

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRIXIVAN 200 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje esančio indinaviro sulfato kiekis atitinka 200 mg indinaviro.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 200 mg kapsulėje yra 74,8 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Kapsulės yra pusiau skaidrios, baltos, su mėlynu užrašu “CRIXIVAN™ 200 mg”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

CRIXIVAN kartu su antiretrovirusiniais nukleozidų analogais skiriamas ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

CRIXIVAN skirti turi gydytojai, patyrę gydyti ŽIV infekciją. Pagal dabartinius farmakodinamikos duomenis, indinavirą reikia vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Kai jo skiriama monoterapijai, greitai atsiranda rezistentiškų virusų (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama indinaviro dozė 800 mg. Ji geriama kas 8 valandas.

Kaip rodo paskelbtų tyrimų duomenys, alternatyvi gydymo schema gali būti 400 mg CRIXIVAN kartu su 100 mg ritonaviro, vartojami per burną du kartus per parą. Teiginys paremtas ribotais paskelbtais duomenimis (žr. 5.2 skyrių).

Skiriant kartu su itraconazolu ar ketokonazolu reikia apsvarstyti, ar nevertėtų indinaviro dozę, vartojamą kas 8 valandas, sumažinti iki 600 mg (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems dėl kepenų cirozės yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, indinaviro dozę, vartojamą kas 8 valandas, reikia sumažinti iki 600 mg. Ši rekomendacija pagrįsta negausiais farmakokinetikos tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių). Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, netirti, todėl jiems dozavimo rekomendacijų parengti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Ar vaistinį preparatą saugu vartoti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, netirta, tačiau per inkstus pašalinama nepakitęs vaistinis preparatas ar jo metabolitų pavidalu mažiau kaip 20 % indinaviro (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

CRIXIVAN saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 4 metų amžiaus nebuvo nustatytas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Šiuo metu turimi duomenys apie vyresnius nei 4 metų vaikus yra pateikti 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

Kietąsias kapsules reikia nuryti nesukramtytas.

Kadangi CRIXIVAN būtina gerti kas 8 valandas, reikia sudaryti pacientui patogų vartojimo grafiką. Kad vaistinio preparato absorbcija būtų optimali, jį reikia vartoti nevalgius, bet užgeriant vandeniu, likus 1 valandai iki valgymo arba po jo praėjus dviem valandoms. Taip pat galima CRIXIVAN vartoti ir su neriebiu lengvu maistu.

Jeigu vartojama kartu su ritonaviru, CRIXIVAN gali būti geriamas tiek valgant, tiek kitu laiku.

Kad pakaktų skysčių, suaugusiems per 24 valandas rekomenduojama išgerti ne mažiau kaip 1,5 l skysčių.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Indinaviro kartu su ritonaviru arba be jo negalima skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurių terapinio veikimo platuma yra siaura ir kurie yra CYP3A4 substratai. Kadangi tiek CRIXIVAN, tiek ir ritonaviras slopina CYP3A4, tai minėtų vaistinių preparatų koncentracija plazmoje galėtų padidėti, todėl gali pasireikšti sunkios ar net gyvybei pavojingos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.5 skyrių).

CRIXIVAN kartu su ritonaviru arba be jo negalima vartoti kartu su amjodaronu, terfenadinu, cizapridu, astemizoliu, kvetiapiu, alprazolamu, triazolamu, geriamuoju midazolamu (dėl atsargumo skiriant midazolamą parenteraliai žr. 4.5 skyrių), pimozidu, skalsių preparatais, simvastatinu arba lovastatinu (žr. 4.4 skyrių).

Rifampicino derinyje su CRIXIVAN kartu su mažomis ritonaviro dozėmis arba be jų vartoti negalima (žr. 4.5 skyrių). Indinavirą draudžiama vartoti kartu su augaliniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*) (žr. 4.5 skyrių).

Be to, indinaviro su ritonaviru negalima skirti kartu su alfuzozinu, meperidinu, piroksikamu, propoksifenu, bepridiliu, enkainidu, flekanidu, propafenonu, kvinidinu, fuzido rūgštimi, klozapinu, klorazepatu, diazepamu, estazolamu ir flurazepamu.

Indinaviro negalima skirti kartu su ritonaviru pacientams, kuriems yra nekompensuota kepenų liga, kadangi daugiausia ritonaviro yra metabolizuojama ir šalinama per kepenis (žr. 4.4 skyrių).

Kai CRIXIVAN vartojamas kartu su ritonaviru, informacijos apie papildomas kontraindikacijas ieškokite ritonaviro „Preparato charakteristikų santraukoje“.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų akmenligė ir tubulointerstinis nefritas

Indinaviru gydytiems suaugusiems žmonėms pasireiškė inkstų akmenligė, kurios kumuliacinis dažnis buvo 12,4 % (atskiruose tyrimuose svyravo nuo 4,7 % iki 34,4 %). Inkstų akmenligės reiškiniai kumuliacinis dažnis didėja su ekspozicijos CRIXIVAN didėjimu, tačiau rizika visą laiką išlieka santykinai pastovi. Kai kuriais atvejais inkstų akmenligę lydėjo inkstų funkcijos susilpnėjimas ar net ūminis nepakankamumas. Dažniausiai šie reiškiniai buvo grįžtami. Jei atsiranda inkstų akmenligės simptomų (skausmas šone su ar be hematurijos, taip pat mikrohematurijos), reikia laikinai, pvz., 1-3 dienoms, ar net visiškai nutraukti gydymą. Reikia ištirti šlapimą, nustatyti šlapalo azoto ir kreatinino kiekį serume bei atlikti ultragarsinį šlapimo pūslės ir inkstų tyrimą. Visiems indinaviru gydomiems pacientams rekomenduojama gerti daug skysčių (žr. 4.2 ir 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems vieną ar daugiau kartų pasireiškė inkstų akmenligės priepuolis, būtina gerti pakankamai skysčių, be to, ūminio inkstų akmenligės priepuolio metu gali tekti gydymą laikinai, pvz., 1 - 3 paroms, arba visiškai nutraukti.

Pacientams, kuriems buvo besimptomė sunki leukociturija (daugiau kaip 100 leukocitų regėjimo lauke), stebėta intersticinio nefrito su šerdinės dalies kalcifikacija ir žievinės dalies atrofija atvejų. Padidintos rizikos pacientams reikia pastoviai tirti šlapimą. Jei atkakliai laikosi didelė leukociturija, reikia atlikti papildomus tyrimus.

Vaistinių preparatų sąveika

Indinavirą reikia vartoti atsargiai su kitais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A4 induktoriai. Jei jie vartojami kartu, indinaviro koncentracija plazmoje gali sumažėti, todėl didėja galimybė, kad gydymas bus nepakankamas ir lengviau atsiras atsparių virusų (žr. 4.5 skyrių).

Jei indinaviras vartojamas kartu su ritonaviru, dėl sąveikos gali padidėti jų poveikis. Informacija apie galimą sąveiką pateikta ritonaviro preparato charakteristikų santraukos sąveikos skyriuje.

Atazanaviras, kaip ir indinaviras, dėl UDP-gliukuronoziltransferazės (UGT) slopinimo yra susijęs su netiesiogine (nekonjuguotąja) hiperbilirubinemija. Atazanaviro derinių su arba be ritonaviro ir CRIXIVAN vartojimas nebuvo tirtas, todėl dėl paminėtų nepageidaujamų reakcijų pasunkėjimo pavojus šiuos vaistinius preparatus kartu vartoti nerekomenduojama.

Indinaviro nerekomenduojama vartoti kartu su lovastatinu ar simvastatinu, nes didėja miopatijos, taip pat ir rabdomiolizės, rizika. Remiantis sąveikos tyrimais su lopinaviru ir (arba) ritonaviru, rozuvastatino ir proteazių inhibitorių derinio skirti nerekomenduojama. Atsargiai skirti indinavirą kartu su atorvastatinu. Indinaviro arba indinaviro ir ritonaviro derinio sąveika su pravastatinu arba fluvastatinu nežinoma (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant CRIXIVAN su sildenafiliu, tadafiliu ir vardenafiliu (PDE5 inhibitoriais), tikėtina, gali labai padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje ir dėl to sustiprėti šalutinis PDE5 inhibitorių poveikis: hipotenzija, regos sutrikimai ir priapizmas. (Žr. 4.5 skyrių)

ŽIV perdavimas

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytinio kelio riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Ūminė hemolizinė anemija

Yra buvę hemolizinės anemijos atvejų, kurie kartais buvo sunkūs ir greitai progresuojantys. Nustačius hemolizinę anemiją, reikia imtis atitinkamų gydymo priemonių, ir gali tekti nutraukti indinaviro vartojimą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Kepenų liga

Pacientams, turintiems žymių kepenų funkcijos sutrikimų, indinaviro saugumas ir efektyvumas nenustatytas. Sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reakcijų rizika didesnė pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B arba C ir gaunantiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą. Jei pacientai kartu gydomi ir antivirusiniais preparatais nuo hepatito B ar C, reikia susipažinti su informacija apie šiuos vaistinius preparatus.

Pacientams, kuriems jau yra sutrikusi kepenų funkcija, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, sudėtinio antiretrovirusinio gydymo metu dažniau būna kepenų funkcijos sutrikimų, todėl juos reikia atitinkamai sekti. Jei šių pacientų kepenų liga akivaizdžiai blogėja, reikia laikinai arba visiškai nutraukti gydymą.

Gydant indinaviru, pacientams, sergantiems kepenų liga, dažniau stebima ir inkstų akmenligė.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba tikusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis carinii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Pacientai, sergantys gretutinėmis ligomis

Yra duomenų, kad hemofilija A ir B sergantiems ligoniams, gydomiems PI, padidėja kraujavimo pavojus, atsiranda savaiminių odos hematomų ir hemartrozės. Kai kuriems pacientams papildomai reikėjo skirti VIII krešumo faktorių. Daugiau kaip pusė tokių ligonių PI buvo gydomi ir toliau arba gydymas buvo atnaujintas. Priežastinis ryšys nustatytas, nors veikimo būdas neišaiškintas, todėl hemofilija sergančius pacientus reikia įspėti apie galimą kraujavimo padidėjimą.

Ligoniams, sergantiems lengvu ar vidutinišku kepenų nepakankamumu dėl cirozės, indinaviro dozę reikia mažinti, nes jo metabolizmas yra susilpnėjęs (žr. 4.2 skyrių). Pacientai, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, neištirti, todėl reikia būti atsargiems, nes indinaviro koncentracija gali padidėti.

Ar saugu vartoti indinavirą ligoniams, kurių inkstų funkcija pablogėjusi, neištirta, tačiau su šlapimu išsiskiria nepakitusio ar metabolizuoto vaistinio preparato pavidalu mažiau kaip 20 % indinaviro (žr. 4.2 skyrių).

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Laktozė

Kiekviename šio vaistinio preparato 800 mg dozėje (didžiausia vienkartinė dozė) yra 299,2 mg laktozės.

Pacientams, kuriems yra įgimtas galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės trūkumas arba gliukozės-galaktozės malabsorbcijos sindromas, šio vaisto vartoti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Indinavirą metabolizuoja citochromo P450 fermentas CYP3A4. Kitos medžiagos, kurios irgi metabolizuojamos tuo pačiu būdu arba keičia CYP3A4 aktyvumą, gali turėti įtakos indinaviro farmakokinetikai. Indinaviras irgi gali keisti kitų tuo pačiu būdu metabolizuojamų medžiagų

farmakokinetiką. Sustiprintas indinaviras (indinaviras su ritonaviru) gali turėti papildomą farmakokinetinį poveikį substratams, kurie dalinasi CYP3A4 keliu, kadangi ir ritonaviras, ir indinaviras slopina citochromo P450 fermentą CYP3A4.

Indinaviro kartu su ritonaviru arba be jo negalima skirti kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurių terapinio veikimo platuma yra siaura ir kurie yra CYP3A4 substratai. Kadangi tiek CRIVAN, tiek ir ritonaviras slopina CYP3A4, minėtų vaistų koncentracija plazmoje gali padidėti, todėl gali pasireikšti sunkios ar net gyvybei pavojingos nepageidaujamos reakcijos. CRIVAN kartu su ritonaviru arba be jo negalima vartoti kartu su amiodaronu, terfenadinu, cizapridu, astemizoliu, kvetiapiu, alprazolamu, triazolamu, geriamuoju midazolamu (dėl atsargumo skiriant midazolamą parenteraliai žr. 1 ir 2 lentelėse žemiau), pimozidu, skalsių preparatais, simvastatinu arba lovastatinu. Be to, indinaviro su ritonaviru negalima skirti su alfuzosinu, meperidinu, piroksikamu, propoksifenu, bepridiliu, enkainidu, flekanidu, propafenonu, kvinidinu, fuzido rūgštimi, klopazinu, klorazepatu, diazepamu, estazolamu ir flurazepamu.

Indinavirą draudžiama vartoti kartu su rifampicinu arba augaliniais vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*) (žr. 4.5 skyių).

Aukščiau išvardyti vaistiniai preparatai nebevardijami 1 ir 2 lentelėse, išskyrus atvejus, kai yra specifinių sąveikos duomenų.

Taip pat žr. 4.2 ir 4.3 skyrius.

1 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos skiriant kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais NESUSTIPRINTAS INDINAVIRAS

Sąveika tarp indinaviro ir kitų vaistinių preparatų išvardyta lentelėse žemiau (padidėjimas žymimas “↑”, sumažėjimas “↓”, nėra pokyčio ($\leq \pm 20\%$) žymima “↔”).

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
ANTIINFECINIAI		
Antiretrovirusiniai		
NATI		
Didanozinas Formuluotė su buferiu	Indinaviro ir didanozino sąveikos tyrimas neatliktas. Vis dėlto žinoma, kad optimaliai indinaviro rezorbcijai reikalinga, kad skrandyje būtų rūgštus pH, tuo tarpu rūgštis greitai suardo didanozino vaisto formą, kurioje yra buferinių medžiagų, didinančių pH. Antiretrovirusinis aktyvumas nepasikeitė, jei didanozino buvo geriama praėjus trimis valandoms po indinaviro pavartojimo.	Indinavirą ir didanoziną (vaisto forma su buferiu) reikia gerti nevalgius, darant vienos valandos pertrauką tarp vaistinių preparatų vartojimo.
Vienkartinė 400 mg enterinio-dengto didanozino dozė (vienkartinė 800 mg indinaviro dozė)	Indinaviras: ↔ (Atitinka su vienkartinė vieno indinaviro 800 mg dozė) Didanosinas: ↔	Galima skirti neatsižvelgiant į maitinimosi laiką.
Du kartus per parą po 40 mg stavudino (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↔ Indinaviro C_{min} : ↔ (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Stavudino AUC: ↑ 21% Stavudino C_{min} : neįvertintas	Indinavirą ir NATI galima skirti kartu nekoreguojant dozių.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Tris kartus per parą po 200 mg zidovudino (tris kartus per parą po 1000 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↔ Indinaviro C _{min} : ↔ (Atitinka tris kartus per parą po 1000 mg vieno indinaviro) Zidovudino AUC: ↔ Zidovudino C _{min} : ↑ 51%	
Tris kartus per parą po 200/150 mg zidovudino/lamivudino (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↔ Indinaviro C _{min} : ↔ (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Zidovudino AUC: ↑ 39% Zidovudino C _{min} : ↔ Lamivudino AUC: ↔ Lamivudino C _{min} : ↔	
NNATI		
Tris kartus per parą po 400 mg delavirdino (tris kartus per parą po 600 mg indinaviro) Tris kartus per parą po 400 mg delavirdino Tris kartus per parą po 400 mg indinaviro	Indinaviro AUC: ↑ 53% Indinaviro C _{min} : ↑ 298% (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Indinaviro AUC: ↔ Indinaviro C _{min} : ↑ 118% (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Delavirdinas: ↔	Reikia pagalvoti apie CRIVAN dozės mažinimą iki 400-600 mg kas 8 valandas.
Vieną kartą per parą 600 mg efavirenzo (tris kartus per parą po 1000 mg indinaviro) Vieną kartą per parą 200 mg efavirenzo (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 46% Indinaviro C _{min} : ↓ 57% (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Padidinta indinaviro dozė (tris kartus per parą po 1000 mg) nekompensuoja efavirenzo skatinančio poveikio. Indinaviro AUC: ↓ 31% Indinaviro C _{min} : ↓ 40% Efavirenzo AUC: ↔	Nėra specialių dozavimo rekomendacijų.
Du kartus per parą po 200 mg nevirapino (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 28 % Nevirapinas: ↔ (CYP3A indukcija)	Reikia pagalvoti apie indinaviro dozės padidinimą iki 1000 mg kas 8 valandas, skiriant kartu su nevirapinu.
PI		
Du kartus per parą po 1200 mg amprenaviro (du kartus per parą po 1200 mg indinaviro)	Amprenaviro AUC: ↑ 90% Indinaviras: ↔	Tinkamos šio derinio dozės, atsižvelgiant į veiksmingumą ir saugumą, nebuvo nustatytos.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Atazanaviras	Sąveika netirta	Dėl padidėjusio hiperbilirubinemijos pavojaus atazanavirą vartoti kartu su arba be ritonaviro ir Crixivan nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Du kartus per parą po 100 mg ritonaviro (du kartus per parą po 800 mg indinaviro) Du kartus per parą po 200 mg ritonaviro (du kartus per parą po 800 mg indinaviro) Du kartus per parą po 400 mg ritonaviro (du kartus per parą po 800 mg indinaviro) Du kartus per parą po 400 mg ritonaviro (du kartus per parą po 400 mg indinaviro) Du kartus per parą po 100 mg ritonaviro (du kartus per parą po 400 mg indinaviro)	Indinaviro AUC_{24val}: ↑ 178% Indinaviro C_{min}: ↑ 111 kartų; (Atitinka su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro*) Ritonaviro AUC: ↑ 72% Ritonaviro C_{min}: ↑ 62% Indinaviro AUC_{24val}: ↑ 266% Indinaviro C_{min}: ↑ 24 kartus; (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro*) Ritonaviro AUC: ↑ 96% Ritonaviro C_{min}: ↑ 371% Indinaviro AUC_{24val}: ↑ 220% Indinaviro C_{min}: ↑ 24 kartus (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro*) Ritonaviro AUC_{24val}: ↔ Indinaviro AUC_{24val}: ↑ 68% Indinaviro C_{min}: ↑ 10 kartų (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro*) Ritonaviro AUC_{24val}: ↔ Indinaviro AUC ir C_{min}: ↔ (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro*) (*istorinė kontrolė)	Tinkamos šio derinio dozės, atsižvelgiant į veiksmingumą ir saugumą, nebuvo nustatytos. Kaip rodo preliminarūs klinikiniai duomenys, alternatyvi gydymo schema gali būti 400 mg CRIVAN kartu su 100 mg ritonaviro, vartojant per burną du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių). Vartojant 800 mg indinaviro kartu su 100 mg ritonaviro dozės du kartus per parą padidėja nepageidaujamų reiškinių rizika.
Vienkartinė 600 mg sakvinaviro dozė (kietoje gelio kapsulėje) (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro) Vienkartinė 800 mg sakvinaviro dozė (minkštoje gelio kapsulėje) (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro) Vienkartinė 1200 mg sakvinaviro dozė (minkštoje gelio kapsulėje) (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Sakvinaviro AUC: ↑ 500% Sakvinaviro C_{min}: ↑ 190% (Atitinka su vienkartine 600 mg vieno sakvinaviro doze (kieto gelio formuluotė)) Sakvinaviro AUC: ↑ 620% Sakvinaviro C_{min}: ↑ 450% (Atitinka su vienkartine 800 mg vieno sakvinaviro doze (minkšto gelio formuluotė)) Sakvinaviro AUC: ↑ 360% Sakvinaviro C_{min}: ↑ 450% (Atitinka 1200 mg vieno sakvinaviro (minkšto gelio formuluotė)) Tyrimo sandara neleidžia galutinai įvertinti sakvinaviro poveikį indinavirui, tačiau galima daryti prielaidą, kad vartojant su sakvinaviru indinaviro AUC_{8 val.} didėja mažiau kaip 2 kartus.	Tinkamos šio derinio dozės, atsižvelgiant į veiksmingumą ir saugumą, nebuvo nustatytos.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Antibiotikai		
Du kartus per parą po 800 mg/160 mg sulfametoksazolo/ trimetoprimo (keturis kartus per parą po 400 mg indinaviro)	Indinaviro AUC ir C_{min} : ↔ (Atitinka keturis kartus per parą po 400 mg vieno indinaviro) Sulfametoksazolo AUC ir C_{min} : ↔	Indinavirą kartu su sulfametoksazolu ir trimetoprimu galima skirti kartu nekoreguojant dozių.
Priešgrybeliniai		
Vieną kartą per parą 400 mg flukonazolo (tris kartus per parą po 1000 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 24% Indinaviro C_{min} : ↔ (Atitinkamai su tris kartus per parą po 1000 mg vieno indinaviro)	Indinavirą ir flukonazolą galima skirti kartu nekoreguojant dozių.
du kartus per parą po 200 mg itrakonazolo (tris kartus per parą po 600 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↔ Indinaviro C_{min} : ↑ 49% (Atitinkamai su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro)	Vartojant kartu su itrakonazolu CRIXIVAN dozę rekomenduojama sumažinti iki 600 mg kas 8 valandas.
Vieną kartą per parą 400 mg ketokonazolo (tris kartus per parą po 600 mg indinaviro) Vieną kartą per parą 400 mg ketokonazolo (tris kartus per parą po 400 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 20% Indinaviro C_{min} : ↑ 29% (Atitinkamai su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Indinaviro AUC ↓ 56% Indinaviro C_{min} ↓ 27% (Atitinkamai su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro)	Reikia pagalvoti apie CRIXIVAN dozės sumažinimą iki 600 mg kas 8 valandas.
Anti-mikobakteriniai		
Vieną kartą per parą 300 mg izoniazido (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC ir C_{min} : ↔ (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Izoniazido AUC ir C_{min} : ↔	Indinavirą ir izoniazidą galima skirti kartu nekoreguojant dozių.
Vieną kartą per parą 300 mg rifabutino (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro) Vieną kartą per parą 150 mg rifabutino (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC ↓ 34% Indinaviro C_{min} : ↓ 39% (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Rifabutino AUC: ↑ 173% Rifabutino C_{min} : ↑ 244% (Atitinka su vieną kartą per parą 300 mg vieno rifabutino) Indinaviro AUC: ↓ 32% Indinaviro C_{min} : ↓ 40% (Atitinka su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Rifabutino AUC*: ↑ 54% Rifabutino C_{min} *: ↑ 99% (*Atitinka su vieną kartą per parą 300 mg vieno rifabutino. Nėra duomenų, lyginančių vieną kartą per parą po 150 mg skiriamo rifabutino ir tris kartus per parą po 800 mg skiriamo indinaviro derinį ir vieną 150 mg rifabutiną.	Klinikiniuose tyrimuose nebuvo patvirtintas rifabutino dozės sumažinimas ir Crixivan dozės padidinimas, todėl šių preparatų vartoti kartu nerekomenduojama. Jei būtina gydyti rifabutinu, ŽIV infekcijos gydymui reikia parinkti alternatyvius preparatus.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Vieną kartą per parą 600 mg rifampicino (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 92% (Atitinka su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Taip yra dėl to, kad rifampicinas sužadina CYP3A4.	Rifampiciną vartoti kartu su indinaviru draudžiama.
ANALGETIKAI		
Vieną kartą per parą 20-60 mg metadono (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↔ (Atitinka su tris kartus per parą po 800 mg indinaviro istorine kontrole) Metadono AUC ir C _{min} : ↔	Indinavirą ir metadoną galima vartoti kartu nekoreguojant dozės.
ANTIARITMINIAI		
Vienkartinė 200 mg kvinidino dozė (vienkartinė 400 mg indinaviro dozė)	Indinaviro AUC ir C _{min} : ↔ (Atitinka su vienkartine 400 mg indinaviro doze) Tikimasi, kad kvinidino koncentracija ↑ (indinaviras slopina CYP3A4)	Reikia imtis atsargumo priemonių ir rekomenduojama stebėti kvinidino terapines koncentracijas skiriant jį kartu su CRIVAN. Indinaviro ir arba ritonaviro skirti kartu su kvinidinu draudžiama.
ANTIASTMINIAI		
Vienkartinė 250 mg teofilino dozė (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Teofilino AUC ir C _{min} : ↔	Indinavirą ir teofiliną galima vartoti kartu nekoreguojant dozių.
ANTIKOAGULIAITAI		
Varfarinas	Netirtas. Vartojant kartu gali padidėti varfarino kiekis.	Gali reikėti koreguoti varfarino dozę.
PRIEŠTRAUKULINIAI		
Karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas	Indinaviras slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad padidės šių prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje. Kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie indukuoja CYP3A4, tokius kaip karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas, gali sumažėti indinaviro koncentracija plazmoje.	Kai šie vaistiniai preparatai vartojami kartu su indinaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius.
ANTIDEPRESANTAI		
Tris kartus per parą po 50 mg venlafaksino (vienkartinė 800 mg indinaviro dozė)	Indinaviro AUC: ↓ 28% (Atitinka su vienkartine 800 mg vieno indinaviro doze) Venlafaksinas ir aktyvus metabolitas O-desmetil-venlafaksinas: ↔	Šios sąveikos klinikinė reikšmė nežinoma.
ANTIPSICHOTIKAI		
Kvetiapinas	Sąveika netirta. Tikėtina, kad dėl CYP3A slopinimo indinaviru padidės kvetiapino koncentracija	Indinavirą vartojant kartu su kvetiapinu gali padidėti kvetiapino koncentracija plazmoje, dėl ko gali padidėti kvetiapino toksinis poveikis, įskaitant komą. Kvetiapiną skirti kartu su indinaviru draudžiama (žr. 4.3 skyrių)

