k. eina amínósýrubreytingu sem tengist ónæmismyndun bæði fyrir indinavír (13/24 á móti 2/20 í 24. meðferðarviku) og fyrir núkleósíð hliðstæðum (10/16 á móti 0/20 í 24. meðferðarviku).

Krossónæmi

Veirur með minnkað næmi fyrir indinavíri, einangraðar frá HIV-1-sjúklingum, sýndu ýmis mynstur og mismunandi stig krossónæmis við marga mismunandi HIV-próteasahemla, þ.a.m. voru rítónavír og saquinavír. Fullkomið krossónæmi kom fram milli indinavírs og rítónavírs, en krossónæmi við saquinavír var mismunandi eftir veiruaufbrigðum. Margar amínósýrubreytinganna sem settar voru í samband við ónæmi fyrir rítónavíri og saquinavíri voru einnig tengdar ónæmi fyrir indinavíri.

Lyfhrif

Fullorðnir

Meðferð með indinavíri einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum (þ.e. núkleósíð hliðstæðum) hefur fram að þessu dregið úr magni veirunnar og fjölgað CD4 eítílfrumum hjá sjúklingum með færri en 500 CD4 frumur/mm³.

Í einni birtri rannsókn var 20 HIV-sýktum sjúklingum með ógreinanlegt veirumagn í plasma (>200 eintök/ml) sem fengu indinavír 800 mg á 8 klukkustunda fresti skipt með opnu vaxlyfyrirkomulagi yfir á indinavír/rítónavír 400/100 mg á 12 klukkustunda fresti. Átján sjúklingar voru með til loka rannsóknarinnar í 48. viku. Veirumagn hélst <200 eintök/ml í 48 vikur hjá öllum sjúklingunum.

Í annarri birtri rannsókn voru metin verkun og öryggi indinavírs/rítónavírs 400/100 mg á 12 klukkustunda fresti hjá 40 sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð með lyfjum gegn retróveirum. Þrjátíu sjúklingar luku 48 vikna meðferð. Í 4. viku var C_{min} fyrir indinavír 500 ng/ml með töluverðum breytileika á lágmarksgildum (á bilinu 5 til 8.100 ng/ml). Þegar greining á þeim sem

meðhöndla átti (ITT) var gerð voru 65% sjúklinga með HIV RNA <400 eintök/ml og hjá 50% var veirumagn <50 eintök/ml; skv. meðferðargreiningu (on treatment analysis) voru 96% sjúklinga með HIV RNA <400 eintök/ml og hjá 74% var veirumagn <50 eintök/ml.

Áttatíu sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð með lyfjum gegn retróveirum voru skráðir í þriðju birtu rannsóknina. Í þessari opnu, óslembirðuðu rannsókn á einum hópi fengu sjúklingar meðferð með stavúdíni og lamivúdíni auk indinavírs/rítónavírs 400/100 mg á 12 klukkustunda fresti. Sextíu og tveir sjúklingar voru með til loka rannsóknarinnar í 96. viku. Samkvæmt greiningu á þeim sem meðhöndla átti (ITT) var hlutfall sjúklinga með HIV RNA sem nam <50 eintökum/ml 68,8% og samkvæmt meðferðargreiningu (on treatment analysis) var það 88,7% í 96. viku.

Sýnt hefur verið fram á að indinavír eitt sér eða í samsettri meðferð með núkleósíð hliðstæðum (zidovúdíni/stavúdíni og lamivúdíni) hægir á klínískum framgangi sjúkdómsins í samanburði við núkleósíð hliðstæður og hefur viðvarandi áhrif á magn veirunnar í blóði og fjölda CD4 frumna.

Hjá sjúklingum með reynslu af zidovúdíni dró samsett meðferð með indinavíri, zidovúdíni og lamivúdíni úr líkunum á “AIDS defining illness or death” (ADID) eftir 48 vikur úr 13% í 7%, í samanburði við það að bæta lamivúdíni við zidovúdín. Á sama hátt minnkaði indinavír, með eða án zidovúdíns, líkurnar á ADID eftir 48 vikur úr 15% þegar zidovúdín var gefið eitt sér í u.þ.b. 6% þegar indinavír var gefið eitt sér eða í samsettri meðferð með zidovúdíni, hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð gegn retróveirum.

Áhrif á magn veirunnar í blóði voru staðfastlega greinilegri hjá sjúklingum sem fengu indinavír í samsettri meðferð með núkleósíð hliðstæðum, en hlutfall þeirra sjúklinga sem höfðu veiruRNA undir mælanlegum mörkum (500 eintök/ml) var mismunandi milli rannsókna. Í 24. viku var hlutfallið frá 40% upp í meira en 80%, en þetta hlutfall er yfirleitt stöðugt í langan tíma þegar sjúklingunum er fylgt eftir. Á sama hátt hafa áhrifin á fjölda CD4 frumna tilhneigingu til að vera meira áberandi hjá sjúklingum sem fá indinavír í samsettri meðferð með núkleósíð hliðstæðum en hjá þeim sem fá indinavír eitt sér. Þessi áhrif eru viðvarandi. Næveri rannsókn fyrir sig, einnig þegar sjúklingunum er fylgt eftir í langan tíma.

Börn

Tvær klínískar rannsóknir á 41 börn (4 til 15 ára) voru hannaðar til þess að meta öryggi þess að taka lyfið, verkun gegn retróveirum og lyfjahlvörf indinavírs í samsettri meðferð með stavúdíni og lamivúdíni. Í einni rannsókn var hlutfall sjúklinga með veiruRNA minna en 400 eintök/ml 60% í 24. viku. Meðalaukning á fjölda CD4 frumna var 242 frumur/mm³ og hlutfallsleg meðalaukning CD4 frumna var 4.2%. Í 60. viku var hlutfall sjúklinga, með veiru-RNA minna en 400 eintök/ml, 59%. Í annarri rannsókn var hlutfall sjúklinga, með veiru-RNA minna en 400 eintök/ml, 59% í 16. viku. Meðalaukning á fjölda CD4 frumna var 73 frumur/mm³ og hlutfallsleg meðalaukning CD4 frumna var 1,2%. Í 24. viku var hlutfall sjúklinga, með veiruRNA minna en 400 eintök/ml, 60%.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Indinavír frásogast hratt á fastandi maga, hámarksblóðþéttni næst eftir 0,8 klst. ± 0,3 klst. (meðaltal ± staðalfrávik). Þegar skammtar voru á bilinu 200 – 800 mg kom fram meiri aukning á blóðþéttni indinavírs en sem samsvarar skammtahlutfallinu. Þegar skammtar voru á bilinu 800 – 1.000 mg var frávikið frá skammtahlutfalli minna áberandi. Þar sem helmingunartíminn er stuttur 1,8 ± 0,4 klst., átti sér einungis stað örlítil aukning á blóðþéttni eftir endurtekna skammta. Aðgengi eftir einn stakan 800 mg skammt af indinavíri var u.þ.b. 65% (90% CI, 58 – 72%).

Gögn úr rannsóknum á stöðugu ástandi (steady state) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum gefa til kynna að dægurbreytingar séu á lyfjahlvörfum indinavírs. Eftir meðferð með 800 mg af indinavíri á 8 klst. fresti var hámarks plasmáþéttni (C_{max}) 15550 nM eftir morgunskammtinn, 8720 nM eftir

miðdegisskammtinn og 8880 nM eftir kvöldskammtinn. Samsvarandi plasmabéttni var 220 nM 8 klst. eftir morgunskammtinn, 210 nM 8 klst. eftir miðdegisskammtinn og 370 nM 8 klst. eftir kvöldskammtinn. Ekki er vitað um þýðingu þessara niðurstaðna á aukningu indinavírs fyrir tilstilli rítónavírs. Í einni rannsókn þar sem gefin voru 800 mg á átta tíma fresti, hjá HIV-jákvæðum fullorðnum sjúklingum, fengust eftirfarandi niðurstöður þegar jafnvægi var náð: $AUC_{0-8 \text{ klst.}}$ 27813 nM*klst. (90% öryggisbil = 22185, 34869), hámarksblóðþéttni 11144 nM (90% öryggisbil = 9192, 13512) og blóðþéttni 8 tímum eftir inntöku 211 nM (90% öryggisbil = 163, 274).

Áhrif fæðu

Við stöðugt ástand eftir gjöf 800 mg/100 mg af indinavíri/rítónavíri á 12 klst. fresti með fitusnauðri máltíð fengust eftirfarandi niðurstöður, í einni rannsókn á heilbrigðum einstaklingum: $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ 116067 nM*klst (90% öryggisbil = 101680, 132490), hámarks blóðþéttni 19001 nM (90% öryggisbil = 17538, 20588) og blóðþéttni 12 klst. eftir inntöku 2274 nM (90% öryggisbil = 1701, 3042). Enginn marktækur munur á útsetningu kom fram þegar skammturinn var gefinn með fituríkri máltíð.

Örvuð indinavír skammtaáætlun. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf indinavírs í tengslum við lágskammta rítónavír. Lyfjahvörf indinavírs (400 mg) ásamt rítónavíri (100 mg) sem skammtað var tvisvar á dag voru könnuð í tveimur rannsóknum. Gerð var lyfjahvarfagreining í annarri rannsókninni á nítján sjúklingum og voru miðgildi indinavírs hvað varðar $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ 25421 nM*klst. (á bilinu 21489-36236 nM*klst.), $C_{\max}$ 5758 nM (á bilinu 5056-6742 nM) og $C_{\min}$ 239 (á bilinu 169-421 nM). Lyfjahvarfviðmiðin í hinni rannsókninni voru sambærileg.

Hjá HIV-jákvæðum börnum sem fengu indinavír hörð hylki, 500 mg/m² á átta tíma fresti, var $AUC_{0-8 \text{ klst.}}$ 27412 nM*klst., hámarksblóðþéttni 12182 nM og blóðþéttni 8 tímum eftir inntöku 122 nM. AUC gildi og hámarksblóðþéttni voru sambærileg við það sem átti sér stað hjá fullorðnum HIV-sýktum einstaklingum sem fengu ráðlagðan skammt, 800 mg á átta tíma fresti, en athuga ætti að blóðþéttni átta tímum eftir inntöku var lægri.

Sýnt hefur verið fram á að kerfisbundin útsetning fyrir indinavír minnkar eins og við á á meðgöngutímanum (PACTG 358. 800 mg af Crixivan á 8 klst. fresti + 200 mg af zidóvúdíni á 8 klst. fresti auk 150 mg af lamivúdíni tvisvar á dag). Meðal indinavír plasma $AUC_{0-8 \text{ klst.}}$ við viku 30-32 á meðgöngu (n = 11) var 9231 nM*klst. sem er 74% (95% CI: 50%, 86%) lægra en sást 6 vikum eftir barnsburð. Sex af þessum 11 sjúklingum (55%) voru með meðal indinavír plasmabéttningu 8 klst. eftir skammtagjöf ($C_{\min}$) fyrir neðan áreiðanleikamörk rannsóknarinnar. Lyfjahvörf indinavírs hjá þessum 11 sjúklingum 6 vikum eftir barnsburð var almennt svipaður og sást í annarri rannsókn á sjúklingum sem ekki voru þungaðir (sjá kafla 4.6).

Þegar indinavír var tekið inn með máltíð sem var hitaeiningarík, fitu- eða próteinrík, seinkaði það og dró úr frásogi indinavírs. AUC gildi lækkaði um u.þ.b. 80% og $C_{\max}$ minnkaði um u.þ.b. 86%. Þegar indinavír var tekið inn með léttri máltíð (t.d. ristudu brauði með sultu eða ávaxtamauki, eplasafa og kaffi með undanrennu eða fitulítilli mjólk og sykri eða kornflögum með undanrennu eða fitulítilli mjólk og sykri) var blóðþéttni álíka og þegar indinavír er tekið á fastandi maga.

Lyfjahvörf indinavírs sem tekið var inn sem salt indinavírsúlfats (úr opnuðu hörðu hylki) og var blandað í eplamauk voru almennt sambærileg við lyfjahvörf indinavírs teknu inn í heilum hörðum hylkjum á fastandi maga. Hjá HIV-sýktum börnum voru gildin eftirfarandi þegar indinavír var tekið inn í eplamauki: $AUC_{0-8 \text{ klst.}}$ var 26980 nM*klst., hámarksblóðþéttni var 13711 nM og blóðþéttni 8 tímum eftir inntöku var 146 nM.

Dreifing

Indinavír var aðeins að hluta til bundið plasmapróteinum hjá mönnum (39% óbundið).

Engar upplýsingar eru fyrir hendi um það hvort indinavír fer yfir blóð-heilaþröskuldinn hjá mönnum.

Umbrot

Sjö meginumbrotsefni greindust og umbrotsleiðirnar reyndust vera glúkúróníðtenging við pýridínköfnunarefnisatómið, pýridín-N-oxun með og án 3'-hýdroxýleringar á indan-hringnum, 3'-hýdroxýlering á indani, p-hýdroxýlering á fenýlmetýlhutanum og N-depýridómetýlering með eða án 3'-hýdroxýleringarinnar. *In vitro* rannsóknir á lifrarmíkrósómum úr mönnum sýndu að CYP3A4 er eina P450 ísóensímið sem gegnir mikilvægu hlutverki í oxun indinavírs. Greining á blóð- og þvagsýnum frá einstaklingum sem fengu indinavír sýndi að umbrotsefni indinavírs höfðu litla próteinasahamlandi verkun.

Brotthvarf

Þegar skammtar á bilinu 200 – 1.000 mg voru gefnir sjálfboðaliðum og HIV-sýktum sjúklingum varð aukning á útskilnaði indinavírs í þvagi örlítið meiri en sem samsvaraði skammtahlutfallinu. Útskilnaður indinavírs á tímaeiningu (clearance) um nýru (116 ml/mín) er óháður blóðþéttinni þegar um lækningalega skammta er að ræða. Minna en 20% indinavírs skilst út um nýru. Meðalútskilnaður óbreytts lyfs með þvagi eftir einn skammt á fastandi maga var 10,4% eftir 700 mg skammt og 12,0% eftir 1.000 mg skammt. Indinavír skilst hratt út, helmingunartími þess er 1,8 klukkustundir.

Ákveðnir sjúklingahópar

Lyfjahlvörf indinavírs virðast vera óháð kynþætti.

Ekki er klínískt marktækur munur á lyfjahlvörfum indinavírs hjá HIV-jákvæðum konum eða karlmönnum.

Sjúklingar sem höfðu væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og klínísk einkenni skorpulifrar höfðu einkenni um minnkað umbrot indinavírs sem olli u.þ.b. 60% hærra meðalgildi AUC eftir 400 mg skammt. Meðalhelmingunartími indinavírs jókst í u.þ.b. 2,8 klukkustundir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Kristallar hafa komið fram í þvagi hjá rottum, einum apa og einum hundi. Kristallarnir hafa ekki verið settir í samband við lyfjaorsakaðan nýrnaskaða. Hjá rottum sem fengu ≥ 160 mg/kg/dag af indinavíri jókst þyngd skjaldkirtils og skjaldkirtilsfrumum fjölgaði (thyroidal follicular cell hyperplasia) vegna aukins útskilnaðar þýroxíns. Þyngdaraukning lifrar átti sér stað hjá rottum sem fengu ≥ 40 mg/kg/dag af indinavíri og henni fylgdi stækking lifrarfruma (hepatocellular hypertrophy) þegar skammtar voru ≥ 320 mg/kg/dag.

Hámarksskammtur af indinavíri sem ekki var banvænn var a.m.k. 5000 mg/kg hjá rottum og músunum, en það var stærsti skammturinn sem gefinn var í rannsóknum á bráðum eiturverkunum.

Rannsóknir á rottum sýndu að upptaka indinavírs í heilavef var takmörkuð, flutningur um sogæðakerfið var hraður og útskilnaður í mjólk hjá mjólkandi rottum var verulegur. Flutningur indinavírs yfir fylgju var marktækur hjá rottum, en takmarkaður hjá kanínum.

