

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CRIXIVAN 200 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur indinavīra sulfātu, kas atbilst 200 mg indinavīra (indinavir).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 200 mg kapsula satur 74,8 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsulas ir baltas, puscaurspīdīgas un ar zilu uzrakstu 'CRIXIVANTM 200 mg'.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

CRIXIVAN vienlaicīgi ar antiretrovirālajiem nukleozīdu analogiem ordinē ar HIV-1 inficētu pieaugušo ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

CRIXIVAN ordinēšanu jāveic ārstam ar pieredzi HIV infekciju ārstēšanā. Pamatojoties uz pareiz pieejamiem farmakodinamiskajiem datiem, indinavīrs jālieto vienlaicīgi ar citām antiretrovirālajām vielām. Ja indinavīru ordinē vienā pasū, strauji rodas rezistenti vīrusi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā indinavīra deva ir 800 mg perorāli katras 8 stundas.

Publicēto pētījumu dati liecina, ka CRIXIVAN 400 mg lietošanu iekšķīgi vienlaikus ar ritonavīru 100 mg divreiz dienā var ieteikt kā alternatīvu dozēšanas shēmu. Ieteikums pamatots ar ierobežotiem publicētiem datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ja vienlaicīgi tiek lietots itrakonazols vai ketakonazols, indinavīra deva jāsamazina līdz 600 mg katras 8 stundas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Aknu funkcijas traucējumi

Pacientiem ar aknu cirozes izraisītiem viegliem līdz vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem indinavīra deva jāsamazina līdz 600 mg katras 8 stundas. Lietošanas ieteikumi pamatojas uz ierobežotiem farmakokinētisko pētījumu datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pētīta iedarbība pacientiem ar smagiem aknu funkcijas traucējumiem, tāpēc šādiem pacientiem nav dozēšanas ieteikumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru funkcijas traucējumi

Nav pētīta lietošanas drošība pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, tomēr mazāk par 20 % no indinavīra tiek izdalīti ar urīnu neizmainītā veidā vai metabolītu veidā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

CRIXIVAN drošums un efektivitāte bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem, nav noskaidrota (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pašreiz pieejamie dati par bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem, aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktos.

Lietošanas veids

Cietās kapsulas jānorij veselas.

Tā kā CRIXIVAN jālieto katras 8 tundas, pacientiem jā sastāda piemērots lietošanas grafiks. Lai absorbcija būtu optimāla, CRIXIVAN jālieto bez pārtikas produktiem, uzdzerot ūdeni, 1 līdz 2 stundas pirms ēšanas. CRIXIVAN var lietot arī ar zema tauku satura, vieglu ēdienu.

Ordinējot vienlaicīgi ar ritanovīru, CRIXIVAN var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Lai nodrošinātu adekvātu hidratāciju, pieaugušajiem 24 stundu laikā ir ieteicams izdzert vismaz 1,5 litrus šķidruma.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Indinavīru kopā ar ritanovīru vai bez tā nedrīkst nozīmēt vienlaikus ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs, un, kuras ir CYP3A4 substrāti. CRIXIVAN un ritanovīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas rezultātā var palielināties šo zāļu koncentrācija plazmā, radot iespējamās dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CRIXIVAN kopā ar ritanovīru vai bez tā nedrīkst lietot vienlaikus ar amiodaronu, terfenadīnu, cisapīdu, astemizolu, kветiapīnu, alprazolāmu, triazolāmu, iekšķīgi lietojamo midazolāmu (par piesardzību parenterāli ievadāmā midazolāma lietošanā skatīt 4.5. apakšpunktu), pimoziādu, melnā rudzu grauda atvasinājumiem, simvastatīnu vai lovastatīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rifampicīna lietošana kopā ar CRIXIVAN un vienlaikus ar mazām ritanovīra devām vai bez tām ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu). Indinavīra lietošana vienlaikus ar augu izcelsmes preparātu, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Turklāt, indinavīru kopā ar ritanovīru nedrīkst lietot vienlaikus ar alfuzosīnu, meperidīnu, piroksikāmu, propoksifēnu, bopridīlu, enkainīdu, flekainīdu, propafenonu, kvinidīnu, fuzidīnskābi, klozapīnu, diazepāmu, estamizolu un flurazepāmu.

Tā kā ritanovīrs galvenokārt tiek metabolizēts un izvadīts caur aknām, ritanovīru kopā ar indinavīru nedrīkst lietot pacienti ar dekompensētu aknu slimību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gadījumā, ja CRIXIVAN lieto vienlaikus ar ritanovīru, skatīt papildus kontrindikācijas ritanovīra zāļu aprakstā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nefrolitiāzes un tubulointerstiālais nefrīts

Indinavīra terapijas rezultātā pieaugušiem pacientiem attīstījās nefrolitiāze ar kopējo biežumu 12,4 % (atsevišķos pētījumos robežās no 4,7 % līdz 34,4 %). Kopējais nefrolitiāžu gadījumu biežums palielinās, pieaugot CRIXIVAN iedarbībai; tomēr risks visu laiku saglabājas relatīvi nemainīgs. Dažos gadījumos nefrolitiāzes ir saistītas ar nieru mazspēju vai akūtiem nieru funkcijas traucējumiem; lielākoties šī nieru mazspēja vai akūti nieru funkcijas traucējumi bija atgriezeniski. Ja novēro nefrolitiāzes pazīmes un simptomus, ieskaitot sānu sāpes ar vai bez hematūrijas (ieskaitot mikroskopisko hematūriju), jāapsver pagaidu terapijas pārtraukšanas (piemēram, no 1 līdz 3 dienām)

iespējamība vai terapija jāpārtrauc. Novērtēšanu var veikt ar urīna analīzi, seruma olbaltumvielu un kreatinīna noteikšanas, kā arī urīnpūšļa un nieru ultrasonogrāfijas palīdzību. Visiem pacientiem, kas lieto indinavīru, nepieciešama adekvāta hidratācija (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Veicot ārstēšanu pacientiem ar vienu vai vairākām nefrolitiāžu epizodēm, jānodrošina adekvāta hidratācija, un akūtu nefrolitiāžu epizožu laikā vajadzētu nodrošināt pagaidu terapijas pārtraukšanu (piemēram, no 1 līdz 3 dienām), vai terapiju atcelt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar asimptomātisku smagu leukocitoūriju (>100 šūnas/stipra palielinājuma laukā) var novērot intersticiālā nefrīta gadījumus ar serdes kalcifikāciju un garozas atrofiju. Paaugstināta riska grupas pacientiem jāveic urīna analīzes. Ja konstatē smagu, pastāvīgu leukocitoūriju, nepieciešama dziļāka izmeklēšana.

Medikamentu mijiedarbība

Indinavīrs piesardzīgi jāordinē vienlaicīgi ar zālēm, kuras ir stipri CYP3A4 induktori. Vienlaicīgas lietošanas rezultātā var samazināties indinavīra plazmas koncentrācija, kas palielina zemas efektivitātes ārstēšanas risku un veicina rezistences veidošanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja indinavīru lieto kopā ar ritonavīru, var palielināties iespējamā mijiedarbība. Informāciju par iespējamo mijiedarbību skatīt arī ritonavīra zāļu apraksta sadaļā par mijiedarbību.

Sakarā ar uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) inhibīciju, atazanavīra, kā arī indinavīra lietošana saistās ar netiešo (nekonjugēto) hiperbilirubīnēmiju. Atazanavīra kombinācija ar ritonavīru vai bez tā un Crixivan nav pētīta un, paaugstināta blakusparādību riska dēļ, šo zāļu vienlaikus lietošana nav ieteicama.

Nerekomendē vienlaicīgi lietot indinavīru ar lovastatīnu vai simvastatīnu paaugstinātā miopātijas, ieskaitot rhabdomiozi, riska dēļ. Pamatojoties uz mijiedarbības pētījuma datiem, neiesaka lietot rosuvastatīna un proteāžu inhibitoru kombināciju. Piesardzība jāievēro arī tad, ja indinavīru lieto kopā ar atorvastatīnu vai rosuvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Indinavīra vai indinavīra/ritonavīra mijiedarbība ar pravastatīnu vai fluvastatīnu nav ziņāma.

Vienlaicīgi ordinējot CRIXIVAN un sildenafilu, tadalafilu un vardenafilu (PDE5 inhibitorus) ir sagaidāma būtiska šo vielu koncentrācijas paaugstināšanās plazmā, kas var izraisīt ar PDE5 inhibitoru lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību pieaugumu, ieskaitot hipotensiju, redzes traucējumiem un priapismu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

HIV transmisija

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Akūta hemolītiskā anēmija

Tika ziņots par akūtu hemolītisku anēmiju, kas dažos gadījumos bija smaga un ātri progresējoša. Ja diagnoze ir neapšaubāma, tad jāveic attiecīgie hemolītiskās anēmijas terapijas pasākumi, kas var ietvert arī indinavīra lietošanas pārtraukšanu.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsaucē uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Aknu slimība

Nav zināms indinavīra lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem. Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kuri vienlaicīgi saņem pretretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts smagu un iespējami dzīvībai bīstamu nevēlamo blakusparādību skaits aknās. Informāciju par vienlaicīgu pretvīrusu un B vai C hepatīta terapiju, lūdzu, meklējiet arī attiecīgajos zāļu aprakstos.

Pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem anamnēzē, ieskaitot hronisku aktīvu hepatītu, biežāk ir sastopami aknu funkcijas traucējumi pretretrovīrusu terapijas laikā, un šie pacienti atbilstoši jānovēro. Ja šādiem pacientiem novēro aknu slimības saasināšanos, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana uz laiku vai pavisam.