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI		
Dihidropiridinas: pvz., felodipinas, nifedipinas, nikardipinas	↑ dihidropiridino kalcio kanalo blokatoriaus koncentracija Kalcio kanalų blokatorius metabolizuoja CYP3A4, kurį slopina indinaviras.	Rekomenduojama imtis atsargumo priemonių ir kliniškai stebėti pacientus.
AUGALINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Tris kartus per parą po 300 mg jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 54% Indinaviro C_{min}: ↓ 81% (Atitinka su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Taip yra dėl to, kad jonažolė sužadina vaistą metabolizuojančius ar pernešančius baltymus.	Augalinių vaistinių preparatų, kuriuose yra jonažolės, skirti kartu su CRIXIVAN draudžiama. Jei ligonis jau vartoja jonažolę, jos vartojimą reikia nutraukti, patikrinti virusų kiekį ir, jei įmanoma, indinaviro koncentraciją. Nustojus vartoti jonažolę, indinaviro koncentracija gali padidėti, todėl CRIXIVAN dozė gali tekti sumažinti. Nutraukus gydymą jonažolės turinčiu augaliniu preparatu, indukcija dar gali tęstis 2 savaites.
HISTAMINO H₂ ANTAGONISTAI		
Du kartus per parą po 600 mg cimetidino (Vienkartinė 400 mg indinaviro dozė)	Indinaviro AUC ir C _{min} : ↔ (Atitinka su vienkartinė 400 mg vieno indinaviro dozė)	Indinavirą ir cimetidiną galima vartoti kartu nekoreguojant dozių.
HMG-CoA REDUKTAZĖS INHIBITORIARIAI		
Lovastatinas, simvastatinas	Indinaviras slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad dėl to žymiai padidės šių HMG-CoA reduktazės inhibitorių, kurie labai priklauso nuo CYP3A4 metabolizmo, koncentracija plazmoje.	Šį derinį skirti draudžiama, kadangi padidėja miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, rizika.
Rozuvastatinas	Sąveika netirta. Sąveikos tyrimas su lopinaviru ir ritonaviru bei rozuvastatinu: Rozuvastatino AUC ↑ 2,08 karto Rozuvastatino C_{max} ↑ 4,66 karto (Mechanizmas nežinomas)	Derinys nerekomenduojamas.
Atorvastatinas	↑ atorvastatino koncentracija Atorvastatino metabolizmas mažiau priklausomas nuo CYP3A4 negu lovastatino ar simvastatino	Skirkite mažiausią galimą atorvastatino dozę ir atidžiai stebėkite. Patariama imtis atsargumo priemonių.
Pravastatinas, fluvastatinas	Sąveika netirta. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmas nepriklauso nuo CYP3A4. Negalima atmesti sąveikos per poveikį transportiniams baltymams.	Sąveika nežinoma. Jei nėra alternatyvaus gydymo, vartoti reikia atidžiai stebint.
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas A	Ciklosporino A (CsA) kiekis žymiai padidėja pacientams, vartojantiems PI, įskaitant indinavirą.	CsA palaikymui kiekviui reikia palaipsniui koreguoti dozę, taikant terapinio vaistinio preparato stebėjimą.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Vieną kartą per parą 1/35 1 µg noretindrono/etinilestradiolio (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Noretindrono AUC: ↑ 26% Noretindrono C _{min} : ↑ 44%	Indinavirą bei noretindroną ir etinilestradiolį 1/35 galima vartoti kartu nekoreguojant dozės.
PDE5 INHIBITORIAI		
Vienkartinė 25 mg sildenafilio dozė (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↑ 11% Sildenafilio AUC ↑ 340% Tikėtina, kad CRIXIVAN vartojimas kartu su sildenafiliu turėtų padidinti sildenafilio koncentraciją plazmoje, konkurenciniu būdu slopindamas jo metabolizmą.	Jei indinaviras ir sildenafilis vartojami kartu, pastarojo vaisto dozė turi būti ne didesnė už maksimalią 25 mg dozę 48 valandų laikotarpiu.
Vienkartinė 10 mg vardenafilio dozė (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Vardenafilio AUC: ↑ 16 kartų Tikėtina, kad CRIXIVAN vartojimas kartu su vardenafiliu turėtų padidinti vardenafilio koncentraciją plazmoje, konkurenciniu būdu slopindamas jo metabolizmą.	Jei indinaviras ir vardenafilis vartojami kartu, pastarojo vaisto dozė turi būti ne didesnė už maksimalią 2,5 mg dozę 24 valandų laikotarpiu.
Tadalafilis	Sąveika netirta. Tikėtina, kad CRIXIVAN vartojimas kartu su tadalafiliu turėtų padidinti tadalafilio koncentraciją plazmoje, konkurenciniu būdu slopindamas jo metabolizmą.	Jei indinaviras ir tadalafilis vartojami kartu, pastarojo vaisto dozė turi būti ne didesnė už maksimalią 10 mg dozę 72 valandų laikotarpiu.
RAMINAMIEJI/MIGDOMIEJI		
Midazolamas (parenterinis)	Vaistų sąveikos tyrimų neatlikta. Manoma, kad vartojant derinius reikšmingai padidės midazolamo koncentracija plazmoje, ypač jei jis bus vartojamas per burną. Didžiąją dalį midazolamo metabolizuoja CYP3A4.	Skirti CRIXIVAN kartu su geriamuoju midazolamu negalima (žr. 4.3 skyrių). Midazolamą parenteraliai kartu su CRIXIVAN reikia skirti atsargiai. Jei CRIXIVAN skiriamas kartu su parenteraliniu midazolamu, tai būtina daryti intensyvios terapijos skyriuje, kuriame užtikrinama kruopšti klinikinė stebėseną ir atitinkamas gydymas kvėpavimo slopinimo ir (arba) pailgėjusios sedacijos atveju. Būtina apsvarstyti, ar nevertėtų keisti midazolamo dozės, ypač jei skiriama daugiau kaip viena jo dozė.
STEROIDAI		
Deksametazonas	Sąveika netirta. Manoma, kad ↑ deksametazono ekspozicija (CYP3A slopinimas). Manoma, kad ↓ indinaviro koncentracija plazmoje (CYP3A indukcija).	Kai deksametazonas vartojamas kartu su indinaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius.

2 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos su kitais vaistiniais preparatais INDINAVIRAS KARTU SU RITONAVIRU. *Specifinių 400 mg indinaviro dozių kartu su 100 mg ritonaviro tyrimų neatlikta.*

Sąveika tarp indinaviro ir (arba) ritonaviro ir kitų vaistinių preparatų išvardyta lentelėse žemiau (padidėjimas žymimas “↑”, sumažėjimas “↓”, nėra pokyčio ($\leq \pm 20\%$) žymima “↔”).

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
ANTIINFЕКCINIAI		
Antiretrovirusiniai		
Amprenaviras	Du kartus per parą po 1200 mg amprenaviro AUC ↑90% su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro (žr. 1 lentelę). Du kartus per parą po 600 mg amprenaviro AUC ↑ 64% su du kartus per parą po 100 mg vieno ritonaviro (atitinka du kartus per parą po 1200 mg vieno amprenaviro). Ritonaviras didina amprenaviro kiekį serume slopindamas CYP3A4. Nėra duomenų apie sąveiką kartu vartojant indinavirą ir ritonavirą su amprenaviru.	Tinkamos šio derinio dozės, atsižvelgiant į veiksmingumą ir saugumą, nenustatytos. Ritonaviro geriamojo tirpalo negalima vartoti kartu su amprenaviro geriamuoju tirpalu vaikams dėl pagalbinių medžiagų, esančių abiejose formulose, toksinio poveikio.
Vieną kartą per parą 600 mg efavirenzo (du kartus per parą po 800/100 mg indinaviro/ritonaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 25% Indinaviro C _{min} ↓ 50% (Atitinkamai su du kartus per parą po 800/100 mg vieno indinaviro ir ritonaviro) Ritonaviro AUC ↓ 36% Ritonaviro C _{min} : ↓ 39% Efavirenzo AUC ir C _{min} : ↔	Indinaviro ir ritonaviro, vartojamų kartu su efavirenzu, dozių padidinimas netirtas.
Anti-Mikobakteriniai		
Rifabutinas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Manoma, kad sumažės indinaviro koncentracija ir padidės rifabutino koncentracija.	Indinaviro ir ritonaviro dozavimo su rifabutinu rekomendacijų nėra, todėl šio derinio skirti nerekomenduojama. Jei būtina gydyti rifabutinu, reikia ieškoti alternatyvių vaistinių preparatų ŽIV infekcijai gydyti.
Rifampicinas	Rifampicinas yra stiprus CYP3A4 induktorius. Įrodyta, kad jis 92 % sumažina indinaviro AUC, todėl gydymas gali būti virusologiškai neveiksmingas ir išsivystyti atsparumas. Mėginant paveikti sumažėjusią ekspoziciją didinant kitų proteazių inhibitorių kartu su ritonaviru dozę, nustatytas didelis kepenų reakcijų dažnis.	Rifampicino ir CRIXIVAN derinį kartu su mažomis ritonaviro dozėmis vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
Kiti antiinfekciniai		
Atovakvonas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Ritonaviras sužadina gliukuronidaciją ir dėl to, tikimasi, kad sumažės atovakvono koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydymąjį poveikį ir šalutinius reiškinius, kai atovakvonas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Eritromicinas, itraconazolas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4 ir dėl to tikimasi, kad padidės eritromicino ir itraconazolo koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir šalutinius reiškinius, kai eritromicinas arba itraconazolas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
Ketokonazolas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4 ir dėl to tikimasi, kad padidės ketokonazolo koncentracija plazmoje. Vartojant kartu ritonavirą ir ketokonazolą padidėjo virškinimo trakto ir kepenų nepageidaujamų reiškinių.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir šalutinius reiškinius, kai ketokonazolas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru. Reikia pagalvoti apie ketokonazolo dozės sumažinimą, kai jis skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
ANALGETIKAI		
Fentanilis	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4 ir dėl to tikimasi, kad padidės fentanilio koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir šalutinius reiškinius, kai fentanilis skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
Metadonas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Vieno indinaviro skyrimas neturėjo reikšmingo poveikio metadono AUC (žr. 1 lentelę aukščiau). Metadono AUC sumažėjimas buvo stebimas skiriant jį su kitais su ritonaviru skiriamais proteazių inhibitoriais. Ritonaviras gali sužadinti metadono gliukuronidaciją.	Gali reikėti padidinti metadono dozę, kai jis skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru. Reikia pagalvoti apie dozės koregavimą remiantis paciento klinikiniu atsaku į gydymą metadonu.
Morfinas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Morfino kiekis gali sumažėti dėl gliukuronidacijos sužadinimo, kai skiriamas kartu su ritonaviru.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir šalutinius reiškinius, kai morfinas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
ANTIARITMINIAI		
Vienkartinė 0,4 mg digoksino dozė Du kartus per parą po 200 mg ritonaviro	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Digoksino AUC: ↑ 22%	Ritonaviras gali padidinti digoksino kiekį dėl P-glikoproteino palaikomo digoksino efliukso modifikavimo. Rekomenduojama atidžiai stebėti digoksino gydomąjį poveikį ir šalutinius reiškinius, kai digoksinas vartojamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
ANTIKOAGULIANTAI		
Varfarinas Du kartus per parą po 400 mg ritonaviro	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Dėl ritonaviro sukeliama CYP1A2 ir CYP2C9 sužadinimo R-varfarino kiekis gali sumažėti ir dėl to sumažėti antikoaguliacija.	Reikia stebėti antikoaguliacijos parametrus, kai varfarinas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
PRIEŠTRAUKULINIAI		
Karbamazepinas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4 ir dėl to, manoma, padidės karbamazepino koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir šalutinius reiškinius, kai karbamazepinas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
Divalproeksas, lamotriginas, fenitoinas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Ritonaviras sužadina oksidaciją su CYP2C9 ir gliukuronidaciją. Dėl to manoma, kad sumažės prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti kiekį serume arba gydomąjį poveikį, kai šie vaistiniai preparatai skiriami kartu su indinaviru ir ritonaviru. Fenitoinas gali sumažinti ritonaviro kiekį serume.
ANTIDEPRESANTAI		
Vienkartinė 50 mg trazodono dozė Du kartus per parą po 200 mg ritonaviro	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Trazodono AUC: ↑ 2,4 karto Skiriant kartu su ritonaviru pastebėtas didesnis su trazodonu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis.	Trazodono derinį kartu su indinaviru ir ritonaviru reikia vartoti atsargiai, pradedant skirti trazodono mažiausią dozę ir stebint klinikinį atsaką bei toleravimą.
ANTIISTAMININIAI		
Feksofenadinas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Kartu skiriamas ritonaviras gali modifikuoti P-glikoproteino palaikomą feksofenadino efliuksą, ir dėl to padidėja feksofenadino koncentracija.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius, kai feksofenadinas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
Loratidinas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4, ir dėl to, manoma, padidėja loratidino koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius, kai loratidinas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI		
Vieną kartą per parą 120 mg diltiazemo (du kartus per parą po 800/100 mg indinaviro/ritonaviro)	Diltiazemo AUC _{0-24val} : ↑ 43% Indinaviro ir ritonaviro AUC: ↔	Reikia pagalvoti apie kalcio kanalų blokatorių dozės modifikavimą, kai jie skiriami kartu su indinaviru ir ritonaviru, nes gali sustiprėti atsakas.
Vieną kartą per parą 5 mg amlodipino (du kartus per parą po 800/100 mg indinaviro/ritonaviro)	Amlodipino AUC _{0-24val} : ↑ 80% Indinaviro ir ritonaviro AUC: ↔	
HMG-CoA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		Tokios pačios rekomendacijos kaip ir skiriant indinavirą be ritonaviro. (žr. 1 lentelę).
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas A (du kartus per parą po 800/100 indinaviro/ritonaviro)	Viename tyrime po gydymo du kartus per parą po 800/100 mg indinaviro ir ritonaviro arba du kartus per parą po 400/100 mg lopinaviro ir ritonaviro dozėmis pradžios ciklosporino A dozė reikėjo sumažinti 5-20% lyginant su ankstesniąja, kad ciklosporino A dozė būtų gydymosi dozės ribose.	Ciklosporino A dozę reikia koreguoti remiantis išmatuojamais ciklosporino A kiekiais kraujyje.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Takrolimuzas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4, ir dėl to, manoma, padidėja takrolimuzo koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius, kai takrolimuzas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
PDE5 INHIBITORIAI		
Sildenafilis, tadalafilis	Sąveika netirta.	Sildenafilio ir tadalafilio skyrimo rekomendacijos tokios pačios kaip ir skiriant indinavirą be ritonaviro. (žr. 1 lentelę).
Vardenafilis	Sąveika netirta.	Vardenafilio dozė neturi viršyti maksimalios 2,5 mg dozės per 72 valandų laikotarpį, kai vartojama kartu su sustiprintu proteazės inhibitoriumi.
RAMINAMIEJI/MIGDOMIEJI		
Buspironas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4, ir dėl to, manoma, padidėja buspirono koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius, kai buspironas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
Midazolamas (parenterinis)	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Manoma, kad vartojant derinius reikšmingai padidės midazolamo koncentracija plazmoje, ypač jei jis bus vartojamas per burną CYP3A4 slopinimas).	Skirti CRIVAN ir ritonavirą kartu su geriamuoju midazolamu negalima (žr. 4.3 skyrių). Midazolamą parenteraliai kartu su CRIVAN ir ritonaviru reikia skirti atsargiai. Jei CRIVAN skiriamas kartu su ritonaviru ir parenteraliniu midazolamu, tai būtina daryti intensyvios terapijos skyriuje, kuriame užtikrinama kruopšti klinikinė stebėseną ir atitinkamas gydymas kvėpavimo slopinimo ir (arba) pailgėjusios sedacijos atveju. Būtina apsvarstyti, ar nevertėtų keisti midazolamo dozės, ypač jei skiriama daugiau kaip viena jo dozė.
STEROIDAI		
Deksametazonas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Manoma, kad ↑ deksametazono ekspozicija (CYP3A slopinimas). Manoma, kad ↓ indinavirų koncentracija plazmoje (CYP3A indukcija).	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius, kai deksametazonas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.

Apie dietos ar maisto įtaką indinavirų absorbcijai žr. 4.2 ir 5.2 skyrius.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra pakankamų ir gerai kontroliuojamų nėščių pacienčių tyrimų. Indinavirą vartoti nėštumo metu galima tik tuomet, jei tikimasi, kad nauda bus didesnė už galimą žalą vaisiui. Gerokai mažesnių dozių skyrimas prieš

gimdymą ŽIV infekuotoms nėščioms pacientėms stebėtas mažame tyrime. Šių pacienčių populiacijos duomenų trūksta. Indinaviro nerekomenduojama vartoti ŽIV infekuotoms nėščioms pacientėms (žr. 5.2 skyrių).

Hiperbilirubinemija, daugiausia dėl padidėjusios netiesioginio bilirubino koncentracijos, pasireiškia 14 % ligonių, gydomų indinaviru. Kadangi nežinoma, ar šis preparatas padidina fiziologinę hiperbilirubinemiją naujagimiams, reikia gerai apsvarstyti, ar gimdymo metu vartoti indinavirą (žr. 4.8 skyrių).

Ką tik atsivestiems rezus beždžionių palikuoniams vartojamas indinaviras sukėlė nedidelį trumpalaikės fiziologinės hiperbilirubinemijos, kuri būna šiems gyvūnams po atsivedimo, padidėjimą. Vaikingų rezus beždžionių paskutinius tris vaikingumo mėnesius vartotas indinaviras jų palikuoniams tokio padidėjimo nesukėlė, nes vaistas sunkiai prasiskverbia per placentą.

Žindymas

ŽIV užsikrėtusios moterys jokių būdu neturi maitinti krūtimi savo kūdikių, kad jų neužkrėstų. Ar indinaviras išsiskiria su motinos pienu, nežinoma. Gydomos moterys žindymą turi nutraukti.

Vaisingumas

Apie galimus gydymo CRIXIVAN poveikius vyrų ir moterų vaisingumui duomenų nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Nors nėra duomenų apie indinaviro poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, vis dėlto ligonius reikia įspėti, kad gydant indinaviru gali svaigti galva ir matomas vaizdas gali tapti neryškus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Sukauptąją kontroliuotų klinikinių tyrimų analizę nustatyta, kad maždaug 10 % pacientų, gydytų rekomenduojama (nesustiprinta) CRIXIVAN doze, pasireiškė inkstų akmenligė (taip pat žiūrėkite žemiau pateiktoje lentelėje ir 4.4 skyriuje).

Žemiau aprašytos nepageidaujamos reakcijos, kurios, tyrėjų manymu, galimai, tikėtina ar neabejotinai buvo susijusios su CRIXIVAN vartojimu 5 % ir daugiau pacientų, 24 savaites gydytų vienu CRIXIVAN ar kartu su NATI (n = 309). Be to, daugelis šių nepageidaujamų reakcijų buvo pripažintos kaip šioje pacientų populiacijoje prieš gydymą dažnai pasitaikančios ar dažnai pasireiškiančios klinikinės būklės. Tai pykinimas (35,3 %), galvos skausmas (25,2 %), viduriavimas (24,6 %), astenija arba nuovargis (24,3 %), išbėrimas (19,1 %), skonio jutimo pasikeitimas (19,1 %), odos sausumas (16,2 %), pilvo skausmai (14,6 %), vėmimas (11,0 %), svaigulys (10,7 %). Išskyrus odos sausumą, išbėrimą ir skonio pakitimą, minėtos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė vienodai dažnai ar dažniau kontrolės grupės pacientams, gydytiems antiretrovirusiniais nukleozidų analogais, negu gydytiems vien CRIXIVAN ar CRIXIVAN kartu su NATI grupės vaistais. Panašiai vaisto saugumą galima apibūdinti ir 107 pacientams, 48 savaites gydytiems vien CRIXIVAN ar kartu su NATI. Dėl nepageidaujamų reakcijų, įskaitant ir inkstų akmenligę, gydymą gali tekti nutraukti.

Visame pasaulyje atlikti kontroliuojami klinikiniai tyrimai su maždaug 2000 pacientų, kurių dauguma buvo baltosios rasės vyrai (moterų buvo tik 15 %). Šių tyrimų metu buvo vartojamas vien indinaviras arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais: zidovudinu, didanozinu, stavudinu ir (arba) lamivudinu.

Zinomų pagrindinių zidovudino, didanozino ar lamivudino nepageidaujamų reakcijų pobūdžio, dažnumo ir sunkumo indinaviras nekeitė.

Toliau paminėtos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos CRIXIVAN monoterapijos ir (arba) sudėtinio antiretrovirusinio gydymo (SARG) klinikinių tyrimų su suaugusiaisiais metu ir (arba) pateikus CRIXIVAN į rinką.

Labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (pagal turimus duomenis nustatyti

neįmanoma). Nepageidaujamos reakcijos taip pat pastebėtos vaistą pateikus į rinką*, tačiau jos surinktos iš pavienių pranešimų, todėl pasireiškimo dažnio nustatyti neįmanoma.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos CRIXIVAN
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni Nežinomas*	vidutinio eritrocito tūrio padidėjimas, neutrofilų skaičiaus sumažėjimas padidėjęs spontaniškas kraujavimas ligoniams, sergantiems hemofilija; anemija, įskaitant ir ūminę hemolizinę anemiją; trombocitopenija (žr. 4.4 skyrių)
Imuninės sistemos sutrikimai	Nežinomas*	anafilaktoidinės reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nežinomas*	cukrinio diabeto ar hiperglikemijos atsiradimas arba cukrinio diabeto pasunkėjimas, hipertrigliceridemija, hipercholesterolemija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni Dažni Nežinomas*	galvos skausmas, svaigulys nemiga, hipestezija, parestezija burnos srities parestezija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni Dažni Nežinomas*	pykinimas, vėmimas, viduriavimas, nevirškinimas vidurių pūtimas, burnos džiūvimas, rūgštus atpylimas hepatitas, įskaitant kepenų nepakankamumo atvejus, pankreatitas
Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai	Labai dažni Nežinomas*	pavienė asimptominė hiperbilirubinemija, ALAT ir ASAT kiekio padidėjimas kepenų veiklos pakitimai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni Dažni Nežinomas*	išbėrimas, odos sausumas niežulys išbėrimas, įskaitant daugiaformę eritemą bei <i>Stevens-Johnson</i> sindromą; alerginis vaskulitas; alopecija, hiperpigmentacija; dilgėlinė; įaugę kojų nagai ir (arba) paronichija
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni Nežinomas*	raumenų skausmas miozitas, rabdomiolizė, KFK kiekio padidėjimas, kaulų nekrozė (žr. 4.4 skyrių), periartritas.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos CRIXIVAN
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažni	hematurija, proteinurija, kristalurija
	Dažni	inkstų akmenligė, šlapinimosi sutrikimas
	Nežinomas*	inkstų akmenligė (kai kada ir inkstų veiklos susilpnėjimas ar ūminis nepakankamumas); pielonefritas; intersticinis nefritas, kartais susijęs su indinaviro kristalų susikaupimu (kai kuriems ligoniams, net nutraukus gydymą indinaviru, intersticinis nefritas nepraėjo); inkstų funkcijos nepakankamumas; inkstų nepakankamumas, leukociturija (žr. 4.4 skyrių)
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	astenija ar nuovargis, skonio pakitimas, mūvo skausmai

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali pasireikšti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. skyrių 4.4).

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inkstų akmenligė

Inkstų akmenligė, įskaitant ir skausmą šone su hematurija (taip pat ir mikrohematurija) ar be jos, pastebėta maždaug 10 % (252 iš 2 577) pacientų, gydytų rekomenduojamomis CRIXIVAN dozėmis klinikinių tyrimų metu, palyginti su 2,2 % kontrolės grupės pacientų. Paprastai šie reiškiniai su inkstų funkcijos sutrikimu nebuvo susiję bei praėjo geriant daugiau skysčių ir laikinai (pvz., 1-3 dienoms) nutraukus gydymą.

Hiperbilirubinemija

Maždaug 14 % ligonių, gydytų vien CRIXIVAN ar kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, pasireiškė vien tik besimptomė hiperbilirubinemija (bendras bilirubino kiekis ne mažesnis kaip 2,5 mg/dl, t.y. 43 mikromol/l). Dažniausiai padaugėjo netiesioginio bilirubino, retai šis padidėjimas buvo susijęs su alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST) ar šarminės fosfatazės padaugėjimu. Dauguma ligonių CRIXIVAN buvo gydomi ir toliau, nemažinant dozės, ir bilirubino rodmenys palaipsniui sunormalėjo. Vartojant didesnes negu 2,4 g per parą dozes hiperbilirubinemija pasireiškė dažniau, negu vartojant dozes, mažesnes negu 2,4 g per parą.

Vaikų populiacija

3 metų ir vyresnių vaikų, klinikinių tyrimų metu gydytų CRIXIVAN, nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į suaugusiųjų pacientų, išskyrus tai, kad vaikams inkstų akmenligė buvo dažnesnė, t.y. 29 % (20 iš 70 vaikų). 10,9 % (6 iš 55) vaikų, gydytų CRIXIVAN, buvo pastebėta nežinomos kilmės besimptomė pilnutija. Kai kurie iš šių atvejų buvo susiję su nedideliu kreatinino kiekio serume padidėjimu.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Yra duomenų apie CRIVAN perdozavimą žmonėms. Dažniausiai atsiradavo virškinimo trakto sutrikimo simptomų (pykinimas, vėmimas, viduriavimas), sutrikdavo inkstų veikla: pasireikšdavo inkstų akmenligė, skausmas šone, hematurija.

Nežinoma, ar indinaviras pašalinamas peritonine ar hemodialize.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminiai antivirusiniai vaistai, proteazės inhibitorius, ATC kodas – J05AE02

Veikimo mechanizmas

Indinaviras slopina rekombinantinę ŽIV-1 ir ŽIV-2 proteazę, tačiau ŽIV-1 proteazę jis slopina maždaug 10 kartų selektyviau negu ŽIV-2 proteazę. Indinaviras laikinai jungiasi prie aktyvių proteazės vietų, konkurenciniu būdu slopina fermentą ir taip trikdo viruso pirminių poliproteinų skilimą, kuris vyksta bręstant naujai atsiradusioms viruso dalelėms. Nesubrendusios dalelės yra neužkrečiamos ir negali sukelti naujo infekcinio ciklo. Eukariotinių proteazių – žmogaus renino, žmogaus katpsino D, žmogaus elastazės ir žmogaus Xa krešumo faktoriaus – indinaviras pastebimai neslopina.

Mikrobiologija

50-100 nM indinaviro koncentracija, palyginti su kontroline būkle, kai vaisto nebuvo vartojama, pasiekė 95 % viruso plitimo slopinimą (IC₉₅) žmogaus T limfocitų ląstelių kultūrose, užkrėstose ŽIV-1 variantais LAI, MN ar RF, ir pirminiuose žmogaus monocituose-makrofaguose, užkrėstuose makrofagotropiniu variantu SF-162. 25-100 nM indinaviro koncentracija pasiekė 95 % viruso plitimo slopinimą mitogeno aktyvuotų žmogaus periferinio kraujo mononukleinių ląstelių kultūrose, užkrėstose įvairiais, daugiausia klinikoje išskirtais ŽIV-1, tarp jų ir atspariais zidovudinui ir nenuklotidiniams atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NNATI). Sinergistinis antiretrovirusinis aktyvumas buvo stebėtas, kai ŽIV-1 LAI variantu infekuoti žmogaus T limfocitai buvo inkubuojami su indinaviru ir su zidovudinu, arba didanozinu, arba NNATI.

Atsparumas vaistiniam preparatui

Kai kuriems ligoniams nepavyko sumažinti virusinės RNR koncentracijos, tačiau CD4 ląstelių kiekis dažnai išlikdavo didesnis, negu buvo prieš gydymą. Virusinė RNR koncentracija dažniausiai nesumažėdavo todėl, kad cirkuliuojantį jautrų virusą pakeisdavo atsparus viruso variantas. Atsparumas koreliavo su viruso genomo mutacijų, kurios sukėlė viruso proteazės aminorūgščių substitucijos ekspresiją, susikaupimu.

Mažiausiai vienuolika aminorūgščių vietų proteazėje siejamos su atsparumu indinavirui: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 ir L90. Jų reikšmė atsparumui yra sudėtinga. Nė viena iš šių substitucijų nebuvo nei būtina, nei pakankama sąlyga atsparumui atsirasti. Pvz., nė viena substitucija ar jų pora negalėjo sukelti pakankamai didelio (ne mažiau kaip 4 kartus didesnio) atsparumo indinavirui. Atsparumo laipsnis priklausė nuo būdo, kuriuo dauginės substitucijos buvo susietos. Apskritai didesnis atsparumas kilo iš didesnio substitucijų skaičiaus vienuolikoje nustatytų padėčių. Daugumai ligonių, kuriems pasireiškė virusinės RNR atoveiksmis, gydant vien indinaviru (kas 8 valandas vartojant po 800 mg), substitucijų buvo pastebėta tik trijose iš šių vietų: V82 (pakito į A arba F), M46 (pakito į I arba L) ir L10 (pakito į I arba R). Kitos substitucijos stebėtos rečiau. Pasirodė, kad pastebėtos aminorūgščių substitucijos kaupėsi nuosekliai, be jokio dėsningumo, galbūt kaip nuolatinės virusų replikacijos rezultatas.

Pažymėtina, kad virusinės RNR koncentracija mažėjo lėčiau, jei gydymas indinaviru buvo pradėtas mažesnėmis dozėmis už rekomenduojamas geriamąsias, t. y., 2,4 g dienos dozes. **Dėl šios priežasties gydymą indinaviru reikia pradėti rekomenduojamomis dozėmis, kad sustiprėtų viruso replikacijų slopinimas ir būtų sutrukdyta atspariems virusams atsirasti.**

Indinaviro vartojimas kartu su nukleozidų analogais, kurių pacientas anksčiau neįvartojo, gali sumažinti atsparumo tiek indinavirui, tiek nukleozidų analogams atsiradimo pavojų. Vieno lyginamojo tyrimo metu nustatyta, kad gydymas indinaviru kartu su dviem nukleozidų analogais (zidovudinu ir didanozinu) apsaugojo nuo atsiradimo tokių virusų, kurie pasižymėjo ekspresija nors vienai su atsparumu indinavirui susijusiai aminorūgščių substitucijai (nuo 13 iš 24 iki 2 iš 20 dvidešimt ketvirtąją gydymo savaitę) ir nors vienai su atsparumu nukleozidų analogams susijusiai aminorūgščių substitucijai (nuo 10 iš 16 iki 0 iš 20 dvidešimt ketvirtąją gydymo savaitę).

Kryžminis atsparumas

Iš ligonių išskirtam ŽIV-1, mažai jautriam indinavirui, buvo būdingas įvairaus pobūdžio ir laipsnio kryžminis atsparumas daugeliui įvairių ŽIV PI, tarp jų ir ritonavirui bei sakvinavirui. Pastebėtas kryžminis atsparumas ritonavirui buvo visiškas, bet sakvinavirui jis buvo įvairus. Daugelis proteazės aminorūgščių substitucijų, susijusių su atsparumu ritonavirui ir sakvinavirui, buvo susijusios ir su atsparumu indinavirui.

Farmakodinaminis poveikis

Suaugusieji

Nustatyta, kad gydymas vien indinaviru arba kartu ir kitais antiretrovirusiniais vaistais, pvz., nukleozidų analogais, sumažina virusų kiekį ir padidina CD4 limfocitų kiekį ligoniams, kurių CD4 kiekis yra mažesnis negu 500 ląstelių/mm³.

Viename paskelbtame tyrime 20 ŽIV infekuotų pacientų, kuriems nebuvo galima nustatyti virusinio krūvio (< 200 kopijų/ml), gavusiems po 800 mg indinaviro kas 8 valandas, atviro kryžminiu būdu gydymas buvo pakeistas į gydymą vartoti po 400 mg indinaviro ir 100 mg ritonaviro kas 12 valandų. Aštuoniolika pacientų baigė dalyvavimą tyrime iki 48-os savaitės. Virusinis krūvis išliko < 200 kopijų/ml visas 48 savaites visiems pacientams.

Kitame paskelbtame tyrime kas 12 valandų vartojamų 400 mg indinaviro ir 100 mg ritonaviro veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas 40 pacientų, kurie nebuvo gydyti antiretrovirusiniais vaistais. 30 tiriamųjų užbaigė 48 savaitių trukmės gydymą. 4-ąją savaitę indinaviro C_{min} buvo 500 ng/ml su reikšmingu kintamumu (ribos nuo 5 iki 8100 ng/ml). Remiantis ITT (*intention to treat*) analize 65 % pacientų ŽIV RNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml ir 50 % virusinis krūvis buvo < 50 kopijų/ml. Remiantis gydymo analize 96 % pacientų ŽIV RNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml ir 74 % virusinis krūvis buvo < 50 kopijų/ml.

80 pacientų, kurie nebuvo gydyti antiretrovirusiniais vaistais, buvo įtraukti į trečią paskelbtą tyrimą. Šiame atviro kodo nerandomizuotame vienos šakos tyrime pacientai buvo gydomi stavudinu ir lamivudinu bei 400 mg indinaviro ir 100 mg ritonaviro kas 12 valandų. 62 pacientai užbaigė dalyvavimą tyrime iki 96-osios savaitės. Pacientų, kuriems 96-ąją savaitę ŽIV RNR buvo < 50 kopijų/ml santykis ITT ir gydymo analizėse atitinkamai buvo 68,8 % ir 88,7 %.

Indinaviras, vartojamas kartu su nukleozidų analogais (zidovudinu arba stavudinu ir lamivudinu) arba atskirai, palyginti vien tik su nukleozidų analogais, klinikinę eigą lėtina, o jo poveikis virusų ir CD4 ląstelių kiekiui yra ilgalaikis.

Anksčiau vien zidovudinu gydytiems ligoniams indinaviras, zidovudinas ir lamivudinas, pavartoti kartu, palyginti su zidovudinu, vartotu kartu su lamivudinu, sumažino AIDS ligos ar mirties tikimybę 48 savaitę nuo 13 % iki 7 %. Panašiai antiretrovirusiniais vaistais negydytiems ligoniams vien indinaviras arba jis, pavartotas kartu su zidovudinu, palyginti su vien su zidovudinu, sumažino tokią tikimybę 48 savaitę nuo 15 %, gydant vien zidovudinu, iki maždaug 6 %, gydant vien indinaviru arba juo kartu su zidovudinu.

Indinaviro, pavartoto kartu su nukleozidų analogais, poveikis virusų kiekiui visuomet buvo stipresnis, bet ligonių, kurių virusinės RNR koncentracija serume buvo žemiau kiekybinio įvertinimo ribos (500 kopijų/ml), procentas 24 gydymo savaitę įvairių tyrimų duomenimis, svyravo nuo 40 % iki daugiau kaip 80 %. Tyrimai rodo, kad toks procentas ilgai išlieka toks pat. Poveikis CD4 ląstelių kiekiui irgi turi tendenciją būti stipresnis ligoniams, gydytiems indinaviru kartu su nukleozidų analogais, negu gydytiems vien indinaviru. Tyrimais nustatyta, kad toks poveikis yra ilgalaikis.

Vaikų populiacija

Buvo atlikti du klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo keturiasdešimt vienas 4-15 metų sergantis vaikas. Buvo tiriama indinaviro, vartojamo kartu su stavudinu ir lamivudinu, saugumas, antiretrovirusinis aktyvumas ir farmakokinetika. Vieno tyrimo metu 24 gydymo savaitę ligonių, kurių plazmoje virusinės RNR buvo mažiau kaip 400 kopijų/ml, buvo 60 %. Vidutinis CD4 ląstelių kiekio padidėjimas buvo 242 ląstelės/mm³. Vidutinis procentinis CD4 ląstelių kiekio padidėjimas buvo 4,2 %. 60 savaitę ligonių, kurių plazmoje virusinės RNR buvo mažiau kaip 400 kopijų/ml, buvo 59 %. Kito tyrimo metu 16 savaitę ligonių, kurių plazmoje virusinės RNR buvo mažiau kaip 400 kopijų/ml, buvo 59 %. Vidutinis CD4 ląstelių kiekio padidėjimas buvo 73 ląstelės/mm³. Vidutinis procentinis CD4 ląstelių kiekio padidėjimas buvo 1,2 %. 24 gydymo savaitę ligonių, kurių plazmoje virusinės RNR buvo mažiau kaip 400 kopijų/ml, buvo 60 %.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Nevalgius indinaviras greitai absorbuojamas, maksimali jo koncentracija plazmoje būna po 0,8±0,3 val. Vartojant 200-800 mg dozes, indinaviro koncentracija plazmoje didėja daugiau negu proporcingai. Vartojant 800-1000 mg dozes, nukrypimas nuo proporcingumo būna mažesnis. Kadangi pusinės eliminacijos laikas nedidelis, t. y. 1,8±0,4 val., pakartotinės dozės koncentraciją plazmoje didina tik minimaliai. Vienkartinės 800 mg dozės biologinis pasisavinimas yra maždaug 65 % (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu yra 58-72 %).

Duomenys iš tyrimų su sveikais savanoriais nusistovėjus būklei rodo indinaviro farmakokinetikos paros svyravimus. Išgėrus 800 mg dozę (geriamą kas 8 val.) ryte, dieną ir vakare, išmatuota maksimali vaisto koncentracija (C_{max}) plazmoje atitinkamai buvo 15550 nM, 8720 nM ir 8880 nM. Praėjus 8 val. po dozės išgėrimo, koncentracija plazmoje atitinkamai buvo 220 nM, 210 nM ir 370 nM. Šių duomenų svarbumas ritonaviro skatinamam indinavirui nežinomas. Vieno tyrimo metu ŽIV seropozityviems suaugusiems pacientams vartojant preparato kas 8 val. po 800 mg ir nusistovėjus būklei, gauti geometriniai vidurkiai: $AUC_{0-8 \text{ val.}}$ buvo 27813 nM*val. (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu = 22185, 34869), maksimali vaisto koncentracija plazmoje – 11144 nM (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu = 9192, 13512) ir vaisto koncentracija plazmoje praėjus 8 val. po jo išgėrimo – 211 nM (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu = 163, 274).

Maisto poveikis

Vieno tyrimo metu sveikiems savanoriams vartojant 800 mg indinaviro kartu su 100 mg ritonaviro kas 12 val. su neriebiu maistu ir nusistovėjus būklei, gauti geometriniai vidurkiai: $AUC_{0-12 \text{ val.}}$ buvo 116067 nM*val. (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu = 101680, 132490), maksimali vaisto koncentracija plazmoje – 19001 nM (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu = 17538, 20588) ir vaisto koncentracija praėjus 12 val. po jo išgėrimo – 2274 nM (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu = 1701, 3042). Nebuvo stebima ekspozicijos skirtumo, šiuos medikamentus vartojant su riebiu maistu.

Sustiprinta indinaviro schema. Apie indinaviro kartu su maža ritonaviro doze farmakokinetiką duomenų yra nedaug. 400 mg indinaviro su 100 mg ritonaviro, vartojamų du kartus per parą, farmakokinetika buvo tirta dviejuose tyrimuose. Viename tyrime farmakokinetika analizuota 19 pacientų, ir vidutiniai $AUC_{0-12 \text{ val.}}$, C_{max} ir C_{min} buvo atitinkamai 25421 nM*val. (21489-36236 nM*val.), 5758 nM (5056-6742 nM) ir 239 (169-421 nM). Farmakokinetikos parametrai antrame tyrime buvo panašūs.

ŽIV užkrečiams vaikams, vartojusiems kietas indinaviro kapsules kas 8 val. (dozė – 500 mg/m² kūno paviršiaus), $AUC_{0-8 \text{ val.}}$ buvo 27412 nM*val., maksimali koncentracija plazmoje – 12182 nM, koncentracija praėjus 8 val. po preparato išgėrimo – 122 nM. Apskritai AUC ir maksimali koncentracija plazmoje beveik sutapo su anksčiau nustatyta ŽIV užsikrėtusiems suaugusiems žmonėms, vartojusiems kas 8 val. po rekomenduojamą 800 mg dozę, bet pažymėtina, kad koncentracija praėjus 8 val. po vaisto išgėrimo buvo mažesnė.

Irodyta, kad nėštumo metu indinaviro sisteminis kiekis aktualiai sumažėjęs (PACTG 358. CRIVAN 800 mg kas 8 val. + zidovudino 200 mg kas 8 val. ir lamivudino 150 mg du kartus per parą). Vidutinis indinaviro $AUC_{0-8 \text{ val.}}$ plazmoje 30-32 nėštumo savaitę (n=11) buvo 9,231 nM*val. ir buvo 74 % (95 % PI: 50 %, 86 %) mažesnis už stebėtajį 6 savaites po gimdymo. Šešioms iš šių 11 pacienčių (55 %) vidutinė

indinaviro koncentracija plazmoje, praėjus 8 val. po dozės pavartojimo (C_{min}), buvo mažesnė už patikimo kiekybinio įvertinimo ribą. Šioms 11 pacienčių indinaviro farmakokinetika, praėjus 6 savaitėms po gimdymo, apskritai buvo panaši į nenėščių pacienčių, stebėtą kitame tyrime (žr. 4.6 skyrių).

Vartojant indinaviro su kaloringu, riebiu maistu, kuriame yra daug baltymų, rezorbcija sulėtėjo ir sumažėjo, AUC sumažėjo 80 %, C_{max} sumažėjo 86 %. Vaisto koncentracija plazmoje buvo panaši į tą, kuri būna preparato geriant nevalgius, jei indinaviro vartojama su lengvu maistu: sausais skrebučiais su džemu ar vaisių konservais, obuolių sultimis ir kava su nugriebtu pienu ir cukrumi arba kukurūzų dribsniais, nugriebtu pienu ir cukrumi.

Indinaviro sulfato, išimto iš kietų kapsulių ir sumaišyto su obuolių tyrele, farmakokinetika apskritai buvo panaši į tą, kuri būna išgėrus kietų kapsulių nevalgius. Užkrėstų ŽIV vaikų organizme indinaviro, vartojamo su obuolių tyrele, farmakokinetiniai parametrai buvo tokie: $AUC_{0-8 \text{ val.}}$ – 26980 nM*val., maksimali koncentracija plazmoje – 13711 nM, koncentracija praėjus 8 val. po vaisto išgėrimo – 146 nM.

Pasiskirstymas

39 % indinaviro su žmogaus plazmos baltymais lieka nesusijungusio.

Ar indinaviras prasiskverbia į žmogaus centrinę nervų sistemą, nežinoma.

Biotransformacija

Nustatyti septyni pagrindiniai metabolitai ir kai kurie metabolizmo būdai: junginys su gliukurono rūgštimi ties piridino azotu, piridino *N* oksidinis su indano žiedo 3' hidroksiliniu ar be jo, 3' indano hidroksilinimas, fenilmetilo grupės *p* hidroksilinimas ir *N* depiridometilinis su 3' hidroksiliniu ar be jo. *In vitro* žmogaus kepenų mikrosomų tyrimai parodė, kad CYP3A4 yra vienintelis P450 izofermentas, kuris yra svarbus indinaviro oksidaciniam metabolizmui. Indinaviro vartojančių žmonių plazmos ir šlapimo analizė parodė, kad indinaviro metabolitai proteinazę slopina silpnai.

Eliminacija

200-1000 mg dozes vartojusių savanorių ir ŽIV užsikrėtusių pacientų šlapime vaisto kiekis didėjo šiek tiek daugiau negu proporcingai. Vartojant klinikinės indinaviro dozes, inkstų klirensas (116 ml/min.) nepriklauso nuo koncentracijos. Mažiau kaip 20 % indinaviro išsiskiria pro inkstus. Nevalgius išgėrus vienkartinę 700 mg dozę, nepakitusio vaisto su šlapimu išsiskyrė vidutiniškai 10,4 %, išgėrus 1000 mg dozę – 12,0 %. Indinaviras iš organizmo pašalinamas greitai, pusinės eliminacijos laikas – 1,8 val.