Stökkbreytingar

Indinavír olli hvorki stökkbreytingum né eiturverkunum á erfðafni í rannsóknum með og án virkjunar emaskipta.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram hjá músunum sem fengu þá hámarksskammta sem þær þoldu, en það samsvaraði því að þær væru útsettar fyrir tvöföldum til þreföldum klínískum skömmtum. Hjá rottum, sem voru útsettar fyrir samsvarandi skömmtum, var tíðni kirtilæxla í skjaldkirtli (thyroid adenomas) aukin, líklega í tengslum við aukna seytun skjaldvakakveikju (TSH) vegna aukins útskilnaðar þýroxíns. Þýðing þessara niðurstaðna fyrir menn er líklega takmörkuð.

Eiturverkun á þroska

Eiturverkanarannsóknir á þroska sem gerðar voru á rottum, kaninum og hundum (með skömmtum sem útsettu dýrin fyrir álíka miklu eða örlítið meira magni en menn eru útsettir fyrir) sýndu ekkert sem benti til þess að lyfið gæti valdið vansköpunum. Engar ytri breytingar né breytingar á innnyflum komu fram hjá rottum, en tíðni fjölgunar rifja og hálsrifja var aukin. Hjá kaninum og hundum komu engar ytri breytingar fram, og ekki heldur breytingar á innnyflum eða beinagrind. Hjá rottum og kaninum greindust hvorki áhrif á fjölda fóstura sem komust lífs af né þyngd þeirra. Hjá hundum kom fram örlítið aukin tíðni fósturhvarfa (foetal resorption), en öll fóstur þeirra dýra sem fengu lyfið voru lífvænleg, og tíðni lifandi fóstura hjá dýrum í lyfjameðferð var sambærileg við tíðnina í samanburðarhópnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkisins:

Vatnsfrír laktósi,
magnesiumsterat.

Í hylkinu sjálfu:

Gelatin,
títantvíoxíð (E171),
prentblek; indigótín (E132).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegu íláti. Geymið ílátið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE glas með pólýprópýlen tappa, innsiglað með þynnu. Inniheldur 180, 270 eða 360 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Í glösunum eru þurrkefni sem á ekki að fjarlægja.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu, markaðsleyfis: 04. október 1996
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. júlí 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

CRIXIVAN 400 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hylki inniheldur indinavírsúlfat sem samsvarar 400 mg af indinavíri.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 400 mg hylki inniheldur 149,6 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hylkin eru hálf gagnsæ, hvít og árituð 'CRIXIVAN™ 400 mg' með grænu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CRIXIVAN er ætlað samhliða andretróveirunúkleósíð-hliðstæðum (analogues) til meðferðar á HIV-1-sýktum fullorðnum einstaklingum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

CRIXIVAN meðferð skal veitt af læknum sem hafa reynslu af að meðhöndla HIV-sýkingar. Samkvæmt nýjustu gögnum um lyflífi indinavírs verður að nota það með öðrum lyfjum gegn retróveirum. Ef indinavír er notað eitt sér koma fljótlega fram ónæmar veirur (sjá kafla 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur til inntöku af indinavír er 800 mg á 8 tíma fresti.

Upplýsingar úr rannsóknum sem birtar hafa verið gefa til kynna að CRIXIVAN 400 mg ásamt rítónavíri 100 mg sem bæði eru gefin tvisvar á dag til inntöku geti verið annar valkostur við skammtaáætlun. Tillagan byggist á takmörkuðum, birtum upplýsingum (sjá kafla 5.2).

Þegar ífrakonazól eða ketókónazól er gefið samhliða skal íhuga að minnka skammta indinavírs í 600 mg á 8 tíma fresti (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum sem hafa væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar, skal minnka indinavír skammtinn í 600 mg á 8 tíma fresti. Þessi ráðlegging byggir á takmörkuðum upplýsingum um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2). Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi og þess vegna er ekki hægt að ráðleggja sérstaka skammta handa þeim (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Öryggi lyfsins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið metið, en minna en 20% af indinavíri skilst út í þvagi sem óbreytt lyf eða umbrotsefni (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun CRIXIVAN hjá börnum yngri en 4 ára (sjá kafla 5.1 og 5.2). Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir börn eldri en 4 ára eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2.

Lyfjagjöf

Hörðu hylkin skal gleypa heil.

Þar sem taka skal CRIXIVAN á 8 tíma fresti, ætti að setja upp hentuga áætlun fyrir sjúklinginn. Hámarksfrásog næst þegar CRIXIVAN er tekið inn án fæðu, en með vatni, einum tíma fyrir máltíð eða tveimur tímum eftir máltíð. Að öðrum kosti má taka CRIXIVAN inn með léttri fítnaði máltíð.

Ef CRIXIVAN er gefið með rítónavír má gefa það með eða án fæðu.

Til þess að tryggja að sjúklingurinn fái nægan vökva er mælt með því að fullorðnir drekki a.m.k. 1,5 lítra af vökva á sólarhring.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Indinavír, með eða án rítónavírs, skal ekki gefa samhliða lyfjum sem hafa þrönga, lækningalega verkun og umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Hömlun á CYP3A4, bæði af völdum CRIXIVAN og rítónavírs, getur leitt til hækkaðrar plasmabéttni slíkra lyfja og hugsanlega alvarlegra eða lífshættulegra viðbragða (sjá kafla 4.5).

CRIXIVAN, með eða án rítónavírs, skal ekki gefa samhliða amíódaróni, terfenadíni, cisapríði, astemizóli, quetiapíni, alprazolami, flazólami, mídazolami til inntöku (varðandi aðvörun um mídazolam sem er gefið með innæfingu, sjá kafla 4.5), pímozíði, ergotafleiðum, simvastatíni eða lóvastatíni (sjá kafla 4.4).

Ekki má nota rifampiðin samhliða CRIXIVAN, hvort sem það er gefið með eða án lágskammta rítónavíri (sjá kafla 4.5). Ekki má nota indinavír samhliða náttúruylfjum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).

Að auki má ekki að gefa indinavír ásamt rítónavíri samhliða alfúzósíni, meperidíni, píroxíkami, própoxýfeni, beprídíli, enkaínídi, flekanídi, própafenóni, kínidíni, fúsídínsýru, klózapíni, klórazepati, díazepamí, estazolami og flúrazepami.

Sjúklingum með vantempraðan lifrarsjúkdóm má ekki gefa indinavír ásamt rítónavíri þar sem umbrot og brotthvarf rítónavírs fer aðallega fram í lifur (sjá kafla 4.4).

Þegar CRIXIVAN er notað ásamt rítónavíri á að athuga hvort frekari frábendingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir rítónavír.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Nýrnasteinamyndun og píplu og millivefsnýrnabólga (tubulointerstitial nephritis)

Nýrnasteinamyndun hefur átt sér stað í tengslum við indinavír meðferð hjá fullorðnum með heildartíðni 12,4% (í einstökum rannsóknum var tíðnin á bilinu 4,7% til 34,4%). Heildartíðni

nýrnasteinatilfella eykst með aukinni útsetningu fyrir CRIXIVAN en áhættan verður hinsvegar fremur stöðug með tímanum. Í sumum tilfellum hefur nýrnasteinamyndun átt sér stað í tengslum við skerta nýrnastarfsemi eða bráða nýrnabilun, en í flestum þessara tilfella hafa skerðing á nýrnastarfsemi og nýrnabilun gengið til baka. Ef einkenni um nýrnasteinamyndun koma fram, þ.á m. verkur í síðu með eða án blóðs í þvagi (hér er einnig átt við blóð í þvagi sem aðeins er greinanlegt við smásjárskoðun), skal gera tímabundið hlé á meðferðinni (t.d. í 1 - 3 daga) meðan á bráðu nýrnasteinakasti stendur, eða hugsanlega hætta meðferðinni. Hægt er framkvæma þvagrannsókn (urinalysis), mæla BUN og kreatínín í blóði og framkvæma ómskoðun af blöðru og nýrum. Fullnægjandi vökvagjöf er ráðlögð fyrir alla sjúklinga sem eru í indinavír meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Þegar sjúklingum er veitt lækni meðferð gegn nýrnasteinum (hvort sem þeir hafa fengið þá einu sinni eða oft) er mikilvægt að gefa þeim nægilegt magn af vökva og einnig getur verið nauðsynlegt að gera tímabundið hlé á meðferðinni (t.d. í einn til þrjá daga) meðan á bráðu nýrnasteinakasti stendur, eða hætta meðferðinni alveg.

Komið hafa fram tilfelli af millivefs nýrnabólgu með merg kölkun (medullary calcification) og barkarvisnun (cortical atrophy) hjá sjúklingum með alvarlega einkennalaus hvítfrumnamigu (> 100 frumur/"high power field"). Íhuga ætti þvagskimun hjá sjúklingum þar sem áhættan er meiri. Nánari rannsóknar gæti verið þörf ef að um þráláta alvarlega einkennalaus hvítfrumnamigu er að ræða.

Milliverkanir

Indinavír skal nota með varúð samhliða lyfjum sem eru öflugir innleiðarvirkjar CYP3A4. Gjöf indinavírs samhliða slíkum lyfjum getur leitt til lægri blóðþéttni indinavírs og þar með aukinni hættu á ófullnægjandi meðferð og getur einnig ýtt undir myndun ónæmis (sjá kafla 4.5).

Ef indinavír er gefið með rítónavíri er mögulegt að milliverkanirnar aukist. Skoða skal kaflann um milliverkanir í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir rítónavír um hugsanlegar milliverkanir við önnur lyf.

Atazanavír, sem og indinavír tengjast óbeimni hækkun á bilirúbíni í blóði (indirect (unconjugated) hyperbilirubinemia) vegna hömlunar á UDP-glúkúrónsýltransferasa (UGT). Samhliða gjöf atazanavírs með eða án rítónavírs og Crixivan hefur ekki verið rannsökuð og ekki er mælt með samhliða gjöf þessara lyfja vegna hættu á versnun þessara aukaverkana.

Ekki er mælt með samhliða notkun indinavírs og lóvastatíns eða simvastatíns vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla (myopathy), þar með talið rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis). Á grundvelli rannsókna á milliverkunum við lópinavír/rítónavír er ekki mælt með samhliða gjöf rosuvastatíns og próteasahemla. Einnig skal gæta varðar ef indinavír er notað samhliða atorvastatíni. Ekki er vítað um milliverkanir indinavírs eða indinavírs/rítónavírs við pravastatín eða flúvastatín (sjá kafla 4.5).

Við samhliða gjöf CRIXIVAN og sildenafil, tadalafil og vardenafil (PDE5 hemlar) má búast við aukinni plasmabættni þessara efnasambanda sem getur leitt til fleiri aukaverkana sem tengjast PDE5-hemlum, þar á meðal lágþrýstings, sjóntruflana og sístöðu reðurs (sjá kafla 4.5).

HIV smit

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi virkni með andretróveirumeðferð minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Brátt rauðkornarjúfandi blóðleysi

Brátt rauðkornarjúfandi blóðleysi hefur verið skráð, sem var í sumum tilvikum alvarlegt og ágerðist hratt. Þegar greining hefur verið staðfest skal veita víðeigandi meðferð við rauðkornarjúfandi blóðleysi og getur það m.a. falið í sér að hætta indinavír meðferð.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við andrertróveirumeðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Liffrarsjúkdómar

Öryggi og verkun indinavírs hafa ekki verið staðfest hjá sjúklingum með undirliggjandi alvarlega liffrarsjúkdóma. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta andrertróveirumeðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og jafnvel lífshættulegar aukaverkanir í lifur. Þegar um er að ræða samhliða veiruhamlandi meðferð gegn lifrabólgu B eða C ættu læknar einnig að kynna sér upplýsingar um þau lyf.

Sjúklingar með fyrirliggjandi liffrarsjúkdóm, þ.m.t. langvinna, virka lifrabólgu verða oftast fyrir truflunum á lifrarstarfsemi meðan á samsettri andrertróveiru meðferð stendur og ættu að fylgjast með þeim í samræmi við staðlaðar venjur. Ef fram koma merki um versnandi liffrarsjúkdóm hjá slíkum sjúklingum ætti að íhuga að grípa inn í eða stöðva meðferðina.

Sést hafa aukin tilfelli nýrnasteinakvilla þegar sjúklingum með undirliggjandi liffrarsjúkdóma er gefið indinavír.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andrertróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andrertróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis carinii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hinsvegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

Sjúklingar sem einnig hafa aðra sjúkdóma

Hjá sjúklingum með dreyrasýki A eða B sem fengið hafa próteasahemla, hafa verið skráðar auknar blæðingar þ.á m. sjálfkrafa blæðingar í húð (hematomas) og í liði. Sumum sjúklingunum var gefinn storkupáttur VIII. Í meira en helmingi tilvikanna sem skráð voru, var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða hún hafin að nýju eftir að meðferð var stöðvuð. Orsakasamhengi er til staðar, enda þótt verkuarhátturinn sé óþekktur. Sjúklingum með dreyrasýki skal gerð grein fyrir því að mögulegt sé að blæðingar aukist.

Sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi vegna skorpulifrar skal gefa minni skammta af indinavír vegna minna umbrots þess (sjá kafla 4.2).

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Þar sem slíkar rannsóknir hafa ekki verið gerðar skal gæta varúðar vegna mögulegrar hækkunar á blóðþéttni indinavírs.

Öryggi þess að taka lyfið hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, en minna en 20% af indinavíri skilst út um nýru sem óbreytt lyf eða umbrotsefni (sjá kafla 4.2).

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/öðra sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Laktósi

Lyfið inniheldur 299,2 mg af laktósa í hverjum 800 mg skammti (stakur hámarksskammtur). Sjúklingar með sjaldgæfu erfðarsjúkdómana galaktósa-óþol (galactose intolerance), Lapp laktasaskort (Lapp lactase deficiency) eða glúkósa/galaktósa vanfrásogsheilkenni (glucose-galactose malabsorption) ættu ekki að taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Indinavír umbrotnar fyrir tilstilli sýtókróm P450 ensímsins CYP3A4. Því geta lyf sem einnig umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms eða hafa áhrif á virkni CYP3A4, haft áhrif á umbrot indinavírs. Af sömu ástæðu getur indinavír einnig haft áhrif á umbrot annarra efna sem umbrotast eftir þessu ferli. Örvað indinavír (indinavír með rítónavíri) getur haft samleggjandi áhrif á lyfjahvörf efna sem umbrotast eftir CYP3A4 ferlinu þar sem bæði rítónavír og indinavír hafa sýtókróm P450 ensíminu CYP3A4.

Indinavír með eða án rítónavírs á ekki að gefa samhliða lyfjum sem hafa þrönga lækningalega verkun og umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Hömlun á CYP3A4, bæði af völdum CRIVAN og rítónavírs, getur leitt til hækkaðrar plasmabéttu slíkra lyfja og hugsanlega alvarlegra eða lífshættulegra viðbragða. CRIVAN, með eða án rítónavírs, skal ekki gefa samhliða amíódaróni, terfenadíni, cisapríði, astemizóli, quetiapíni, alprazolami, tríazolami, mídazolami til inntöku (varðandi aðvörun um mídazolam sem er gefið með inndælingu, sjá eftirfarandi töflur 1 og 2), pímozíði, ergotafleiðum, simvastatíni eða lóvastatíni. Að auki á ekki að gefa indinavír ásamt rítónavíri samhliða alfúzósíni, meperidíni, píroxíkami, própoxýfeni, bepídíni, enkaíníði, flekáníði, própafenóni, kínidíni, fúsídínsýru, klózapíni, klórazepati, diazepami, estazolami og flúrazepami.

Ekki má nota indinavír samhliða rifarapísíni eða náttúrulyfjum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).

Lyf þau sem talin eru upp hér að framan eru ekki endurtekin í töflum 1 og 2 nema fyrir liggi sérstakar milliverkanaupplýsingar.

Sjá einnig kafla 4.2 og 4.3.