Pacientiem ar aknu slimībām, kurus ārstēja ar indinavīru, tika novērots palielināts nefrolitiāžu skaits.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Graves slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Pacienti ar pavadslimībām

Pacientiem ar A un B hemofiliju, kuri tika ārstēti ar PI, ir ziņots par pastiprinātas asiņošanas gadījumiem, ieskaitot spontānas ādas hematomas un hemartrozes. Dažiem pacientiem papildus tika lietots VIII faktors. Vairāk kā pusē aprakstīto gadījumu ārstēšana ar PI tika turpināta vai atsākta, ja tā bijusi pārtraukta. Ir minējumi par etioloģisku saistību, taču darbības mehānisms nav noskaidrots. Šī iemesla dēļ pacienti ar hemofiliju jābrīdina par paaugstinātas asiņošanas iespējamību.

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem ir samazināts indinavīra metabolisms, tādēļ būs nepieciešama indinavīra devas samazināšana, iespējamās cirozes dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tā kā šādu pētījumu nav, jāievēro piesardzība, jo iespējama indinavīra līmeņa paaugstināšanās.

Nav pētīts lietošanas drošums pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem; tomēr mazāk kā 20 % indinavīra tiek izdalīti urīnā neizmainītā vai metabolītu veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Laktoze

Katra šo zāļu 800 mg deva (maksimālā reizes deva) satur 299,2 mg laktozes.

Pacienti ar tādām retām pārmantotām problēmām kā galaktozes nepanesamība, Lappa laktozes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija šīs zāles lietot nedrīkst.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Indinavīra metabolismu nodrošina citohroma P450 enzīms CYP3A4. Tādēļ citas aktīvās vielas, kam ir tas pats metabolismam ceļš vai kuras izmaina CYP3A4 aktivitāti, var ietekmēt indinavīra farmakokinētiku. Līdzīgi arī indinavīrs var izmainīt citu zāļu farmakokinētiku, kam ir tas pats metabolisma ceļš. Indinavīra un ritonavīra vienlaikus lietošana var papildus ietekmēt farmakokinētiku citām aktīvajām vielām, kam ir tas pats CYP3A4 metabolisma ceļš, jo ritonavīrs un indinavīrs inhibē citohroma P450 enzīmu CYP3A4.

Indinavīru kopā ar ritonavīru vai bez tā nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs, vai, kuras ir CYP3A4 substrāti. CRIVAN un ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas rezultātā var palielināties šo zāļu koncentrācija plazmā, radot iespējamās dzīvībai bīstamas reakcijas. CRIVAN kopā ar ritonavīru vai bez tā nedrīkst lietot vienlaikus ar amiodaronu, terfenadīnu, cisapīdu, astemizolu, kvetiapīnu, alprazolāmu, triazolāmu, iekšķīgi lietojamo midazolāmu (par piesardzību parenterāli ievadāmā midazolāma lietošanā skatīt 1. un 2. tabulu zemāk), pimoziņu, melnā rudzu grauda atvasinājumiem, simvastatīnu vai lovastatīnu. Turklāt, indinavīru kopā ar ritonavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar alfuzosīnu, meperidīnu, piroksikāmu, propoksifēnu, bepridilu, enkainīdu, flekainīdu, propafenonu, kvinidīnu, fuzidīnskābi, klozapīnu, diazepam, estamizolu un flurazepāmu.

Indinavīra lietošana vienlaikus ar rifampicīnu vai augu izcelsmes preparātu, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), ir kontrindicēta.

Informācija par augstākminētajām zālēm netiek atkārtota 1. un 2. tabulā, ja vien nav pieejamai specifiski dati par mijiedarbību.

Skatīt arī informāciju 4.2. un 4.3. apakšpunktā.

1. Tabula. Mijiedarbība un lietošanas ieteikumi, lietojot citas zāles kopā ar INDINAVĪRU VIENU PAŠU

Informācija par indinavīra mijiedarbību ar citām zālēm sniegta zemāk esošajās tabulās (paaugstināšanās apzīmēta ar “↑”, pazemināšanās ar “↓”, bez izmaiņām ($\leq \pm 20\%$) ar “↔”, reizes deva ar “SD”, reizi dienā ar “QD”, divreiz dienā “BID”, trīs reizes dienā ar “TID”, un četras reizes dienā ar “QID”).

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
ZĀLES PRET INFEKCIU SLIMĪBĀM		
Preretrovīrusa preparāti		
Nukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitori (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors - NRTIs)		
Didanozīns Zāļu forma ar bufervielām	Nav veikti mijiedarbības pētījumi. Indinavīra optimālai absorbcijai var būt nepieciešams normāls (skābs) kuņģa sulas pH līmenis, turpretim skāba vide ātri noārda didanozīnu, kura sastāvā ir bufervielas pH paaugstināšanai. Preretrovīrusa iedarbība neizmainās, ja didanozīnu lietoja 3 stundas pēc indinavīra lietošanas.	Indinavīru un didanozīna zāļu formu, kas satur bufervielas, jālieto vismaz ar 1 stundas starplaiku, tukšā dūšā.
Didanozīna zarnās šķīstošās kapsulas 400 mg SD (Indinavīrs 800 mg SD)	Indinavīrs: ↔ (Attiecībā pret indinavīru 800 mg SD vienu pašu) Didanozīns: ↔	Var lietot neatkarīgi no lietošanas laika un ēdienreizēm.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
Stavudīns 40 mg BID (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC: ↔ Indinavīra C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Stavudīna AUC: ↑ 21 % Stavudīna C _{min} : nav noteikta	Indinavīru un NRTIs var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Zidovudīns 200 mg TID (Indinavīrs 1000 mg TID)	Indinavīra AUC: ↔ Indinavīra C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 1000 mg TID vienu pašu) Zidovudīna AUC: ↔ Zidovudīna C _{min} : ↑ 51 %	
Zidovudīns/Lamivudīns 200/150 mg TID (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīrs AUC: ↔ Indinavīrs C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Zidovudīna AUC: ↑ 39 % Zidovudīna C _{min} : ↔ Lamivudīna AUC: ↔ Lamivudīna C _{min} : ↔	
Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori-NNRTIs)		
Delavirdīns 400 mg TID (Indinavīrs 600 mg TID) Delavirdīns 400 mg TID Indinavīrs 400 mg TID	Indinavīra AUC: ↑ 53 % Indinavīra C _{min} : ↑ 298 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Indinavīra AUC: ↔ Indinavīra C _{min} : ↑ 118 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Delavirdīns: ↔	Ik pēc katrām 8 stundām jāapsver CRIVAN devas samazināšana līdz 400-600 mg.
Efavirens 600 mg QD (Indinavīrs 1000 mg TID) Efavirens 200 mg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC: ↓ 46 % Indinavīra C _{min} : ↓ 57 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Palielināta (1000 mg TID) indinavīra deva nekompensē efavirensa inducējošo iedarbību. Indinavīra AUC: ↓ 31 % Indinavīra C _{min} : ↓ 40 % Efavirensa AUC: ↔	
Nevirapīns 200 mg BID (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC: ↓ 28 % Nevirapīns: ↔ (CYP3A indukcija)	Lietojot kopā ar nevirapīnu, ik katras 8 stundas būtu jāapsver indinavīra devas palielināšana līdz 1000 mg.
PIs (Proteāžu inhibitori)		
Amprenavīrs 1200 mg BID (Indinavīrs 1200 mg BID)	Amprenavīra AUC: ↑ 90 % Indinavīrs: ↔	Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošību nav noskaidrotas.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
Atazanavīrs	Nav veikti mijiedarbības pētījumi.	Sakarā ar paaugstinātu hiperbilirubinēmijas risku, atazanavīra kombinācija kopā ar ritonavīru vai bez tā un Crixivan nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Ritonavīrs 100 mg BID (Indinavīrs 800 mg BID)	Indinavīra AUC _{24hr} : ↑ 178 % Indinavīra C _{min} : ↑ 111-reizes; (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu *) Ritonavīra AUC: ↑ 72 % Ritonavīra C _{min} : ↑ 62 %	Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošību nav noskaidrotas. Klīnisko pētījumu dati liecina, ka CRIVIAN 400 mg kombinācijā ar ritonavīru 100 mg, abus lietojot iekšķīgi divas reizes dienā, var būt alternatīva ārstēšanas shēma (skatīt 5.2. apakšpunktu). Blakusparādību risks palielinājās divreiz dienā lietojot 800 mg indinavīra/100 mg ritonavīra devu.
Ritonavīrs 200 mg BID (Indinavīrs 800 mg BID)	Indinavīra AUC _{24hr} : ↑ 266 % Indinavīra C _{min} : ↑ 24-reizes; (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu *) Ritonavīra AUC: ↑ 96 % Ritonavīra C _{min} : ↑ 371 %	
Ritonavīrs 400 mg BID (Indinavīrs 800 mg BID)	Indinavīra AUC _{24hr} : ↑ 220 % Indinavīra C _{min} : ↑ 24-reizes (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu *) Ritonavīra AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavīrs 400 mg BID (Indinavīrs 400 mg BID)	Indinavīra AUC _{24hr} : ↑ 68 % Indinavīra C _{min} : ↑ 10-reizes (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu *) Ritonavīra AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavīrs 100 mg BID (Indinavīrs 400 mg BID)	Indinavīra AUC un C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu *) *) vēsturiski testu dati	