Ligonų charakteristika

Indinaviro farmakokinetika nuo žmogaus rasės nepriklauso.

ŽIV seropozityvių moterų ir vyrų organizme klinikai reikšmingų farmakokinetinių skirtumų nėra.

Ligoniams, kurių kepenų funkcija buvo šiek tiek arba vidutiniškai susilpnėjusi ir kuriems buvo cirozės požymių, indinaviro metabolizmas buvo susilpnėjęs, todėl, išgėrus 400 mg dozę, AUC padidėjo maždaug 60 %. Vidutinis indinaviro pusinės eliminacijos laikas pailgėjo beveik iki 2,8 val.

5.3 Klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Žiurkių, vienos beždžionės ir vieno šuns šlapime buvo pastebėta kristalų. Jų atsiradimas nebuvo siejamas su vaistinio preparato sukeltais inkstų pažeidimais. Žiurkių, vartojusių indinaviro dienos dozes 160 mg/kg kūno svorio ar didesnes, dėl padidėjusio tiroksino klirenso padidėjo skydliaukės svoris ir pasireiškė jos folikulų ląstelių hiperplazija. Žiurkių, vartojusių indinaviro dienos dozes 40 mg/kg kūno svorio ar didesnes, padidėjo kepenų svoris, o žiurkėms, vartojusioms dienos dozes 320 mg/kg kūno svorio ar didesnes, pasireiškė ir kepenų ląstelių hipertrofija.

Maksimali neletalinė geriamoji indinaviro dozė žiurkėms ir pelėms buvo ne mažesnė kaip 5000 mg/kg kūno svorio. Tai didžiausia dozė, išbandyta tiriant ūminį toksinį poveikį.

Bandymų su žiurkėmis metu nustatyta, kad indinaviras mažai prasiskverbia į smegenų audinį, į limfinę sistemą patenka ir iš jos pasišalina greitai, gausiai išsiskiria į žindamų žiurkių pieną. Vaistas lengvai prasiskverbia per žiurkių, bet sunkiai per triušių placentos barjerą.

Mutageninis poveikis

Tyrimų metu mutageninio ar genotoksinio poveikio indinaviras nesukėlė nei taikant metabolinę aktyvaciją, nei jos netaikant.

Kancerogeninis poveikis

Kancerogeninio poveikio pelėms, vartojusioms maksimalią toleruojamą dozę, kuri atitinka maždaug 2-3 kartus didesnę sisteminę ekspoziciją už tą, kuri kliniškai taikoma žmonėms, nepastebėta. Pelėms, vartojusioms panašią dozę, padažnėjo skydliaukės adenomų atvejų, galbūt dėl to, kad daugiau išsiskyrė tiotropino, padidėjus tiroksino klirensui. Atrodo, kad šių duomenų reikšmė žmonėms nedidelė.

Toksinis poveikis vystymuisi

Toksinio poveikio vystymuisi tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis, triušiais ir šunimis, vartojusiais dozes, kurios atitinka maždaug tokią pačią ar truputį didesnę sisteminę ekspoziciją, kuri taikoma žmonėms. Teratogeninis poveikis nepasireiškė. Išorinių ar vidaus organų pakitimų žiurkėms neatsirado, tačiau dažniau pasitaikė atvejų, kai išsivystė daugiau šonkaulių ar susiformavo kaklo šonkauliai. Nei išorinių, nei vidaus organų, nei skeleto pakitimų triušiams ir šunims nepastebėta. Žiurkių ir triušių embriono (vaisiaus) išlikimui ir vaisiaus svoriui vaistas įtakos neturėjo. Šunų embrionų rezorbcija buvo šiek tiek dažnesnė, tačiau visi vaisto vartojusių gyvūnų embrionai buvo gyvybingi, išlikusių gyvų procentas buvo panašus į kontrolinių gyvūnų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė

Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Spausdinimo rašalas: indigokarminas (E 132).

6.2 Nesuderinamumas

Nenustatytas.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliuke su polipropileno dangteliu ir folijos įleidimo dangteliu yra 180, 270 arba 360 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Buteliuke yra sausiklio dėžutė, kuri jame turi likti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1996 m. spalio 04 d.

Paskutinio perregistravimo data 2011 m. liepos 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRIXIVAN 400 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje esančio indinaviro sulfato kiekis atitinka 400 mg indinaviro.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 400 mg kapsulėje yra 149,6 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Kapsulės yra pusiau skaidrios, baltos, su žaliu užrašu "CRIXIVAN 400 mg".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

CRIXIVAN kartu su antiretrovirusiniais nukleozidų analogais skiriamas ŽIV-1 infekuotiems suaugusiesiems gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

CRIXIVAN skirti turi gydytojai, patyrę gydyti ŽIV infekciją. Pagal dabartinius farmakodinamikos duomenis, indinavirą reikia vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Kai jo skiriama monoterapijai, greitai atsiranda rezistentiškų virusų (žr. 5.1 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama indinaviro dozė 800 mg. Ji geriama kas 8 valandas.

Kaip rodo paskelbtų tyrimų duomenys, alternatyvi gydymo schema gali būti 400 mg CRIXIVAN kartu su 100 mg ritonaviro, vartojami per burną du kartus per parą. Teiginys paremtas ribotais paskelbtais duomenimis (žr. 5.2 skyrių).

Skiriant kartu su itraconazolu ar ketokonazolu reikia apsvarstyti, ar nevertėtų indinaviro dozę, vartojamą kas 8 valandas, sumažinti iki 600 mg (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems dėl kepenų cirozės yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, indinaviro dozę, vartojamą kas 8 valandas, reikia sumažinti iki 600 mg. Ši rekomendacija pagrįsta negausiais farmakokinetikos tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių). Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, netirti, todėl jiems dozavimo rekomendacijų parengti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Ar vaistinį preparatą saugu vartoti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, netirta, tačiau per inkstus pašalinama nepakitusio vaistinio preparato ar jo metabolitų pavidalu mažiau kaip 20 % indinaviro (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

CRIXIVAN saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 4 metų amžiaus nebuvo nustatytas (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Šiuo metu turimi duomenys apie vyresnius nei 4 metų vaikus yra pateikti 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

Kietąsias kapsules reikia nuryti nesukramtytas.

Kadangi CRIXIVAN būtina gerti kas 8 valandas, reikia sudaryti pacientui patogų vartojimo grafiką. Kad vaistinio preparato absorbcija būtų optimali, jį reikia vartoti nevalgius, bet užgeriant vandeniu, likus 1 valandai iki valgymo arba po jo praėjus dviem valandoms. Taip pat galima CRIXIVAN vartoti ir su neriebiu lengvu maistu.

Jeigu vartojama kartu su ritonaviru, CRIXIVAN gali būti geriamas tiek valgant, tiek kitu laiku.

Kad pakaktų skysčių, suaugusiems per 24 valandas rekomenduojama išgerti ne mažiau kaip 1,5 l skysčių.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Indinaviro kartu su ritonaviru arba be jo negalima skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurių terapinio veikimo platuma yra siaura ir kurie yra CYP3A4 substratai. Kadangi tiek CRIXIVAN, tiek ir ritonaviras slopina CYP3A4, tai minėtų vaistinių preparatų koncentracija plazmoje galėtų padidėti, todėl gali pasireikšti sunkios ar net gyvybei pavojingos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.5 skyrių).

CRIXIVAN kartu su ritonaviru arba be jo negalima vartoti kartu su amjodaronu, terfenadinu, cizapridu, astemizoliu, kvetiapinu, alprazolamu, triazolamu, geriamuoju midazolamu (dėl atsargumo skiriant midazolamą parenteraliai žr. 4.5 skyrių), pimozidu, skalsių preparatais, simvastatinu arba lovastatinu (žr. 4.4 skyrių).

Rifampicino derinyje su CRIXIVAN kartu su mažomis ritonaviro dozėmis arba be jų vartoti negalima (žr. 4.5 skyrių). Indinavirą draudžiama vartoti kartu su augaliniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*) (žr. 4.5 skyrių).

Be to, indinaviro su ritonaviru negalima skirti kartu su alfuzozinu, meperidinu, piroksikamu, propoksifenu, bepridiliu, enkainidu, flekanidu, propafenonu, kvinidinu, fuzido rūgštimi, klozapinu, klorazepatu, diazepamu, estazolamu ir flurazepamu.

Indinaviro negalima skirti kartu su ritonaviru pacientams, kuriems yra nekompensuota kepenų liga, kadangi daugiausia ritonaviro yra metabolizuojama ir šalinama per kepenis (žr. 4.4 skyrių).

Kai CRIXIVAN vartojamas kartu su ritonaviru, informacijos apie papildomas kontraindikacijas ieškokite ritonaviro „Preparato charakteristikų santraukoje“.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų akmenligė ir tubulointerstininis nefritas

Indinaviru gydytiems suaugusiems žmonėms pasireiškė inkstų akmenligė, kurios kumuliacinis dažnis buvo 12,4 % (atskiruose tyrimuose svyravo nuo 4,7 % iki 34,4 %). Inkstų akmenligės reiškinį kumuliacinis dažnis didėja su ekspozicijos CRIXIVAN didėjimu, tačiau rizika visą laiką išlieka santykinai pastovi. Kai kuriais atvejais inkstų akmenligę lydėjo inkstų funkcijos susilpnėjimas ar net ūminis nepakankamumas. Dažniausiai šie reiškiniai buvo grįžtami. Jei atsiranda inkstų akmenligės simptomų (skausmas šone su ar be hematurijos, taip pat mikrohematurijos), reikia laikinai, pvz., 1-3 dienoms, ar net visiškai nutraukti gydymą. Reikia ištirti šlapimą, nustatyti šlapalo azoto ir kreatinino kiekį serume bei atlikti ultragarsinį šlapimo pūslės

ir inkstų tyrimą. Visiems indinaviru gydomiems pacientams rekomenduojama gerti daug skysčių (žr. 4.2 ir 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems vieną ar daugiau kartų pasireiškė inkstų akmenligės priepuolis, būtina gerti pakankamai skysčių, be to, ūminio inkstų akmenligės priepuolio metu gali tekti gydymą laikinai, pvz., 1 - 3 paroms, arba visiškai nutraukti.

Pacientams, kuriems buvo besimptomė sunki leukociturija (daugiau kaip 100 leukocitų regėjimo lauke), stebėta intersticinio nefrito su šerdinės dalies kalcifikacija ir žievinės dalies atrofija atvejų. Padidintos rizikos pacientams reikia pastoviai tirti šlapimą. Jei atkakliai laikosi didelė leukociturija, reikia atlikti papildomus tyrimus.

Vaistinių preparatų sąveika

Indinavirą reikia vartoti atsargiai su kitais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A4 induktoriai. Jei jie vartojami kartu, indinaviro koncentracija plazmoje gali sumažėti, todėl didėja galimybė, kad gydymas bus nepakankamas ir lengviau atsiras atsparių virusų (žr. 4.5 skyrių).

Jei indinaviras vartojamas kartu su ritonaviru, dėl sąveikos gali padidėti jų poveikis. Informacija apie galimą sąveiką pateikta ritonaviro preparato charakteristikų santraukos sąveikos skyriuje.

Atazanaviras, kaip ir indinaviras, dėl UDP-gliukuronoziltransferazės (UGT) slopinimo yra susijęs su netiesiogine (nekonjuguotąja) hiperbilirubinemija. Atazanaviro derinių su arba be ritonaviro ir CRIXIVAN vartojimas nebuvo tirtas, todėl dėl paminėtų nepageidaujamų reakcijų pasunkėjimo pavojus šiuos vaistinius preparatus kartu vartoti nerekomenduojama.

Indinaviro nerekomenduojama vartoti kartu su lovastatinu ar simvastatinu, nes didėja miopatijos, taip pat ir rabdomiolizės, rizika. Remiantis sąveikos tyrimais su lopinaviru ir (arba) ritonaviru, rozuvastatino ir proteazių inhibitorių derinio skirti nerekomenduojama. Atsargiai skirti indinavirą kartu su atorvastatinu. Indinaviro arba indinaviro ir ritonaviro derinio sąveika su pravastatinu arba fluvastatinu nežinoma (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant CRIXIVAN su sildenafiliu, tadafiliu ir vardenafiliu (PDE5 inhibitoriais), tikėtina, gali labai padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje ir dėl to sustiprėti šalutinis PDE5 inhibitorių poveikis: hipotenzija, regos sutrikimai ir priapizmas. (žr. 4.5 skyrių)

ŽIV perdavimas

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytinio keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Ūminė hemolizinė anemija

Yra buvę hemolizinės anemijos atvejų, kurie kartais buvo sunkūs ir greitai progresuojantys. Nustačius hemolizinę anemiją, reikia imtis atitinkamų gydymo priemonių, ir gali tekti nutraukti indinaviro vartojimą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Kepenų liga

Pacientams, turintiems žymių kepenų funkcijos sutrikimų, indinaviro saugumas ir efektyvumas nenustatytas. Sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reakcijų rizika didesnė pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B arba C ir gaunantiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą. Jei pacientai kartu gydomi ir antivirusiniais preparatais nuo hepatito B ar C, reikia susipažinti su informacija apie šiuos vaistinius preparatus.

Pacientams, kuriems jau yra sutrikusi kepenų funkcija, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, sudėtinio antiretrovirusinio gydymo metu dažniau būna kepenų funkcijos sutrikimų, todėl juos reikia atitinkamai sekti. Jei šių pacientų kepenų liga akivaizdžiai blogėja, reikia laikinai arba visiškai nutraukti gydymą.

Gydant indinaviru, pacientams, sergantiems kepenų liga, dažniau stebima ir inkstų akmenligė.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba tikusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis carinii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Pacientai, sergantys gretutinėmis ligomis

Yra duomenų, kad hemofilija A ir B sergantiems ligoniams, gydomiems PI, padidėja kraujavimo pavojus, atsiranda savaiminių odos hematomų ir hemartrozės. Kai kuriems pacientams papildomai reikėjo skirti VIII krešumo faktorių. Daugiau kaip pusė tokių ligonių PI buvo gydomi ir toliau arba gydymas buvo atnaujintas. Priežastinis ryšys nustatytas, nors veikimo būdas neišaiškintas, todėl hemofilija sergančius pacientus reikia įspėti apie galimą kraujavimo padidėjimą.

Ligoniams, sergantiems lengvu ar vidutinišku kepenų nepakankamumu dėl cirozės, indinaviro dozę reikia mažinti, nes jo metabolizmas yra susilpnėjęs (žr. 4.2 skyrių). Pacientai, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, neištirti, todėl reikia būti atsargiems, nes indinaviro koncentracija gali padidėti.

Ar saugu vartoti indinavirą ligoniams, kurių inkstų funkcija pablogėjusi, neištirta, tačiau su šlapimu išsiskiria nepakitusio ar metabolizuoto vaistinio preparato pavidalu mažiau kaip 20 % indinaviro (žr. 4.2 skyrių).

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Laktozė

Kiekviename šio vaistinio preparato 800 mg dozėje (didžiausia vienkartinė dozė) yra 299,2 mg laktozės.

Pacientams, kuriems yra įgimtas galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės trūkumas arba gliukozės-galaktozės malabsorbcijos sindromas, šio vaisto vartoti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Indinavirą metabolizuoja citochromo P450 fermentas CYP3A4. Kitos medžiagos, kurios irgi metabolizuojamos tuo pačiu būdu arba keičia CYP3A4 aktyvumą, gali turėti įtakos indinaviro farmakokinetikai. Indinaviras irgi gali keisti kitų tuo pačiu būdu metabolizuojamų medžiagų

farmakokinetiką. Sustiprintas indinaviras (indinaviras su ritonaviru) gali turėti papildomą farmakokinetinį poveikį substratams, kurie dalinasi CYP3A4 keliu, kadangi ir ritonaviras, ir indinaviras slopina citochromo P450 fermentą CYP3A4.

Indinaviro kartu su ritonaviru arba be jo negalima skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurių terapinio veikimo platuma yra siaura ir kurie yra CYP3A4 substratai. Kadangi tiek CRIVAN, tiek ir ritonaviras slopina CYP3A4, minėtų vaistų koncentracija plazmoje gali padidėti, todėl gali pasireikšti sunkios ar net gyvybei pavojingos nepageidaujamos reakcijos. CRIVAN kartu su ritonaviru arba be jo negalima vartoti kartu su amiodaronu, terfenadinu, cizapridu, astemizoliu, kvetiapiu, alprazolamu, triazolamu, geriamuoju midazolamu (dėl atsargumo skiriant midazolamą parenteraliai žr. 1 ir 2 lentelėse žemiau), pimozidu, skalsių preparatais, simvastatinu arba lovastatinu. Be to, indinaviro su ritonaviru negalima skirti su alfuzosinu, meperidinu, piroksikamu, propoksifenu, bepridiliu, enkainidu, flekanidu, propafenonu, kvinidinu, fuzido rūgštimi, klopazinu, klorazepatu, diazepamu, estazolamu ir flurazepamu.

Indinavirą draudžiama vartoti kartu su rifampicinu arba augaliniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*) (žr. 4.5 skyrių).

Aukščiau išvardyti vaistiniai preparatai nebevardijami 1 ir 2 lentelėse, išskyrus atvejus, kai yra specifinių sąveikos duomenų.

Taip pat žr. 4.2 ir 4.3 skyrius.

1 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos skiriant kartu su kitais vaistiniais preparatais NESUSTIPRINTAS INDINAVIRAS

Sąveika tarp indinaviro ir kitų vaistinių preparatų išvardyta lentelėse žemiau (padidėjimas žymimas “↑”, sumažėjimas “↓”, nėra pokyčio ($\leq \pm 20\%$) žymima “↔”).