Tafla 1. Milliverkanir og skammtaráðleggingar við önnur lyf – ÖÖRVAÐ INDINAVÍR

Milliverkanir milli indinavírs og annarra lyfja eru taldar upp í eftirfarandi töflum (aukning er gefin til kynna með „↑“, minnkun með „↓“, engin breyting ($\leq \pm 20\%$) með „↔“, stakur skammtur með „SD“, einu sinni á dag með „QD“, tvisvar á dag með „BID“, þrisvar á dag með „TID“ og fjórum sinnum á dag með „QID“).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
SÝKINGALYF		
Andretróveirulyf		

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Núkleósíð bakritahemlar(NRTI)		
Dídanósín Lyfjaform með stuðpúða (buffer)	Formleg rannsókn á milliverkunum hefur ekki farið fram. Eðlilegt (súrt) sýrustig í maga getur verið nauðsynlegt fyrir ákjósanlegt frásog indinavírs, en hins vegar brotnar dídanósín hratt niður fyrir tilstilli sýrunnar og því er dídanósín framleitt með hjálparefnum sem hækka sýrustigið (pH). Virgni gegn retróveirum var óbreytt þegar dídanósín var gefið 3 klst. eftir meðferð með indinavíri.	Indinavír og lyfjaform með dídanósíni sem inniheldur stuðpúða (buffer) skal gefa með a.m.k. einnar klukkustundar millibili á fastandi maga.
Dídanósín sýrupolið 400 mg SD (Indinavír 800 mg SD)	Indinavír: ↔ (Samanborið við indinavír 800 mg SD eitt sér) Dídanósín: ↔	Má gefa án nokkurra takmarkana varðandi lyfjagjafurinn eða fæðu.
Stavúdín 40 mg BID (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↔ Indinavír C _{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Stavudine AUC: ↑ 21% Stavudine C _{min} : ekki metið	Indinavír og nukleósíðbakritahemla má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Zíðóvúdín 200 mg TID (Indinavír 1.000 mg TID)	Indinavír AUC: ↔ Indinavír C _{min} : ↔ (Samanborið við Indinavír 1.000 mg TID eitt sér) Zíðóvúdín AUC: ↔ Zíðóvúdín C _{min} : ↑ 51%	
Zíðóvúdín/Lamivúdín 200/150 mg TID (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↔ Indinavír C _{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Zíðóvúdín AUC: ↑ 39% Zíðóvúdín C _{min} : ↔ Lamivúdín AUC: ↔ Lamivúdín C _{min} : ↔	
Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)		
Delavirdín 400 mg TID (Indinavír 600 mg TID)	Indinavír AUC: ↑ 53% Indinavír C _{min} : ↑ 298% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér)	Hugleiða á skammtaminnkun CRIXIVAN í 400-600 mg á 8 klukkustunda fresti.
Delavirdín 400 mg TID Indinavír 400 mg TID	Indinavír AUC: ↔ Indinavír C _{min} : ↑ 118% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Delavirdín: ↔	

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Efavirenz 600 mg QD (Indinavír 1.000 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 46% Indinavír C _{min} : ↓ 57% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Stærri skammtur (1.000 mg TID) af indinavíri vegur ekki upp á móti örvunaráhrifum efavirenz.	Ekki er hægt að gefa neinar sértækar skammtaráðleggingar.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 31% Indinavír C _{min} : ↓ 40% Efavirenz AUC: ↔	
Nevirapín 200 mg BID (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 28% Nevirapín: ↔ (CYP3A örvun)	Íhuga á að auka skammt indinavírs 1.000 mg á 8 klst. fresti ef það er gefið með nevirapíni.
Próteasahemlar		
Amprenavír 1200 mg BID (Indinavír 1200 mg BID)	Amprenavír AUC: ↑ 90% Indinavír: ↔	Ekki hefur verið gengið úr skugga um viðeigandi skammta þessarar samsetningar hvað varðar öryggi og verkun.
Atazanavír	Milliverkun ekki rannsökuð	Ekki er mælt með samhliða gjöf atazanavírs með eða án rítónavírs og Crixivan vegna aukinnar hættu á gallrauðadreyra (hyperbilirubinemia) (sjá kafla 4.4)

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Rítónavír 100 mg BID (Indinavír 800 mg BID)	Indinavír AUC _{24klst} : ↑ 178% Indinavír C _{min} : ↑ 11-falt; (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér*) Rítónavír AUC: ↑ 72% Rítónavír C _{min} : ↑ 62%	Ekki hefur verið gengið úr skugga um viðeigandi skammta þessarar samsetningar hvað varðar öryggi og verkun. Klínískar bráðabirgða-upplýsingar gefa til kynna að CRIVAN 400 mg ásamt rítónavíri 100 mg, bæði gefin til inntöku tvisvar á dag, geti verið annar valkostur við skömmtum (sjá kafla 5.2). Örvæður skammtur sem nemur 800 mg af indinavíri/100 mg af rítónavíri tvisvar á dag eykur hættu á aukaverkunum.
Rítónavír 200 mg BID (Indinavír 800 mg BID)	Indinavír AUC _{24klst} : ↑ 266% Indinavír C _{min} : ↑ 24-falt; (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér*) Rítónavír AUC: ↑ 96% Rítónavír C _{min} : ↑ 371%	
Rítónavír 400 mg BID (Indinavír 800 mg BID)	Indinavír AUC _{24klst} : ↑ 220% Indinavír C _{min} : ↑ 24-falt (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér*) Rítónavír AUC _{24klst} : ↔	
Rítónavír 400 mg BID (Indinavír 400 mg BID)	Indinavír AUC _{24klst} : ↑ 68% Indinavír C _{min} : ↑ 10-falt (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér*) Rítónavír AUC _{24klst} : ↔	
Rítónavír 100 mg BID (Indinavír 400 mg BID)	Indinavír AUC and C _{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér*) (*) fyrri samannborðarhópar	
Saquinavír 600 mg SD (hart hlauphylki) (Indinavír 800 mg TID)	Saquinavír AUC: ↑ 500% Saquinavír C _{min} : ↑ 190% (Samanborið við saquinavír 600 mg SD (hart hlauphylki) eitt sér)	Ekki hefur verið gengið úr skugga um viðeigandi skammta þessarar samsetningar hvað varðar öryggi og verkun.
Saquinavír 800 mg SD (mjúkt hlauphylki) (Indinavír 800 mg TID)	Saquinavír AUC: ↑ 620% Saquinavír C _{min} : ↑ 450% (Samanborið við saquinavír 800 mg SD (mjúkt hlauphylki) eitt sér)	
Saquinavír 1200 mg SD (mjúkt hlauphylki) (Indinavír 800 mg TID)	Saquinavír AUC: ↑ 360% Saquinavír C _{min} : ↑ 450% (Samanborið við saquinavír 1200 mg (mjúkt hlauphylki) eitt sér) Í tilhögun rannsóknarinnar er ekki gert ráð fyrir endanlegu mati á áhrifum saquinavírs á indinavír, en gefið er til kynna að aukning á AUC _{8klst} indinavírs sé minna en tvöföld meðan á samhliða gjöf saquinavírs stendur.	

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Sýklalyf		
Súlfametoxazol/ Trímetóprím 800 mg/160 mg BID (Indinavír 400 mg QID)	Indinavír AUC og C_{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 400 mg QID eitt sér) Súlfametoxazol AUC og C_{min} : ↔	Indinavír og súlfametoxazol/trímetóprím má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Lyf við sveppasýkingum		
Flúkónazol 400 mg QD (Indinavír 1.000 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 24% Indinavír C_{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 1.000 mg TID eitt sér)	Indinavír og flúkónazol má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Ítrakónazol 200 mg BID (Indinavír 600 mg TID)	Indinavír AUC: ↔ Indinavír C_{min} : ↑ 49% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér)	Mælt er með að minnka skammt CRIVAN í 600 mg á 8 klukkustunda fresti þegar ítrakónazol er gefið samhliða.
Ketókónazol 400 mg QD (Indinavír 600 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 20% Indinavír C_{min} : ↑ 29% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér)	Þúga á að minnka skammt CRIVAN í 600 mg á 8 klukkustunda fresti.
Ketókónazol 400 mg QD (Indinavír 400 mg TID)	Indinavír AUC ↓ 56% Indinavír C_{min} ↓ 27% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér)	
Lyf við mýkóbakteríum		
Ísóníazíð 300 mg QD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC og C_{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Ísóníazíð AUC og C_{min} : ↔	Indinavír og Ísóníazíð má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
Rífabútín 300 mg QD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC ↓ 34% Indinavír C_{min} : ↓ 29% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Rífabútín AUC: ↑ 173% Rífabútín C_{min} : ↑ 244% (Samanborið við rífabútín 300 mg QD eitt sér)	Skammtaminnkun á rífabútíni og skammtaaukning á CRIVAN hefur ekki verið staðfest í klínískum rannsóknum. Því er ekki mælt með samhliða gjöf þessara lyfja. Ef þörf er á rífabútín meðferð er mælt með að leita eftir öðrum valkosti við meðhöndlun HIV sýkingarinnar
Rífabútín 150 mg QD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 32% Indinavír C_{min} : ↓ 40% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Rífabútín AUC*: ↑ 54% Rífabútín C_{min} *: ↑ 99% (*Samanborið við rífabútín 300 mg QD eitt sér. Engar upplýsingar hafa fengist þar sem rífabútín 150 mg QD ásamt indinavíri 800 mg TID eru borin saman við 150 mg af rífabútíni einu sér)	
Rífampísín 600 mg QD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 92% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Þessi áhrif eru til komin vegna örvunar CYP3A4 fyrir tilstilli rífampísíns.	Ekki má nota rífampísín ásamt indinavíri.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
VERKJALYF		
Metadón 20-60 mg QD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↔ (Samanborið við indinavír 800 mg TID hjá fyrri samanburðarhópum) Metadón AUC og C _{min} : ↔	Indinavír og metadón má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
LYF VIÐ HJART-SLÁTTARTRUFLUNUM		
Kínidín 200 mg SD (Indinavír 400 mg SD)	Indinavír AUC og C _{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 400 mg SD) ↑ kínidínþéttni líkleg (CYP3A4 hömlun fyrir tilstilli indinavírs)	Gæta skal varúðar og fylgjast með meðferðarþéttni kínidíns þegar það er gefið samhliða CRIVAN. Ekkí má nota indinavír/ rítónavír á samkínidíni.
ASTMALYF		
Teófýllín 250 mg SD (Indinavír 800 mg TID)	Teófýllín AUC og C _{min} : ↔	Indinavír og teófýllín má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
SEGAVERNARLYF		
Warfarín	Ekki rannsakað, samsett gjöf getur leitt til hækkaðra warfaríngilda.	Skammta warfaríns getur þurft að aðlaga.
KRAMPAstillandi lyf		
Karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtóín	Indinavír er hemill á CYP3A4 og þess vegna er búist við að það auki plasmabéttni þessara krampastillandi lyfja. Samhliða notkun lyfja sem örva CYP3A4, svo sem karbamazepíns, fenóbarbítals og fenýtóíns, geta dregið úr plasmabéttni indinavírs.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar þessi lyf eru gefin samhliða indinavíri.
ÞUNGLYNDISLYF		
Venlafaxín 50 mg TID (Indinavír 800 mg SD)	Indinavír AUC: ↑ 28% (Samanborið við indinavír 800 mg SD eitt sér) Venlafaxín og virka umbrotsefnið O-desmetýl-venlafaxín: ↔	Ekki er vitað um klínískt vægi þessarar niðurstöðu.
GEDROFSLYF		
Quetiapín	Ekki rannsakað. Vegna CYP3A hömlunar fyrir tilstilli indinavírs er búist við aukningu á þéttni quetiapíns.	Samhliða gjöf indinavírs og quetiapíns getur aukið plasmabéttni quetiapíns og leitt til quetiapín tengdra eiturverkunar, þar með talið dá. Ekki má gefa quetiapín samhliða indinavíri (sjá kafla 4.3).
KALSÍUMGANGALOKAR		
Dihýdrópýrídín: t.d. felódípín, nifedípín, nikardípín	↑ þéttni dihýdrópýrídín kalsíumgangaloka Kalsíumgangalokar umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 sem indinavír er hemill á.	Gæta skal varúðar og klínískt eftirlit með sjúklingum ráðlagt.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
NÁTTÚRULYF		
Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↓ 54% Indinavír C _{min} : ↓ 81% (Samanborið við indinavír 800 mg TID eitt sér) Lækkun á þétti indinavírs vegna örvunar jóhannesarjurtar á lyfjaumbroti og/eða flutningspróteinum.	Jurtaafurðir sem innihalda jóhannesarjurt má ekki nota samhliða Crixivan. Ef sjúklingur er þegar farinn að taka jóhannesarjurt skal stöðva inntöku jóhannesarjurtar, mæla veirumagn og einnig styrk indinavírs ef hægt er. Styrkur indinavírs gæti aukist þegar inntaka jóhannesarjurtar er stöðvuð, og aðlaga gæti þurft CRIXIVAN skammtinn að því. Þessi örvunaráhrif gætu staðið í allt að tvær vikur eftir að meðferð með jóhannesarjurt er hætt.
HISTAMÍN H₂ BLOKKAR		
Címetidín 600 mg BID (Indinavír 400 mg SD)	Indinavír AUC og C _{min} : ↔ (Samanborið við indinavír 400 mg SD eitt sér)	Indinavír og címetidín má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR		
Lóvastatín, símvastatín	Indinavír hamlar CYP3A4 og þar af leiðandi er búist við að það auki marktækt plasmabéttni þessara HMG-CoA redúktasahemla sem eru mjög háðir CYP3A4 umbroti.	Ekki má nota lyfin samhliða vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla þar með talið rákvöðvalýsu
Rosuvastatín	Milliverkun ekki rannsökuð. Milliverkunarrannsókn á lópinavíri/rítónavíri + rosuvastatíni. Rosuvastatín AUC ↑ 2,08 -falt Rosuvastatín C _{max} ↑ 4,66 -falt (Verkunarmáti er ekki þekktur)	Samsetning ekki ráðlögð.
Atorvastatín	↑ atorvastatínþétti Atorvastatín er ekki eins háð CYP3A4 umbroti og lóvastatín eða símvastatín.	Notið eins lítinn skammt og hægt er af atorvastatíni og fylgist gaumgæfilega með. Gætið varúðar
Pravastatín, flúvastatín	Milliverkun ekki rannsökuð. Umbrot pravastatíns og flúvastatíns eru ekki háð CYP3A4. Ekki er hægt að útiloka milliverkun um flutningsprótein	Milliverkun óþekkt. Ef enginn annar valkostur er í boði fylgist gaumgæfilega með.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Cíklósporín A	Cíklósporín A gildi aukast marktækt hjá sjúklingum á próteasahemlum, að meðtöldu indinavíri.	CíklósporínA skammta verður að aðlaga smám saman og fylgjast með þétti lyfsins. (Therapeutic drug monitoring)
GETNADARVARNARTÖFLUR		
Noretíndrón/etinýl estradíól 1/35 1 mikróg QD (Indinavír 800 mg TID)	Noretíndrón AUC: ↑ 26% Noretíndrón C _{min} : ↑ 44%	Indinavír og noretíndrón/etinýl estradíól 1/35 má gefa samhliða án skammtaaðlögunar.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
PDE5 HEMLAR		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavír 800 mg TID)	Indinavír AUC: ↑ 11% Sildenafil AUC ↑ 340% Líklegt er að samhliða gjöf CRIXIVAN og sildenafil valdi hækkaðri sildenafilþéttni með samkeppnishömlun á umbrotum.	Sildenafilskammtur á ekki að fara yfir 25 mg að hámarki á 48 stunda tímabili hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með indinavíri.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavír 800 mg TID)	Vardenafil AUC: ↑ 16-falt Líklegt er að samhliða gjöf CRIXIVAN og vardenafil valdi hækkaðri vardenafilþéttni með samkeppnishömlun á umbrotum.	Vardenafilskammtur á ekki að fara yfir 2,5 mg að hámarki á 24 stunda tímabili hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með indinavíri.
Tadalafil	Milliverkun ekki rannsökuð. Líklegt er að samhliða gjöf CRIXIVAN og tadalafil valdi hækkaðri tadalafilþéttni með samkeppnishömlun á umbrotum.	Tadalafilskammtur á ekki að fara yfir 10 mg að hámarki á 72 stunda tímabili hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með indinavíri.
RÓANDI LYF/ SVÆFINGARLYF		
Mídazólám (til inndælingar)	Ekki rannsakað, búast má við að samsett gjöf auki marktækt þéttni mídazóláms. Einn þegar mídazólám er gefið til inntöku. Mídazólám verður fyrir umfangsmiklu umbroti fyrir tilstilli CYP3A4.	Ekki má gefa CRIXIVAN samhliða mídazólámi til inntöku (sjá kafla 4.3). Aðgát skal höfð við samhliða gjöf CRIXIVAN og mídazóláms sem gefið er með inndælingu. Ef CRIXIVAN er gefið samhliða mídazólámi sem gefið er með inndælingu, skal það gert á gjörgæsludeild undir gaumgæfilegu klínísku eftirliti vegna hættu á öndunarbælingu og/eða langvarandi slævingu. Íhuga skal að aðlaga skammta mídazóláms, sérstaklega ef gefinn er meira en einn stakur skammtur af mídazólámi.
STERAR		
Dexametasón	Milliverkun ekki rannsökuð. ↑ áhrif dexametasóns líkleg (CYP3A hömlun). ↓ plasmáþéttni indinavírs er líkleg (CYP3A örvun).	Gaumgæfilegt eftirlit með meðferðaráhrifum og aukaverkunum er ráðlagt þegar dexametasón er gefið samhliða indinavíri.