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
Sakvinavīrs 600 mg SD (cietās kapsulas) (Indinavīrs 800 mg TID)	Sakvinavīra AUC: ↑ 500 % Sakvinavīra C _{min} : ↑ 190 % (Attiecībā pret sakvinavīru 600 mg SD (cietās kapsulas) vienu pašu)	Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošību nav noskaidrotas.
Sakvinavīrs 800 mg SD (mīkstās kapsulas) (Indinavīrs 800 mg TID)	Sakvinavīra AUC: ↑ 620 % Sakvinavīra C _{min} : ↑ 450 % (Attiecībā pret sakvinavīru 800 mg SD (mīkstās kapsulas) vienu pašu)	
Sakvinavīrs 1200 mg SD (mīkstās kapsulas) (Indinavīrs 800 mg TID)	Sakvinavīra AUC: ↑ 360 % Sakvinavīra C _{min} : ↑ 450 % (Attiecībā pret sakvinavīru 1200 mg (mīkstās kapsulas) vienu pašu)	
Pētījuma plāns neļauj pilnīgi noteikt sakvinavīra ietekmi uz indinavīru, taču liecina indinavīra AUC _{8h} paaugstinājumu mazāk nekā par divām reizēm, to lietojot vienlaicīgi ar sakvinavīru.		
Pretmikrobu preparāti		
Sulfametoksazols/ Trimetoprimis 800 mg/160 mg BID (Indinavīrs 400 mg QID)	Indinavīra AUC un C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 400 mg QID vienu pašu) Sulfametoksazola AUC un C _{min} : ↔	Indinavīru un sulfametoksazolu/trimetoprīmu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Pretsēnīšu preparāti		
Flukonazols 400 mg QD (Indinavīrs 1000 mg TID)	Indinavīra AUC: ↓ 24 % Indinavīra C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 1000 mg TID vienu pašu)	Indinavīru un flukonazolu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Itrakonazols 200 mg BID (Indinavīrs 600 mg TID)	Indinavīra AUC: ↔ Indinavīra C _{min} : ↑ 49 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu)	Lietojot vienlaikus ar itrakonazolu, ik katras 8 stundas iesaka samazināt CRIXIVAN devu līdz 600 mg.
Ketokonazols 400 mg QD (Indinavīrs 600 mg TID) Ketokonazols 400 mg QD (Indinavīrs 400 mg TID)	Indinavīra AUC: ↓ 20 % Indinavīra C _{min} : ↑ 29 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Indinavīra AUC ↓ 56 % Indinavīra C _{min} ↓ 27 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu)	Ik katras 8 stundas būtu jāapsver CRIXIVAN devas samazināšanas līdz 600 mg.
Prettuberkulozes līdzekļi		
Izoniazīds 300 mg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC un C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Izoniazīda AUC un C _{min} : ↔	Indinavīru un izoniazīdu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
Rifabutinā 300 mg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC ↓ 34 % Indinavīra C _{min} : ↓ 39 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu)	Klīniskajos pētījumos netika pierādīta rifabutinā devas samazināšanas un Crixivan devas palielināšanas lietderība. Tādēļ nav ieteicama to lietošana vienlaikus. Ja nepieciešama ārstēšana ar rifabutinā, jāmeklē alternatīvi preparāti HIV infekcijas ārstēšanai.
Rifabutinā 150 mg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Rifabutinā AUC: ↑ 173 % Rifabutinā C _{min} : ↑ 244 % (Attiecībā pret rifabutinā 300 mg QD vienu pašu)	
	Indinavīra AUC: ↓ 32 % Indinavīra C _{min} : ↓ 40 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu)	
	Rifabutinā AUC*: ↑ 54 % Rifabutinā C _{min} *: ↑ 99 % (*Attiecībā pret rifabutinā 300 mg QD vienu pašu. Nav pieejami dati, kas salīdzina rifabutinā 150 mg QD kombinācijā ar indinavīru 800 mg TID ar atsaucē devu - 150 mg rifabutinā vienu pašu)	
Rifampicīns 600 mg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC: ↓ 92 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Šo efektu rada rifampicīna izraisīta CYP3A4 indukcija.	Rifampicīna lietošana kopā ar indinavīru ir kontrindicēta.
PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Metadons 20-60 mg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC ↔ (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vēsturiskiem novērojumiem) Metadona AUC un C _{min} : ↔	Indinavīru un metadonu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
ANTILARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Kvinidīns 200 mg SD (Indinavīrs 400 mg SD)	Indinavīra AUC un C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 400 mg SD) Paredzama kvinidīna koncentrācijas ↑ (CYP3A4 inhibīcija ar indinavīru)	Lietojot kvinidīnu vienlaikus ar CRIVAN, jāievēro piesardzība un ieteicams kontrolēt koncentrāciju serumā. Indinavīra/ritonavīra lietošana kopā ar kvinidīnu ir kontrindicēta.
PRETASTMAS LĪDZEKĻI		
Teofilīns 200 mg SD (Indinavīrs 800 mg TID)	Teofilīna AUC un C _{min} : ↔	Indinavīru un teofilīnu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
ANTIKOAGULANTI		
Varfarīns	Mijiedarbība nav pētīta, vienlaicīga lietošana var paaugstināt varfarīna līmeni.	Var būt nepieciešama varfarīna devas pielāgošana.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns	Indinavīrs inhibē CYP3A4 un tā rezultātā ir paredzama šo pretkrampju līdzekļu koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Zāļu, kas ir CYP3A4 induktori, piemēram, karbamazepīna, fenobarbitāla un fenitoīna lietošana vienlaikus, var samazināt indinavīra koncentrāciju plazmā.	Lietoja šīs zāles vienlaikus ar indinavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
ANTIDEPRESANTI		
Venlafaksīns 50 mg TID (Indinavīrs 800 mg SD)	Indinavīra AUC: ↓ 28 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg SD vienu pašu) Venlafaksīns un aktīvais metabolīts O-dezmetil-venlafaksīns: ↔	Dotās atrades klīniskā nozīme nav zināma.
ANTIPSIHOTISKIE LĪDZEKĻI		
Kvetiapīns	Nav veikti pētījumi. Indinavīrs inhibē CYP3A4 un tā rezultātā ir paredzama kvetiapīna koncentrācijas paaugstināšanās.	Lietoja vienlaikus indinavīru un kvetiapīnu, var paaugstināties kvetiapīna koncentrācija plazmā, kas var novest pie ar kvetiapīnu saistītas toksicitātes, ieskaitot komu. Vienlaicīga indinavīra un kvetiapīna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
KALCIJA KANĀLU BLOKATORI		
Dihidropiridīns: piem., felodipīns, nifedipīns, nikardipīns	↑ dihidropiridīna kalcija kanālu blokatoru koncentrāciju Kalcija kanālu blokatori tiek metabolizēti ar CYP3A4, kuru inhibē indinavīrs.	Jāievēro piesardzība lietošanā un ieteicams kontrolēt pacientu klīnisko stāvokli.
AUGU IZCELSMES PREPARĀTI		
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC: ↓ 54 % Indinavīra C _{min} : ↓ 81 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Sakarā ar asinszāles izraisīto zāļu metabolizējošo un/vai transportējošo proteīnu indukciju, samazinās indinavīra koncentrācija.	Asinszāli saturošu augu izcelsmes preparātu lietošana kopā ar Crixivan ir kontrindicēta. Ja pacients lieto asinszāles preparātus, to lietošana jāpārtrauc, jāpārbauda vīrusu slodze un, ja iespējams, indinavīra līmeņi serumā. Pārtraucot lietot asinszāles preparātu, indinavīra līmeņi serumā var palielināties un var būt nepieciešams pielāgot CRIVAN devu. Inducējošais efekts var turpināties līdz pat 2 nedēļām pēc ārstēšanas ar asinszāles preparātu pārtraukšanas.
HISTAMINA H₂ ANTAGONISTI		
Cimetidīns 600 mg BID (Indinavīrs 400 mg SD)	Indinavīra AUC un C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 400 mg SD vienu pašu)	Indinavīru un cimetidīnu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Lovastatīns, simvastatīns	Indinavīrs inhibē CYP3A4 un tā rezultātā paredzama ievērojama HMG-CoA reduktāzes inhibitoru līmeņu paaugstināšanās plazmā, jo tie ir ļoti jutīgi pret CYP3A4 metabolismu.	Kombinācija ir kontrindicēta dēļ paaugstināta miopātijas, ieskaitot rabdomiolīzi, riska.
Rosuvastatīns	Nav veikti mijiedarbības pētījumi. Mijiedarbības pētījums ar lopinavīru/ritonavīru + rosuvastatīnu: Rosuvastatīna AUC ↑ 2,08 -reizes Rosuvastatīna C _{max} ↑ 4,66 -reizes (Mehānisms nav zināms)	Neiesaka lietot vienlaikus.
Atorvastatīns	↑ atorvastatīna koncentrāciju Atorvastatīna metabolisms ir mazāk atkarīgs no CYP3A4 nekā lovastatīnam vai simvastatīnam.	Rūpīgi novērojot, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva. Jāievēro piesardzība lietošanā.
Pravastatīns, fluvastatīns	Nav veikti mijiedarbības pētījumi. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A4. Nevar izslēgt mijiedarbību saistībā ar transportējošo proteīnu ietekmi.	Mijiedarbība nav zināma. Ja alternatīva ārstēšana nav pieejama, lietojiet rūpīgi novērojot.
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns A	Ciklosporīna A (CsA) līmeņi ievērojami paaugstinās pacieniem, kuri lieto proteāžu inhibitorus, ieskaitot indinavīru.	CsA līmeņu dēļ nepieciešama progresīva devu pielāgošana, izmantojot zāļu terapeitiskās iedarbības kontroli.
IEKŠĶĪGI LIETOJAMIE PRETAPĀUGĻŠANĀS LĪDZEKĻI		
Noretindrons/etinilestradiols 1/35 1 µg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Noretindrona AUC: ↑ 26 % Noretindrona C _{min} : ↑ 44 %	Indinavīru un noretindronu/etinilestradiolu 1/35 var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
PDE5 INHIBITORI		
Sildenafilis 25 mg SD (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC: ↑ 11 % Sildenafilis AUC ↑ 340 % CRIXIVAN lietošana kopā ar sildenafilu iespējams dēļ metabolisma konkurējošās inhibīcijas var paaugstināt sildenafilis līmeni serumā.	Pacientiem, kas vienlaikus saņem indinavīra ārstēšanu, sildenafilis deva nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 25 mg 48 stundu laikā.
Vardenafilis 10 mg SD (Indinavīrs 800 mg TID)	Vardenafilis AUC: ↑ 16-reizes CRIXIVAN vienlaikus lietošana ar vardenafilu iespējams dēļ metabolisma konkurējošās inhibīcijas var paaugstināt vardenafilis līmeni serumā.	Pacientiem, kas vienlaikus saņem indinavīra ārstēšanu, vardenafilis deva nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 2,5 mg 24 stundu laikā.
Tadalafilis	Nav veikti mijiedarbības pētījumi. CRIXIVAN lietošana kopā ar tadalafilu iespējams dēļ metabolisma konkurējošās inhibīcijas var paaugstināt tadalafilis līmeni serumā.	Pacientiem, kas vienlaikus saņem indinavīra ārstēšanu, tadalafilis deva nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 10 mg 72 stundu laikā.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
SEDATĪVIE/MIEGA LĪDZEKĻI		
Midazolāms (parenterālai lietošanai)	Mijiedarbība nav pētīta, lietošana vienlaikus var ievērojami palielināt midazolāma koncentrāciju, sevišķi gadījumā, ja midazolāmu lieto iekšķīgi. Midazolāms lielos apmēros tiek metabolizēts ar CYP3A4.	CRIXIVAN un midazolāmu iekšķīgai lietošanai nedrīkst lietot vienlaikus (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaikus lietojot CRIXIVAN un midazolāmu parenterālai lietošanai, jāievēro piesardzība. Ja CRIXIVAN tiek lietots kopā ar parenterālo midazolāmu, tas jādaļina intensīvās terapijas nodaļā, rūpīgi sekojot elpošanas nomākuma un/vai ilgstošas sedācijas klīniskajām pazīmēm. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, sevišķi, ja tiek lietota vairāk nekā viena midazolāma deva.
STEROĪDI		
Deksametazons	Nav veikti mijiedarbības pētījumi. Paredzama ↑ deksametazona iedarbība (CYP3A inhibīcija). Var būt iespējama ↓ indinavīra koncentrācija plazmā (CYP3A indukcija).	Lietojo deksametazonu kopā ar indinavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.