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
ANTIINFЕКCINIAI		
Antiretrovirusiniai		
NATI		
Didanozinas Formuluotė su buferiu	Indinaviro ir didanozino sąveikos tyrimas neatliktas. Vis dėlto žinoma, kad optimaliai indinavino rezorbcijai reikalinga, kad skrandyje būtų rūgštus pH, tuo tarpu rūgštis greitai suardo didanozino vaisto formą, kurioje yra buferinių medžiagų, didinančių pH. Antiretrovirusinis aktyvumas nepasikeitė, jei didanozino buvo geriama praėjus trims valandoms po indinaviro pavartojimo.	Indinavirą ir didanoziną (vaisto forma su buferiu) reikia gerti nevalgius, darant vienos valandos pertrauką tarp vaistinių preparatų vartojimo.
Vienkartinė 400 mg enterinio-dengto didanozino dozė (vienkartinė 800 mg indinaviro dozė)	Indinaviras: ↔ (Atitinka su vienkartinė vieno indinaviro 800 mg dozė) Didanosinas: ↔	Galima skirti neatsižvelgiant į maitinimosi laiką.
Du kartus per parą po 40 mg stavudino (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↔ Indinaviro C_{min} : ↔ (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Stavudino AUC: ↑ 21% Stavudino C_{min} : neįvertintas	Indinavirą ir NATI galima skirti kartu nekoreguojant dozių.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Tris kartus per parą po 200 mg zidovudino (tris kartus per parą po 1000 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↔ Indinaviro C _{min} : ↔ (Atitinka tris kartus per parą po 1000 mg vieno indinaviro) Zidovudino AUC: ↔ Zidovudino C _{min} : ↑ 51%	
Tris kartus per parą po 200/150 mg zidovudino/lamivudino (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↔ Indinaviro C _{min} : ↔ (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Zidovudino AUC: ↑ 39% Zidovudino C _{min} : ↔ Lamivudino AUC: ↔ Lamivudino C _{min} : ↔	
NNATI		
Tris kartus per parą po 400 mg delavirdino (tris kartus per parą po 600 mg indinaviro) Tris kartus per parą po 400 mg delavirdino Tris kartus per parą po 400 mg indinaviro	Indinaviro AUC: ↑ 53% Indinaviro C _{min} : ↑ 298% (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Indinaviro AUC: ↔ Indinaviro C _{min} : ↑ 118% (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Delavirdinas: ↔	Reikia pagalvoti apie CRIVAN dozės mažinimą iki 400-600 mg kas 8 valandas.
Vieną kartą per parą 600 mg efavirenzo (tris kartus per parą po 1000 mg indinaviro) Vieną kartą per parą 200 mg efavirenzo (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 46% Indinaviro C _{min} : ↓ 57% (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Padidinta indinaviro dozė (tris kartus per parą po 1000 mg) nekompensuoja efavirenzo skatinančio poveikio. Indinaviro AUC: ↓ 31% Indinaviro C _{min} : ↓ 40% Efavirenzo AUC: ↔	Nėra specialių dozavimo rekomendacijų.
Du kartus per parą po 200 mg nevirapino (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 28 % Nevirapinas: ↔ (CYP3A indukcija)	Reikia pagalvoti apie indinaviro dozės padidinimą iki 1000 mg kas 8 valandas, skiriant kartu su nevirapinu.
PI		
Du kartus per parą po 1200 mg amprenaviro (du kartus per parą po 1200 mg indinaviro)	Amprenaviro AUC: ↑ 90% Indinaviras: ↔	Tinkamos šio derinio dozės, atsižvelgiant į veiksmingumą ir saugumą, nebuvo nustatytos.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Atazanaviras	Sąveika netirta	Dėl padidėjusio hiperbilirubinemijos pavojaus atazanavirą vartoti kartu su arba be ritonaviro ir Crixivan nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Du kartus per parą po 100 mg ritonaviro (du kartus per parą po 800 mg indinaviro) Du kartus per parą po 200 mg ritonaviro (du kartus per parą po 800 mg indinaviro) Du kartus per parą po 400 mg ritonaviro (du kartus per parą po 800 mg indinaviro) Du kartus per parą po 400 mg ritonaviro (du kartus per parą po 400 mg indinaviro) Du kartus per parą po 100 mg ritonaviro (du kartus per parą po 400 mg indinaviro)	Indinaviro AUC_{24val}: ↑ 178% Indinaviro C_{min}: ↑ 111 kartų; (Atitinka su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro*) Ritonaviro AUC: ↑ 72% Ritonaviro C_{min}: ↑ 62% Indinaviro AUC_{24val}: ↑ 266% Indinaviro C_{min}: ↑ 24 kartus; (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro*) Ritonaviro AUC: ↑ 96% Ritonaviro C_{min}: ↑ 371% Indinaviro AUC_{24val}: ↑ 220% Indinaviro C_{min}: ↑ 24 kartus (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro*) Ritonaviro AUC_{24val}: ↔ Indinaviro AUC_{24val}: ↑ 68% Indinaviro C_{min}: ↑ 10 kartų (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro*) Ritonaviro AUC_{24val}: ↔ Indinaviro AUC ir C_{min}: ↔ (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro*) (*) istorinė kontrolė	Tinkamos šio derinio dozės, atsižvelgiant į veiksmingumą ir saugumą, nebuvo nustatytos. Kaip rodo preliminarūs klinikiniai duomenys, alternatyvi gydymo schema gali būti 400 mg CRIXIVAN kartu su 100 mg ritonaviro, vartojant per burną du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių). Vartojant 800 mg indinaviro kartu su 100 mg ritonaviro dozės du kartus per parą padidėja nepageidaujamų reiškinių rizika.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Vienkartinė 600 mg sakvinaviro dozė (kietoje gelio kapsulėje) (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro) Vienkartinė 800 mg sakvinaviro dozė (minkštoje gelio kapsulėje) (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro) Vienkartinė 1200 mg sakvinaviro dozė (minkštoje gelio kapsulėje) (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Sakvinaviro AUC: ↑ 500% Sakvinaviro C_{min}: ↑ 190% (Atitinka su vienkartinė 600 mg vieno sakvinaviro dozė (kieto gelio formuluočių)) Sakvinaviro AUC: ↑ 620% Sakvinaviro C_{min}: ↑ 450% (Atitinka su vienkartinė 800 mg vieno sakvinaviro dozė (minkšto gelio formuluočių)) Sakvinaviro AUC: ↑ 360% Sakvinaviro C_{min}: ↑ 450% (Atitinka 1200 mg vieno sakvinaviro (minkšto gelio formuluočių)) Tyrimo sandara neleidžia galutinai įvertinti sakvinaviro poveikį indinavirui, tačiau galima daryti prielaidą, kad vartojant su sakvinaviru indinaviro AUC_{8 val.} didėja mažiau kaip 2 kartus.	Tinkamos šio derinio dozės, atsižvelgiant į veiksmingumą ir saugumą, nebuvo nustatytos.
Antibiotikai		
Du kartus per parą po 800 mg/160 mg sulfametoksazolo/ trimetoprimo (keturis kartus per parą po 400 mg indinaviro)	Indinaviro AUC ir C _{min} : ↔ (Atitinka keturis kartus per parą po 400 mg vieno indinaviro) Sulfametoksazolo AUC ir C _{min} : ↔	Indinavirą kartu su sulfametoksazolu ir trimetoprimu galima skirti kartu nekoreguojant dozių.
Priešgrybeliniai		
Vieną kartą per parą 400 mg flukonazolo (tris kartus per parą po 1000 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 24% Indinaviro C _{min} : ↔ (Atitinkamai su tris kartus per parą po 1000 mg vieno indinaviro)	Indinavirą ir flukonazolą galima skirti kartu nekoreguojant dozių.
du kartus per parą po 200 mg itrakonazolo (tris kartus per parą po 600 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↔ Indinaviro C _{min} : ↑ 49% (Atitinkamai su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro)	Vartojant kartu su itrakonazolu CRIXIVAN dozė rekomenduojama sumažinti iki 600 mg kas 8 valandas.
Vieną kartą per parą 400 mg ketokonazolo (tris kartus per parą po 600 mg indinaviro) Vieną kartą per parą 400 mg ketokonazolo (tris kartus per parą po 400 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 20% Indinaviro C_{min}: ↑ 29% (Atitinkamai su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Indinaviro AUC ↓ 56% Indinaviro C_{min} ↓ 27% (Atitinkamai su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro)	Reikia pagalvoti apie CRIXIVAN dozės sumažinimą iki 600 mg kas 8 valandas.
Anti-mikobakteriniai		
Vieną kartą per parą 300 mg izoniazido (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC ir C _{min} : ↔ (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Izoniazido AUC ir C _{min} : ↔	Indinavirą ir izoniazidą galima skirti kartu nekoreguojant dozių.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Vieną kartą per parą 300 mg rifabutino (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC ↓ 34% Indinaviro C _{min} : ↓ 39% (Atitinka tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Rifabutino AUC: ↑ 173% Rifabutino C _{min} : ↑ 244% (Atitinka su vieną kartą per parą 300 mg vieno rifabutino)	Klinikiniuose tyrimuose nebuvo patvirtintas rifabutino dozės sumažinimas ir Crixivan dozės padidėjimas, todėl šių preparatų vartoti kartu nerekomenduojama. Jei būtina gydyti rifabutiną, ŽIV infekcijos gydymui reikia parinkti alternatyvius preparatus.
Vieną kartą per parą 150 mg rifabutino (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 32% Indinaviro C _{min} : ↓ 40% (Atitinka su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Rifabutino AUC*: ↑ 54% Rifabutino C _{min} *: ↑ 99% (*Atitinka su vieną kartą per parą 300 mg vieno rifabutino. Nėra duomenų, lyginančių vieną kartą per parą po 150 mg skiriamo rifabutino ir tris kartus per parą po 800 mg skiriamo indinaviro derinį ir vieną 150 mg rifabutiną.	
Vieną kartą per parą 600 mg rifampicino (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 92% (Atitinka su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Taip yra dėl to, kad rifampicinas sužadina CYP3A4.	Rifampiciną vartoti kartu su indinaviru draudžiama.
ANALGETIKAI		
Vieną kartą per parą 20-60 mg metadono (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↔ (Atitinka su tris kartus per parą po 800 mg indinaviro istorinė kontrole) Metadono AUC ir C _{min} : ↔	Indinavirą ir metadoną galima vartoti kartu nekoreguojant dozės.
ANTIARITMINIAI		
Vienkartinė 200 mg kvinidino dozė (vienkartinė 400 mg indinaviro dozė)	Indinaviro AUC ir C _{min} : ↔ (Atitinka su vienkartinė 400 mg indinaviro dozė) Tikimasi, kad kvinidino koncentracija ↑ (indinaviras slopina CYP3A4)	Reikia imtis atsargumo priemonių ir rekomenduojama stebėti kvinidino terapines koncentracijas skiriant jį kartu su CRIXIVAN. Indinaviro ir (arba) ritonaviro skirti kartu su kvinidinu draudžiama.
ANTIASTMINIAI		
Vienkartinė 250 mg teofilino dozė (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Teofilino AUC ir C _{min} : ↔	Indinavirą ir teofiliną galima vartoti kartu nekoreguojant dozių.
ANTIKOAGULIAITAI		
Varfarinas	Netirtas. Vartojant kartu gali padidėti varfarino kiekis.	Gali reikėti koreguoti varfarino dozę.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
<i>PRIEŠTRAUKULINIAI</i>		
Karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas	Indinaviras slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad padidės šių prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje. Kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie indukuoja CYP3A4, tokius kaip karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas, gali sumažėti indinaviro koncentracija plazmoje.	Kai šie vaistiniai preparatai vartojami kartu su indinaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius.
<i>ANTIDEPRESANTAI</i>		
Tris kartus per parą po 50 mg venlafaksino (vienkartinė 800 mg indinaviro dozė)	Indinaviro AUC: ↓ 28% (Atitinka su vienkartinė 800 mg vieno indinaviro doze) Venlafaksinas ir aktyvus metabolitas O-desmetil-venlafaksinas: ↔	Šios sąveikos klinikinė reikšmė nežinoma.
<i>ANTIPSICHOTIKAI</i>		
Kvetiapinas	Sąveika netirta. Tikėtina, kad dėl CYP3A slopinimo indinaviru padidės kvetiapino koncentracija	Indinaviru vartojant kartu su kvetiapinu gali padidėti kvetiapino koncentracija plazmoje, dėl ko gali padidėti kvetiapino toksinis poveikis, įskaitant komą. Kvetiapiną skirti kartu su indinaviru draudžiama (žr. 4.3 skyrių)
<i>KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI</i>		
Dihidropiridinas: pvz., felodipinas, nifedipinas, nikardipinas	↑ dihidropiridino kalcio kanalo blokatoriaus koncentracija Kalcio kanalų blokatorius metabolizuoja CYP3A4, kurį slopina indinaviras.	Rekomenduojama imtis atsargumo priemonių ir kliniškai stebėti pacientus.
<i>AUGALINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</i>		
Tris kartus per parą po 300 mg jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 84% Indinaviro C _{min} : ↓ 81% (Atitinka su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro) Taip yra dėl to, kad jonažolė sužadina vaistą metabolizuojančius ar pernešančius baltymus.	Augalinių vaistinių preparatų, kuriuose yra jonažolės, skirti kartu su CRIXIVAN draudžiama. Jei ligonis jau vartoja jonažolę, jos vartojimą reikia nutraukti, patikrinti virusų kiekį ir, jei įmanoma, indinaviro koncentraciją. Nustojus vartoti jonažolę, indinaviro koncentracija gali padidėti, todėl CRIXIVAN dozė gali tekti sumažinti. Nutraukus gydymą jonažolės turinčiu augaliniu preparatu, indukcija dar gali tęstis 2 savaites.
<i>HISTAMINO H₂ ANTAGONISTAI</i>		
Dois kartus per parą po 400 mg cimetidino (Vienkartinė 400 mg indinaviro dozė)	Indinaviro AUC ir C _{min} : ↔ (Atitinka su vienkartinė 400 mg vieno indinaviro doze)	Indinavirą ir cimetidiną galima vartoti kartu nekoreguojant dozių.
<i>HMG-CoA REDUKTAZĖS INHIBITORIARIAI</i>		
Lovastatinas, simvastatinas	Indinaviras slopina CYP3A4, todėl tikėtina, kad dėl to žymiai padidės šių HMG-CoA reduktazės inhibitorių, kurie labai priklauso nuo CYP3A4 metabolizmo, koncentracija plazmoje.	Šį derinį skirti draudžiama, kadangi padidėja miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, rizika.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Rozuvastatinas	Sąveika netirta. Sąveikos tyrimas su lopinaviru ir ritonaviru bei rozuvastatinu: Rozuvastatino AUC ↑ 2,08 karto Rozuvastatino C _{max} ↑ 4,66 karto (Mechanizmas nežinomas)	Derinys nerekomenduojamas.
Atorvastatinas	↑ atorvastatino koncentracija Atorvastatino metabolizmas mažiau priklausomas nuo CYP3A4 negu lovastatino ar simvastatino	Skirkite mažiausią galimą atorvastatino dozę ir atidžiai stebėkite. Patariama imtis atsargumo priemonių.
Pravastatinas, fluvastatinas	Sąveika netirta. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmas nepriklauso nuo CYP3A4. Negalima atmesti sąveikos per poveikį transportiniams baltymams.	Sąveika nežinoma. Jei nėra alternatyvaus gydymo, vartoti reikia atidžiai stebint.
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas A	Ciklosporino A (CsA) kiekis žymiai padidėja pacientams, vartojantiems PI, įskaitant indinavirą.	CsA palaikymui kiekviui reikia palaipsniui koreguoti dozę, taikant terapinio vaistinio preparato stebėjimą.
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Vieną kartą per parą 1/35 1 µg noretindrono/etinilestradiolio (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Noretindrono AUC: ↑ 26% Noretindrono C _{min} : ↑ 44%	Indinavirą bei noretindroną ir etinilestradiolį 1/35 galima vartoti kartu nekoreguojant dozės.
PDE5 INHIBITORIAI		
Vienkartinė 25 mg sildenafilio dozė (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Indinaviro AUC: ↑ 11% Sildenafilio AUC ↑ 340% Tikėtina, kad CRIXIVAN vartojimas kartu su sildenafiliu turėtų padidinti sildenafilio koncentraciją plazmoje, konkurenciniu būdu slopindamas jo metabolizmą.	Jei indinaviras ir sildenafilis vartojami kartu, pastarojo vaisto dozė turi būti ne didesnė už maksimalią 25 mg dozę 48 valandų laikotarpiu.
Vienkartinė 10 mg vardenafilio dozė (tris kartus per parą po 800 mg indinaviro)	Vardenafilio AUC: ↑ 16 kartų Tikėtina, kad CRIXIVAN vartojimas kartu su vardenafiliu turėtų padidinti vardenafilio koncentraciją plazmoje, konkurenciniu būdu slopindamas jo metabolizmą.	Jei indinaviras ir vardenafilis vartojami kartu, pastarojo vaisto dozė turi būti ne didesnė už maksimalią 2,5 mg dozę 24 valandų laikotarpiu.
Tadalafilis	Sąveika netirta. Tikėtina, kad CRIXIVAN vartojimas kartu su tadalafiliu turėtų padidinti tadalafilio koncentraciją plazmoje, konkurenciniu būdu slopindamas jo metabolizmą.	Jei indinaviras ir tadalafilis vartojami kartu, pastarojo vaisto dozė turi būti ne didesnė už maksimalią 10 mg dozę 72 valandų laikotarpiu.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
RAMINAMIEJI/MIGDOMIEJI		
Midazolamas (parenterinis)	Vaistų sąveikos tyrimų neatlikta. Manoma, kad vartojant derinius reikšmingai padidės midazolamo koncentracija plazmoje, ypač jei jis bus vartojamas per burną. Didžiąją dalį midazolamo metabolizuoja CYP3A4.	Skirti CRIXIVAN kartu su geriamuoju midazolamu negalima (žr. 4.3 skyrių). Midazolamą parenteraliai kartu su CRIXIVAN reikia skirti atsargiai. Jei CRIXIVAN skiriamas kartu su parenteraliniu midazolamu, tai būtina daryti intensyvios terapijos skyriuje, kuriame užtikrinama kruopšti klinikinė stebėsena ir atitinkamas gydymas kvėpavimo slopinimo ir (arba) pailgėjusios sedacijos atveju. Būtina apsvarstyti, ar nevertėtų keisti midazolamo dozės, ypač jei skiriama daugiau kaip viena jo dozė.
STEROIDAI		
Deksametazonas	Sąveika netirta. Manoma, kad ↑ deksametazono ekspozicija (CYP3A slopinimas). Manoma, kad ↓ indinaviro koncentracija plazmoje (CYP3A indukcija).	Kai deksametazonas vartojamas kartu su indinaviru, rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius.

2 lentelė. Sąveika ir dozavimo rekomendacijos su kitais vaistiniais preparatais INDINAVIRAS KARTU SU RITONAVIRU. Specifinių 400 mg indinaviro dozių kartu su 100 mg ritonaviro tyrimų neatlikta.

Sąveika tarp indinaviro ir (arba) ritonaviro ir kitų vaistinių preparatų išvardyta lentelėse žemiau (padidėjimas žymimas “↑”, sumažėjimas “↓”, nėra pokyčio ($\leq \pm 20\%$) žymima “↔”).

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
ANTIINFЕКCINIAI		
Antiretrovirusiniai		
Amprenaviras	Du kartus per parą po 1200 mg amprenaviro AUC ↑90% su tris kartus per parą po 800 mg vieno indinaviro (žr. 1 lentelę). Du kartus per parą po 600 mg amprenaviro AUC ↑ 64% su du kartus per parą po 100 mg vieno ritonaviro (atitinka du kartus per parą po 1200 mg vieno amprenaviro). Ritonaviras didina amprenaviro kiekį serume slopindamas CYP3A4. Nėra duomenų apie sąveiką kartu vartojant indinavirą ir ritonavirą su amprenaviru.	Tinkamos šio derinio dozės, atsižvelgiant į veiksmingumą ir saugumą, nenustatytos. Ritonaviro geriamojo tirpalo negalima vartoti kartu su amprenaviro geriamuoju tirpalu vaikams dėl pagalbinių medžiagų, esančių abiejose formuliuotėse, toksinio poveikio.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Vieną kartą per parą 600 mg efavirenzo (du kartus per parą po 800/100 mg indinaviro/ritonaviro)	Indinaviro AUC: ↓ 25% Indinaviro C _{min} ↓ 50% (Atitinkamai su du kartus per parą po 800/100 mg vieno indinaviro ir ritonaviro) Ritonaviro AUC ↓ 36% Ritonaviro C _{min} : ↓ 39% Efavirenzo AUC ir C _{min} : ↔	Indinaviro ir ritonaviro, vartojamų kartu su efavirenzu, dozių padidinimas netirtas.
Anti-Mikobakteriniai		
Rifabutinas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Manoma, kad sumažės indinaviro koncentracija ir padidės rifabutino koncentracija.	Indinaviro ir ritonaviro dozavimo su rifabutinu rekomendacijų nėra, todėl šio derinio skirti nerekomenduojama. Jei būtina gydyti rifabutinu, reikia ieškoti alternatyvių vaistinių preparatų ŽIV infekcijai gydyti.
Rifampicinas	Rifampicinas yra stiprus CYP3A4 induktorius. Įrodyta, kad jis 92 % sumažina indinaviro AUC, todėl gydymas gali būti virusologiškai neveiksmingas ir išsivystyti atsparumas. Mėginant paveikti sumažėjusią ekspoziciją didinant kitų proteazių inhibitorių karta su ritonaviru dozę, nustatytas didelis kepenų reakcijų dažnis.	Rifampicino ir CRIVAN derinį kartu su mažomis ritonaviro dozėmis vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
Kiti antiinfekciniai		
Atovakvonas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Ritonaviras sužadina gliukuronidaciją ir dėl to, tikimasi, kad sumažės atovakvono koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydymą poveikį ir šalutinius reiškinius, kai atovakvonas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
Eritromicinas, itraconazolas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4 ir dėl to tikimasi, kad padidės eritromicino ir itraconazolo koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydymą poveikį ir šalutinius reiškinius, kai eritromicinas arba itraconazolas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
Ketokonazolas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4 ir dėl to tikimasi, kad padidės ketokonazolo koncentracija plazmoje. Vartojant kartu ritonavirą ir ketokonazolą padidėjo virškinimo trakto ir kepenų nepageidaujamų reiškinių.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydymą poveikį ir šalutinius reiškinius, kai ketokonazolas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru. Reikia pagalvoti apie ketokonazolo dozės sumažinimą, kai jis skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
ANALGETIKAI		
Fentanilis	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4 ir dėl to tikimasi, kad padidės fentanilio koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydymą poveikį ir šalutinius reiškinius, kai fentanilis skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Metadonas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Vieno indinaviro skyrimas neturėjo reikšmingo poveikio metadono AUC (žr. 1 lentelę aukščiau). Metadono AUC sumažėjimas buvo stebimas skiriant jį su kitais su ritonaviru skiriamais proteazių inhibitoriais. Ritonaviras gali sužadinti metadono gliukuridaciją.	Gali reikėti padidinti metadono dozę, kai jis skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru. Reikia pagalvoti apie dozės koregavimą remiantis paciento klinikinio atsako į gydymą metadonu.
Morfinas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Morfino kiekis gali sumažėti dėl gliukuridacijos sužadinimo, kai skiriamas kartu su ritonaviru.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir šalutinius reiškinius, kai morfinas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
ANTIARITMINIAI		
Vienkartinė 0,4 mg digoksino dozė Du kartus per parą po 200 mg ritonaviro	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Digoksino AUC: ↑ 22%	Ritonaviras gali padidinti digoksino kiekį dėl P-glikoproteino palaikomo digoksino efliukso modifikavimo. Rekomenduojama atidžiai stebėti digoksino gydomąjį poveikį ir šalutinius reiškinius, kai digoksinas vartojamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
ANTIKOAGULIAITAI		
Varfarinas Du kartus per parą po 400 mg ritonaviro	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Dėl ritonaviro sukeliama CYP1A2 ir CYP2C9 sužadinimo R-varfarino kiekis gali sumažėti ir dėl to sumažėti antikoaguliacija.	Reikia stebėti antikoaguliacijos parametrus, kai varfarinas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
PRIEŠTRAUKULINIAI		
Karbamazepinas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4 ir dėl to manoma, padidės karbamazepino koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir šalutinius reiškinius, kai karbamazepinas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
Divalproksas, lamotriginas, fenitoinas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Ritonaviras sužadina oksidaciją su CYP2C9 ir gliukuridaciją. Dėl to manoma, kad sumažės prieštraukulinių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti kiekį serume arba gydomąjį poveikį, kai šie vaistiniai preparatai skiriami kartu su indinaviru ir ritonaviru. Fenitoinas gali sumažinti ritonaviro kiekį serume.
ANTI DEPRESANTAI		
Vienkartinė 50 mg trazodono dozė Du kartus per parą po 200 mg ritonaviro	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Trazodono AUC: ↑ 2,4 karto Skiriant kartu su ritonaviru pastebėtas didesnis su trazodonu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis.	Trazodono derinį kartu su indinaviru ir ritonaviru reikia vartoti atsargiai, pradedant skirti trazodono mažiausią dozę ir stebint klinikinį atsaką bei toleravimą.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
ANTIISTAMININIAI		
Feksofenadinas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Kartu skiriamas ritonaviras gali modifikuoti P-glikoproteino palaikomą feksofenadino efliuksą, ir dėl to padidėja feksofenadino koncentracija.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius, kai feksofenadinas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
Loratidinas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4, ir dėl to, manoma, padidėja loratidino koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius, kai loratidinas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI		
Vieną kartą per parą 120 mg diltiazemo (du kartus per parą po 800/100 mg indinaviro/ritonaviro)	Diltiazemo AUC _{0-24val} : ↑ 43% Indinaviro ir ritonaviro AUC: ↔	Reikia pagalvoti apie kalcio kanalų blokatorių dozęs modifikavimą, kai jie skiriami kartu su indinaviru ir ritonaviru, nes gali sustiprėti atsakas.
Vieną kartą per parą 5 mg amlodipino (du kartus per parą po 800/100 mg indinaviro/ritonaviro)	Amlodipino AUC _{0-24val} : ↑ 80% Indinaviro ir ritonaviro AUC: ↔	
HMG-CoA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		Tokios pačios rekomendacijos kaip ir skiriant indinavirą be ritonaviro. (žr. 1 lentelę).
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas A (du kartus per parą po 800/100 indinaviro/ritonaviro)	Viename tyrime po gydymo du kartus per parą po 800/100 mg indinaviro ir ritonaviro arba du kartus per parą po 400/100 mg lopinaviro ir ritonaviro dozėmis pradžios ciklosporino A dozė reikėjo sumažinti 5-20% lyginant su ankstesniąja, kad ciklosporino A dozė būtų gydymosi dozės ribose.	Ciklosporino A dozę reikia koreguoti remiantis išmatuojamais ciklosporino A kiekiais kraujyje.
Takrolimuzas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4, ir dėl to, manoma, padidėja takrolimuzo koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius, kai takrolimuzas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
PDE5 INHIBITORIAI		
Sildenafilis, tadalafilis	Sąveika netirta.	Sildenafilio ir tadalafilio skyrimo rekomendacijos tokios pačios kaip ir skiriant indinavirą be ritonaviro. (žr. 1 lentelę).
Vardenafilis	Sąveika netirta.	Vardenafilio dozė neturi viršyti maksimalios 2,5 mg dozės per 72 valandų laikotarpį, kai vartojama kartu su sustiprintu proteazės inhibitoriumi.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Sąveika	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
RAMINAMIEJI/MIGDOMIEJI		
Buspironas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Indinaviras ir ritonaviras slopina CYP3A4, ir dėl to, manoma, padidėja buspirono koncentracija plazmoje.	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius, kai buspironas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.
Midazolamas (parenterinis)	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Manoma, kad vartojant derinius reikšmingai padidės midazolamo koncentracija plazmoje, ypač jei jis bus vartojamas per burną CYP3A4 slopinimas).	Skirti CRIXIVAN ir ritonavirą kartu su geriamuoju midazolamu negalima (žr. 4.3 skyrių). Midazolamą parenteraliai kartu su CRIXIVAN ir ritonaviru reikia skirti atsargiai. Jei CRIXIVAN skiriamas kartu su ritonaviru ir parenteraliniu midazolamu, tai būtina daryti intensyvioje terapijos skyriuje, kuriame užtikrinama kruopšti klinikinė stebėseną ir atitinkamas gydymas kvėpavimo slopinimo ir (arba) pailgėjusios sedacijos atveju. Būtina apsvarstyti, ar nevertėtų keisti midazolamo dozės, ypač jei skiriama daugiau kaip viena jo dozė.
STEROIDAI		
Deksametazonas	Sąveika su indinaviru ir ritonaviru netirta. Manoma, kad ↑ deksametazono ekspozicija (CYP3A slopinimas). Manoma, kad ↓ indinaviro koncentracija plazmoje (CYP3A indukcija).	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius, kai deksametazonas skiriamas kartu su indinaviru ir ritonaviru.