Tafla 2. Milliverkanir og skammtaráðleggingar við önnur lyf – INDINAVÍR ÖRVAÐ MEÐ RÍTÓNAVÍRI. Engar sértækar milliverkanarannsóknir hafa verið gerðar á 400 mg af indinavíri örvuðu með 100 mg af rítónavíri.

Milliverkanir milli indinavírs/rítónavís og annarra lyfja eru taldar upp í eftirfarandi töflum (aukning er gefin til kynna með „↑“, minnkun með „↓“, engin breyting ($\leq \pm 20\%$) með „↔“, stakur skammtur með „SD“, einu sinni á dag með „QD“, tvisvar á dag með „BID“, þrisvar á dag með „TID“ og fjórum sinnum á dag með „QID“).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
SÝKINGALYF		
Andretróveirulyf		
Amprenavír	Amprenavír 1200 mg BID AUC ↑90% ásamt 800 mg TID af indinavíri einu sér (sjá töflu 1). Amprenavír 600 mg BID AUC ↑ 64% ásamt 100 mg BID af rítónavíri einu sér (samanborið við amprenavír 1200 mg BID eitt sér). Rítónavír eykur þéttni amprenavírs í sermi vegna CYP3A4 hömlunar. Engar upplýsingar um milliverkanir liggja fyrir varðandi samhliða gjöf indinavírs/rítónavírs og amprenavírs.	Ekki hefur verið gengið úr skugga um viðeigandi skammta þessarar samsetningar hvað varðar öryggi og verkun. Ekki á að gefa börnum rítónavír mixtúru, lausn, samhliða amprenavír mixtúru, lausn, vegna hættu á eituráhrifum frá hjálparefnum í lausnunum tveimur.
Efavírenz 600 mg QD (Indinavír/rítónavír 800/100 BID)	Indinavír AUC: ↓ 25% Indinavír C _{min} ↓ 50% (Samanborið við indinavír/rítónavír 800/100 BID ein sér) Rítónavír AUC ↓ 36% Rítónavír C _{min} ↓ 39% Efavírenz AUC og C _{min} : ↔	Skammtaaukningar indinavírs/rítónavírs þegar það er gefið í samsettri meðferð með efavírenz hafa ekki verið rannsakaðar.
Lyf við mýkóbakteríum		
Rífabútín	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Búast má við minnkaðri indinavírbéttni og aukinni rífabútínþéttni.	Ekki var hægt að gefa skammtaráðleggingar varðandi indinavír/rítónavír ásamt rífabútíni og því er samsetningin ekki ráðlögð. Ef þörf er á rífabútínmeðferð, á að leita annarra lyfja til meðferðar við HIV-sýkingunni.
Rífampisín	Rífampisín er öflugur CYP3A4 örvi sem sýnt hefur verið fram á að valdi 92% minnkun á AUC indinavírs, sem getur leitt til ófullnægjandi veiruvirkni og myndunar ónæmis. Á meðan reynt var að yfirvinna minnkaða útsetningu með því að auka skammt á öðrum próteasa hömlum með rítónavíri, sást mikil aukning á áhrifum í lifur.	Ekki má nota rífampisín samhliða CRIVAN þegar það er gefið með lágskammta rítónavíri (sjá kafla 4.3).

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Önnur sýkingalyf		
Atóvakón	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Rítónavír örvar glúkúróneringu og því er búist við að það lækki plasmabéttni atóvakóns.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar atóvakón er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
Erýtrómýcín, ítrakónazól	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og því er búist við að þau auki plasmabéttni erýtrómýcíns og ítrakónazóls.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar erýtrómýcín eða ítrakónazól eru gefin samhliða indinavíri/rítónavíri.
Ketókónazól	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og því er búist við að þau auki plasmabéttni ketókónazóls. Samhliða gjöf rítónavírs og ketókónazóls olli aukinni tíðni aukaverkana í meltingarvegi og lifur.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar ketókónazól er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri. Íhuga á skammtaminnkun ketókónazóls þegar það er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
VERKJALYF		
Fentanýl	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og því er búist við að þau auki plasmabéttni fentanýls.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar fentanýl er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
Metadón	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Óörvað indinavír hefur ekki marktæk áhrif á AUC fyrir metadón (sjá töflu 1 hér að framan). Vart hefur orðið við lækkað AUC fyrir metadón með öðrum rítónavírörvuðum próteasahemlum. Rítónavír getur örvað glúkúróneringu metadóns.	Nauðsynlegt getur reynst að auka metadónskammt þegar það er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri. Íhuga á skammtaaðlögun á grundvelli klínískrar svörunar sjúklings við metadónmeðferðinni.
Morfin	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Morfingildi geta lækkað vegna örvunar á glúkúróneringu af völdum rítónavírs sem gefið er samhliða.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar morfin er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		
Dígoxín 0,4 mg SD Rítónavír 200 mg BID	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Dígoxín AUC: ↑ 22%	Rítónavír getur aukið dígoxíngildi vegna breytingar á dígoxínútlæði fyrir tilstilli P-glýkópróteins. Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með dígoxíngildum þegar dígoxín er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
SEGAVERNARLYF		
Warfarín Rítónavír 400 mg BID	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. R-warfaríngildi geta lækkað sem veldur minni segavörn vegna örvarunar CYP1A2 og CYP2C9 fyrir tilstilli rítónavírs.	Fylgjast á með segavarnarviðmóðum þegar warfarín er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
KRAMPASTILLANDI LYF		
Karbamazepín	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og því má búast við að þau auki plasmabéttni karbamazepíns.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar karbamazepín er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
Dívalpróex, lamótrígín, fenýtóín	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Rítónavír örvar órun fyrir tilstilli CYP2C9 og glúkúróneringu og er því búist við að það lækki plasmabéttni krampastillandi lyfja.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með þéttni í sermi eða meðferðaráhrifum þegar þessi lyf eru gefin samhliða indinavíri/rítónavíri. Fenýtóín getur lækkað þéttni rítónavírs í sermi.
ÞUNGLYNDISLYF		
Trazódón 50 mg SD Rítónavír 200 mg BID	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Trazódón AUC: ↑ 2,4-falt. Vart varð við aukningu á tíðni trazódóntengdra aukaverkana þegar það var gefið samhliða rítónavíri.	Gæta skal varúðar þegar trazódón er notað ásamt indinavíri/rítónavíri og hefja meðferð með trazódóni með minnsta skammti og fylgjast með klínískri svörun og þolanleika.
ANDHISTAMÍN		
Fexófenadín	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Rítónavír getur breytt útlæði fexófenadíns fyrir tilstilli P-glýkópróteins þegar þau eru gefin samhliða sem veldur aukinni þéttni fexófenadíns.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar fexófenadín er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
Lóratídín	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og því er búist við að þau auki plasmabéttni lóratídíns.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar lóratídín er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
KALSÍUMGANGALOKAR		
Diltíazem 120 mg QD (Indinavír/rítónavír 800/100 BID)	Diltíazem AUC _{0-24klst} : ↑ 43% Indinavír/rítónavír AUC: ↔	Íhuga á skammtabreytingu kalsíumgangaloka þegar þeir eru gefnir samhliða indinavíri/rítónavíri þar sem það getur valdið aukinni svörun.
Amlódípín 5 mg QD (Indinavír/rítónavír 800/100 BID)	Amlódípín AUC _{0-24klst} : ↑ 80% Indinavír/rítónavír AUC: ↔	
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR		Sömu ráðleggingar og fyrir indinavír án rítónavírörvunar (sjá töflu 1).
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Cíklósporín A (Indinavír/rítónavír 800/100 BID)	Eftir að hafin var gjöf indinavírs/rítónavírs 800/100 BID eða lópínavírs/rítónavírs 400/100 BID þurfti að minnka skammt cíklósporíns A í 5-20% af fyrri skammti til að halda cíklósporín A gildum innan lækningarlegra marka í einni rannsókn.	Aðlaganir á cíklósporín A skömmtum á að gera í samræmi við lægstu mæld blóðgildi fyrir cíklósporín A.
Takrólímus	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og því búist við að þau auki plasmabéttni takrólímus.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar takrólímus er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.
PDE5 HEMLAR		
Sildenafil, tadalafil	Milliverkun ekki rannsökuð.	Sömu leiðbeiningar varðandi sildenafil og tadalafil og varðandi indinavír án rítónavírörvunar (sjá töflu 1).
Vardenafil	Milliverkun ekki rannsökuð.	Vardenafilskammtur á ekki að fara yfir 2,5 mg að hámarki á 72 stunda tímabili þegar hann er gefinn ásamt örvuðum próteasahemli.
RÓANDI LYF/SVÆFINGARLYF		
Búspírón	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Indinavír og rítónavír hamla CYP3A4 og því er búist við að þau auki plasmabéttni búspíróns.	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar búspírón er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.

Lyf eftir meðferðarsviðum	Milliverkanir	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Mídazólám (til inndælingar)	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. Búast má við að samsett gjöf auki marktækt þéttni mídazóláms, einkum þegar mídazólám er gefið til inntöku (CYP3A4 hömlun).	Ekki má gefa CRIXIVAN með rítónavíri samhliða mídazólámi til inntöku (sjá kafla 4.3). Aðgát skal höfð við samhliða gjöf CRIXIVAN með rítónavíri og mídazóláms sem gefið er með inndælingu. Ef CRIXIVAN með rítónavíri er gefið samhliða mídazólámi sem gefið er með inndælingu, skal það gert á gjörgæsludeild undir gaumgæfilegu klínísku eftirliti vegna hættu á öndunarbælingu og/eða langvarandi slævingu. Íhuga skal að aðlaga skammta mídazóláms, sérstaklega ef gefinn er meira en einn stakur skammtur af mídazólámi.
STERAR		
Dexametasón	Milliverkun við indinavír/rítónavír ekki rannsökuð. ↑ dexametasónáhrifum líkleg (CYP3A bæling). ↓ plasmabéttni indinavírs líkleg (CYP3A örvun).	Mælt er með að fylgst sé gaumgæfilega með meðferðaráhrifum og aukaverkunum þegar dexametasón er gefið samhliða indinavíri/rítónavíri.

Varðandi upplýsingar um fæðu eða áhrif fæðu á frásög indinavírs (sjá kafla 4.2 og 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki eru til nægar rannsóknir hjá þunguðum konum. Indinavír ætti aðeins að vera notað á meðgöngu ef væntanlegt gagn af meðferðinni vegur þyngra en möguleg áhætta fyrir fóstrið. Þar sem verulega lægri útsetning fyrir fæðingu hefur komið fram í fámennri rannsókn á þunguðum HIV-sjúklingum og vegna þess hversu takmarkaðar upplýsingarnar um sjúklingahópinn eru, er ekki mælt með að indinavír sé notað hjá þunguðum HIV-sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Of hátt bilirúbínugildi í blóði, yfirleitt skráð sem hækkað ósamtengt bilirúbín, hefur átt sér stað hjá 14% sjúklinga í meðferð með indinavíri. Þar sem ekki er vitað hvort indinavír veldur lífeðlisfræðilega of háum bilirúbín gildum hjá nýburum, skal ekki gefa þunguðum konum indinavír þegar líður að fæðingu, nema að vandlega athuguðu máli (sjá kafla 4.8).

Hjá Rhesus öpum, þegar indinavír var gefið nýburum, olli það vægri aukningu á þeirri tímabundnu lífeðlisfræðilegu hækkun á bilirúbíni sem á sér stað hjá tegundinni fyrst eftir fæðingu. Þegar Rhesus apar fengu indinavír á síðasta þriðjungi meðgöngu olli það ekki slíkri aukningu hjá nýburum, en aðeins takmarkað magn indinavírs fór yfir fylgju.

Brjóstagjöf

HIV-smituðum konum er ráðlagt að hafa börn sín ekki undir nokkrum kringumstæðum á brjósti, svo forðast megi HIV-smit. Það er ekki vitað hvort indinavír skilst út í brjóstamjólk kvenna. Gefa skal mæðrum fyrirmæli um að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif meðferðar með CRIXIVAN á frjósemi karla eða kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engar upplýsingar eru fyrir hendi sem benda til þess að indinavír hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engu að síður skal upplýsa sjúklinga um að sundl og þokusýn hafa átt sér stað hjá sjúklingum í meðferð með indinavíri.

4.8 Aukaverkanir

Nýrnasteinamyndun hefur komið fyrir hjá um 10% sjúklinga sem hafa verið meðhöndlaðir með ráðlögðum (óörvuðum) skammti af CRIXIVAN í safngreiningu í klínískum samanburðarrannsóknum (sjá einnig töflu hér að neðan og í kafla 4.4)

Klínískar aukaverkanir hjá $\geq 5\%$ sjúklinga sem fengu CRIXIVAN sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með núkleósíð bakritahemlum (fjöldi = 309) í 24 vikur, sem skráðar voru af rannsakendum sem mögulega, líklega eða örugglega tengdar CRIXIVAN eru taldar upp hér á eftir. Margar þessara aukaverkana voru einnig þekktar sem algengar aukaverkanir sem voru til staðar áður en CRIXIVAN meðferð hófst eða voru algengt sjúkdómsástand hjá þessum hópi sjúklinga. Þessar aukaverkanir voru: ógleði (35,3%), höfuðverkur (25,2%), niðurgangur (24,6%), þreyta/slen (24,3%), útbrot (19,1%), bragðskynstruflanir (19,1%), húðþurrkur (16,2%), kviðverkir (14,6%), uppköst (11,0%), svimi (10,7%). Að undanskildum húðþurrki, útfrotum og bragðskynstruflunum var tíðni klínískra aukaverkana svipuð eða hærri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með öðrum núkleósíð hliðstæðum gegn retróveirum, en hjá sjúklingum sem fengu CRIXIVAN sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með núkleósíð bakritahemlum. Þessar niðurstöður varðandi öryggi notkunar lyfsins í heild voru svipaðar fyrir þá 107 sjúklinga sem fengu CRIXIVAN sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með núkleósíð bakritahemlum í allt að 48 vikur. Aukaverkanir svo sem nýrnasteinamyndun geta leitt til truflunar á lyfjameðferð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum sem gerðar voru víðsvegar um heiminn, fengu u.þ.b. 2000 sjúklingar indinavír eitt sér eða samhliða öðrum andretróveirulyfjum (zidóvúdíni, didanósíni, stavúdíni og/eða lamivúdíni). Flestir þeirra voru fullorðnir karlmenn af hvíta kynstofninum (15% konur).

Indinavír breytti ekki gerð, tíðni eða alvarleika helstu þekktu aukaverkana zidóvúdíns, didanósíns og lamivúdíns.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar meðan á klínískum rannsóknum hjá fullorðnum stóð og/eða eftir að CRIXIVAN einlyfjameðferð og/eða CRIXIVAN í samsettri andretróveirulyfjameðferð kom á almennan markað.