2. Tabula. Mijiedarbība un lietošanas ieteikumi, lietojot citas zāles kopā ar INDINAVĪRA UN RITONAVĪRA KOMBINĀCIJU. Nav veikti paši mijiedarbības pētījumi ar 400 mg indinavīra un 100 mg ritonavīra kombināciju.

Informācija par indinavīra/ritonavīra mijiedarbību ar citām zālēm sniegta zemāk esošajās tabulās (paaugstināšanās apzīmēta ar “↑”, pazemināšanās ar “↓”, bez izmaiņām ($\leq \pm 20\%$) ar “↔”, reizes deva ar “SD”, reizi dienā ar “QD”, divreiz dienā “BID”, trīs reizes dienā ar “TID”, , un četras reizes dienā ar “QID”).

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
ZĀLES PRET INFEKCIJU SLIMĪBĀM		
Pretretrovīrusa preparāti		
Amprenavīrs	Amprenavīrs 1200 mg BID AUC ↑90 % kopā ar 800 mg TID indinavīru vienu pašu (skatīt 1. tabulu). Amprenavīrs 600 mg BID AUC ↑ 64 % kopā ar 100 mg BID ritonavīru vienu pašu (attiecībā pret amprenavīru 1200 mg BID vienu pašu). CYP3A4 inhibīcijas rezultātā ritonavīrs paaugstina amprenavīra līmeni serumā. Dati par mijiedarbību, lietojot vienlaikus indinavīru/ritonavīru un amprenavīru, nav pieejami.	Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošību nav noskaidrotas. Ritonavīra šķīdumu iekšķīgai lietošanai nedrīkst lietot bērniem vienlaikus ar amprenavīra šķīdumu iekšķīgai lietošanai sakarā toksicitātes rašanās risku, kuru var izraisīt abu zāļu sastāvā esošās palīgvielas.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
Efavirens 600mg QD (Indinavīrs/ritonavīrs 800/100 BID)	Indinavīra AUC: ↓ 25 % Indinavīra C _{min} ↓ 50 % (attiecībā pret indinavīru/ritonavīru 800/100 BID vienu pašu) Ritonavīra AUC ↓ 36 % Ritonavīra C _{min} : ↓ 39 % Efavirensa AUC un C _{min} : ↔	Indinavīra/ritonavīra devas paaugstināšana, lietojot kopā ar efavirensu, nav pētīta.
Prettuberkulozes līdzekļi		
Rifabutin	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Jāparedz indinavīra koncentrācijas pazemināšanos un rifabutīna koncentrācijas paaugstināšanos.	Kombinācija netiek ieteikta, jo nevar rekomendēt devu indinavīra/ritonavīra lietošanai kopā ar rifabutīnu. Ja nepieciešama ārstēšana ar rifabutīnu, jāmeklē alternatīvi preparāti HIV infekcijas ārstēšanai.
Rifampicīns	Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 induktors, un pierādīts, ka tas par 92 % samazina indinavīra AUC, kas var izraisīt virusoloģisko neveiksmi un rezistences veidošanos. Mēģinājumi novērst iedarbības samazināšanos, paliecinot cita proteāzes inhibitora devu, ko lietoja kopā ar ritonavīru, tika novērots liels daudzums aknu reakciju.	Rifampicīna lietošana kopā ar CRIXIVAN un vienlaikus ar mazām ritonavīra devām ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Citas zāles pret infekcijas slimībām		
Atovakvons	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Ritonavīrs inducē glikuronidizāciju, tāpēc paredzama atovakvona koncentrācijas pazemināšanās plazmā.	Lietojo atovakvonu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
Eritromicīns, itraconazols	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama eritromicīna un itraconazola koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.	Lietojo eritromicīnu vai itraconazolu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
Ketokonazols	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama ketokonazola koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Ritonavīra un ketokonazola vienlaikus lietošana izraisīja kuņģa-zarnu trakta un aknu blakusparādību sastopamības pieaugumu.	Lietojo ketokonazolu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības. Lietojot vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, jāapsver ketokonazola devas samazināšana.
PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Fentanils	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama fentanila koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.	Lietojo fentanilu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
Metadons	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs viens pats nozīmīgi neietekmē metadona AUC (skatīt iepriekš 1. tabulu). Metadona AUC samazināšanos novēroja lietojot kopā ar citiem proteāžu inhibitoriem, tos lietojot vienlaikus ar ritonavīru. Ritonavīrs var izraisīt metadona glikuronidāciju.	Lietoja vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, var būt nepieciešams palielināt metadona devu. Jāapsver devas pielāgošana atkarībā no pacienta klīniskās atbildes reakcijas uz metadona terapiju.
Morfīns	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Sakarā ar vienlaikus lietotā ritonavīra inducēto glikuronidāciju, var būt pazemināts morfīna līmenis.	Lietoja morfīnu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns 0,4 mg SD Ritonavīrs 200 mg BID	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Digoksīna AUC: ↑ 22 %	Ritonavīrs var pazemināt digoksīna līmeņus sakarā ar izmainītu P-glikoproteīna medijāta digoksīna izdalīšanos. Lietojot digoksīnu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicama rūpīga digoksīna līmeņa kontrole.
ANTIKOAGULANTI		
Varfarīns Ritonavīrs 400 mg BID	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Ritonavīram iducējot CYP1A2 un CYP2C9, R-varfarīna līmenis var pazemināties, radot pavājinātu antikoagulējošo iedarbību.	Lietoja varfarīnu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, jākontrolē antikoagulācijas raksturlielumus.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama karbamazepīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.	Lietoja karbamazepīnu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
Divalproeks, lamotrigīns, fenitoīns	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Ritonavīrs inducē CYP2C9 izraisīto oksidēšanos un glikuronidāciju, tāpēc paredzama pretkrampju līdzekļa koncentrācijas pazemināšanās plazmā.	Lietoja šīs zāles vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt līmeni serumā vai terapeitisko iedarbību. Fenitoīns var pazemināt ritonavīra līmeni serumā.
ANTIDEPRESANTI		
Trazodons 50 mg SD Ritonavīrs 200 mg BID	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Trazodona AUC: ↑ 2,4-reizes Lietoja kopā ar ritonavīru, tika konstatēta ar trazodonu saistīto blakusparādību sastopamības palielināšanās.	Ja trazodonu lieto kopā ar ritonavīru, kombinācija jālieto uzmanīgi, sākot trazodona lietošanu ar mazāko devu un kontrolējot klīnisko atbildreakciju un panesamību.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
PRETHISTAMĪNA LĪDZEKĻI		
Feksofenadīns	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Ritonavīrs var mainīt P-glikoproteīna mediēto feksofenadīna izdalīšanos, izraisot paaugstinātu feksofenadīna koncentrāciju.	Lietojojot feksofenadīnu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
Loratidīns	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4 un tāpēc paredzama loratidīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.	Lietojojot loratidīnu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
KALCIJA KANĀLU BLOKATORI		
Diltiazems 120 mg QD (Indinavīrs/ritonavīrs 800/100 BID)	Diltiazema AUC _{0-24hr} : ↑ 43 % Indinavīra/ritonavīra AUCs: ↔	Lietojojot vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, sakarā ar iespējamu pastiprinātu terapeitisko iedarbību, jāapsver kalcija kanālu blokatoru devas maiņa.
Amlodipīns 5 mg QD (Indinavīrs/ritonavīrs 800/100 BID)	Amlodipīna AUC _{0-24hr} : ↑ 80 % Indinavīra/ritonavīra AUCs: ↔	
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Tie paši ieteikumi, kā lietojot ar indinavīru bez ritonavīra (skatīt 1. tabulu).		
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns A (Indinavīrs/ritonavīrs 800/100 BID)	Sekojoši ārstēšanas uzsākšanai ar indinavīru/ritonavīru 800/100 BID vai lopinavīru/ritonavīru 400/100 BID, bija nepieciešama ciklosporīna A devas samazināšana līdz 5-20 % no sākotnējās devas, lai vienā pētījumā uzturētu ciklosporīna A līmeni terapeitiskās iedarbības robežās.	Ciklosporīna A devas pielāgošana jāveic atbilstoši noteiktajam ciklosporīna A līmenim asinīs.
Takrolīms	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4 un tāpēc paredzama takrolīma koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.	Lietojojot takrolīmu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
PDE5 INHIBITORI		
Sildenafilīls, tadalafīls	Mijiedarbība nav pētīta.	Sildenafilīlam un tadalafīlam piemērojami tie paši ieteikumi, kā lietojot ar indinavīru bez ritonavīra (skatīt 1. tabulu).
Vardenafīls	Mijiedarbība nav pētīta.	Lietojojot kopā ar pastiprinātu proteāžu inhibitoru, vardenafila deva nedrīkst pārsniegt 2,5 mg 72 stundās.
SEDATĪVIE MIEGA LĪDZEKĻI		
Buspīrons	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4 un tāpēc paredzama buspirona koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.	Lietojojot buspironu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
Midazolāms (parenterālai lietošanai)	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Kombinētas lietošanas gadījumā paredzama midazolāma koncentrācijas nozīmīga paaugstināšanās, sevišķi gadījumā, ja midazolāmu lieto iekšķīgi (CYP3A4 inhibīcija).	CRIXIVAN ar ritonavīru un midazolāmu iekšķīgai lietošanai nedrīkst lietot vienlaikus (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaikus lietojot CRIXIVAN ar ritonavīru un midazolāmu parenterālai lietošanai, jāievēro piesardzība. Ja CRIXIVAN ar ritonavīru tiek lietots kopā ar parenterālo midazolāmu, tas jā dara intensīvās terapijas nodaļā, rūpīgi sekojot elpošanas nomākuma un vai ilgstošas sedācijas klīniskajām pazīmēm. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, sevišķi, ja tiek lietota vairāk nekā viena midazolāma deva.
STEROĪDI		
Deksametazons	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Paredzama ↑ deksametazone iedarbība (CYP3A inhibīcija). Var būt paredzama ↓ indinavīra koncentrācija plazmā (CYP3A indukcija).	Lietojo deksametazonu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.