Apie dietos ar maisto įtaką indinaviro absorbcijai žr. 4.2 ir 5.2 skyrius.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra pakankamų ir gerai kontroliuojamų nėščių pacienčių tyrimų. Indinavirą vartoti nėštumo metu galima tik tuomet, jei tikimasi, kad nauda bus didesnė už galimą žalą vaisiui. Gerokai mažesnių dozių skyrimas prieš gimdymą ŽIV infekuotoms nėščioms pacientėms stebėtas mažame tyrime. Šių pacienčių populiacijos duomenų trūksta. Indinaviro nerekomenduojama vartoti ŽIV infekuotoms nėščioms pacientėms (žr. 5.2 skyrių).

Hiperbilirubinemija, daugiausia dėl padidėjusios netiesioginio bilirubino koncentracijos, pasireiškia 14 % ligonių, gydomų indinaviru. Kadangi nežinoma, ar šis preparatas padidina fiziologinę hiperbilirubinemiją naujagimiams, reikia gerai apsvarstyti, ar gimdymo metu vartoti indinavirą (žr. 4.8 skyrių).

Ką tik atsivestiems rezus beždžionių palikuoniams vartojamas indinaviras sukėlė nedidelį trumpalaikės fiziologinės hiperbilirubinemijos, kuri būna šiems gyvūnams po atsivedimo, padidėjimą. Vaikungų rezus beždžionių paskutinius tris vaikungumo mėnesius vartotas indinaviras jų palikuoniams tokio padidėjimo nesukėlė, nes vaistas sunkiai prasiskverbia per placentą.

Žindymas

ŽIV užsikrėtusios moterys jokių būdu neturi maitinti krūtimi savo kūdikių, kad jų neužkrėstų. Ar indinaviras išsiskiria su motinos pienu, nežinoma. Gydomos moterys žindymą turi nutraukti.

Vaisingumas

Apie galimus gydymo CRIXIVAN poveikius vyrų ir moterų vaisingumui duomenų nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Nors nėra duomenų apie indinaviro poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, vis dėlto ligonius reikia įspėti, kad gydant indinaviru gali svaigti galva ir matomas vaizdas gali tapti neryškus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Sukauptąją kontroliuotų klinikinių tyrimų analizę nustatyta, kad maždaug 10 % pacientų, gydytu rekomenduojama (nesustiprinta) CRIXIVAN doze, pasireiškė inkstų akmenligė (taip pat žiūrėkite žemiau pateiktoje lentelėje ir 4.4 skyriuje).

Žemiau aprašytos nepageidaujamos reakcijos, kurios, tyrėjų manymu, galimai, tikėtina ar neabejotinai buvo susijusios su CRIXIVAN vartojimu 5 % ir daugiau pacientų, 24 savaites gydytu vienu CRIXIVAN ar kartu su NATI (n = 309). Be to, daugelis šių nepageidaujamų reakcijų buvo pripažintos kaip šioje pacientų populiacijoje prieš gydymą dažnai pasitaikančios ar dažnai pasireiškiančios klinikinės būklės. Tai pykinimas (35,3 %), galvos skausmas (25,2 %), viduriavimas (24,6 %), astenija arba nuovargis (24,3 %), išbėrimas (19,1 %), skonio jutimo pasikeitimas (19,1 %), odos sausumas (16,2 %), pilvo skausmai (14,6 %), vėmimas (11,0 %), svaigulys (10,7 %). Išskyrus odos sausumą, išbėrimą ir skonio pakitimą, minėtos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė vienodai dažnai ar dažniau kontrolės grupės pacientams, gydytiems antiretrovirusiniais nukleozidų analogais, negu gydytiems vien CRIXIVAN ar CRIXIVAN kartu su NATI grupės vaistais. Panašiai vaisto saugumą galima apibūdinti ir 107 pacientams, 48 savaites gydytiems vien CRIXIVAN ar kartu su NATI. Dėl nepageidaujamų reakcijų, įskaitant ir inkstų akmenligę, gydymą gali tekti nutraukti.

Visame pasaulyje atlikti kontroliuojami klinikiniai tyrimai su maždaug 2000 pacientų, kurių dauguma buvo baltosios rasės vyrai (moterų buvo tik 15 %). Šių tyrimų metu buvo vartojamas vien indinaviras arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais: zidovudinu, didanozinu, stavudinu ir (arba) lamivudinu.

Žinomų pagrindinių zidovudino, didanozino ar lamivudino nepageidaujamų reakcijų pobūdžio, dažnumo ir sunkumo indinaviras nekeitė.

Toliau paminėtos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos CRIXIVAN monoterapijos ir (arba) sudėtinio antiretrovirusinio gydymo (SARG) klinikinių tyrimų su suaugusiaisiais metu ir (arba) pateikus CRIXIVAN į rinką.

Labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (pagal turimus duomenis nustatyti neįmanoma). Nepageidaujamos reakcijos taip pat pastebėtos vaistą pateikus į rinką*, tačiau jos surinktos iš pavienių pranešimų, todėl pasireiškimo dažnio nustatyti neįmanoma.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos CRIXIVAN
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni Nežinomas*	vidutinio eritrocito tūrio padidėjimas, neutrofilų skaičiaus sumažėjimas padidėjęs spontaninis kraujavimas ligoniams, sergantiems hemofilija; anemija, įskaitant ir ūminę hemolizinę anemiją; trombocitopenija (žr. 4.4 skyrių)

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos CRIXIVAN
Imuninės sistemos sutrikimai	Nežinomas*	anafilaktoidinės reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nežinomas*	cukrinio diabeto ar hiperglikemijos atsiradimas arba cukrinio diabeto pasunkėjimas, hipertrigliceridemija, hipercholesterolemija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	galvos skausmas, svaigulys
	Dažni	nemiga, hipestezija, parestezija
	Nežinomas*	burnos sritys parestezija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	pykinimas, vėmimas, viduriavimas, nevirškinimas
	Dažni	vidurių pūtimas, burnos džiūvimas, rūgštus atpylimas
	Nežinomas*	hepatitas, įskaitant kepenų nepakankamumo atvejus, pankreatitas
Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai	Labai dažni	pavienė asimptominė hiperbilirubinemija, ALAT ir ASAT kiekio padidėjimas
	Nežinomas*	kepenų veiklos pakitimai
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni	išbėrimas, odos sausumas
	Dažni	niežulys
	Nežinomas*	išbėrimas, įskaitant daugiaformę eritemą bei <i>Stevens-Johnson</i> sindromą; alerginis vaskulitas; alopecija, hiperpigmentacija; dilgėlinė; įaugę kojų nagai ir (arba) paronichija
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	raumenų skausmas
	Nežinomas*	miozitas, rabdomiolizė, KFK kiekio padidėjimas, kaulų nekrozė (žr. 4.4 skyrių), periartritas.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažni	hematurija, proteinurija, kristalurija
	Dažni	inkstų akmenligė, šlapinimosi sutrikimas
	Nežinomas*	inkstų akmenligė (kai kada ir inkstų veiklos susilpnėjimas ar ūminis nepakankamumas); pielonefritas; intersticinis nefritas, kartais susijęs su indinaviro kristalų susikaupimu (kai kuriems ligoniams, net nutraukus gydymą indinaviru, intersticinis nefritas nepraėjo); inkstų funkcijos nepakankamumas; inkstų nepakankamumas; leukociturija (žr. 4.4 skyrių)
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	astenija ar nuovargis, skonio pakitimas, pilvo skausmai

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos

kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali pasireikšti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. skyrių 4.4).

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inkstų akmenligė

Inkstų akmenligė, įskaitant ir skausmą šone su hematurija (taip pat ir mikrohematurija) ar be jos, pastebėta maždaug 10 % (252 iš 2 577) pacientų, gydytų rekomenduojamomis CRIXIVAN dozėmis klinikinių tyrimų metu, palyginti su 2,2 % kontrolės grupės pacientų. Paprastai šie reiškiniai su inkstų funkcijos sutrikimu nebuvo susiję bei praėjo geriant daugiau skysčių ir laikinai (pvz., 1-3 dienoms) nutraukus gydymą.

Hiperbilirubinemija

Maždaug 14 % ligonių, gydytų vien CRIXIVAN ar kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, pasireiškė vien tik besimptomė hiperbilirubinemija (bendras bilirubino kiekis ne mažesnis kaip 2,5 mg/dl, t.y. 43 mikromol/l). Dažniausiai padaugėjo netiesioginio bilirubino, retai šis padidėjimas buvo susijęs su alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST) ar šarminės fosfatazės padaugėjimu. Dauguma ligonių CRIXIVAN buvo gydomi ir toliau, nemažinant dozės, ir bilirubino rodmenys palaipsniui sunormalėjo. Vartojant didesnes negu 2,4 g per parą dozes hiperbilirubinemija pasireiškė dažniau, negu vartojant dozes, mažesnes negu 2,4 g per parą.

Vaikų populiacija

3 metų ir vyresnių vaikų, klinikinių tyrimų metu gydytų CRIXIVAN, nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į suaugusiųjų pacientų, išskyrus tai, kad vaikams inkstų akmenligė buvo dažnesnė, t.y. 29 % (20 iš 70 vaikų). 10,9 % (6 iš 55) vaikų, gydytų CRIXIVAN, buvo pastebėta nežinomos kilmės besimptomė piurija. Kai kurie iš šių atvejų buvo susiję su nedideliu kreatinino kiekio serume padidėjimu.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Yra duomenų apie CRIXIVAN perdozavimą žmonėms. Dažniausiai atsirasdavo virškinimo trakto sutrikimo simptomų (pykinimas, vėmimas, viduriavimas), sutrikdavo inkstų veikla: pasireiškėdavo inkstų akmenligė, skausmas šone, hematurija.

Nežinoma, ar indinaviras pašalinamas peritonine ar hemodialize.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminiai antivirusiniai vaistai, proteazės inhibitorius, ATC kodas – JO5AE02

Veikimo mechanizmas

Indinaviras slopina rekombinantinę ŽIV-1 ir ŽIV-2 proteazę, tačiau ŽIV-1 proteazę jis slopina maždaug 10 kartų selektyviau negu ŽIV-2 proteazę. Indinaviras laikinai jungiasi prie aktyvių proteazės vietų, konkurenciniu būdu slopina fermentą ir taip trikdo viruso pirminių poliproteinų skilimą, kuris vyksta bręstant naujai atsiradusioms viruso dalelėms. Nesubrendusios dalelės yra neužkrečiamos ir negali sukelti naujo infekcinio ciklo. Eukariotinių proteazių – žmogaus renino, žmogaus katepsino D, žmogaus elastazės ir žmogaus Xa krešumo faktoriaus – indinaviras pastebimai neslopina.

Mikrobiologija

50-100 nM indinaviro koncentracija, palyginti su kontroline būkle, kai vaisto nebuvo vartojama, pasiekė 95 % viruso plitimo slopinimą (IC₉₅) žmogaus T limfocitų ląstelių kultūrose, užkrėstose ŽIV-1 variantais LAI, MN ar RF, ir pirminiuose žmogaus monocituose-makrofaguose, užkrėstuose makrofagotropiniu variantu SF-162. 25-100 nM indinaviro koncentracija pasiekė 95 % viruso plitimo slopinimą mitogeno aktyvuotų žmogaus periferinio kraujo mononukleinių ląstelių kultūrose, užkrėstose įvairiais, daugiausia klinikoje išskirtais ŽIV-1, tarp jų ir atspariais zidovudinui ir nenukležidiniams atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NNATI). Sinergistinis antiretrovirusinis aktyvumas buvo stebėtas, kai ŽIV-1 LAI variantu infekuoti žmogaus T limfocitai buvo inkubuojami su indinaviru ir su zidovudinu, arba didanozinu, arba NNATI.

Atsparumas vaistiniam preparatui

Kai kuriems ligoniams nepavyko sumažinti virusinės RNR koncentracijos, tačiau CD4 ląstelių kiekis dažnai išlikdavo didesnis, negu buvo prieš gydymą. Virusinė RNR koncentracija dažniausiai nesumažėdavo todėl, kad cirkuliuojantį jautrų virusą pakeisdavo atsparus viruso variantas. Atsparumas koreliavo su viruso genomo mutacijų, kurios sukėlė viruso proteazės aminorūgščių substitucijos ekspresiją, susikaupimu.

Mažiausiai vienuolika aminorūgščių vietų proteazėje siejamos su atsparumu indinavirui: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 ir L90. Jų reikšmė atsparumui yra sudėtinga. Nė viena iš šių substitucijų nebuvo nei būtina, nei pakankama sąlyga atsparumui atsirasti. Pvz., nė viena substitucija ar jų pora negalėjo sukelti pakankamai didelio (ne mažiau kaip 4 kartus didesnio) atsparumo indinavirui. Atsparumo laipsnis priklausė nuo būdo, kuriuo dauginės substitucijos buvo susietos. Apskritai didesnis atsparumas kilo iš didesnės substitucijų skaičiaus vienuolikoje nustatytų padėčių. Daugumai ligonių, kuriems pasireiškė virusinės RNR atoveiksmis, gydant vien indinaviru (kas 8 valandas vartojant po 800 mg), substitucijų buvo pastebėta tik trijose iš šių vietų: V82 (pakito į A arba F), M46 (pakito į I arba L) ir L10 (pakito į I arba R). Kitos substitucijos stebėtos rečiau. Pasiūdo, kad pastebėtos aminorūgščių substitucijos kaupėsi nuosekliai, be jokio dėsningumo, galbūt kaip natūralinės virusų replikacijos rezultatas.

Pažymėtina, kad virusinės RNR koncentracija mažėjo lėčiau, jei gydymas indinaviru buvo pradėtas mažesnėmis dozėmis už rekomenduojamas geriamąsias, t. y., 2,4 g dienos dozes. **Dėl šios priežasties gydymą indinaviru reikia pradėti rekomenduojamomis dozėmis, kad sustiprėtų viruso replikacijų slopinimas ir būtų sutrukdyta atspariems virusams atsirasti.**

Indinaviro vartojimas kartu su nukleozidų analogais, kurių pacientas anksčiau nevartojo, gali sumažinti atsparumo tiek indinavirui, tiek nukleozidų analogams atsiradimo pavojų. Vieno lyginamojo tyrimo metu nustatyta, kad gydymas indinaviru kartu su dviem nukleozidų analogais (zidovudinu ir didanozinu) apsaugojo nuo atsiradimo tokių virusų, kurie pasižymėjo ekspresija nors vienai su atsparumu indinavirui susijusiai aminorūgščių substitucijai (nuo 13 iš 24 iki 2 iš 20 dvidešimt ketvirtąją gydymo savaitę) ir nors vienai su atsparumu nukleozidų analogams susijusiai aminorūgščių substitucijai (nuo 10 iš 16 iki 0 iš 20 dvidešimt ketvirtąją gydymo savaitę).

Kryžminis atsparumas

Iš ligonių išskirtam ŽIV-1, mažai jautriam indinavirui, buvo būdingas įvairaus pobūdžio ir laipsnio kryžminis atsparumas daugeliui įvairių ŽIV PI, tarp jų ir ritonavirui bei sakvinavirui. Pastebėtas kryžminis atsparumas ritonavirui buvo visiškas, bet sakvinavirui jis buvo įvairus. Daugelis proteazės aminorūgščių substitucijų, susijusių su atsparumu ritonavirui ir sakvinavirui, buvo susijusios ir su atsparumu indinavirui.

Farmakodinaminis poveikis

Suaugusieji

Nustatyta, kad gydymas vien indinaviru arba kartu ir kitais antiretrovirusiniais vaistais, pvz., nukleozidų analogais, sumažina virusų kiekį ir padidina CD4 limfocitų kiekį ligoniams, kurių CD4 kiekis yra mažesnis negu 500 ląstelių/mm³.

Viename paskelbtame tyrime 20 ŽIV infekuotų pacientų, kuriems nebuvo galima nustatyti virusinio krūvio (< 200 kopijų/ml), gavusiems po 800 mg indinaviro kas 8 valandas, atviru kryžminiu būdu gydymas buvo pakeistas į gydymą vartoti po 400 mg indinaviro ir 100 mg ritonaviro kas 12 valandų. Aštuoniolika pacientų baigė dalyvavimą tyrime iki 48-os savaitės. Virusinis krūvis išliko < 200 kopijų/ml visas 48 savaites visiems pacientams.

Kitame paskelbtame tyrime kas 12 valandų vartojamų 400 mg indinaviro ir 100 mg ritonaviro veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas 40 pacientų, kurie nebuvo gydyti antiretrovirusiniais vaistais. 30 tiriamųjų užbaigė 48 savaitių trukmės gydymą. 4-ąją savaitę indinaviro C_{min} buvo 500 ng/ml su reikšmingu kintamumu (ribos nuo 5 iki 8100 ng/ml). Remiantis ITT (*intention to treat*) analize 65 % pacientų ŽIV RNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml ir 50 % virusinis krūvis buvo < 50 kopijų/ml. Remiantis gydymo analize 96 % pacientų ŽIV RNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml ir 74 % virusinis krūvis buvo < 50 kopijų/ml.

80 pacientų, kurie nebuvo gydyti antiretrovirusiniais vaistais, buvo įtraukti į trečią paskelbtą tyrimą. Šiame atviro kodo nerandomizuotame vienos šakos tyrime pacientai buvo gydomi stavudinu ir lamivudinu bei 400 mg indinaviro ir 100 mg ritonaviro kas 12 valandų. 62 pacientai užbaigė dalyvavimą tyrime iki 96 – osios savaitės. Pacientų, kuriems 96-ąją savaitę ŽIV RNR buvo < 50 kopijų/ml santykis ITT ir gydymo analizėse atitinkamai buvo 68,8 % ir 88,7 %.

Indinaviras, vartojamas kartu su nukleozidų analogais (zidovudinu arba stavudinu ir lamivudinu) arba atskirai, palyginti vien tik su nukleozidų analogais, klinikinę eigą lėtina, o jo poveikis virusų ir CD4 ląstelių kiekiui yra ilgalaikis.

Anksčiau vien zidovudinu gydytiems ligoniams indinaviras, zidovudinas ir lamivudinas, pavartoti kartu, palyginti su zidovudinu, vartotu kartu su lamivudinu, sumažino AIDS ligos ar mirties tikimybę 48 savaitę nuo 13 % iki 7 %. Panašiai antiretrovirusiniais vaistais negydytiems ligoniams vien indinaviras arba jis, pavartotas kartu su zidovudinu, palyginti su vien su zidovudinu, sumažino tokią tikimybę 48 savaitę nuo 15 %, gydant vien zidovudinu, iki maždaug 6 %, gydant vien indinaviru arba juo kartu su zidovudinu.

Indinaviro, pavartoto kartu su nukleozidų analogais, poveikis virusų kiekiui visuomet buvo stipresnis, bet ligonių, kurių virusinės RNR koncentracija serume buvo žemiau kiekybinio įvertinimo ribos (500 kopijų/ml), procentas 24 gydymo savaitę įvairių tyrimų duomenimis, svyravo nuo 40 % iki daugiau kaip 80 %. Tyrimai rodo, kad toks procentas ilgai išlieka toks pat. Poveikis CD4 ląstelių kiekiui irgi turi tendenciją būti stipresnis ligoniams, gydytiems indinaviru kartu su nukleozidų analogais, negu gydytiems vien indinaviru. Tyrimais nustatyta, kad toks poveikis yra ilgalaikis.

Vaikų populiacija

Buvo atlikti du klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo keturiasdešimt vienas 4-15 metų sergantis vaikas. Buvo tiriama indinaviro, vartojamo kartu su stavudinu ir lamivudinu, saugumas, antiretrovirusinis aktyvumas ir farmakokinetika. Vieno tyrimo metu 24 gydymo savaitę ligonių, kurių plazmoje virusinės RNR buvo mažiau kaip 400 kopijų/ml, buvo 60 %. Vidutinis CD4 ląstelių kiekio padidėjimas buvo 242 ląstelės/mm³. Vidutinis procentinis CD4 ląstelių kiekio padidėjimas buvo 4,2 %. 60 savaitę ligonių, kurių plazmoje virusinės RNR buvo mažiau kaip 400 kopijų/ml, buvo 59 %. Kito tyrimo metu 16 savaitę ligonių, kurių plazmoje virusinės RNR buvo mažiau kaip 400 kopijų/ml, buvo 59 %. Vidutinis CD4 ląstelių kiekio padidėjimas buvo 73 ląstelės/mm³. Vidutinis procentinis CD4 ląstelių kiekio padidėjimas buvo 1,2 %. 24 gydymo savaitę ligonių, kurių plazmoje virusinės RNR buvo mažiau kaip 400 kopijų/ml, buvo 60 %.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Nevalgius indinaviras greitai absorbuojamas, maksimali jo koncentracija plazmoje būna po $0,8 \pm 0,3$ val. Vartojant 200-800 mg dozes, indinaviro koncentracija plazmoje didėja daugiau negu proporcingai. Vartojant 800-1000 mg dozes, nukrypimas nuo proporcingumo būna mažesnis. Kadangi pusinės eliminacijos laikas nedidelis, t. y. $1,8 \pm 0,4$ val., pakartotinės dozės koncentraciją plazmoje didina tik minimaliai. Vienkartinės 800 mg dozės biologinis pasisavinimas yra maždaug 65 % (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu yra 58-72 %).

Duomenys iš tyrimų su sveikais savanoriais nusistovėjus būklei rodo indinaviro farmakokinetikos paros svyravimus. Išgėrus 800 mg dozę (geriamą kas 8 val.) ryte, dieną ir vakare, išmatuota maksimali vaisto koncentracija (C_{max}) plazmoje atitinkamai buvo 15550 nM, 8720 nM ir 8880 nM. Praėjus 8 val. po dozės išgėrimo, koncentracija plazmoje atitinkamai buvo 220 nM, 210 nM ir 370 nM. Šių duomenų svarbumas ritonaviro skatinamam indinavirui nežinomas. Vieno tyrimo metu ŽIV seropozityviems suaugusiems pacientams vartojant preparato kas 8 val. po 800 mg ir nusistovėjus būklei, gauti geometriniai vidurkiai: $AUC_{0-8 \text{ val.}}$ buvo 27813 nM*val. (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu = 22185, 34869), maksimali vaisto koncentracija plazmoje – 11144 nM (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu = 9192, 13512) ir vaisto koncentracija plazmoje praėjus 8 val. po jo išgėrimo – 211 nM (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu = 163, 274).

Maisto poveikis

Vieno tyrimo metu sveikiems savanoriams vartojant 800 mg indinaviro kartu su 100 mg ritonaviro kas 12 val. su neriebiu maistu ir nusistovėjus būklei, gauti geometriniai vidurkiai: $AUC_{0-12 \text{ val.}}$ buvo 116067 nM*val. (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu = 101680, 132490), maksimali vaisto koncentracija plazmoje – 19001 nM (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu = 17538, 20588) ir vaisto koncentracija praėjus 12 val. po jo išgėrimo – 2274 nM (pasikliautinis intervalas 90 % lygmeniu = 1701, 3042). Nebuvo stebima ekspozicijos skirtumo, šiuos medikamentus vartojant su riebiu maistu.