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Að auki hefur verið greint frá aukaverkunum eftir

markaðssetningu lyfsins*. Þar sem um er að ræða upplýsingar sem fengist hafa með aukaverkanatilkygningum er ekki hægt að ákvarða tíðnina.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir CRIXIVAN
Blóð og eitlar	Mjög algengar	aukning á meðalstærð rauðra blóðkorna (MCV), fækkun daufkyrninga
	Tíðni ekki þekkt*	auknar sjálfkrafa blæðingar hjá sjúklingum með dreyrasyki, blóðleysi þar með talið brátt rauðkornarjúfandi blóðleysi, blóðflagnafæði (sjá kafla 4.4).
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt*	bráðafnæmislik viðbrögð
Efnaskipti og næring	Tíðni ekki þekkt*	ný tilfelli sykursýki eða blóðsykurshækkunar eða sykursýki sem er til staðar versnar, hækkun þríglyseríða, kólesterólhækkun
Taugakerfi	Mjög algengar	höfuðverkur, sundl
	Algengar	svefnleysi, snertiskynsminnkun, náladofi.
	Tíðni ekki þekkt*	dofi / munni
Meltingarfæri	Mjög algengar	ögleði, uppköst, niðurgangur, meltingartruflunir
	Algengar	vindgangur, munnþurrkur, vélindabakflæði
	Tíðni ekki þekkt*	lifrabólga, þ.m.t. skráð tilfelli lifrabilunar, brisbólga
Lifur og gall	Mjög algengar	einangruð einkennalaus hækkun á bilirúbíni í blóði, hækkun á ALAT og ASAT
	Tíðni ekki þekkt*	óeðlileg lifrarstarfssemi
Húð og undirhúð	Mjög algengar	útbrot, þurr húð
	Algengar	kláði
	Tíðni ekki þekkt*	útbrot þ.m.t. regnbogaroði (erythema multiforme) og Stevens Johnson heilkenni, ofnæmis æðabólga (hypersensitivity vasculitis), hárlós, aukið litarefni, ofsakláði, inngrónar táneglur og/eða naglgerðisbólga.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir CRIXIVAN
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar Tíðni ekki þekkt*	vöðvaverkir vöðvaþroti, rákvöðvalýsa, hækkun kreatínfosfókínasa (CPK), beindrep (sjá kafla 4.4), liðgrenndarbólga
Nýru og þvagfæri	Mjög algengar Algengar Tíðni ekki þekkt*	blóðmiga, prótínmiga, kristallamiga nýrnasteinamyndun, þvaglátstregða nýrnasteinamyndun, í sumum tilfellum samfara skerðingu á nýrnastarfsemi eða bráðri nýrnabilun; nýra- og skjóðubólga; millivefsbólga í nýrum, stundum í tengslum við útfellingar indinavírkristalla. Hjá sumum sjúklingum gekk millivefsbólga í nýrum ekki til baka þrátt fyrir að indinavír meðferð væri hætt, nýrnastarfsbilun, nýrnabilun, hvítfrumnamiga (sjá kafla 4.4)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	máttleysi/breyta, bragðskynstruflanir, kviðverkur

Efnaskipti

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa getur aukist meðan á andrertróveiruameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andrertróveiruameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækjafærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Hinsvegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Nýrnasteinamyndun

Nýrnasteinamyndun, þ.á m. verkur í síðu með eða án blóðs í þvagi (hér er einnig átt við blóð í þvagi sem aðeins er greinanlegt við smásjárskoðun), var skráð hjá u.þ.b. 10% (252/2.577) sjúklinga sem fengu CRIXIVAN í ráðlögðum skömmtum í klínískum rannsóknum, samanborið við 2,2% hjá viðmiðunarhópnum. Yfirleitt var ekki um skerðingu á nýrnastarfsemi að ræða og vökvagjöf ásamt tímabundnu hléi á CRIXIVAN meðferð (t.d. 1 - 3 dagar) nægðu til meðferðar.

Hækkun á bilirúbíni í blóði

Einangruð einkennalaus hækkun á bilirúbíni í blóði (heildarbilirúbín $\geq 2,5$ mg/dl, 43 $\mu\text{mol/l}$), sem fyrst og fremst hefur verið skráð sem hækkun á ósamtengdu bilirúbíni og hefur í sjaldgæfum tilvikum verið tengt við hækkun á ALAT, ASAT eða alkalískum fosfatasa, hefur átt sér stað hjá u.þ.b. 14% sjúklinga sem fengu CRIXIVAN meðferð eina sér eða í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum. Flestir sjúklinganna héldu áfram á CRIXIVAN meðferð án þess að dregið væri úr

skömmtum og bilirúbíngildin lækkuðu hægt og sígandi í grunnildi. Of hátt bilirúbín var algengara þegar skammtar voru stærri en 2,4 g/dag en þegar þeir voru minni en 2,4 g/dag.

Börn

Í klínískum rannsóknum á börnum (≥ 3 ára), voru aukaverkanir svipaðar þeim sem áttu sér stað hjá fullorðnum nema tíðni nýrnasteinamyndunar var hærri, 29% (20/70) hjá börnum sem fengu CRIXIVAN. Gröftur í þvagi af óþekktum orsökum, án einkenna sást hjá 10,9% (6/55) sjúklinga sem fengu CRIXIVAN. Í sumum þessara tilvika var um væga hækkun á kreatíníni í blóði að ræða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun hefur verið skráð hjá sjúklingum í CRIXIVAN meðferð. Algengustu einkennin sem skráð hafa verið eru einkenni frá meltingarfærum (s.s. ógleði, uppköst og móturgangur) og einkenni frá nýrum (s.s. nýrnasteinamyndun, verkur í síðu og blóð í þvagi).

Ekki er vitað hvort indinavír skilst út með kviðskilun og blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar notkunar, próteasahemill, ATC flokkur JO5AE02

Verkunarháttur

Indinavír er hemill á samskeytta (recombinant) HIV-1- og HIV-2-próteasa með u.þ.b. tífalt meiri sértækni fyrir HIV-1-próteasa en HIV-2-próteasa. Indinavír binst á afturkræfan hátt við virka setið á próteasanum, er þar með samkeppnishemill á ensímið og kemur í veg fyrir skiptingu (cleavage) forstigsfjölliða (precursor polypeptides) veirunnar, sem annars á sér stað á lokastigi mótnar nýrrar veiru. Ófullmótaðar veirur geta ekki valdið sýkingu eða komið af stað nýju sýkingarferli. Indinavír var ekki marktækur hemill á heilkjörnungapróteasana renín, capesín D, elastasa og storkubátt Xa, hjá mönnum.

Örverufræði

Indinavír, af styrkleika 50 – 100 nM, olli 95% hömlun (IC_{95}) á veirudreifingu (miðað við veirusýkta samantöðarrækt sem ekki fékk meðferð), í ræktuðum T-eitilfrumum úr mönnum og einkjörningum/átfrumum úr mönnum, sýktum með HIV-1-afbrigðum LAI, MN, RF og átfrumu-“tropic” afbrigði SF-162. Indinavír, af styrkleika 25 – 100 nM, olli 95% hömlun á veirudreifingu í ræktuðum mítógen-virkjuðum einkjarnafrumum úr blóði manna, sýktum með ýmsum (aðallega klínískum) afbrigðum af HIV-1 þ.á m. einöngruðum afbrigðum ónæmum fyrir zídóvúdíni og einnig fyrir hemlum á afturvirka umritunarensímið sem ekki eru núkleósíð (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors). Samverkandi (synergistic) áhrif gegn retróveirum komu fram þegar indinavír og ýmist zídóvúdín, dídánósín eða hemill á afturvirka umritunarensímið sem ekki er núkleósíð, voru sett í rækt T-eitilfruma úr mönnum sem sýktar voru af LAI afbrigði HIV-1.

Lyfjaónæmi

Hjá sumum sjúklingum hækkuðu veiruRNA gildi að nýju, en engu að síður hélst fjöldi CD4 frumna oft meiri en hann hafði verið fyrir meðferð. Þegar bæling á veiruRNA í blóði var ekki lengur til staðar

var yfirleitt um að ræða ónæm veiruaufbrigði sem komin voru í stað næmu veirunnar. Fylgni var milli ónæmismyndunar og uppsöfnunar stökkbreytinga í erfðaeftirbreytingum veirunnar, sem leiddi til þess að nýjar amínósýrur voru tjáðar af veirupróteasanum.

Að minnsta kosti ellefu amínósýrustaðir í próteasanum hafa verið tengdir indinavír ónæmi: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 og L90. Hlutverk þessara amínósýrustaða í myndun ónæmis er margþætt. Engin þessara amínósýrubreytinga var nauðsynleg né nægjanleg ein sér til þess að valda ónæmi. Til dæmis hafði engin ein eða tvær amínósýrubreytingar nægjanleg áhrif til að auka mælanlegt ($\geq$ fjórfalt) ónæmi fyrir indinavíri, heldur var ónæmismyndunin háð því með hvaða hætti fleiri amínósýrubreytingar komu saman. Hins vegar var ónæmismyndunin almennt meiri eftir því sem fleiri af fyrrgreindum ellefu amínósýrubreytingum voru til staðar. Hjá þeim sjúklingum sem urðu fyrir því að veiruRNA hækkaði að nýju meðan þeir voru á indinavír einu sér, 800 mg á átta tíma fresti, voru breytingar aðeins á þremur stöðum hjá flestum sjúklinganna: V82 (í A eða F), M46 (í I eða L), og L10 (í I eða R). Aðrar breytingar áttu sér sjaldnar stað. Þær amínósýrubreytingar sem áttu sér stað virtust verða hver á eftir annarri en ekki í neinni ákveðinni röð, líklega vegna stöðugrar veirueftirmyndunar.

Þess skal getið að minnkun á bælingu veiruRNA átti sér oftast stað þegar indinavír meðferð var hafin með minni skömmtum en ráðlögðum skömmtum til inntöku, 2,4 g/dag. Því skal hefja indinavír meðferð með ráðlögðum skömmtum til þess að auka bælingu á veirueftirmyndun og koma þannig í veg fyrir að fram komi ónæm veira.

Samhliða notkun indinavírs og núkleósíð hliðstæðna (hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið núkleósíð hliðstæður áður) getur dregið úr hættunni á ónæmismyndun bæði gegn indinavíri og núkleósíð hliðstæðum. Í einni samanburðarrannsókn, veitti samsett meðferð með núkleósíð hliðstæðum (þriggja lyfja meðferð með zidóvúdíni og didanósíni) vörn gegn mörgum veirum sem tjá a.m.k. eina amínósýrubreytingu sem tengist ónæmismyndun bæði fyrir indinavír (13/24 á móti 2/20 í 24. meðferðarviku) og fyrir núkleósíð hliðstæðum (10/16 á móti 0/20 í 24. meðferðarviku).

Krossónæmi

Veirur með minnkað næmi fyrir indinavíri, einangraðar frá HIV-1-sjúklingum, sýndu ýmis mynstur og mismunandi stig krossónæmis við marga mismunandi HIV-próteasahemla, þ.a.m. voru rítónavír og saquinavír. Fullkomið krossónæmi kom fram milli indinavírs og rítónavírs, en krossónæmi við saquinavír var mismunandi eftir veiruaufbrigðum. Margar amínósýrubreytinganna sem settar voru í samband við ónæmi fyrir rítónavíri og saquinavíri voru einnig tengdar ónæmi fyrir indinavíri.

Lyfhrif

Fullorðnir

Meðferð með indinavíri einu sér eða í samsettri meðferð með öðrum lyfjum gegn retróveirum (þ.e. núkleósíð hliðstæðum) hefur fram að þessu dregið úr magni veirunnar og fjölgað CD4 eítílfrumum hjá sjúklingum með færri en 500 CD4 frumur/mm³.

Í einni birtri rannsókn var 20 HIV-sýktum sjúklingum með ógreinanlegt veirumagn í plasma (>200 eintök/ml) sem fengu indinavír 800 mg á 8 klukkustunda fresti skipt með opnu vaxlyfyrirkomulagi yfir á indinavír/rítónavír 400/100 mg á 12 klukkustunda fresti. Átján sjúklingar voru með til loka rannsóknarinnar í 48. viku. Veirumagn hélst <200 eintök/ml í 48 vikur hjá öllum sjúklingunum.

Í annarri birtri rannsókn voru metin verkun og öryggi indinavírs/rítónavírs 400/100 mg á 12 klukkustunda fresti hjá 40 sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð með lyfjum gegn retróveirum. Þrjátíu sjúklingar luku 48 vikna meðferð. Í 4. viku var C_{min} fyrir indinavír 500 ng/ml með töluverðum breytileika á lágmarksgildum (á bilinu 5 til 8.100 ng/ml). Þegar greining á þeim sem

meðhöndla átti (ITT) var gerð voru 65% sjúklinga með HIV RNA <400 eintök/ml og hjá 50% var veirumagn <50 eintök/ml; skv. meðferðargreiningu (on treatment analysis) voru 96% sjúklinga með HIV RNA <400 eintök/ml og hjá 74% var veirumagn <50 eintök/ml.

Áttatíu sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð með lyfjum gegn retróveirum voru skráðir í þriðju birtu rannsóknina. Í þessari opnu, óslembirðuðu rannsókn á einum hópi fengu sjúklingar meðferð með stavúdíni og lamivúdíni auk indinavírs/rítónavírs 400/100 mg á 12 klukkustunda fresti. Sextíu og tveir sjúklingar voru með til loka rannsóknarinnar í 96. viku. Samkvæmt greiningu á þeim sem meðhöndla átti (ITT) var hlutfall sjúklinga með HIV RNA sem nam <50 eintökum/ml 68,8% og samkvæmt meðferðargreiningu (on treatment analysis) var það 88,7% í 96. viku.

Sýnt hefur verið fram á að indinavír eitt sér eða í samsettri meðferð með núkleósíð hliðstæðum (zidovúdíni/stavúdíni og lamivúdíni) hægir á klínískum framgangi sjúkdómsins í samanburði við núkleósíð hliðstæður og hefur viðvarandi áhrif á magn veirunnar í blóði og fjölda CD4 frumna.

Hjá sjúklingum með reynslu af zidovúdíni dró samsett meðferð með indinavíri, zidovúdíni og lamivúdíni úr líkunum á “AIDS defining illness or death” (ADID) eftir 48 vikur úr 13% í 7%, í samanburði við það að bæta lamivúdíni við zidovúdín. Á sama hátt minnkaði indinavír, með eða án zidovúdíns, líkurnar á ADID eftir 48 vikur úr 15% þegar zidovúdín var gefið eitt sér í u.þ.b. 6% þegar indinavír var gefið eitt sér eða í samsettri meðferð með zidovúdíni, hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð gegn retróveirum.

Áhrif á magn veirunnar í blóði voru staðfastlega greinilegri hjá sjúklingum sem fengu indinavír í samsettri meðferð með núkleósíð hliðstæðum, en hlutfall þeirra sjúklinga sem höfðu veiruRNA undir mælanlegum mörkum (500 eintök/ml) var mismunandi milli rannsókna. Í 24. viku var hlutfallið frá 40% upp í meira en 80%, en þetta hlutfall er yfirleitt stöðugt í langan tíma þegar sjúklingunum er fylgt eftir. Á sama hátt hafa áhrifin á fjölda CD4 frumna tilhneigingu til að vera meira áberandi hjá sjúklingum sem fá indinavír í samsettri meðferð með núkleósíð hliðstæðum en hjá þeim sem fá indinavír eitt sér. Þessi áhrif eru viðvarandi. Næveri rannsókn fyrir sig, einnig þegar sjúklingunum er fylgt eftir í langan tíma.