Informāciju par diētas vai pārtikas produktu ietekmi uz indinavīra absorbciju skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav veikti atbilstoši un plaši kontrolēti pētījumi pacientēm grūtniecības periodā. Grūtniecēm indinavīru drīkst ordinēt tikai tādos gadījumos, kad iespējamais ieguvums attaisno potenciālo risku auglim. Ņemot vērā to, ka mazā pētījumā HIV inficētām grūtniecēm tika novērota neliela indinavīra iedarbība pirms dzemdībām, un par šīs populācijas pacientēm dati ir ierobežoti, indinavīru neiesaka lietot HIV inficētām grūtniecēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). 14 % pacientu ārstēšanas laikā ar indinavīru tika novērota hiperbilirubinēmija, kas pārsvarā izpaudās kā palielināts netiešais bilirubīns. Tā kā nav zināms, vai indinavīrs pastiprinās fizioloģisko hiperbilirubinēmiju jaundzimušajiem, rūpīgi jāapdomā indinavīra lietošanas nepieciešamība grūtniecēm pirmsdzemdību periodā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Indinavīra ordinēšana Rēzus pērtiķu jaundzimušajiem nedaudz pastiprināja pagaidu fizioloģisko hiperbilirubinēmiju, ko šai sugai novēro pēc piedzimšanas. Indinavīra ordinēšana Rēzus pērtiķu mātītēm pēdējā grūtniecības trimestrī līdzīgu paasināšanos jaundzimušajiem neizraisīja; tomēr tikai neliela daļa indinavīra šķērsoja placentāro barjeru.

Barošana ar krūti

Lai izvairītos no bērna inficēšanas ar HIV, ar HIV inficētām sievietēm bērnu barot ar krūti neiesaka neiesaka. Nav zināms, vai indinavīrs izdalās cilvēka pienā. Tomēr indinavīrs tika konstatēts žurku pienā, un tā izdalīšanās žurku pienā izpaudās kā samazināts žurku mazuļu svara pieaugums zīdīšanas periodā. Mātes jābrīdina, ka ārstēšanas laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par ārstēšanas ar CRIXIVAN iespējamo ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nav pieejami dati, kas liecinātu par indinavīra ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacients jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar indinavīru ir novērots reibonis un redzes traucējumi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kontrolētu klīnisko pētījumu apkopoto datu analīzē nierakmeņi tika konstatēti aptuveni 10 % pacientu, kas ārstēšanā saņēma ieteicamo CRIXIVAN devu (skatīt tabulu zemāk un arī 4.4. apakšpunktu).

Zemāk uzskaitītas klīniskās nevēlamās blakusparādības, par kurām pētnieki ir ziņojuši kā par iespējami, varbūtēji vai noteikti saistītām ar zāļu lietošanu $\geq 5\%$ pacientu, kuri 24 nedēļas saņēma CRIXIVAN vienu pašu vai kombinētā terapijā ar NRTI (n=309). Daudzas no blakusparādībām tika atzītas arī par iepriekš bijušām vai bieži novērotām medicīniskām problēmām šajā populācijā. Šīs blakusparādības bija: slikta dūša (35,3 %), galvassāpes (25,2 %), caureja (24,6 %), astēnija/nogurums (24,3 %), izsitumi (19,1 %), garšas traucējumi (19,1 %), ādas sausums (16,2 %), sāpes vēderā (14,6 %), vemšana (11,0 %), reibonis (10,7 %). Izņemot sausu ādu, izsitumus un garšas traucējumus, pārējo klīnisko nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem, kurus ārstēja ar pretvīrusu nukleozīdu analogiem kontroles grupā, bija vienāds vai augstāks nekā tiem, kurus ārstēja ar CRIXIVAN vienu pašu vai kombinācijā ar NRTI. Līdzīgs vispārējais klīniskās drošības profils saglabājās 107 pacientiem, kuri tika ārstēti ar CRIXIVAN vienu pašu vai kombinācijā ar NRTI līdz pat 48 nedēļām. Blakusparādības, ieskaitot nierakmeņu veidošanos, var būt par iemeslu terapijas pārtraukšanai.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kas veikti daudzās vietās pasaulē, indinavīrs viens pats vai kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (zidovudīnu, didanozīnu, stavudīnu un/vai lamivudīnu) ordinēts apmēram 2000 pacientu, no kuriem lielākā daļa bija baltās rases vīrieši (15 % sievietes).

Indinavīrs neietekmēja būtiskāko nevēlamo blakusparādību veidu, biežumu, vai smagumu, kas saistītas ar zidovudīna, didanozīna vai lamivudīna lietošanu.

Zemāk uzskaitītas CRIXIVAN monoterapijas un/vai CRIXIVAN lietošanas kopā ar pretretrovīrusu terapiju izraisītās blakusparādības, par ko ziņots klīniskājo pētījumu laikā pieaugušajiem un/vai pēcreģistrācijas periodā.

Ļoti bieži ($\geq 1/10$); Bieži ($\geq 1/100$, līdz $< 1/10$); Retāk ($\geq 1/1000$, līdz $< 1/100$); Reti ($\geq 1/10000$, līdz $< 1/1000$); Ļoti reti ($< 1/10000$, nav zināms (pēc pieejamajiem datiem biežumu nevar noteikt)). Par nevēlamajām blakusparādībām tiek ziņots arī pēcreģistrācijas periodā*, tās apkopotas no brīvprātīgiem medicīņu ziņojumiem, no kuriem nevar noteikt sastopamības biežumu.

Orgānu sistēmu klase	Biežums	CRIXIVAN nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	paaugstināts vidējais eritrocītu tilpums, samazināts neitrofilu skaits
	Nav zināms*	spontānas asiņošanas gadījumu pieaugums pacientiem ar hemofiliju; anēmija, tai skaitā akūta hemolītiska anēmija; trombocitopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināms*	anafilaktoīdas reakcijas

Orgānu sistēmu klase	Biežums	CRIXIVAN nevēlamās blakusparādības
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Nav zināms*	pirmreizējs diabēts vai hiperglikēmija, vai esoša cukura diabēta paasināšanās, hipertrigliceridēmija, hiperholesterinēmija.
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	galvassāpes, reibonis
	Bieži	bezmiegs, hipoestēzija, parestēzija
	Nav zināms*	mutē parestēzija.
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	slikta dūša, vemšana, caureja, dispepsija
	Bieži	meteorisms, mutē sausums, skābes regurgitācija
	Nav zināms*	hepatīts, ieskaitot aknu funkcijas traucējumus, pankreatīts.
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	izolēta asimptomātiska hiperbilirubinēmija, paaugstināts ALAT, ASAT
	Nav zināms*	aknu funkcijas traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	izsitumi, ādas sausums
	Bieži	nieze
	Nav zināms*	izsitumi, ieskaitot <i>erythema multiforme</i> un Stīvena-Džonsona sindromu; alerģisks vaskulīts; alopecija; hiperpigmentācija; nātrene; kāju nagu izaugšana un/vai paronihija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	miālģija
	Nav zināms*	miozīts; rabdomiolīze; paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis, osteonekroze (skatīt 4.4. apakšpunktu), periartīts.
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	hematūrija, proteīnūrija, kristālūrija
	Bieži	nierakmeņi, dizūrija.
	Nav zināms*	nierakmeņi, dažos gadījumos ar nieru funkcijas traucējumiem vai akūtu nieru mazspēju; pielonefrīts; intersticiāls nefrīts, dažreiz saistīts ar indinavīra kristālu izgulsnēšanos. Dažiem pacientiem intersticiālais nefrīts nepārgāja pēc indinavīra terapijas pārtraukšanas; nieru mazspēja; nieru darbības traucējumi; leukocitūrija (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	astēnija/nogurums; garšas traucējumi; sāpes vēderā.