Sustiprinta indinaviro schema. Apie indinaviro kartu su maža ritonaviro doze farmakokinetiką duomenų yra nedaug. 400 mg indinaviro su 100 mg ritonaviro, vartojamų du kartus per parą, farmakokinetika buvo tirta dviejuose tyrimuose. Viena tyrimo farmakokinetika analizuota 19 pacientų, ir vidutiniai $AUC_{0-12 \text{ val.}}$, C_{max} ir C_{min} buvo atitinkamai 25421 nM*val. (21489-36236 nM*val.), 5758 nM (5056-6742 nM) ir 239 (169-421 nM). Farmakokinetikos parametrai antrame tyrime buvo panašūs.

ŽIV užkrėstiems vaikams, vartojusiems kietas indinaviro kapsules kas 8 val. (dozė – 500 mg/m² kūno paviršiaus), $AUC_{0-8 \text{ val.}}$ buvo 27412 nM*val., maksimali koncentracija plazmoje – 12182 nM, koncentracija praėjus 8 val. po preparato išgėrimo – 122 nM. Apskritai AUC ir maksimali koncentracija plazmoje beveik sutapo su anksčiau nustatyta ŽIV užsikrėtusiems suaugusiems žmonėms, vartojusiems kas 8 val. po rekomenduojamą 800 mg dozę, bet pažymėtina, kad koncentracija praėjus 8 val. po vaisto išgėrimo buvo mažesnė.

Įrodyta, kad nėštumo metu indinaviro sisteminis kiekis aktualiai sumažėjęs (PACTG 358. CRIVAN 800 mg kas 8 val. + zidovudino 200 mg kas 8 val. ir lamivudino 150 mg du kartus per parą). Vidutinis indinaviro $AUC_{0-8 \text{ val.}}$ plazmoje 30-32 nėštumo savaitę (n=11) buvo 9,231 nM*val. ir buvo 74 % (95 % PI: 50 %, 86 %) mažesnis už stebėtajį 6 savaites po gimdymo. Šešioms iš šių 11 pacienčių (55 %) vidutinė indinaviro koncentracija plazmoje, praėjus 8 val. po dozės pavartojimo (C_{min}), buvo mažesnė už patikimo kriterijinio įvertinimo ribą. Šioms 11 pacienčių indinaviro farmakokinetika, praėjus 6 savaitėms po gimdymo, apskritai buvo panaši į nenėščių pacienčių, stebėtą kitame tyrime (žr. 4.6 skyrių).

Vartojant indinaviro su kaloringu, riebiu maistu, kuriame yra daug baltymų, rezorbcija sulėtėjo ir sumažėjo, AUC sumažėjo 80 %, C_{max} sumažėjo 86 %. Vaisto koncentracija plazmoje buvo panaši į tą, kuri būna preparato geriant nevalgius, jei indinaviro vartojama su lengvu maistu: sausais skrebučiais su džemu ar vaisių konservais, obuolių sultimis ir kava su nugriebtu pienu ir cukrumi arba kukurūzų dribsniais, nugriebtu pienu ir cukrumi.

Indinaviro sulfato, išimto iš kietų kapsulių ir sumaišyto su obuolių tyrele, farmakokinetika apskritai buvo panaši į tą, kuri būna išgėrus kietų kapsulių nevalgius. Užkrėstų ŽIV vaikų organizme indinaviro, vartojamo su obuolių tyrele, farmakokinetiniai parametrai buvo tokie: $AUC_{0-8 \text{ val.}} - 26980 \text{ nM} \cdot \text{val.}$, maksimali koncentracija plazmoje – 13711 nM, koncentracija praėjus 8 val. po vaisto išgėrimo – 146 nM.

Pasiskirstymas

39 % indinaviro su žmogaus plazmos baltymais lieka nesusijungusio.

Ar indinaviras prasiskverbia į žmogaus centrinę nervų sistemą, nežinoma.

Biotransformacija

Nustatyti septyni pagrindiniai metabolitai ir kai kurie metabolizmo būdai: jungimasis su gliukurono rūgštimi ties piridino azotu, piridino *N* oksidimas su indano žiedo 3' hidroksiliniu ar be jo, 3' indano hidroksilinimas, fenilmetilo grupės *p* hidroksilinimas ir *N* depiridometilinimas su 3' hidroksiliniu ar be jo. *In vitro* žmogaus kepenų mikrosomų tyrimai parodė, kad CYP3A4 yra vienintelis P450 izofermentas, kuris yra svarbus indinaviro oksidaciniam metabolizmui. Indinaviro vartojančių žmonių plazmos ir šlapimo analizė parodė, kad indinaviro metabolitai proteinazę slopina silpnai.

Eliminacija

200-1000 mg dozes vartojusių savanorių ir ŽIV užsikrėtusių pacientų šlapime vaisto kiekis didėjo šiek tiek daugiau negu proporcingai. Vartojant klinikinės indinaviro dozes, inkstų klirensas (116 ml/min.) nepriklauso nuo koncentracijos. Mažiau kaip 20 % indinaviro išsiskiria pro inkstus. Nevalgius išgėrus vienkartinę 700 mg dozę, nepakitusio vaisto su šlapimu išsiskyrė vidutiniškai 10,4 %, išgėrus 1000 mg dozę – 12,0 %. Indinaviras iš organizmo pašalinamas greitai, pusinės eliminacijos laikas – 1,8 val.

Ligonų charakteristika

Indinaviro farmakokinetika nuo žmogaus rasės nepriklauso.

ŽIV seropozityvių moterų ir vyrų organizme klinikai reikšmingų farmakokinetinių skirtumų nėra.

Ligoniams, kurių kepenų funkcija buvo šiek tiek arba vidutiniškai susilpnėjusi ir kuriems buvo cirozės požymių, indinaviro metabolizmas buvo susilpnėjęs, todėl, išgėrus 400 mg dozę, AUC padidėjo maždaug 60 %. Vidutinis indinaviro pusinės eliminacijos laikas pailgėjo beveik iki 2,8 val.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Žiurkių, vienos beždžionės ir vieno šuns šlapime buvo pastebėta kristalų. Jų atsiradimas nebuvo siejamas su vaistinio preparato sukeltais inkstų pažeidimais. Žiurkių, vartojusių indinaviro dienos dozes 160 mg/kg kūno svorio ar didesnes, dėl padidėjusio tiroksino klirenso padidėjo skydliaukės svoris ir pasireiškė jos folikulų ląstelių hiperplazija. Žiurkių, vartojusių indinaviro dienos dozes 40 mg/kg kūno svorio ar didesnes, padidėjo kepenų svoris, o žiurkėms, vartojusioms dienos dozes 320 mg/kg kūno svorio ar didesnes, pasireiškė ir kepenų ląstelių hipertrofija.

Maksimali metalinė geriamoji indinaviro dozė žiurkėms ir pelėms buvo ne mažesnė kaip 5000 mg/kg kūno svorio. Tai didžiausia dozė, išbandyta tiriant ūminį toksinį poveikį.

Bandytų su žiurkėmis metu nustatyta, kad indinaviras mažai prasiskverbia į smegenų audinį, į limfinę sistemą patenka ir iš jos pasišalina greitai, gausiai išsiskiria į žindamų žiurkių pieną. Vaistas lengvai prasiskverbia per žiurkių, bet sunkiai per triušių placentos barjerą.

Mutageninis poveikis

Tyrimų metu mutageninio ar genotoksinio poveikio indinaviras nesukėlė nei taikant metabolinę aktyvaciją, nei jos netaikant.

Kancerogeninis poveikis

Kancerogeninio poveikio pelėms, vartojusioms maksimalią toleruojamą dozę, kuri atitinka maždaug 2-3 kartus didesnę sisteminę ekspoziciją už tą, kuri kliniškai taikoma žmonėms, nepastebėta. Pelėms, vartojusioms panašią dozę, padažnėjo skydliaukės adenomų atvejų, galbūt dėl to, kad daugiau išsiskyrė tirotropino, padidėjus tiroksino klirensui. Atrodo, kad šių duomenų reikšmė žmonėms nedidelė.

Toksinis poveikis vystymuisi

Toksinio poveikio vystymuisi tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis, triušiais ir šunimis, vartojusiais dozes, kurios atitinka maždaug tokią pačią ar truputį didesnę sisteminę ekspoziciją, kuri taikoma žmonėms. Teratogeninis poveikis nepasireiškė. Išorinių ar vidaus organų pakitimų žiurkėms neatsirado, tačiau dažniau pasitaikė atvejų, kai išsivystė daugiau šonkaulių ar susiformavo kaklo šonkauliai. Nei išorinių, nei vidaus organų, nei skeleto pakitimų triušiams ir šunims nepastebėta. Žiurkių ir triušių embriono (vaisiaus) išlikimui ir vaisiaus svoriui vaistas įtakos neturėjo. Šunų embrionų rezorbcija buvo šiek tiek dažnesnė, tačiau visi vaisto vartojusių gyvūnų embrionai buvo gyvybingi, išlikusių gyvų procentas buvo panašus į kontrolinių gyvūnų.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė

Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Spausdinimo rašalas: titano dioksidas (E 171), indigokarminas (E 132) ir geležies oksidas (E 172).

6.2 Nesuderinamumas

Nenustatytas.

6.3 Tinkamumo laikas

DTPE buteliukai, kuriuose yra 90 arba 180 kietųjų kapsulių, – 3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukas su polipropileno dangteliu ir folijos įleidimo dangteliu, kuriame yra 90 arba 180 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Buteliuke yra sausiklio dėžutė, kuri jame turi likti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1996 m. spalio 04 d.
Paskutinio perregistravimo data 2011 m. liepos 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (T) UZ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo "Preparato charakteristikų santraukos" 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nereikia.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

CRIXIVAN 200 mg – 180, 270 ir 360 kapsulių pakuotės – Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRIXIVAN 200 mg kietosios kapsulės
Indinaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje esančio indinaviro sulfato kiekis atitinka 200 mg indinaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Bevandenė laktozė. Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

180 kietųjų kapsulių
270 kietųjų kapsulių
360 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Kietąsias kapsules reikia nuryti nesukramtytas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Buteluke yra sausiklio dėžutė, kuri jame turi likti.
Neprarykite šios medžiagos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikykite sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/96/024/001 180 kietųjų kapsulių
EU/1/96/024/002 270 kietųjų kapsulių
EU/1/96/024/003 360 kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CRIXIVAN 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

CRIXIVAN 200 mg – 180, 270 ir 360 kapsulių pakuotės – Buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRIXIVAN 200 mg kietosios kapsulės
Indinaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje esančio indinaviro sulfato kiekis atitinka 200 mg indinaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Bevandenė laktozė. Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

180 kietųjų kapsulių
270 kietųjų kapsulių
360 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Kietąsias kapsules reikia nuryti nesukramtytas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTERBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Buteliuke yra sausiklio dėžutė, kuri jame turi likti.
Neprarykite šios medžiagos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikykite sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/96/024/001 180 kietųjų kapsulių
EU/1/96/024/002 270 kietųjų kapsulių
EU/1/96/024/003 360 kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

CRIXIVAN 400 mg – 90 ir 180 kapsulių pakuotės – Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRIXIVAN 400 mg kietosios kapsulės
Indinaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje esančio indinaviro sulfato kiekis atitinka 400 mg indinaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Bevandenė laktozė. Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

90 kietųjų kapsulių
180 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Kietąsias kapsules reikia nuryti nesukramtytas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Buteliuke yra sausiklio dėžutė, kuri jame turi likti.
Nepratykite šios medžiagos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikykite sandarą, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/96/024/004 90 kietųjų kapsulių
EU/1/96/024/005 180 kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CRIXIVAN 400 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

CRIXIVAN 400 mg – 90 ir 180 kapsulių pakuotės – Buteliuko etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRIXIVAN 400 mg kietosios kapsulės
Indinaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje esančio indinaviro sulfato kiekis atitinka 400 mg indinaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Bevandenė laktozė. Daugiau informacijos žiūrėkite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

90 kietųjų kapsulių
180 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Kietąsias kapsules reikia nuryti nesukramtytas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Buteliuke yra sausiklio dėžutė, kuri jame turi likti.
Nepratykite šios medžiagos.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikykite sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/96/024/004 90 kietųjų kapsulių
EU/1/96/024/005 180 kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Nebereģistrēotais vaistinis preparāts

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

CRIXIVAN 200 mg kietosios kapsulės indinaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CRIXIVAN ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CRIXIVAN
3. Kaip vartoti CRIXIVAN
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CRIXIVAN
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CRIXIVAN ir kam jis vartojamas

Kas yra CRIXIVAN

CRIXIVAN sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos indinaviru. Jis priklauso vaistų, vadinamų „proteazės inhibitoriais“, grupei.

Kam CRIXIVAN vartojamas

CRIXIVAN gydomi žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) užsikrėtę suaugusieji. CRIXIVAN vartojamas kartu su kitais vaistais nuo ŽIV (antiretrovirusiais vaistais). Tai vadinama sudėtinu antiretrovirusiniu gydymu.

- Kitas vaistas, kurį galbūt vartojate kartu su CRIXIVAN, yra, pavyzdžiui, ritonaviras.

Kaip veikia CRIXIVAN

CRIXIVAN gydo nuo ŽIV infekcijos ir padeda sumažinti Jūsų kraujyje cirkuliuojančių ŽIV dalelių skaičių.

CRIXIVAN padeda:

- sumažinti pavojų susirgti ligomis, susijusiomis su ŽIV,
- sumažinti ŽIV kiekį Jūsų organizme (vadinamąjį „virusų krūvį“),
- padidinti CD4 (T) ląstelių kiekį. CD4 ląstelės yra svarbi Jūsų imuninės sistemos dalis. Pagrindinė imuninės sistemos paskirtis yra apsaugoti Jus nuo infekcinių ligų.

Minėtas poveikį CRIXIVAN gali sukelti ne visiems ligoniams. Jūsų gydytojas stebės, kaip šis vaistas Jums padeda.

2. Kas žinotina prieš vartojant CRIXIVAN

CRIXIVAN vartoti negalima

- jeigu yra alergija indinavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:
 - rifampiciną (antibiotiką, kuriuo gydomos infekcinės ligos),
 - cisapridą (juo gydomi virškinimo sutrikimai),
 - amjodaroną (juo gydomas sutrikęs širdies ritmas),

- pimozidą (juo gydomos tam tikros psichikos ligos),
- lovastatiną ar simvastatiną (jie mažina cholesterolio kiekį),
- jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatų (augalinį vaistą, vartojamą nuo depresijos),
- ergotamino tartratą (su kofeinu arba be jo) (jais malšinamas migreninis galvos skausmas),
- antihistamininius preparatus astemizolą ar terfenadiną (jais gydoma šienligė ir kitos alerginės būklės),
- kvetiapiną (juo gydomos tam tikri psichikos negalavimai, tokie kaip šizofrenija, bipolinis sutrikimas bei didysis depresinis sutrikimas),
- alprazolamą, triazolamą ar geriamąjį midazolamą (jie vartojami, kad sumažintų nerimą arba padėtų Jums miegoti).

Jeigu bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka, CRIXIVAN nevartokite. Jeigu abejojate, tai prieš padėdami vartoti CRIXIVAN pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Be to, kai CRIXIVAN geriamas vienu metu su vaistu ritonaviru:

Nevartokite arba CRIXIVAN, arba ritonaviro:

- jeigu Jūsų kepenų veikla yra sutrikusi.
- jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:
 - fuzido rūgštį (antibiotiką, kurio gydomos infekcinės ligos),
 - piroksikamą (juo gydomas artritas),
 - alfuzoziną (juo gydomi padidėjusios prostatos sukelti simptomai),
 - bepridilį (juo gydomas krūtinės skausmas (krūtinės angina)),
 - klozapiną (juo gydomos tam tikros psichikos ligos),
 - petidiną ar propoksifeną (jais malšinamas skausmas),
 - estazolamą ar flurazepamą (jie padeda užmigti).
 - klorazepatą ar diazepamą (tai raminamieji vaistai),
 - enkainidą, flekanidą, propafenoną ar chinidiną (jais gydomas nereguliarus širdies ritmas),

Jeigu bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka, nevartokite arba CRIXIVAN, arba ritonaviro. Jeigu abejojate, tai prieš padėdami vartoti CRIXIVAN pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti CRIXIVAN, jeigu Jums jau yra arba naujai atsiranda:

- **bet kokia alergija;**
- **inkstų veiklos sutrikimai** (įskaitant inkstų uždegimą, inkstų akmenligę ar nugaros skausmus, lydimus kraujo šlapime arba be to);
- **„hemofilija“**. CRIXIVAN gali padidinti kraujavimo tikimybę. Jeigu pastebite kraujavimą arba jaučiate silpnumą, nedelsdami pasitarkite su savo gydytoju.
- **kepenų veiklos sutrikimai**. Pacientams, sergantiems „lėtiniu hepatitu B ar C“ arba „ciroze“ bei gydomiems „antiretrovirusiniais“ vaistais, yra padidėjusi sunkaus ir galimai mirtino šio vaisto šalutinio poveikio kepenims rizika. Kad patikrinti kaip veikia Jūsų kepenys, Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus.
- **stiprus raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas**. Tai labiau tikėtina, jeigu Jūs vartojate cholesterolio kiekį mažinančius vaistus, vadinamus „statinais“ (pvz., simvastatiną). Retais atvejais tokie raumenų sutrikimai gali būti sunkūs (prasideda rabdomiolizė). Jeigu Jums atsirado stiprus raumenų skausmas arba silpnumas, kiek galėdami greičiau pasakykite savo gydytojui.
- **infekcijos požymiai**. Tai gali būti ankstesnė infekcinė liga, kuri vėl pasireiškė netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios. Tai gali būti dėl to, kad organizmas vėl gali kovoti su infekcijomis. Taip nutinka kai kuriems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) sergantiems žmonėms, kuriems prieš tai yra buvę su ŽIV

susijusių infekcinių ligų. Jeigu jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami praneškite gydytojui.

- **autoimuniniai sutrikimai** (būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius) taip pat gali atsirasti pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti. Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.
- **kaulų sutrikimai.** Jų požymiai yra sąnarių sustingimas, gėla ir skausmai, ypač klubo sąnarių, ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui. Tokius negalavimus galėtų sukelti kaulų liga, vadinama „osteonekroze“ (kaulų audinio žuvimas sutrikus kraujo patekimui į kaulą), kuri gali pasireikšti po kelių mėnesių ar metų pradėjus gydymą nuo ŽIV. Kaulų sutrikimų pavojus didėja, jeigu:
 - vartojate alkoholį,
 - Jūsų kūno masės indeksas yra didelis,
 - imunitetas yra labai silpnas,
 - kartu su CRIXIVAN vartojate kortikosteroidų,
 - sudėtinis antiretrovirusinis gydymas Jums taikomas labai ilgai.

Jeigu bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka arba kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti CRIXIVAN pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems nei 18 metų vaikams CRIXIVAN vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir CRIXIVAN

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir augalinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

CRIXIVAN gali paveikti kai kurių kitų vaistų veikimą. Be to, kai kurie kiti vaistai gali paveikti CRIXIVAN veikimą.

Ritonaviras

Ritonaviras vartojamas norint padidinti CRIXIVAN koncentraciją kraujyje arba, rečiau ir didesnėmis dozėmis, ŽIV infekcijos gydymui. Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jūs ketinate vartoti CRIXIVAN kartu su ritonaviru. Be to, perskaitykite ritonaviro Pakuotės lapelį.

Svarbų vaistų, kurių negalima vartoti kartu su CRIXIVAN, sąrašą rasite ankščiau 2-ojo skyriaus poskyriuose „**CRIXIVAN vartoti negalima**“ ir „**Nevartokite arba CRIXIVAN, arba ritonaviro**“. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote bet kurį iš ten paminėtų vaistų, tuomet nevartokite CRIXIVAN. Jeigu abejojate, tai prieš pradėdami vartoti CRIXIVAN pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Be to, prieš vartodami CRIXIVAN pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, kadangi gydytojui gali reikėti patikslinti Jūsų vartojamų vaistų dozę:

- teofiliną (vaistas bronchų astmai gydyti),
- varfariną (kraujui skystinti),
- fentanilį, morfiną (skausmui malšinti),
- buspironą (raminamasis vaistas),
- flukonazolį (grybelinei infekcijai gydyti),
- venlafaksiną, trazodoną (depresijai gydyti),
- takrolimužą, ciklosporiną (dažniausia vartojami po organų persodinimo),
- delavirdiną, efavirenzą, nevirapiną (ŽIV infekcijai gydyti),
- amprenavirą, sakvinavirą, atazanavirą (ŽIV infekcijai gydyti),
- sildenafilį, vardenafilį, tadalafilį (vaistai nuo impotencijos),

- deksametazoną (patinimui sumažinti (priešuždegiminis vaistas)),
- itrakonazolą, ketokonazolą (grybelinei infekcijai gydyti),
- atorvastatiną, rozuvastatiną, pravastatiną, fluvastatiną (cholesterolio kiekiui kraujyje sumažinti),
- feksofenadiną, loratadiną (antihistamininius vaistus šienligei ar kitoms alerginėms būklėms gydyti),
- geriamuosius kontraceptikus („piliules“), kurių sudėtyje yra noretindrono ar etinilestradiolio,
- fenobarbitalį, fenitoiną, karbamazepiną, divalproeksą, lamotriginą (vaistai traukuliams (epilepsijai) gydyti),
- injekcijomis skiriamą midazolamą (ūminiam priepuoliui (traukuliams) slopinti arba pacientui užmigdyti prieš tam tikras medicinines procedūras),
- amlodipiną, felodipiną, nifedipiną, nikardipiną, digoksiną, diltiazemą (vaistai padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti ir kai kuriems širdies sutrikimams gydyti),
- kvetiapiną (juo gydomos tam tikri psichikos negalavimai, tokie kaip šizofrenija, bipolinis sutrikimas bei didysis depresinis sutrikimas).

Jeigu bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka arba jei kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti CRIXIVAN pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

CRIXIVAN vartojimas su maistu ir gėrimais

Kaip vartoti CRIXIVAN, žiūrėkite žemiau, 3 skyriuje. Ypač svarbu, kad Jūs:

- nevartotumėte CRIXIVAN kartu su kaloringu, riebiu ar baltyminiu maistu. Tokiu atveju mažėja CRIXIVAN pasisavinimas ir silpnėja jo veiksmingumas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia arba planuojate pastoti, tai CRIXIVAN galite vartoti tik tuomet, jei gydytojas nuspręs, kad tai yra neabejotinai būtina. Ar nėštumo metu vartojamas CRIXIVAN gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui, nežinoma.
- ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama neįzindyti. Tai užkirs kelią perduoti ŽIV savo kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojusiems CRIXIVAN buvo pastebėti sąnarių ir regos sutrikimo (matomas vaizdas neaiškus) atvejai. Jeigu Jums tai atsiranda, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Ką dar turite žinoti

CRIXIVAN neišgydo nuo ŽIV. Be to, Jūs galite užsikrėsti kitomis infekcijomis ar susirgti kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV liga. Dėl to Jūs, kol vartosite CRIXIVAN, turi ir toliau prižiūrėti gydytojas.