Börn

Tvær klínískar rannsóknir á 41 börn (4 til 15 ára) voru hannaðar til þess að meta öryggi þess að taka lyfið, verkun gegn retróveirum og lyfjahlvörf indinavírs í samsettri meðferð með stavúdíni og lamivúdíni. Í einni rannsókn var hlutfall sjúklinga með veiruRNA minna en 400 eintök/ml 60% í 24. viku. Meðalaukning á fjölda CD4 frumna var 242 frumur/mm³ og hlutfallsleg meðalaukning CD4 frumna var 4.2%. Í 60. viku var hlutfall sjúklinga, með veiru-RNA minna en 400 eintök/ml, 59%. Í annarri rannsókn var hlutfall sjúklinga, með veiru-RNA minna en 400 eintök/ml, 59% í 16. viku. Meðalaukning á fjölda CD4 frumna var 73 frumur/mm³ og hlutfallsleg meðalaukning CD4 frumna var 1,2%. Í 24. viku var hlutfall sjúklinga, með veiruRNA minna en 400 eintök/ml, 60%.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Indinavír frásogast hratt á fastandi maga, hámarksblóðþéttni næst eftir 0,8 klst. ± 0,3 klst. (meðaltal ± staðalfrávik). Þegar skammtar voru á bilinu 200 – 800 mg kom fram meiri aukning á blóðþéttni indinavírs en sem samsvarar skammtahlutfallinu. Þegar skammtar voru á bilinu 800 – 1000 mg var frávikið frá skammtahlutfalli minna áberandi. Þar sem helmingunartíminn er stuttur 1,8 ± 0,4 klst., átti sér einungis stað örlítil aukning á blóðþéttni eftir endurtekna skammta. Aðgengi eftir einn stakan 800 mg skammt af indinavíri var u.þ.b. 65% (90% CI, 58 – 72%).

Gögn úr rannsóknum á stöðugu ástandi (steady state) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum gefa til kynna að dægurbreytingar séu á lyfjahlvörfum indinavírs. Eftir meðferð með 800 mg af indinavíri á 8 klst. fresti var hámarks plasmþéttni (C_{max}) 15550 nM eftir morgunskammtinn, 8720 nM eftir

miðdegisskammtinn og 8880 nM eftir kvöldskammtinn. Samsvarandi plasmabéttni var 220 nM 8 klst. eftir morgunskammtinn, 210 nM 8 klst. eftir miðdegisskammtinn og 370 nM 8 klst. eftir kvöldskammtinn. Ekki er vitað um þýðingu þessara niðurstaðna á aukningu indinavírs fyrir tilstilli rítónavírs. Í einni rannsókn þar sem gefin voru 800 mg á átta tíma fresti, hjá HIV-jákvæðum fullorðnum sjúklingum, fengust eftirfarandi niðurstöður þegar jafnvægi var náð: $AUC_{0-8 \text{ klst.}}$ 27813 nM*klst. (90% öryggisbil = 22185, 34869), hámarksblóðþéttni 11144 nM (90% öryggisbil = 9192, 13512) og blóðþéttni 8 tímum eftir inntöku 211 nM (90% öryggisbil = 163, 274).

Áhrif fæðu

Við stöðugt ástand eftir gjöf 800 mg/100 mg af indinavíri/rítónavíri á 12 klst. fresti með fitusnauðri máltíð fengust eftirfarandi niðurstöður, í einni rannsókn á heilbrigðum einstaklingum: $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ 116067 nM*klst (90% öryggisbil = 101680, 132490), hámarks blóðþéttni 19001 nM (90% öryggisbil = 17538, 20588) og blóðþéttni 12 klst. eftir inntöku 2274 nM (90% öryggisbil = 1701, 3042). Enginn marktækur munur á útsetningu kom fram þegar skammturinn var gefinn með fituríkri máltíð.

Örvuð indinavír skammtaáætlun. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf indinavírs í tengslum við lágskammta rítónavír. Lyfjahvörf indinavírs (400 mg) ásamt rítónavíri (100 mg) sem skammtað var tvisvar á dag voru könnuð í tveimur rannsóknum. Gerð var lyfjahvarfagreining í annarri rannsókninni á níttján sjúklingum og voru miðgildi indinavírs hvað varðar $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ 25421 nM*klst. (á bilinu 21489-36236 nM*klst.), $C_{\max}$ 5758 nM (á bilinu 5056-6742 nM) og $C_{\min}$ 239 (á bilinu 169-421 nM). Lyfjahvarfviðmiðin í hinn rannsókninni voru sambærileg.

Hjá HIV-jákvæðum börnum sem fengu indinavír hörð hylki, 500 mg/m² á átta tíma fresti, var $AUC_{0-8 \text{ klst.}}$ 27412 nM*klst., hámarksblóðþéttni 12182 nM og blóðþéttni 8 tímum eftir inntöku 122 nM. AUC gildi og hámarksblóðþéttni voru sambærileg við það sem átti sér stað hjá fullorðnum HIV-sýktum einstaklingum sem fengu ráðlagðan skammt, 800 mg á átta tíma fresti, en athuga ætti að blóðþéttni átta tímum eftir inntöku var lægri.

Sýnt hefur verið fram á að kerfisbundin útsetning fyrir indinavír minnkar eins og við á á meðgöngutímanum (PACTG 358. 800 mg af Crixivan á 8 klst. fresti + 200 mg af zidóvúdíni á 8 klst. fresti auk 150 mg af lamivúdíni tvisvar á dag). Meðal indinavír plasma $AUC_{0-8 \text{ klst.}}$ við viku 30-32 á meðgöngu (n = 11) var 9231 nM*klst. sem er 74% (95% CI: 50%, 86%) lægra en sást 6 vikum eftir barnsburð. Sex af þessum 11 sjúklingum (55%) voru með meðal indinavír plasmabéttningu 8 klst. eftir skammtagjöf ($C_{\min}$) fyrir neðan áreiðanleikamörk rannsóknarinnar. Lyfjahvörf indinavírs hjá þessum 11 sjúklingum 6 vikum eftir barnsburð var almennt svipaður og sást í annarri rannsókn á sjúklingum sem ekki voru þungaðir (sjá kafla 4.6).

Þegar indinavír var tekið inn með máltíð sem var hitaeiningarík, fitu- eða próteinrík, seinkaði það og dró úr frásogi indinavírs. AUC gildi lækkaði um u.þ.b. 80% og $C_{\max}$ minnkaði um u.þ.b. 86%. Þegar indinavír var tekið inn með léttri máltíð (t.d. ristudu brauði með sultu eða ávaxtamauki, eplasafa og kaffi með undanrennu eða fitulítilli mjólk og sykri eða kornflögum með undanrennu eða fitulítilli mjólk og sykri) var blóðþéttni álíka og þegar indinavír er tekið á fastandi maga.

Lyfjahvörf indinavírs sem tekið var inn sem salt indinavírsúlfats (úr opnuðu hörðu hylki) og var blandað í eplamauk voru almennt sambærileg við lyfjahvörf indinavírs teknu inn í heilum hörðum hylkjum á fastandi maga. Hjá HIV-sýktum börnum voru gildin eftirfarandi þegar indinavír var tekið inn í eplamauki: $AUC_{0-8 \text{ klst.}}$ var 26980 nM*klst., hámarksblóðþéttni var 13711 nM og blóðþéttni 8 tímum eftir inntöku var 146 nM.

Dreifing

Indinavír var aðeins að hluta til bundið plasmapróteinum hjá mönnum (39% óbundið).

Engar upplýsingar eru fyrir hendi um það hvort indinavír fer yfir blóð-heilaþröskuldinn hjá mönnum.

Umbrot

Sjö meginumbrotsefni greindust og umbrotsleiðirnar reyndust vera glúkúróníðtenging við pýridínköfnunarefnisatómið, pýridín-N-oxun með og án 3'-hýdroxýleringar á indan-hringnum, 3'-hýdroxýlering á indani, p-hýdroxýlering á fenýlmetýlhutanum og N-depýridómetýlering með eða án 3'-hýdroxýleringarinnar. *In vitro* rannsóknir á lifrarmíkrósómum úr mönnum sýndu að CYP3A4 er eina P450 ísóensímið sem gegnir mikilvægu hlutverki í oxun indinavírs. Greining á blóð- og þvagsýnum frá einstaklingum sem fengu indinavír sýndi að umbrotsefni indinavírs höfðu litla próteinasahamlandi verkun.

Brotthvarf

Þegar skammtar á bilinu 200 – 1.000 mg voru gefnir sjálfboðaliðum og HIV-sýktum sjúklingum varð aukning á útskilnaði indinavírs í þvagi örlítið meiri en sem samsvaraði skammtahlutfallinu. Útskilnaður indinavírs á tímaeiningu (clearance) um nýru (116 ml/mín) er óháður blóðþéttunni þegar um lækningalega skammta er að ræða. Minna en 20% indinavírs skilst út um nýru. Meðalútskilnaður óbreytts lyfs með þvagi eftir einn skammt á fastandi maga var 10,4% eftir 700 mg skammt og 12,0% eftir 1.000 mg skammt. Indinavír skilst hratt út, helmingunartími þess er 1,8 klukkustundir.

Ákveðnir sjúklingahópar

Lyfjahlvörf indinavírs virðast vera óháð kynþætti.

Ekki er klínískt marktækur munur á lyfjahlvörfum indinavírs hjá HIV-jákvæðum konum eða karlmönnum.

Sjúklingar sem höfðu væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og klínísk einkenni skorpulifrar höfðu einkenni um minnkað umbrot indinavírs sem olli u.þ.b. 60% hærra meðalgildi AUC eftir 400 mg skammt. Meðalhelmingunartími indinavírs jókst í u.þ.b. 2,8 klukkustundir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Kristallar hafa komið fram í þvagi hjá rottum, einum apa og einum hundi. Kristallarnir hafa ekki verið settir í samband við lyfjaorsakaðan nýrnaskaða. Hjá rottum sem fengu ≥ 160 mg/kg/dag af indinavíri jókst þyngd skjaldkirtils og skjaldkirtilsfrumum fjölgaði (thyroidal follicular cell hyperplasia) vegna aukins útskilnaðar þýroxíns. Þyngdaraukning lifrar átti sér stað hjá rottum sem fengu ≥ 40 mg/kg/dag af indinavíri og henni fylgdi stækking lifrarfruma (hepatocellular hypertrophy) þegar skammtar voru ≥ 320 mg/kg/dag.

Hámarksskammtur af indinavíri sem ekki var banvænn var a.m.k. 5000 mg/kg hjá rottum og músun, en það var stærsti skammturinn sem gefinn var í rannsóknum á bráðum eiturverkunum.

Rannsóknir á rottum sýndu að upptaka indinavírs í heilavef var takmörkuð, flutningur um sogæðakerfið var hraður og útskilnaður í mjólk hjá mjólkandi rottum var verulegur. Flutningur indinavírs yfir fylgju var marktækur hjá rottum, en takmarkaður hjá kaninum.

Stökkbreytingar

Indinavír olli hvorki stökkbreytingum né eiturverkunum á erfðafni í rannsóknum með og án virkjunar emaskipta.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram hjá músun sem fengu þá hámarksskammta sem þær þoldu, en það samsvaraði því að þær væru útsettar fyrir tvöföldum til þreföldum klínískum skömmtum. Hjá rottum, sem voru útsettar fyrir samsvarandi skömmtum, var tíðni kirtilæxla í skjaldkirtli (thyroid adenomas) aukin, líklega í tengslum við aukna seytun skjaldvakakveikju (TSH) vegna aukins útskilnaðar þýroxíns. Þýðing þessara niðurstaðna fyrir menn er líklega takmörkuð.

Eiturverkun á þroska

Eiturverkanarannsóknir á þroska sem gerðar voru á rottum, kaninum og hundum (með skömmtum sem útsettu dýrin fyrir álíka miklu eða örlítið meira magni en menn eru útsettir fyrir) sýndu ekkert sem benti til þess að lyfið gæti valdið vansköpunum. Engar ytri breytingar né breytingar á innnyflum komu fram hjá rottum, en tíðni fjölgunar rifja og hálsrifja var aukin. Hjá kaninum og hundum komu engar ytri breytingar fram, og ekki heldur breytingar á innnyflum eða beinagrind. Hjá rottum og kaninum greindust hvorki áhrif á fjölda fóstura sem komust lífs af né þyngd þeirra. Hjá hundum kom fram örlítið aukin tíðni fósturhvarfa (foetal resorption), en öll fóstur þeirra dýra sem fengu lyfið voru lífvænleg, og tíðni lifandi fóstura hjá dýrum í lyfjameðferð var sambærileg við tíðnina í samanburðarhópnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkisins:

Vatnsfrír laktósi,
magnesiumsterat.

Í hylkinu sjálfu:

Gelatin,
títantvíoxíð (E171),
prentblek; títantvíoxíð (E171), indigótín (E132) og járnnoxíð (E172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár fyrir HDPE glas sem inniheldur 90 og 180 hörð hylki,

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegu íláti. Geymið ílátið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE glas með pólýprópýlen tappa, innsiglað með þynnu. Inniheldur 90 eða 180 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Í glösunum eru þurrkefni sem á ekki að fjarlægja.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 04. október 1996
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. júlí 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU AÐBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum. (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Á ekki við.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

CRIXIVAN 200 mg – 180, 270 og 360 hylkja pakkningar – ytri askja

1. HEITI LYFSINS

CRIXIVAN 200 mg hörð hylki
Indinavír

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur indinavírsúlfat sem samsvarar 200 mg af indinavíri.

3. HJÁLPAREFNI

Vatnsfrír laktósi. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

180 hörð hylki
270 hörð hylki
360 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG IKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Hörðu hylkin á að gleypa heil.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Í ílátinu er þurrkefni sem á ekki að fjarlægja.
Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP/Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu glasi. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/024/001 180 hörð hylki
EU/1/96/024/002 270 hörð hylki
EU/1/96/024/003 360 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CRIXIVAN 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

CRIXIVAN 200 mg –180, 270 og 360 hylkja pakkningar – merkimiði glass

1. HEITI LYFSINS

CRIXIVAN 200 mg hörð hylki
Indinavír

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur indinavírsúlfat sem samsvarar 200 mg af indinavíri.

3. HJÁLPAREFNI

Vatnsfrír laktósi. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

180 hörð hylki
270 hörð hylki
360 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Hörðu hylkin á að gleypa heil.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Íhlátinu er þurrkefni sem á ekki að fjarlægja.
Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP/Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu glasi. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/024/001 180 hörð hylki
EU/1/96/024/002 270 hörð hylki
EU/1/96/024/003 360 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

CRIXIVAN 400 mg – 90 og 180 hylkja pakkningar – Ytri askja

1. HEITI LYFSINS

CRIXIVAN 400 mg hörð hylki
Indinavír

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur indinavírsúlfat sem samsvarar 400 mg af indinavíri.

3. HJÁLPAREFNI

Vatnsfrír laktósi. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 hörð hylki
180 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Hörðu hylkin á að gleypa heil.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ílátinu er þurrkefni sem á ekki að fjarlægja.
Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP/Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu glasi. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/024/004 90 hörð hylki
EU/1/96/024/005 180 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CRIXIVAN 400 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Í þessari pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

CRIXIVAN 400 mg –90 og 180 hylkja pakkningar – merkimiði glass

1. HEITI LYFSINS

CRIXIVAN 400 mg hörð hylki
Indinavír

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur indinavírsúlfat sem samsvarar 400 mg af indinavíri.

3. HJÁLPAREFNI

Vatnsfrír laktósi. Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 hörð hylki
180 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Hörðu hylkin á að gleypa heil.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ílátinu er þurrkefni sem á ekki að fjarlægja.
Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP/Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu glasi. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG HANDHAFA MARKAÐSLEYFIS**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/96/024/004 90 hörð hylki
EU/1/96/024/005 180 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MÍÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

CRIXIVAN 200 mg hörð hylki indinavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CRIXIVAN og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CRIXIVAN
3. Hvernig nota á CRIXIVAN
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CRIXIVAN
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CRIXIVAN og við hverju það er notað

Upplýsingar um CRIXIVAN

CRIXIVAN inniheldur efni sem nefnist indinavír. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnd eru próteasahemlar.

Við hverju CRIXIVAN er notað

CRIXIVAN er notað til meðferðar gegn HIV (Human Immunodeficiency Virus) hjá fullorðnum. CRIXIVAN er notað samhliða öðrum lyfjum gegn HIV-veiru (andretróveirulyfjum). Það kallast samsett andretróveirumeðferð.