Vielmaiņas rādītāji

Preretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto preretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai esošām oportūniskajām infekcijām. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Graves slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir

mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Nierakmeņi

Nierakmeņus, ieskaitot sāpes sānos ar vai bez hematūrijas (ieskaitot mikrohematūriju), novēroja aptuveni 10 % (252/2577) pacientu, kuri klīniskajos pētījumos saņēma CRIXIVAN ieteicamās devās, salīdzinot ar 2,2 % kontroles grupā. Kopumā šīs parādības nebija saistītas ar nieru disfunkciju un pārgāja pēc atbilstošas hidratācijas un īslaicīgas terapijas pārtraukšanas (piemēram, 1-3 dienām).

Hiperbilirubinēmija

Izolēta asimptomātiska hiperbilirubinēmija (kopējais bilirubīns $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l), kas pārsvāra izpaudās kā paaugstināts netiešais bilirubīns, ko reti pavadīja ALAT, ASAT vai sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās, ir novērota apmēram 14 % pacientu, kas lietoja CRIXIVAN vienu pašu vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Lielākā daļa pacientu turpināja ārstēšanos ar CRIXIVAN, nesamazinot devu, un bilirubīna līmenis pakāpeniski pazeminājās līdz sākotnējam līmenim. Hiperbilirubinēmiju biežāk novēroja, lietojot devas, kas pārsniedza 2,4 g/dienā, salīdzinot ar devām, kas bija mazākas par 2,4 g/dienā.

Pediātriskā populācija

Klīniskajos pētījumos 3 gadus vecu un vecāku bērnu vidū nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs pieaugušo pacientu vidū novērotajam, izņemot par 29 % (20/70) biežāk novēroja nierakmeņus bērniem. Bērniem, kuri lietoja CRIXIVAN, 10,9 % (6/55) gadījumu novēroja asimptomātisku, nezināmas etioloģijas piūriju. Daži no šiem efektiem bija saistīti ar nelielu seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir ziņots par CRIXIVAN pārdozēšanas gadījumiem cilvēkiem. Visbiežāk ir ziņots par simptomiem kuņģa un zarnu traktā (piemēram, slikta dūša, vemšanu, caureju) un nierēs (piemēram, nefrolitiāzi, sāpēm sānos, hematūriju).

Nav zināms, vai indinavīrs ir dializējams ar peritoneālo vai hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretvīrusu līdzeklis sistēmiskai lietošanai, proteāzes inhibitors, ATĶ kods: JO5AE02

Darbības mehānisms

Indinavīrs inhibē rekombinētu HIV-1 un HIV-2 proteāzi ar apmēram desmitreiz lielāku selektivitāti pret HIV-1 proteināzi, salīdzinot ar HIV-2 proteināzi. Indinavīrs atgriezeniski saistās ar proteāzes aktīvo daļu un konkurējoši inhibē enzīmu, tādējādi novēršot vīrusa prekursora poliproteīnu šķelšanos jaunizveidotās vīrusa daļiņas nobriešanas laikā. Rezultātā izveidojušās nenobriedušās vīrusa daļiņas ir neinfekciozas un nav spējīgas uzsākt jaunus infekcijas ciklus. Indinavīrs būtiski neinhibēja cilvēku eikariotiskās proteāzes renīnu, cilvēku katepsīnu D, cilvēku elastāzi un cilvēku Xa faktoru.

Mikrobioloģija

Koncentrācijā no 50 līdz 100 nM indinavīrs par 95 % (IC₉₅) inhibēja vīrusu izplatīšanos (salīdzinot ar neārstētām ar vīrusu inficētām kontroles grupas šūnām) cilvēku T-limfocītu šūnu kultūrās un cilvēku primārajos monocītos/makrofāgos, kas, attiecīgi, inficēti ar HIV-1 paveidiem LAI, MN, RF un makrofāgu-tropisko variāciju SF-162. Koncentrācijā no 25 līdz 100 nM indinavīrs nodrošināja 95 % vīrusu izplatīšanās inhibīciju ar mitogēnu aktivētās cilvēku perifēro asiņu mononukleārās šūnās, kas inficētas ar dažādiem HIV-1 primāriem klīniskajiem izolātiem, ieskaitot izolātus, kas rezistenti pret zidovudīnu un atgriezeniskās transkriptāzes nenuklozīdu inhibitoriem (NNRTI). Sinerģisku pretvīrusu aktivitāti novēroja, inkubējot ar HIV-1 LAI paveidu inficētu cilvēku T-limfocītu šūnas ar indinavīru un vai nu zidovudīnu, vai didanozīnu, vai atgriezeniskās transkriptāzes nenuklozīdu inhibitoru.

Zāļu rezistence

Dažiem pacientiem tika novērots vīrusa RNS līmeņa supresijas zudums, taču CD4 šūnu skaits bieži tika uzturēts lielāks, nekā pirms ārstēšanas uzsākšanas. Gadījumos, kad radās vīrusa RNS supresijas zudums, tas parasti sakrita ar cirkulējošo jutīgo vīrusu nomaiņu uz rezistentiem vīrusa variantiem. Rezistence korelēja ar vīrusa genoma mutāciju uzkrāšanos, kas izpaudās kā aminoskābju aizvietošana vīrusa proteāzē.

Proteāzei konstatētas vismaz 11 aminoskābju pozīcijas, kuru aizvietošana saistīta ar rezistenci pret indinavīru: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 un L90. Tomēr šo substitūciju rezistenci veicinošais mehānisms ir sarežģīts. Neviena no šīm substitūcijām nebija nepieciešama, ne arī pietiekoša, lai attīstītos rezistence. Piemēram, neviena atsevišķa substitūcija vai substitūciju pāris nespēja izraisīt nosakāmu ($\geq$ četras reizes) rezistenci pret indinavīru, un rezistences pakāpe bija atkarīga no veidiem, kādos multiplas substitūcijas kombinējās. Kopumā tomēr augstākas pakāpes rezistence veidojās no lielāka skaita substitūciju vienlaicīgas ekspresijas vienpadsmit atrastajās pozīcijās. Pacientiem, kuriem indinavīra monoterapijas, lietojot 800 mg ik pēc 8 stundām, laikā novēroja vīrusa RNS rikošetu, substitūcijas tikai tās pozīcijās novēroja vairumam pacientu: V82 (līdz A vai F), M46 (līdz I vai L) un L10 (līdz I vai R). Citas substitūcijas novēroja retāk. Novērotām substitūcijām bija tendence uzkrāties secīgi un bez konsekvantas kārtības, iespējams, nepārtrauktas vīrusa replikācijas rezultātā.

Jāatzīmē, ka, uzsākot terapiju ar tādu indinavīra devu, kas zemāka par ieteikto perorālo devu (2,4 g/dienā), biežāk novēroja vīrusa RNS līmeņa supresijas samazināšanos. **Šī iemesla dēļ terapija ar indinavīru jāuzsāk, lietojot ieteicamo devu, lai pastiprinātu vīrusa replikācijas procesa supresiju un tādējādi kavētu rezistentu vīrusu parādīšanos.**

Vienlaicīga indinavīra un nukleozīdu analogu (pacientiem, kas tos agrāk nav saņēmuši) lietošana, var samazināt risku rezistences attīstībai gan pret indinavīru, gan pret nukleozīdu analogu. Vienā salīdzinošā pētījumā kombinētā terapija ar nukleozīdu analogiem (trīskāršā terapija ar zidovudīnu plus didanozīnu) aizsargāja pret tādu vīrusu selekciju, kuriem parādās vismaz viena aminoskābes substitūcija, kas saistīta ar rezistenci pret indinavīru (no 13/24 līdz 2/20 terapijas 24. nedēļā) un pret nukleozīdu analogiem (no 10/16 līdz 0/20 terapijas 24. nedēļā).

Krustota rezistence

No HIV-1 pacientiem izolētiem vīrusiem ar pazeminātu jutīgumu pret indinavīru novēroja dažāda veida un pakāpes krustoto rezistenci pret dažādiem HIV PI, ieskaitot ritonavīru un sakvinavīru. Pilnīgu krustoto rezistenci novēroja starp indinavīru un ritonavīru, tomēr krustotā rezistence pret sakvinavīru dažādiem izolētajiem vīrusiem bija atšķirīga. Konstatēja, ka daudzas no proteāzes aminoskābju substitūcijām, kas saistītas ar rezistenci pret ritonavīru un sakvinavīru ir saistītas ar rezistenci arī pret indinavīru.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pieaugušajiem

Līdz šim ir pierādīts, ka ārstēšana ar indinavīru vienu pašu vai kombinācijā ar citiem pretvīrusu līdzekļiem (t.i., nukleozīdu analogiem) samazina vīrusu slodzi un palielina CD4 limfocītu skaitu pacientiem, kuriem CD4 šūnu skaits bija mazāks par 500 šūnām/mm³.

Vienā publicētā pētījumā, 20 HIV-inficēti pacienti ar nenosakāmu vīrusu slodzi plazmā (<200 kopijas /ml), kuri saņēma indinavīru 800 mg ik pēc 8 stundām, tika iesaistīti atklātā, krusteniskā pētījumā, kur lietoja indinavīru/ritonavīru 400/100 mg ik pēc 12 stundām. Astoņpadsmit pacienti pabeidza pētījumu līdz 48. nedēļai. Vīrusu slodze <200 copies/mL palika nemainīga visiem pacientiem 48 nedēļu garumā.