ŽIV plinta per kraują ar lytiškai santykiaujant su užsikrėtusiu asmeniu. Vartodami šį vaistą Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

CRIXIVAN sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus). Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate ar nevirškinate kai kurių cukraus rūšių, pasitarkite su juo prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti CRIXIVAN

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek vartoti

Rekomenduojama CRIXIVAN dozė yra:

- po keturias 200 mg kapsules (800 mg) gerti tris kartus per parą (kas 8 valandas). Tai reiškia, kad kasdien Jūs išgersite iš viso po dvylika 200 mg kapsulių (2400 mg).

Jeigu Jūs vartojate ritonavirą, tai CRIXIVAN dozė paprastai bus mažesnė. Rekomenduojamos dozės yra:

- CRIXIVAN – po dvi 200 mg kapsules (400 mg) du kartus per parą. Tai reiškia, kad kasdien Jūs išgersite iš viso po keturias 200 mg kapsules (800 mg).
- ritonaviro – po 100 mg du kartus per parą.

Šio vaisto vartojimas

- Šį vaistą vartokite per burną.
- Kapsules nurykite nepažeistas, užsigerdami vandeniu, nugriebtu ar liesu pienu, sultimis, arbata ar kava.
- Kapsulių netraiškykite ir nekramtykite.
- CRIXIVAN vartojantiems suaugusiems žmonėms kiekvieną parą būtina išgerti bent 1,5 l skysčių. Tai padės sumažinti inkstų akmenų susidarymo riziką.
- Nevartokite CRIXIVAN kartu su kaloringu, riebiu ar baltyminiu maistu. Tokiu atveju mažėja CRIXIVAN pasisavinimas ir silpnėja jo veiksmingumas.

Kada vartoti

- Gerkite arba likus 1 valandai iki valgymo, arba po jo praėjus 2 valandoms.
- Jeigu negalite išgerti nevalgę, tuomet gerkite CRIXIVAN valgę lengvą neriebų maistą. Tai galėtų būti sausi skrebučiai su džemu arba pasaldinti kukurūzų dribsniai su nugriebtu ar liesu pienu.
- Jeigu Jūs taip pat vartojate ritonaviro, CRIXIVAN galite išgerti bet kuriuo paros metu tiek su maistu, tiek ir be jo.

Ką daryti pavartojus per didelę CRIXIVAN dozę?

Jeigu išgėrėte CRIXIVAN daugiau negu paskirta, kiek galėdami greičiau kreipkitės į gydytoją. Gali pasireikšti šie poveikiai:

- pykinimas,
- vėmimas,
- viduriavimas,
- nugaros skausmai,
- kraujas šlapime.

Pamiršus pavartoti CRIXIVAN

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Praleidę dozę, tą pačią dieną vėliau jos nebevartokite. Tiesiog toliau vartokite vaistą įprasta tvarka.

Nustojus vartoti CRIXIVAN

Svarbu vartoti CRIXIVAN tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jis (ji) pasakys, kaip ilgai turėsite vartoti šį vaistą.

- Nepasitarę su savo gydytoju nenustokite jo vartoti.
- Sumažinus ar praleidus dozę padidės tikimybė, kad ŽIV gali tapti atsparus CRIXIVAN.
- Jeigu taip nutiks, tai gydymas šiuo vaistu taps neveiksmingas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pacientams, vartojusiems Crixivan, pastebėtas žemiau išvardytas šalutinis poveikis.

Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes gali prireikti Jus skubiai gydyti:

- alerginės reakcijos – jų požymiai yra odos niežėjimas, paraudimas, „randeliai“ ar dilgėlinė, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas ir pasunkėjęs kvėpavimas. Nežinoma, kaip dažnai jos gali pasireikšti (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis), tačiau kartais šios reakcijos gali būti sunkios ir sukelti šoką.

Be to, yra ir kitoks šalutinis poveikis, galintis pasireikšti vartojantiems šį vaistą, pvz., padidėjęs kraujavimas hemofilija sergantiems pacientams, raumenų sutrikimai, infekcijos požymiai ir kaulų sutrikimai. Žiūrėkite aukščiau 2 skyriaus poskyrį „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- galvos skausmas;
- išbėrimas ar sausa oda;
- pykinimas;
- vėmimas;
- skonio pakitimas;
- nevirškinimas ar viduriavimas;
- pilvo skausmas ar patinimas;
- silpnumas, nuovargis.

Dažnas (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- vėjavimas;
- niežėjimas;
- burnos sausmė;
- atsirūgimas rūgštumi;
- raumenų skausmas;
- skausmas šlapinantis;
- negalėjimas užmigti;
- odos nutirpimas ar nepatogus pojūtis.

Be to, vaistui jau esant rinkoje buvo pastebėti šis šalutinis poveikis. Kaip dažnai jis pasireiškia, nėra žinoma:

- plaukų slinkimas;
- kasos uždegimas;
- sunkios odos reakcijos;
- odos patamsėjimas;
- burnos nutirpimas;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius;
- kojų nagų įaugimas, lydimas infekcijos arba be jos;
- kepenų sutrikimai, pvz., uždegimas arba kepenų veiklos nepakankamumas;
- inkstų sutrikimai, pvz., inkstų infekcija, inkstų veiklos pablogėjimas, ar inkstų veiklos išnykimas;
- skausmingas ir apsunkintas peties judesys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta

nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CRIXIVAN

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

CRIXIVAN laikykite gamintojo buteliuke, kuris turi būti sandariai uždarytas, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuke yra sausiklio dėžutė, kurios išimti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CRIXIVAN sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra indinaviras. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje esančio indinaviro sulfato kiekis atitinka 200 mg indinaviro.
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenė laktozė, magnio stearatas, želatina ir titano dioksidas (E 171).
- Užrašas ant kapsulių yra atspausdintas rašalu, kurio sudėtyje yra indigokarmino (E 132).

CRIXIVAN išvaizda ir kiekis pakuotėje

CRIXIVAN 200 mg kietosios kapsulės tiekiamos DTPB buteliukais su polipropileno ir folijos dangteliu, kuriuose yra 180, 270 arba 360 kapsulių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Kapsulės yra pusiau skaidrios, baltos, su mėlynu užrašu „CRIXIVAN 200 mg“.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nyderlandai

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0) 1 2098700
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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

CRIXIVAN 400 mg kietosios kapsulės indinaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CRIXIVAN ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CRIXIVAN
3. Kaip vartoti CRIXIVAN
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CRIXIVAN
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CRIXIVAN ir kam jis vartojamas

Kas yra CRIXIVAN

CRIXIVAN sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos indinaviru. Jis priklauso vaistų, vadinamų „proteazės inhibitoriais“, grupei.

Kam CRIXIVAN vartojamas

CRIXIVAN gydomi žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) užsikrėtę suaugusieji. CRIXIVAN vartojamas kartu su kitais vaistais nuo ŽIV (antiretrovirusiais vaistais). Tai vadinama sudėtinu antiretrovirusiniu gydymu.

- Kitas vaistas, kurį galbūt vartojate kartu su CRIXIVAN, yra, pavyzdžiui, ritonaviras.

Kaip veikia CRIXIVAN

CRIXIVAN gydo nuo ŽIV infekcijos ir padeda sumažinti Jūsų kraujyje cirkuliuojančių ŽIV dalelių skaičių.

CRIXIVAN padeda:

- sumažinti pavojų susirgti ligomis, susijusiomis su ŽIV,
- sumažinti ŽIV kiekį Jūsų organizme (vadinamąjį „virusų krūvį“),
- padidinti CD4 (T) ląstelių kiekį. CD4 ląstelės yra svarbi Jūsų imuninės sistemos dalis. Pagrindinė imuninės sistemos paskirtis yra apsaugoti Jus nuo infekcinių ligų.

Minėtas poveikį CRIXIVAN gali sukelti ne visiems ligoniams. Jūsų gydytojas stebės, kaip šis vaistas Jums padeda.

2. Kas žinotina prieš vartojant CRIXIVAN

CRIXIVAN vartoti negalima

- jeigu yra alergija indinavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:
 - rifampiciną (antibiotiką, kuriuo gydomos infekcinės ligos),
 - cisapridą (juo gydomi virškinimo sutrikimai),
 - amjodaroną (juo gydomas sutrikęs širdies ritmas),

- pimozidą (juo gydomos tam tikros psichikos ligos),
- lovastatiną ar simvastatiną (jie mažina cholesterolio kiekį),
- jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatų (augalinį vaistą, vartojamą nuo depresijos),
- ergotamino tartratą (su kofeinu arba be jo) (jais malšinamas migreninis galvos skausmas),
- antihistamininius preparatus astemizolą ar terfenadiną (jais gydoma šienligė ir kitos alerginės būklės),
- kvetiapiną (juo gydomos tam tikri psichikos negalavimai, tokie kaip šizofrenija, bipolinis sutrikimas bei didysis depresinis sutrikimas),
- alprazolamą, triazolamą ar geriamąjį midazolamą (jie vartojami, kad sumažintų nerimą arba padėtų Jums miegoti).

Jeigu bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka, CRIXIVAN nevartokite. Jeigu abejojate, tai prieš padėdami vartoti CRIXIVAN pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Be to, kai CRIXIVAN geriamas vienu metu su vaistu ritonaviru:

Nevartokite arba CRIXIVAN arba ritonaviro:

- jeigu Jūsų kepenų veikla yra sutrikusi.
- jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:
 - fuzido rūgštį (antibiotiką, kurio gydomos infekcinės ligos),
 - piroksikamą (juo gydomas artritas),
 - alfuzoziną (juo gydomi padidėjusios prostatos sukelti simptomai),
 - bepridilį (juo gydomas krūtinės skausmas (krūtinės angina)),
 - klozapiną (juo gydomos tam tikros psichikos ligos),
 - petidiną ar propoksifeną (jais malšinamas skausmas),
 - estazolamą ar flurazepamą (jie padeda užmigti).
 - klorazepatą ar diazepamą (tai raminamieji vaistai),
 - enkainidą, flekanidą, propafenoną ar chinidiną (jais gydomas nereguliarus širdies ritmas),

Jeigu bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka, nevartokite arba CRIXIVAN, arba ritonaviro. Jeigu abejojate, tai prieš padėdami vartoti CRIXIVAN pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti CRIXIVAN, jeigu Jums jau yra arba naujai atsiranda:

- **bet kokia alergija;**
- **inkstų veiklos sutrikimai** (įskaitant inkstų uždegimą, inkstų akmenligę ar nugaros skausmus, lydimus kraujo šlapime arba be to);
- **„hemofilija“**. CRIXIVAN gali padidinti kraujavimo tikimybę. Jeigu pastebite kraujavimą arba jaučiate silpnumą, nedelsdami pasitarkite su savo gydytoju.
- **kepenų veiklos sutrikimai**. Pacientams, sergantiems „lėtiniu hepatitu B ar C“ arba „ciroze“ bei gydomiems „antiretrovirusiniais“ vaistais, yra padidėjusi sunkaus ir galimai mirtino šio vaisto šalutinio poveikio kepenims rizika. Kad patikrinti, kaip veikia Jūsų kepenys, Jums gali reikėti atlikti kraujo tyrimus.
- **stiprus raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas**. Tai labiau tikėtina, jeigu Jūs vartojate cholesterolio kiekį mažinančius vaistus, vadinamus „statinais“ (pvz., simvastatiną). Retais atvejais tokie raumenų sutrikimai gali būti sunkūs (prasideda rabdomiolizė). Jeigu Jums atsirado stiprus raumenų skausmas arba silpnumas, kiek galėdami greičiau pasakykite savo gydytojui.
- **infekcijos požymiai**. Tai gali būti ankstesnė infekcinė liga kuri vėl pasireiškė netrukus po gydymo nuo ŽIV pradžios. Tai gali būti dėl to, kad organizmas vėl gali kovoti su infekcijomis. Taip nutinka kai kuriems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) sergantiems žmonėms, kuriems prieš tai yra buvę su ŽIV

susijusių infekcinių ligų. Jeigu jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami praneškite gydytojui.

- **autoimuniniai sutrikimai** (būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius) taip pat gali atsirasti pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti. Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.
- **kaulų sutrikimai.** Jų požymiai yra sąnarių sustingimas, gėla ir skausmai, ypač klubo sąnarių, ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui. Tokius negalavimus galėtų sukelti kaulų liga, vadinama „osteonekroze“ (kaulų audinio žuvimas sutrikus kraujo patekimui į kaulą), kuri gali pasireikšti po kelių mėnesių ar metų pradėjus gydymą nuo ŽIV. Kaulų sutrikimų pavojus didėja, jeigu:
 - vartojate alkoholį,
 - Jūsų kūno masės indeksas yra didelis,
 - imunitetas yra labai silpnas,
 - kartu su CRIXIVAN vartojate kortikosteroidų,
 - sudėtinis antiretrovirusinis gydymas Jums taikomas labai ilgai.

Jeigu bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka arba kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti CRIXIVAN pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems nei 18 metų vaikams CRIXIVAN vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir CRIXIVAN

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir augalinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

CRIXIVAN gali paveikti kai kurių kitų vaistų veikimą. Be to, kai kurie kiti vaistai gali paveikti CRIXIVAN veikimą.

Ritonaviras

Ritonaviras vartojamas norint padidinti CRIXIVAN koncentraciją kraujyje arba, rečiau ir didesnėmis dozėmis, ŽIV infekcijos gydymui. Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jūs ketinate vartoti CRIXIVAN kartu su ritonaviru. Be to, perskaitykite ritonaviro Pakuotės lapelį.

Svarbų vaistų, kurių negalima vartoti kartu su CRIXIVAN, sąrašą rasite ankščiau 2-ojo skyriaus poskyriuose „**CRIXIVAN vartoti negalima**“ ir „**Nevartokite arba CRIXIVAN, arba ritonaviro**“. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote bet kurį iš ten paminėtų vaistų, tuomet nevartokite CRIXIVAN. Jeigu abejojate, tai prieš pradėdami vartoti CRIXIVAN pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Be to, prieš vartodami CRIXIVAN pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, kadangi gydytojui gali reikėti patikslinti Jūsų vartojamų vaistų dozę:

- teofiliną (vaistas bronchų astmai gydyti),
- varfariną (kraujui skystinti),
- fentanilį, morfiną (skausmui malšinti),
- buspironą (raminamasis vaistas),
- flukonazolį (grybelinei infekcijai gydyti),
- venlafaksiną, trazodoną (depresijai gydyti),
- takrolimužą, ciklosporiną (dažniausiai vartojami po organų persodinimo),
- delavirdiną, efavirenzą, nevirapiną (ŽIV infekcijai gydyti),
- amprenavirą, sakvinavirą, atazanavirą (ŽIV infekcijai gydyti),
- sildenafilį, vardenafilį, tadalafilį (vaistai nuo impotencijos),

- deksametazoną (patinimui sumažinti (priešuždegiminis vaistas)),
- itrakonazolą, ketokonazolą (grybelinei infekcijai gydyti),
- atorvastatiną, rozuvastatiną, pravastatiną, fluvastatiną (cholesterolio kiekiui kraujyje sumažinti),
- feksofenadiną, loratadiną (antihistamininius vaistus šienligei ar kitoms alerginėms būklėms gydyti),
- geriamuosius kontraceptikus („piliules“), kurių sudėtyje yra noretindrono ar etinilestradiolio,
- fenobarbitalį, fenitoiną, karbamazepiną, divalproeksą, lamotriginą (vaistai traukuliams (epilepsijai) gydyti),
- injekcijomis skiriamą midazolamą (ūminiam priepuoliui (traukuliams) slopinti arba pacientui užmigdyti prieš tam tikras medicinines procedūras),
- amlodipiną, felodipiną, nifedipiną, nikardipiną, digoksiną, diltiazemą (vaistai padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti ir kai kuriems širdies sutrikimams gydyti),
- kvetiapiną (juo gydomos tam tikri psichikos negalavimai, tokie kaip šizofrenija, bipolinis sutrikimas bei didysis depresinis sutrikimas).

Jeigu bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka arba jei kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti CRIXIVAN pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

CRIXIVAN vartojimas su maistu ir gėrimais

Kaip vartoti CRIXIVAN, žiūrėkite žemiau, 3 skyriuje. Ypač svarbu, kad Jūs:

- nevartotumėte CRIXIVAN kartu su kaloringu, riebiu ar baltyminiu maistu. Tokiu atveju mažėja CRIXIVAN pasisavinimas ir silpnėja jo veiksmingumas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia arba planuojate pastoti, tai CRIXIVAN galite vartoti tik tuomet, jei gydytojas nuspręs, kad tai yra neabejotinai būtina. Ar nėštumo metu vartojamas CRIXIVAN gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui, nežinoma.
- ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama neįzindyti. Tai užkirs kelią perduoti ŽIV savo kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojusiems CRIXIVAN buvo pastebėti sągūžio ir regos sutrikimo (matomas vaizdas neaiškus) atvejai. Jeigu Jums tai atsiranda, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Ką dar turite žinoti

CRIXIVAN neišgydo nuo ŽIV. Be to, Jūs galite užsikrėsti kitomis infekcijomis ar susirgti kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV liga. Dėl to Jūs, kol vartosite CRIXIVAN, turi ir toliau prižiūrėti gydytojas.

ŽIV plinta per kraują ar lytiškai santykiaujant su užsikrėtusiu asmeniu. Vartodami šį vaistą Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

CRIXIVAN sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus). Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate ar nevirškinate kai kurių cukraus rūšių, pasitarkite su juo prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti CRIXIVAN

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek vartoti

Rekomenduojama CRIXIVAN dozė yra:

- po dvi 400 mg kapsules (800 mg) gerti tris kartus per parą (kas 8 valandas).
Tai reiškia, kad kasdien Jūs išgersite iš viso po šešias 400 mg kapsules (2400 mg).

Jeigu Jūs vartojate ritonavirą, tai CRIXIVAN dozė paprastai bus mažesnė. Rekomenduojamos dozės yra:

- CRIXIVAN – po vieną 400 mg kapsulę (400 mg) du kartus per parą.
Tai reiškia, kad kasdien Jūs išgersite iš viso dvi 400 mg kapsules (800 mg).
- ritonaviro – po 100 mg du kartus per parą.

Šio vaisto vartojimas

- Šį vaistą vartokite per burną.
- Kapsules nurykite nepažeistas, užsigerdami vandeniu, nugriebtu ar liesu pienu, sultimis, arbata ar kava.
- Kapsulių netraiškykite ir nekramtykite.
- CRIXIVAN vartojantiems suaugusiems žmonėms kiekvieną parą būtina išgerti bent 1,5 l skysčių. Tai padės sumažinti inkstų akmenų susidarymo riziką.
- Nevartokite CRIXIVAN kartu su kaloringu, riebiu ar baltyminiu maistu. Tokiu atveju mažėja CRIXIVAN pasisavinimas ir silpnėja jo veiksmingumas.

Kada vartoti

- Gerkite arba likus 1 valandai iki valgymo, arba po jo praėjus 2 valandoms.
- Jeigu negalite išgerti nevalgę, tuomet gerkite CRIXIVAN valgę lengvą neriebią maistą. Tai galėtų būti sausi skrebučiai su džemu arba pasaldinti kukurūzų dribsniai su nugriebtu ar liesu pienu.
- Jeigu Jūs taip pat vartojate ritonaviro, CRIXIVAN galite išgerti bet kuriuo paros metu tiek su maistu, tiek ir be jo.

Ką daryti pavartojus per didelę CRIXIVAN dozę?

Jeigu išgėrėte CRIXIVAN daugiau negu paskirta, kiek galėdami greičiau kreipkitės į gydytoją. Gali pasireikšti šie poveikiai:

- pykinimas,
- vėmimas,
- viduriavimas,
- nugaros skausmai,
- kraujas šlapime.

Pamiršus pavartoti CRIXIVAN

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Praleidę dozę, tą pačią dieną vėliau jos nebevartokite. Tiesiog toliau vartokite vaistą įprasta tvarka.

Nustojus vartoti CRIXIVAN

Svarbu vartoti CRIXIVAN tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jis (ji) pasakys, kaip ilgai turėsite vartoti šį vaistą.

- Nepasitarę su savo gydytoju nenustokite jo vartoti.
- Sumažinus ar praleidus dozę padidės tikimybė, kad ŽIV gali tapti atsparus CRIXIVAN.
- Jeigu taip nutiks, tai gydymas šiuo vaistu taps neveiksmingas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pacientams, vartojusiems Crixivan, pastebėtas žemiau išvardytas šalutinis poveikis.

Pastebėję bet kurį iš šių sunkių šalutinių poveikių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes gali prireikti Jus skubiai gydyti:

- alerginės reakcijos – jų požymiai yra odos niežėjimas, paraudimas, „randeliai“ ar dilgėlinė, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas ir pasunkėjęs kvėpavimas. Nežinoma, kaip dažnai jos gali pasireikšti (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis), tačiau kartais šios reakcijos gali būti sunkios ir sukelti šoką.

Be to, yra ir kitoks šalutinis poveikis, galintis pasireikšti vartojantiems šį vaistą, pvz., padidėjęs kraujavimas hemofilija sergantiems pacientams, raumenų sutrikimai, infekcijos požymiai ir kaulų sutrikimai. Žiūrėkite aukščiau 2 skyriaus poskyrį „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- galvos skausmas;
- išbėrimas ar sausa oda;
- pykinimas;
- vėmimas;
- skonio pakitimas;
- nevirškinimas ar viduriavimas;
- pilvo skausmas ar patinimas;
- svaigulys, silpnumas ar nuovargis.

Dažnas (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- vėjavimas;
- niežėjimas;
- burnos sausmė;
- atsirūgimas rūgštumi;
- raumenų skausmas;
- skausmas šlapinantis;
- negalėjimas užmigti;
- odos nutirpimas ar neįprastas pojūtis.

Be to, vaistui jau esant rinkoje buvo pastebėti šis šalutinis poveikis. Kaip dažnai jis pasireiškia, nėra žinoma:

- plaukų slinkimas;
- kasos uždegimas;
- sunkios odos reakcijos;
- odos patamsėjimas;
- burnos nutirpimas;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius;
- kojų nagų įaugimas, lydimas infekcijos arba be jos;
- kepenų sutrikimai, pvz., uždegimas arba kepenų veiklos nepakankamumas;
- inkstų sutrikimai, pvz., inkstų infekcija, inkstų veiklos pablogėjimas, ar inkstų veiklos išnykimas;
- skausmingas ir apsunkintas peties judesys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CRIXIVAN

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

CRIXIVAN laikykite gamintojo buteliuke, kuris turi būti sandariai uždarytas, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuke yra sausiklio dėžutė, kurios išimti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CRIXIVAN sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra indinaviras. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje esančio indinaviro sulfato kiekis atitinka 400 mg indinaviro.
- Pagalbinės medžiagos yra bevandenė laktozė, magnio stearatas, želatina ir titano dioksidas (E 171).
- Užrašas ant kapsulių yra atspausdintas rašalu, kurio sudėtyje yra titano dioksido (E 171), indigokarmino (E 132) ir geležies oksido (E 172).

CRIXIVAN išvaizda ir kiekis pakuotėje

CRIXIVAN 400 mg kietosios kapsulės tiekiamos DTPE buteliukais su polipropileno ir folijos dangteliu, kuriuose yra 90 arba 180 kapsulių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Kapsulės yra pusiau skaidrios, baltos, su žaliu užrašu „CRIXIVAN 400 mg“.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nyderlandai

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com.

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Neberegistruotas vaistinis preparatas