- Dæmi um annað lyf sem þér gæti verið gefið samhliða CRIXIVAN er rítónavír.

Hvernig CRIXIVAN verkar

CRIXIVAN vinnur gegn HIV-veirum og dregur úr fjölda HIV-veira í blóðinu.

CRIXIVAN hjálpar til við að:

- minnka hættu á sjúkdómum sem tengjast HIV.
- fækka HIV-veirum í líkamanum (minnkar „veirumagn“)
- fjölga CD4 (T) frumum. CD4 frumur eru mikilvægur hluti ónæmiskerfisins. Aðalhlutverk ónæmiskerfisins er að vernda gegn sýkingum.

CRIXIVAN hefur ef til vill ekki þessi áhrif hjá öllum sjúklingum. Læknirinn mun fylgjast með hvernig þetta lyf verkar á þig.

2. Áður en byrjað er að nota CRIXIVAN

Ekki má nota CRIXIVAN:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir indinavíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- rífampísín – sýklalyf notað við sýkingum
- císapríð – notað við meltingatruflunum
- amíódarón – notað við hjartsláttartruflunum
- pímozíð – notað við sumum geðsjúkdómum
- lóvastatín eða simvastatín – notað til að lækka kólesteról
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) – náttúrulyf sem notað er við þunglyndi
- ergotamíntartrat (með eða án koffíns) – notað við mígreni
- astemizól eða terfenadín – notað við frjókornaofnæmi og öðrum ofnæmissjúkdómum
- quetiapín – notað við ýmsum geðsjúkdómum svo sem geðklofa, geðhvarfasjúkdómi (bipolar disorder) og alvarlegu þunglyndi
- alprazólam, tríazólam og mídazólam (til inntöku) – notuð sem róandi lyf eða svefnlyf.

Notaðu ekki CRIXIVAN ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en CRIXIVAN er tekið.

Auk þess, þegar CRIXIVAN er gefið samhlíða lyfinu rítónavír:

Ekki má nota CRIXIVAN eða rítónavír:

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:
 - fúsidínsýru – sýklalyf notað við sýkingum
 - píroxíkam – notað við liðagigt
 - alfúzósín – notað við blöðruhálskirtilskvillum
 - beprídíl – notað við brjóstverk (hjartaöng)
 - klózapín – notað við sumum geðsjúkdómum
 - petidín eða própoxýfen – notað við verkjum
 - estazólam eða flúrazepam – notað sem svefnlyf
 - klórazepat eða díazepam – róandi lyf
 - enkainíð, flekaníð, própafenón eða kinidín – notuð við óreglulegum hjartslætti

Notaðu hvorki CRIXIVAN né rítónavír ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en CRIXIVAN er tekið.

Varnaðarorð og varuðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en CRIXIVAN er notað ef þú hefur fengið eða þero eitthvað af eftirtöldu:

- **ofnæmi**
- **nýrnasjúkdóm** (þ.m.t. bólgu í nýrum, nýrnasteina eða bakverk með eða án blóðs í þvagi)
- **dreyrasýki** – CRIXIVAN getur aukið líkur á blæðingu. Ef þú tekur eftir blæðingu eða ef þú finnur fyrir máttleysi skaltu hafa samband við lækinn tafarlaust.
- **lifrarsjúkdóm** – einstaklingar með langvinna lifrabólgu B eða C eða skorpulífur, sem fá meðferð með andretróveirulyfjum, eru líklegri til að fá alvarlegar og mögulega lífshættulegar aukaverkanir á lifur við notkun lyfsins. Það gæti þurft að gera blóðrannsóknir til þess að athuga hvernig lifrin starfar.
- **slæma vöðvaverki, eymsli í vöðvum eða máttleysi** – það er líklegra að þetta gerist ef þú tekur kólesteróllækkandi lyf sem kallast statín (svo sem simvastatín). Í mjög sjaldgæfum tilvikum

hafa áhrifin á vöðvana verið alvarleg (rákvöðvalýsa). Ef þú færð slæma vöðvaverki eða finnur fyrir máttleysi skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og auðið er.

- **einkenni sýkingar** – þetta getur verið sýking sem var fyrir og kemur upp aftur fljótlega eftir að HIV meðferðin er hafin. Þetta getur verið vegna þess að líkaminn er aftur fær um að berjast við sýkingar. Þetta kemur fyrir hjá sumum einstaklingum sem eru með langt gengna HIV sýkingu (alhnæmi) og hafa áður verið með sýkingar tengdar HIV. Ef einhver einkenni sýkingar koma fram skaltu hafa samband við lækinn tafarlaust.
- **sjálfsöfnæmissjúkdómar** (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.
- **einkenni frá beinum** – einkennin eru m.a. stífir liðir, sársauki og verkir sérstaklega í mjóðmum og erfðileikar með að hreyfa sig. Ef þú tekur eftir einhverjum af þessum einkennum skaltu hafa samband við lækinn. Þessi einkenni geta verið vegna beinsjúkdóms sem kallast beindrep (minnkað blóðflæði til beinsins sem veldur beindrepi) sem getur komið fram mánuðum til árum eftir að HIV meðferð hófst. Hættan á að þú fái beinsjúkdóma er meiri:
 - ef þú notar áfengi
 - ef þú ert með háan líkamspyngdarstuðul (BMI)
 - ef þú ert með mjög veikt ónæmiskerfi
 - ef þú hefur notað barkstera samhliða CRIXIVAN
 - ef þú ert á samsettri meðferð með andretrovíruþyngjum í langan tíma

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss), skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar CRIXIVAN.

Börn og unglingar

Notkun CRIXIVAN er ekki réttlæg hjá börnum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða CRIXIVAN

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á líka við um lyf sem ekki eru lyfseðilsskyld, þ.m.t. náttúruyf.

CRIXIVAN getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif verkun CRIXIVAN.

Rítónavír

Rítónavír er notað til að hækka blóðgildi CRIXIVAN eða í sjaldgæfari tilfellum og þá í stærri skömmtum til meðferðar gegn HIV. Talaðu við lækinn ef þú ætlar að nota bæði CRIXIVAN og rítónavír. Lestu einnig fylgiseðilinn fyrir rítónavír.

Vinsamlegast lesið mikilvægan lista yfir önnur lyf, sem má ekki taka samhliða CRIXIVAN, í „**Ekki má nota CRIXIVAN**“ og „**Ekki má nota CRIXIVAN eða rítónavír**“ í kafla 2 hér fyrir framan. Ekki taka CRIXIVAN ef þú tekur eða hefur nýlega tekið eitthvert þessara lyfja. Ef þú ert ekki viss skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en þú tekur CRIXIVAN.

Ráðfærðu þig einnig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur CRIXIVAN ef þú tekur eitthvert eftirfarandi lyfja, þar sem hugsanlegt er að lækinn vilji breyta skömmtum lyfjanna:

- teófýllín - notað við astma
- warfarín – blóðþynningarlyf
- morfín, fentanýl - notuð við verkjum
- buspirón – róandi lyf
- flúkónazól – notað til meðferðar við sveppasýkingum
- venlafaxín, trazodón – notuð við þunglyndi
- takrólímús, cýklósporín – aðallega notað eftir líffæraígræðslu
- delavirdín, efavírenz, nevirapín – notað til meðferðar við HIV
- amprenavír, atazanavír, sakínavír – notað til meðferðar við HIV
- síldenafil, vardenafil, tadalafil – notuð við getuleysi
- dexametasón – bólgueyðandi lyf
- ítrakónazól, ketókónazól – notað til meðferðar við sveppasýkingum
- atorvastatín, fluvastatín, pravastatín, rosuvastatín - notuð til að lækka kólesteról
- fexófenadín, loratidín – andhistamín sem notuð eru við frjókornaofnæmi og öðrum ofnæmissjúkdómum
- getnaðarvarnartöflur til inntöku („pillan“) sem innihalda noretíndrón eða etínýlestradíól
- fenóbarbital, fenýtóín, karbamazepín, dívalpróex, lamótrigín – notuð til meðferðar við krampaköstum (flogaveikilyf)
- mízazólám (gefið er með inndælingu) – notað við bráðum krampaköstum (flogum) og til að svæfa sjúklinga fyrir sumar aðgerðir
- amlóðipín, felóðipín, nífedipín, níkarardipín, dígozín, díltíazem – notuð við háum blóðþrýstingi og sumum hjartasjúkdómum
- quetiapín – notað við ýmsum geðsjúkdómum svo sem geðklofa, geðhvarfasjúkdómi (bipolar disorder) og alvarlegu þunglyndi

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss), skaltu hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú notar CRIXIVAN.

Notkun CRIXIVAN með mat eða drykk

Sjá upplýsingar í kafla 3 hér fyrir neðan um hvernig á að taka CRIXIVAN. Það er hins vegar sérstaklega mikilvægt að:

- taka ekki CRIXIVAN með mat sem er hitaeyninga-, fitu- eða próteinríkur. Það hindrar líkamann í að frásoga CRIXIVAN og dregur þannig úr virkni þess.

Meðganga og brjóstgjöf

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu einungis taka CRIXIVAN ef lækinn telur brýna nauðsyn til þess. Ekki er vitað hvort CRIXIVAN er skaðlegt ófæddum börnum þegar það er tekið inn á meðgöngu.
- Ráðlagt er að konur með HIV hafi ekki börn sín á brjósti. Það er til að koma í veg fyrir að HIV berist til barnsins.

Akstur og notkun véla

Greint hefur verið frá sundli og þokusýn í tengslum við CRIXIVAN meðferð. Ef það gerist skaltu forðast að aka eða nota vélar.

Annað sem þú þarft að vita

CRIXIVAN lækna ekki HIV. Þú getur smitast af öðrum sjúkdómum tengdum HIV. Þess vegna þarftu að halda áfram að mæta reglulega til læknisins á meðan þú tekur CRIXIVAN.

HIV smitast með blóði eða kynmökum við einstakling með HIV. Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretroveirumeðferð. Ræddu við lækinn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

CRIXIVAN inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur laktósa (sykurtegund). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á CRIXIVAN

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hversu mikið á að taka

Ráðlagður skammtur af CRIXIVAN er:

- Fjögur 200 mg hylki (800 mg) – tekin þrisvar á sólarhring (á 8 klukkustunda fresti)
Það þýðir að taka þarf alls tólf 200 mg hylki (2400 mg) á hverjum sólarhring.

Venjulega þarf að taka minna af CRIXIVAN ef rítónavír er einnig tekið. Ráðlagðir skammtar eru:

- CRIXIVAN – tvö 200 mg hylki (400 mg) – tekin tvisvar á sólarhring.
Það þýðir að taka þarf alls fjögur 200 mg hylki (800 mg) á hverjum sólarhring.
- Rítónavír – 100 mg – tekin tvisvar á sólarhring.

Notkun lyfsins

- Takið lyfið inn um munn.
- Gleypið hylkið með vatni, undanrennu eða fitusnauðri mjólk, safi, tei eða kaffi.
- Ekki má mylja eða tyggja hylkin.
- Það er mikilvægt fyrir fullorðna að drekka a.m.k. 1,5 lítra af vökva á hverjum degi á meðan þeir eru á meðferð með CRIXIVAN. Það minnkar hættuna á að fá nýrnasteina.
- Takið ekki CRIXIVAN með mat sem er hitaæininga-, fitu- eða próteinríkur. Það hindrar líkamann í að frásoga CRIXIVAN og dregur þannig úr virkni þess.

Hvenær á að taka lyfið

- Taktu lyfið 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð.
- Ef þú getur ekki tekið það inn án matar skaltu taka CRIXIVAN inn með léttri, fitusnauðri máltíð. Það gæti verið þurrt ristað brauð með sultu eða kornflögur með undanrennu eða fituskertri mjólk og sykri.
- Ef þú tekur einnig rítónavír þá mátt þú taka CRIXIVAN á hvaða tíma dags sem er, með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur af CRIXIVAN en mælt er fyrir um

Ef þú tekur stærri skammt af CRIXIVAN en mælt er fyrir um skaltu ráðfæra þig við lækinn eins fljótt og auðið er. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram:

- ógleði
- uppköst
- niðurgangur
- bakverkir
- blóð í þvagi.

Ef gleymist að taka CRIXIVAN

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú hefur gleymt að taka skammt, skaltu ekki taka hann síðar. Taktu einfaldlega lyfið samkvæmt þinni venjulegu áætlun.

Ef hætt er að nota CRIXIVAN

Mikilvægt er að þú takir CRIXIVAN nákvæmlega samkvæmt fyrirmælum læknisins – hann mun segja þér hversu lengi þú átt að taka lyfið.

- Ekki hætta að taka CRIXIVAN án þess að tala við lækinn.
- Það er vegna þess að minnkun eða brottfall skammta eykur líkurnar á að HIV-veiran verði ónæg fyrir CRIXIVAN
- Ef það gerist mun meðferðin hætta að verka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem taka CRIXIVAN:

Hafið strax samband við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum – Þú gætir þurft á bráðri læknaðstoð að halda:

- Ofnæmisviðbrögð – einkennin eru kláði í húð, roði í húð, kláðablettir eða ofsakláði, þroti í andliti, vörum, tungu eða í koki ásamt óndunarerfiðleikum. Það er ekki þekkt hversu oft þetta getur gerst (ekki hægt að áætla það út frá fyrirbyggjandi gögnum) en viðbrögðin geta stundum verið alvarleg þ.m.t. loft.

Það eru einnig aðrar aukaverkanir sem geta komið fram við notkun lyfsins svo sem aukin blæðing hjá sjúklingum með dreyrasýki, áhrif á vöðva, einkenni sýkingar og beinasjúkdómar. Sjá kafla 2 „Varaðarorð og varúðarreglur“ hér fyrir framan.

Aðrar aukaverkanir geta m.a. verið:

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur
- útbrot eða húðþurrkur
- ógleði
- uppköst
- breytt bragðskyn
- meltingartruflanir eða niðurgangur
- magaverkir eða uppþemba
- sundl, máttleysi eða þreyta

Algengar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- vindgangur
- kláði

- munnþurrkur,
- vélindabakflæði
- vöðvaverkir
- verkur við þvaglát
- erfiðleikar með að festa svefn
- dofi eða óeðlileg tilfinning í húð

Eftirfarandi aukaverkanir hafa einnig verið tilkynntar eftir að lyfið kom á markað. Tíðni er ekki þekkt:

- hárlós
- brisbólga
- alvarleg húðviðbrögð
- húð dökkunar
- dofi í munni
- fá rauð blóðkorn í blóði
- inngrónar táneglur með eða án sýkingar
- lifrarsjúkdómar eins og lifrabólga eða lifrabílun
- nýrnasjúkdómar eins og nýrnasýking, skerðing á nýrnastarfsemi eða nýrnabílun
- verkur og erfiðleikar við að hreyfa öxl.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CRIXIVAN

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP eða fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið CRIXIVAN í upprunalegu glasi. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Glösin innihalda þurrkefni sem eiga að vera í þeim.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CRIXIVAN inniheldur

- Virka innihaldsefnið er indinavír. Hvert hart hylki inniheldur indinavírsúlfat sem samsvarar 200 mg af indinavíri.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrír laktósi, magnesíum sterat, gelatín og títantvíoxíð (E171).
- Áletrunin á hylkjunum er prentuð með prentbleki sem inniheldur indigókarmin (E 132).

Lýsing á útliti CRIXIVAN og pakkningastærðir

CRIXIVAN 200 mg hörð hylki eru í HDPE glösum með pólýprópýlen tappa, innsigluð með þynnu. Innihalda 180, 270 eða 360 hylki. Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

Hylkin eru hálf gagnsæ, hvít og árituð 'CRIXIVAN™ 200 mg' með bláu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Hrvatska

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

CRIXIVAN 400 mg hörð hylki indinavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CRIXIVAN og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CRIXIVAN
3. Hvernig nota á CRIXIVAN
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CRIXIVAN
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CRIXIVAN og við hverju það er notað

Upplýsingar um CRIXIVAN

CRIXIVAN inniheldur efni sem nefnist indinavír. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnd eru próteasahemlar.