Citā publicētā pētījumā ar 40 antiretrovirālo terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, tika izvērtēta indinavīra/ritonavīra efektivitāte un drošība, lietojot 400/100 mg devu ik pēc 12 stundām. Trīsdesmit pacienti pabeidza 48 nedēļu ārstēšanas periodu. 4. nedēļā indinavīra C_{min} bija 500 ng/ml ar būtisku caurmēra nepastāvību (diapazonā no 5 līdz 8100 ng/ml). 65% ārstēšanai plānoto pacientu bija HIV RNA <400 kopijas/ml un 50% bija vīrusu slodze < 50 kopijas/ml; 96% ārstēto pacientu bija HIV RNA <400 kopijas/ml un 74% bija vīrusu slodze <50 kopijas/ml.

Astoņdesmit antiretrovirālo terapiju iepriekš nesaņēmušie pacienti piedalījās trešajā publicētajā pētījumā. Šajā atklātajā, nerandomizētajā vienas grupas pētījumā pacienti tika ārstēti ar stavudīnu un lamivudīnu plus indinavīru/ritonavīru 400/100 mg ik pēc 12 stundām. Sešdesmit divi pacienti pabeidza pētījumu līdz 96. nedēļai. 96. nedēļā ārstēšanai plānoto un ārstēto pacientu grupās bija attiecīgi 68,8% un 88,7% pacientu ar HIV RNA <50 kopijas/ml.

Ir pierādīts, ka indinavīrs viens pats vai kombinācijā ar nukleozīdu analogiem (zidovudīnu/stavudīnu un lamivudīnu) aizkavē klīnisko progresēšanas ātrumu, salīdzinot ar nukleozīdu analogiem, un nodrošina paliekošu ietekmi uz vīrusu slodzi un CD4 skaitu.

Pacientiem, kas agrāk bija saņēmuši zidovudīnu, indinavīra, zidovudīna un lamivudīna kombinācija, salīdzinot ar lamivudīna pievienošanu zidovudīnam, samazināja AIDS indikatorslimības un nāves varbūtību 48. nedēļā no 13 % līdz 7 %. Līdzīgi, pacientiem, kas nebija iepriekš saņēmuši pretvīrusu terapiju, indinavīrs ar vai bez zidovudīna, salīdzinot ar zidovudīnu vienu pašu, samazināja AIDS varbūtību 48. nedēļā no 15 % ar vienu pašu zidovudīnu līdz aptuveni 6 % ar indinavīru vienu pašu vai kopā ar zidovudīnu.

Ietekme uz vīrusu slodzi konsekventi bija izteiktāka pacientiem, kas bija ārstēti ar indinavīru kombinācijā ar nukleozīdu analogiem, bet pacientu proporcija, kuriem vīrusa RNS serumā bija zem skaita noteikšanas robežas (<500 kopijām/ml), 24. nedēļā atšķīrās starp pētījumiem no 40 % līdz vairāk kā 80 %. Ilgstošākos novērošanas periodos šī proporcija tiecās saglabāties stabila. Līdzīgā kārtā ietekme uz CD4 šūnu skaitu tiecās būt izteiktāka pacientiem, kas bija ārstēti ar indinavīru kombinācijā ar nukleozīdu analogiem, salīdzinājumā ar vienu pašu indinavīru. Šo pētījumu robežās šī ietekme saglabājās arī pēc ilgākiem novērošanas periodiem.

Pediātriskā populācija

Divi klīniskie pētījumi, kuros iesaistīts 41 bērns (vecumā no 4-15 gadiem), tika plānoti, lai raksturotu indinavīra kombinācijas ar stavudīnu un lamivudīnu drošību, pretretrovīrusu aktivitāti un farmakokinētiku. Vienā pētījumā 24. nedēļā pacientu īpatsvars ar plazmas vīrusu RNS zem 400 kopijām/ml bija 60 %, vidējais CD4 šūnu skaita pieaugums bija 242 šūnas/mm³ un vidējais CD4 šūnu skaita pieauguma procents bija 4,2 %. 60. nedēļā pacientu īpatsvars ar plazmas vīrusu RNS zem 400 kopijām/ml bija 59 %. Citā pētījumā, 16 nedēļā pacientu īpatsvars ar plazmas vīrusu RNS zem 400 kopijām/ml bija 59 %, vidējais CD4 šūnu skaita pieaugums bija 73 šūnas/mm³ un vidējais CD4 šūnu skaita pieaugums procentos bija 1,2 %. 24. nedēļā pacientu īpatsvars ar plazmas vīrusu RNS zem 400 kopijām/ml bija 60 %.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Indinavīrs, lietots tukšā dūšā, strauji uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 0,8 stundu $\pm$ 0,3 stundu laikā (vidēji $\pm$ S.D.). Lietojot indinavīru devās 200 – 800 mg, novēroja lielāku kā devai proporcionālu indinavīra plazmas koncentrācijas paaugstināšanos. Lietojot devas 800 – 1000 mg, šī novirze no proporcionalitātes devai bija mazāk izteikta. Pēc atkārtotu devu ordinēšanas plazmas koncentrācijas pieaugums bija minimāls īsā eliminācijas pusperioda, $1,8 \pm 0,4$ stundas, dēļ. Indinavīra vienas 800 mg devas bioloģiskā pieejamība bija aptuveni 65 % (90 % CI, 58-72 %).

Dati no pētījuma ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kurā tika izvērtēts stablais indinavīra līmenis plazmā, liecina, ka indinavīra farmakokinētikai ir diennakts svārstības. Ievadīja 800 mg devu ik pēc 8 stundām un noteica maksimālo plazmas koncentrāciju (C_{max}) pēc rīta, pēcpusdienas un vakara devām (attiecīgi 15550 nM, 8720 nM un 8880 nM). Atbilstošā koncentrācija plazmā 8 stundas pēc devas attiecīgi bija 220 nM, 210 nM un 370 nM. Nav skaidra šo atklājumu nozīme uz indinavīra lietošanu kopā ar ritonavīru. Sasniedzot stabilu līmeni pēc 800 mg devu lietošanas ik pēc 8 stundām, vienā pētījumā HIV seropozitīviem pacientiem AUC_{0-8h} sasniedza 27813 nM*h (90 % ticamības intervāls = 22185, 34869), maksimālā plazmas koncentrācija bija 11144 nM (90 % ticamības intervāls = 9192, 13512) un plazmas koncentrācija 8. stundā pēc devas lietošanas bija 211 nM (90 % ticamības intervāls = 163, 274).

Uztura ietekme

Vienā pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem pēc indinavīra/ritonavīra lietošanas pa 800 mg/100 mg katras 12 stundas kopā ar maza tauku satura pārtikas produktiem stabils stāvoklis tika sasniegts ģeometriskā progresijā: AUC_{0-12h} 116067 nM*h (90 % ticamības intervāls = 101680, 132490), maksimālā koncentrācija plazmā 19001 nM (90 % ticamības intervāls = 17538, 20588), un plazmas koncentrācija 12. stundā pēc devas lietošanas bija 2274 nM (90 % ticamības intervāls = 1701, 3042). Netika novērotas būtiskas izmaiņas iedarbībā, ja zāles lietoja kopā ar augsta tauku satura pārtikas produktiem.

Indinavīrs pastiprinātā ārstēšanas režīmā. Pieejami ierobežoti dati par indinavīra farmakokinētiku, to lietojot kopā ar ritonavīra mazu devu. Divos pētījumos tika izvērtēta farmakokinētika, lietojot indinavīru (400 mg) kopā ar ritonavīru (100 mg) divreiz dienā. Vienā pētījumā farmakokinētika tika analizēta deviņpadsmit pacientiem ar vidējo (intervālu) indinavīra AUC_{0-12h} , C_{max} , un C_{min} 25421 nM*h (21489-36236 nM*h), 5758 nM (5056-6742 nM) 239 (169-421 nM), attiecīgi. Farmakokinēriskie rādītāji otrajā pētījumā bija salīdzināmi.

HIV inficētiem bērniem indinavīra cietās kapsulas ordinēšana 500 mg/m² ik pēc 8 stundām izraistīja AUC_{0-8hr} vērtību 27,412 nM*h, maksimālo koncentrāciju plazmā 12,182 nM*h, koncentrāciju plazmā 8 stundas pēc devas 122 nM. AUC un maksimālā koncentrācija plazmā visumā bija līdzīga HIV inficēto pieaugušo vidū, kuri lietoja ieteikto 800 mg devu katras 8 stundas, jāņem vērā, ka koncentrācija plazmā 8 stundas pēc devas bija zemāka.

Ir pierādīts, ka indinavīra sistēmiskā iedarbība grūtniecības laikā būtiski samazinās (PACTG 358. Crixivan pa 800 mg katras 8 stundas + zidovudīns pa 200 mg katras 8 stundas un lamivudīns 150 mg divas reizes dienā. Indinavīra vidējais plazmas AUC_{0-8st} 30.-32. grūtniecības nedēļā (n=11) bija 9231 nM*h, kas ir par 74 % (95 % ticamības intervāls: 50 %, 86 %) zemāks nekā novērots 6 nedēļās pēc dzemdībām. Sešām no šīm 11 (55 %) pacientēm indinavīra vidējā plazmas koncentrācija 8 stundas pēc devas lietošanas (C_{min}) bija trīs reizes zemāka par parasti novēroto. Indinavīra farmakokinētika šīm 11 pacientēm 6. nedēļā pēc dzemdībām parasti bija līdzīga tai, ko novēroja citā pētījumā pacientēm, kuras nebija grūtnieces (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vienlaicīgas indinavīra un kalorijām, taukiem un proteīniem bagātas maltītes uzņemšanas rezultātā indinavīra uzsūkšanās bija traucēta un samazināta, AUC samazinājās par aptuveni 80 % un C_{max}

samazinājās par 86 %. Uzņemot to kopā ar vieglu maltīti (piemēram, sausu tostermaizi ar džemu vai konservētiem augļiem, ābolu sulu, kafiju ar vājpienu vai beztauku pienu un cukuru vai kukurūzas pārslām, vājpienu vai beztauku pienu un cukuru), plazmas koncentrācija bija līdzīga kā lietojot indinavīru tukšā dūšā.