Við hverju CRIXIVAN er notað

CRIXIVAN er notað til meðferðar gegn HIV (Human Immunodeficiency Virus) hjá fullorðnum. CRIXIVAN er notað samhliða öðrum lyfjum gegn HIV-veiru (andretróveirulyfjum). Það kallast samsett andretróveirumeðferð.

- Dæmi um annað lyf sem þér gæti verið gefið samhliða CRIXIVAN er rítónavír.

Hvernig CRIXIVAN verkar

CRIXIVAN vinnur gegn HIV-veirum og dregur úr fjölda HIV-veira í blóðinu.

CRIXIVAN hjálpar til við að:

- minnka hættu á sjúkdómum sem tengjast HIV.
- fækka HIV-veirum í líkamanum (minnkar „veirumagn“)
- fjölga CD4 (T) frumum. CD4 frumur eru mikilvægur hluti ónæmiskerfisins. Aðalhlutverk ónæmiskerfisins er að vernda gegn sýkingum.

CRIXIVAN hefur ef til vill ekki þessi áhrif hjá öllum sjúklingum. Læknirinn mun fylgjast með hvernig þetta lyf verkar á þig.

2. Áður en byrjað er að nota CRIXIVAN

Ekki má nota CRIXIVAN:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir indinavíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- rífampísín – sýklalyf notað við sýkingum
- císapríð – notað við meltingatruflunum
- amíódarón – notað við hjartsláttartruflunum
- pímozíð – notað við sumum geðsjúkdómum
- lóvastatín eða simvastatín – notað til að lækka kólesteról
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) – náttúrulegt lyf sem notað er við þunglyndi
- ergotamíntartrat (með eða án koffíns) – notað við mígreni
- astemizól eða terfenadín – notað við frjókornaofnæmi og öðrum ofnæmissjúkdómum
- quetiapín – notað við ýmsum geðsjúkdómum svo sem geðklofa, geðhvarfasjúkdómi (bipolar disorder) og alvarlegu þunglyndi
- alprazólam, tríazólam og mídazólam (til inntöku) – notuð sem róandi lyf eða svefnlyf.

Notaðu ekki CRIXIVAN ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en CRIXIVAN er tekið.

Auk þess, þegar CRIXIVAN er gefið samhlíða lyfinu ritónavír:

Ekki má nota CRIXIVAN eða ritónavír:

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:
 - fúsidínsýru – sýklalyf notað við sýkingum
 - píroxíkam – notað við liðagigt
 - alfúzósín – notað við blöðruhálskirtilskvillum
 - beprídíl – notað við brjóstverk (hjartaöng)
 - klózapín – notað við sumum geðsjúkdómum
 - petidín eða própoxýfen – notað við verkjum
 - estazólam eða flúrazepam – notað sem svefnlyf
 - klórazepat eða díazepam – róandi lyf
 - enkainíð, flekaníð, própafenón eða kinidín – notuð við óreglulegum hjartslætti

Notaðu hvorki CRIXIVAN né ritónavír ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en CRIXIVAN er tekið.

Varnaðarorð og varuðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en CRIXIVAN er notað ef þú hefur fengið eða þér eitthvað af eftirtöldu:

- **Ofnæmi**
- **Nýrnasjúkdóm** (þ.m.t. bólgu í nýrum, nýrnasteina eða bakverk með eða án blóðs í þvagi)
- **dreyrasýki** – CRIXIVAN getur aukið líkur á blæðingu. Ef þú tekur eftir blæðingu eða ef þú finnur fyrir máttleysi skaltu hafa samband við lækinn tafarlaust.
- **lifrarsjúkdóm** – einstaklingar með langvinna lifrabólgu B eða C eða skorpulífur, sem fá meðferð með andretróveirulyfjum, eru líklegri til að fá alvarlegar og mögulega lífshættulegar aukaverkanir á lifur við notkun lyfsins. Það gæti þurft að gera blóðrannsóknir til þess að athuga hvernig lifrin starfar.
- **slæma vöðvaverki, eymsli í vöðvum eða máttleysi** – það er líklegra að þetta gerist ef þú tekur kólesteróllækkandi lyf sem kallast statín (svo sem simvastatín). Í mjög sjaldgæfum tilvikum

hafa áhrifin á vöðvana verið alvarleg (rákvöðvalýsa). Ef þú færð slæma vöðvaverki eða finnur fyrir máttleysi skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og auðið er.

- **einkenni sýkingar** – þetta getur verið sýking sem var fyrir og kemur upp aftur fljótlega eftir að HIV meðferðin er hafin. Þetta getur verið vegna þess að líkaminn er aftur fær um að berjast við sýkingar. Þetta kemur fyrir hjá sumum einstaklingum sem eru með langt gengna HIV sýkingu (alhnæmi) og hafa áður verið með sýkingar tengdar HIV. Ef einhver einkenni sýkingar koma fram skaltu hafa samband við lækinn tafarlaust.
- **sjálfsöfnæmissjúkdómar** (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja lækni strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.
- **einkenni frá beinum** – einkennin eru m.a. stífir liðir, sársauki og verkir sérstaklega í mjóðmum og erfðileikar með að hreyfa sig. Ef þú tekur eftir einhverjum af þessum einkennum skaltu hafa samband við lækinn. Þessi einkenni geta verið vegna beinsjúkdóms sem kallast beindrep (minnkað blóðflæði til beinsins sem veldur beindrepi) sem getur komið fram mánuðum til árum eftir að HIV meðferð hófst. Hættan á að þú fái beinsjúkdóma er meiri:
 - ef þú notar áfengi
 - ef þú ert með háan líkamspyngdarstuðul (BMI)
 - ef þú ert með mjög veikt ónæmiskerfi
 - ef þú hefur notað barkstera samhliða CRIXIVAN
 - ef þú ert á samsettri meðferð með andretrovíruslyfjum í langan tíma.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss), skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar CRIXIVAN.

Börn og unglingar

Notkun CRIXIVAN er ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða CRIXIVAN

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á líka við um lyf sem ekki eru lyfseðilsskyld, þ.m.t. náttúruyf.

CRIXIVAN getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif verkun CRIXIVAN.

Rítónavír

Rítónavír er notað til að hækka blóðgildi CRIXIVAN eða í sjaldgæfari tilfellum og þá í stærri skömmtum til meðferðar gegn HIV. Talaðu við lækinn ef þú ætlar að nota bæði CRIXIVAN og rítónavír. Lestu einnig fylgiseðilinn fyrir rítónavír.

Vinsamlegast lesið mikilvægan lista yfir önnur lyf, sem má ekki taka samhliða CRIXIVAN, í „**Ekki má nota CRIXIVAN**“ og „**Ekki má nota CRIXIVAN eða rítónavír**“ í kafla 2 hér fyrir framan. Ekki taka CRIXIVAN ef þú tekur eða hefur nýlega tekið eitthvert þessara lyfja. Ef þú ert ekki viss skaltu leita ráða hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en þú tekur CRIXIVAN.

Ráðfærðu þig einnig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur CRIXIVAN ef þú tekur eitthvert eftirfarandi lyfja, þar sem hugsanlegt er að lækinn vilji breyta skömmtum lyfjanna:

- teófýllín - notað við astma
- warfarín – blóðþynningarlyf
- morfín, fentanýl - notuð við verkjum
- buspirón – róandi lyf
- flúkónazól – notað til meðferðar við sveppasýkingum
- venlafaxín, trazodón – notuð við þunglyndi
- takrólímús, kýklósporín – aðallega notað eftir líffæraígræðslu
- delavirdín, efavírenz, nevirapín – notað til meðferðar við HIV
- amprenavír, atazanavír, sakínavír – notað til meðferðar við HIV
- síldenafil, vardenafil, tadalafil – notuð við getuleysi
- dexametasón – bólgueyðandi lyf
- ítrakónazól, ketókónazól – notað til meðferðar við sveppasýkingum
- atorvastatín, fluvastatín, pravastatín, rosuvastatín - notuð til að lækka kólesteról
- fexófenadín, loratidín – andhistamín sem notuð eru við frjókornaofnæmi og öðrum ofnæmissjúkdómum
- getnaðarvarnartöflur til inntöku („pillan“) sem innihalda noretíndrón eða etínýlestradíól
- fenóbarbital, fenýtóín, karbamazepín, dívalpróex, lamótrigín – notuð til meðferðar við krampaköstum (flogaveikilyf)
- mízazólám (gefið er með inndælingu) – notað við bráðum krampaköstum (flogum) og til að svæfa sjúklinga fyrir sumar aðgerðir
- amlóðipín, felóðipín, nífedipín, níkarardipín, dígoxín, díltíazem – notuð við háum blóðþrýstingi og sumum hjartasjúkdómum
- quetiapín – notað við ýmsum geðsjúkdómum svo sem geðklofa, geðhvarfasjúkdómi (bipolar disorder) og alvarlegu þunglyndi

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss), skaltu hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú notar CRIXIVAN.

Notkun CRIXIVAN með mat eða drykk

Sjá upplýsingar í kafla 3 hér fyrir neðan um hvernig á að taka CRIXIVAN. Það er hins vegar sérstaklega mikilvægt að:

- taka ekki CRIXIVAN með mat sem er hitaeyninga-, fitu- eða próteinríkur. Það hindrar líkamann í að frásoga CRIXIVAN og dregur þannig úr virkni þess.

Meðganga og brjóstgjöf

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu einungis taka CRIXIVAN ef lækinn telur brýna nauðsyn til þess. Ekki er vitað hvort CRIXIVAN er skaðlegt ófæddum börnum þegar það er tekið inn á meðgöngu.

Ráðlagt er að konur með HIV hafi ekki börn sín á brjósti. Það er til að koma í veg fyrir að HIV berist til barnsins.

Akstur og notkun véla

Greint hefur verið frá sundli og þokusýn í tengslum við CRIXIVAN meðferð. Ef það gerist skaltu forðast að aka eða nota vélar.

Annað sem þú þarft að vita

CRIXIVAN læknar ekki HIV. Þú getur smitast af öðrum sjúkdómum tengdum HIV. Þess vegna þarftu að halda áfram að mæta reglulega til læknisins á meðan þú tekur CRIXIVAN.

HIV smitast með blóði eða kynmökum við einstakling með HIV. Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretróveirumeðferð. Ræddu við lækinn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

CRIXIVAN inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur laktósa (sykurtegund). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á CRIXIVAN

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hversu mikið á að taka

Ráðlagður skammtur af CRIXIVAN er:

- Tvö 400 mg hylki (800 mg) – tekin þrisvar á sólarhring (á 8 klukkustunda fresti)
- Það þýðir að taka þarf alls sex 400 mg hylki (2.400 mg) á hverjum sólarhring.

Venjulega þarf að taka minna af CRIXIVAN ef rítónavír er einnig tekið. Ráðlagðir skammtar eru:

- CRIXIVAN – eitt 400 mg hylki (400 mg) – tekin tvisvar á sólarhring.
Það þýðir að taka þarf alls tvö 400 mg hylki (800 mg) á hverjum sólarhring.
- Rítónavír – 100 mg – tekin tvisvar á sólarhring.

Notkun lyfsins

- Takið lyfið inn um munn.
- Gleypið hylkið með vatni, undanrennu eða fitusnauðri mjólk, safi, tei eða kaffi.
- Ekki má mylja eða tyggja hylkin.
- Það er mikilvægt fyrir fullorðna að drekka a.m.k. 1,5 lítra af vökva á hverjum degi á meðan þeir eru á meðferð með CRIXIVAN. Það minnkar hættuna á að fá nýrnasteina.
- Takið ekki CRIXIVAN með mat sem er hitaeyninga-, fitu- eða próteinríkur. Það hindrar líkamann í að frásoga CRIXIVAN og dregur þannig úr virkni þess.

Hvenær á að taka lyfið

- Taktu lyfið 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð.
- Ef þú getur ekki tekið það inn án matar skaltu taka CRIXIVAN inn með léttri, fitusnauðri máltíð. Það gæti verið þurrt ristað brauð með sultu eða kornflögur með undanrennu eða fituskertri mjólk og sykri.
- Ef þú tekur einnig rítónavír þá mátt þú taka CRIXIVAN á hvaða tíma dags sem er, með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur af CRIXIVAN en mælt er fyrir um

Ef þú tekur stærri skammt af CRIXIVAN en mælt er fyrir um skaltu ráðfæra þig við lækinn eins fljótt og auðið er. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram:

- ógleði
- uppköst
- niðurgangur
- bakverkir
- blóð í þvagi.

Ef gleymist að taka CRIXIVAN

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú hefur gleymt að taka skammt, skaltu ekki taka hann síðar. Taktu einfaldlega lyfið samkvæmt þinni venjulegu áætlun.

Ef hætt er að nota CRIXIVAN

Mikilvægt er að þú takir CRIXIVAN nákvæmlega samkvæmt fyrirmælum læknisins – hann mun segja þér hversu lengi þú átt að taka lyfið.

- Ekki hætta að taka CRIXIVAN án þess að tala við lækinn.
- Það er vegna þess að minnkun eða brottfall skammta eykur líkurnar á að HIV-veiran verði ónæg fyrir CRIXIVAN
- Ef það gerist mun meðferðin hætta að verka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem taka CRIXIVAN:

Hafið strax samband við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum – Þú gætir þurft á bráðri lækniástoð að halda:

- Ofnæmisviðbrögð – einkennin eru kláði í húð, roði í húð, kláðablettir eða ofsakláði, þroti í andliti, vörum, tungu eða í koki ásamt óndunarerfiðleikum. Það er ekki þekkt hversu oft þetta getur gerst (ekki hægt að áætla það út frá fyrirbyggjandi gögnum), en viðbrögðin geta stundum verið alvarleg þ.m.t. lost.

Það eru einnig aðrar aukaverkanir sem geta komið fram við notkun lyfsins svo sem aukin blæðing hjá sjúklingum með dreyrasyki, áhrif á vöðva, einkenni sýkingar og beinasjúkdómar. Sjá kafla 2 „Varaðarotó og varúðarreglur“ hér fyrir framan.

Aðrar aukaverkanir geta m.a. verið:

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- höfuðverkur
- útbrot eða húðþurrkur
- ógleði
- uppköst
- breytt bragðskyn
- meltingartruflanir eða niðurgangur
- magaverkir eða uppþemba
- sundl, máttleysi eða þreyta

Algengar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- vindgangur
- kláði
- munnþurrkur,

- vélindabakflæði
- vöðvaverkir
- verkur við þvaglát
- erfiðleikar með að festa svefn
- dofi eða óeðlileg tilfinning í húð

Eftirfarandi aukaverkanir hafa einnig verið tilkynntar eftir að lyfið kom á markað. Tíðni er ekki þekkt:

- hárlós
- brisbólga
- alvarleg húðviðbrögð
- húð dökknar
- dofi í munni
- fá rauð blóðkorn í blóði
- inngrónar táneglur með eða án sýkingar
- lifrarsjúkdómar eins og lifrabólga eða lifrabilun
- nýrnasjúkdómar eins og nýrnasýking, skerðing á nýrnastarfsemi eða nýrnaðilun
- verkur og erfiðleikar við að hreyfa öxl.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CRIXIVAN

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP eða fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið CRIXIVAN í upprunalegu glasi. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Glösin innihalda þurrkefni sem eiga að vera í þeim.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig þéppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CRIXIVAN inniheldur

- Virka innihaldsefnið er indinavír. Hvert hart hylki inniheldur indinavírsúlfat sem samsvarar 400 mg af indinavíri.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrír laktósi, magnesíum sterat, gelatín og títantvíoxíð (E171).
- Áletrunin á hylkjunum er prentuð með prentbleki sem inniheldur títantvíoxíð (E171), indigókarmín (E132) og járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti CRIXIVAN og pakkningastærðir

CRIXIVAN 400 mg hörð hylki eru í HDPE glösum með pólýprópýlen tappa, innsiglið með þynnu. Innihalda 90 eða 180 hylki. Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

Hylkin eru hálf gagnsæ, hvít og árituð 'CRIXIVAN™ 400 mg' með grænu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Hrvatska

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.