Indinavīra kā indinavīra sulfāta sāls (no atvērtām cietām kapsulām), sajaukta ar ābolu biezeni, farmakokinētika visumā bija salīdzināma ar indinavīra kā cietās kapsulas farmakokinētiku, lietojot tukšā dūšā. HIV inficētiem bērniem indinavīra farmakokinētiskie parametri ābolu biezenī bija: AUC_{0-8hr} 26980 nM*h, maksimālā koncentrācija plazmā 13711 nM, koncentrācija plazmā 8 stundas pēc devas 146 nM.

Izkliede

Indinavīrs ne sevišķi aktīvi saistās ar cilvēku plazmas olbaltumvielām (39 % nesaistīti).

Nav datu par indinavīra iekļūšanu cilvēka centrālajā nervu sistēmā.

Biotransformācija

Ir identificēti septiņi galvenie metabolīti, un noteikti metabolisma ceļi: glikuronācija pie piridīna slāpekļa, piridīna-N-oksidācija ar un bez 3'-hidroksilēšanas pie indāna gredzena, indāna 3'-hidroksilēšana, fenilmetil daļas p-hidroksilēšana un N-depiridometilēšana ar un bez 3'-hidroksilācijas. *In vitro* pētījumi ar cilvēku aknu mikrosomām liecināja, ka CYP3A4 ir vienīgais P450 izoenzīms, kam pieder galvenā loma indinavīra oksidatīvajā metabolismā. Ar indinavīru ārstētu pacientu plazmas un urīna analīzes parādīja, ka indinavīra metabolītiem bija neliela potenciāli inhibējoša aktivitāte.

Eliminācija

Ievadot 200 – 1000 mg devu gan veselīgiem brīvprātīgajiem, gan ar HIV inficētiem pacientiem, indinavīra izdale urīnā bija proporcionāli nedaudz lielāka kā devas palielināšanās. Indinavīra nieru klīrenss (116 ml/min) nav atkarīgs no koncentrācijas klīnisko devu robežās. Mazāk kā 20 % indinavīra tiek izvadīti caur nierēm. Pēc reizes devas lietošanas tukšā dūšā neizmainīta zāļu vidējā izdale urīnā bija 10,4 % pēc 700 mg devas un 12 % pēc 1000 mg devas. Indinavīrs tika ātri izdalīts, un tā eliminācijas pusperiods bija 1,8 stundas.

Pacientu raksturojums

Pacienta rase indinavīra farmakokinētiku neietekmē.

Netika novērota klīniski nozīmīga indinavīra farmakokinētikas atšķirība HIV seropozitīvām sievietēm, salīdzinot ar HIV seropozitīviem vīriešiem.

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem un klīniskiem cirozes pierādījumiem novēroja pazeminātu indinavīra metabolismu, kā rezultātā pēc 400 mg devas lietošanas vidējais AUC paaugstinājās par 60 %. Indinavīra vidējais eliminācijas pusperiods palielinājās apmēram līdz 2,8 stundām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kristāli ir atrasti žurku, viena pērtiķa un viena suņa urīnā. Kristālu parādīšanās nav bijusi saistīta ar zāļu izraisītu nieru bojājumu. Žurkām, kuras saņēma indinavīru devās ≥ 160 mg/kg/dienā, paaugstināta tiroksīna klīrensa dēļ novēroja palielinātu vairogdziedzera svaru un vairogdziedzera folikulāro šūnu hiperplāziju. Žurkām, kurām ordinēja devu ≥ 40 mg/kg/dienā palielinājās aknu svars un, lietojot devu ≥ 320 mg/kg/dienā, novēroja hepatocelulāro hipertrofiju.

Žurkām un pelēm augstākā perorālā deva, kas nav nāvējoša, bija vismaz 5000 mg/kg, tā ir augstākā pētītā deva akūtās toksicitātes pētījumos.

Pētījumi ar žurkām norādīja, ka nokļūšana smadzeņu audos bija ierobežota, izplatīšanās limfātiskajā sistēmā un ārpus tās – strauja, un izdalīšanās žurku pienā zīdīšanas laikā - izteikta. Žurkām indinavīrs šķērso placentāro barjeru ievērojamā daudzumā, trušiem - ierobežotā.

Mutagenitāte

Pētījumos ar vai bez metaboliskās aktivizēšanas indinavīram nebija nekādas mutagēnas vai genotoksiskas aktivitātes.

Kancerogenitāte

Pelēm nav novērota nekāda kancerogēna iedarbība, lietojot maksimālās panesamās devas, kuras atbilst sistēmiskai ekspozīcijai, kas ir aptuveni 2 līdz 3 reizes lielāka par klīnisko ekspozīciju. Žurkām ar līdzīgiem ekspozīcijas līmeņiem biežāk novēroja vairogdziedzera adenomas, kas, iespējams, saistītas ar palielināto TSH izdali, sekundāri palielinot tiroksīna klīrensu. Jādomā, ka šī novērojuma nozīme cilvēkiem ir ierobežota.

Augļa attīstības toksicitāte

Ir veikti augļa attīstības toksicitātes pētījumi žurkām, trušiem un suņiem (ordinējot devas, kas izraisīja līdzīgu vai nedaudz lielāku sistēmisku ekspozīciju, kādu sasniedz cilvēkiem), un tie nav atklājuši pierādījumus teratogenitātei. Žurkām netika konstatētas izmaiņas ne ārējā, ne iekšējos orgānos, tomēr biežāk novēroja papildus ribas un kakla ribas. Suņiem un trušiem nenovēroja nekādas ārējās, iekšējo orgānu vai skeleta izmaiņas. Žurkām un trušiem nenovēroja nekādu ietekmi uz embrija/augļa izdzīvošanu vai uz augļa svaru. Suņiem novēroja mazliet biežāku uzsūkšanos; tomēr visi ar zālēm ārstēto dzīvnieku augļi bija dzīvotspējīgi, un dzīvo augļu skaits gan ārstēto dzīvnieku grupā, gan kontroles grupā bija līdzīgs.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

bezūdens laktoze
magnija stearāts

Kapsulas apvalks

želatīns
titāna dioksīds (E171)
iespiestinte: indigokarmīns (E132).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā pudelē. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudeles ar polipropilēna vāciņu un folijas aizsargplēvi, kas satur 180, 270 vai 360 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pudelēs atrodas mitruma uzsūcēji, kam jāpaliek iepakojumā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1996. gada 4. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 18. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CRIXIVAN 400 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur indinavīra sulfātu, kas atbilst 400 mg indinavīra (indinavir).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 400 mg kapsula satur 149,6 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsulas ir baltas, puscaurspīdīgas un ar zaļu uzrakstu 'CRIXIVANTM 400 mg'.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

CRIXIVAN vienlaicīgi ar antiretrovirālajiem nukleozīdu analogiem ordinē ar HIV-1 inficētu pieaugušo ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

CRIXIVAN ordinēšanu jāveic ārstam ar pieredzi HIV infekciju ārstēšanā. Pamatojoties uz pareizi pieejamiem farmakodinamiskajiem datiem, indinavīrs jālieto vienlaicīgi ar citām antiretrovirālajām vielām. Ja indinavīru ordinē vienā pašu, strauji rodas rezistenti vīrusi (skatīt 5.1. pakšpunktu).

Devas

Ieteicamā indinavīra deva ir 800 mg perorāli katras 8 stundas.

Publicēto pētījumu dati liecina, ka CRIXIVAN 400 mg lietošanu iekšķīgi vienlaikus ar ritonavīru 100 mg divreiz dienā var ieteikt kā alternatīvu dozēšanas shēmu. Ieteikums pamatots ar ierobežotiem publicētiem datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ja vienlaicīgi tiek lietots itrakonazols vai ketakonazols, indinavīra deva jāsamazina līdz 600 mg katras 8 stundas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Aknu funkcijas traucējumi

Pacientiem ar aknu cirozes izraisītiem viegliem līdz vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem indinavīra deva jāsamazina līdz 600 mg katras 8 stundas. Lietošanas ieteikumi pamatojas uz ierobežotiem farmakokinētisko pētījumu datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pētīta iedarbība pacientiem ar smagiem aknu funkcijas traucējumiem, tāpēc šādiem pacientiem nav dozēšanas ieteikumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru funkcijas traucējumi

Nav pētīta lietošanas drošība pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, tomēr mazāk par 20 % no indinavīra tiek izdalīti ar urīnu neizmainītā veidā vai metabolītu veidā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

CRIXIVAN drošums un efektivitāte bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem, nav noskaidrota (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Pašreiz pieejamie dati par bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem, aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Cietās kapsulas jānorij veselas.

Tā kā CRIXIVAN jālieto katras 8 stundas, pacientiem jā sastāda piemērots lietošanas grafiks. Lai absorbcija būtu optimāla, CRIXIVAN jālieto bez pārtikas produktiem, uzdzert ūdeni, 1 līdz 2 stundas pirms ēšanas. CRIXIVAN var lietot arī ar zema tauku satura, vieglu ēdienu.

Ordinējot vienlaicīgi ar ritonavīru, CRIXIVAN var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Lai nodrošinātu adekvātu hidratāciju, pieaugušajiem 24 stundu laikā ir ieteicams izdzert vismaz 1,5 litrus šķidruma.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Indinavīru kopā ar ritonavīru vai bez tā nedrīkst nozīmēt vienlaikus ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs, un, kuras ir CYP3A4 substrāti. CRIXIVAN un ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas rezultātā var palielināties šo zāļu koncentrācija plazmā, radot iespējamās dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CRIXIVAN kopā ar ritonavīru vai bez tā nedrīkst lietot vienlaikus ar amiodaronu, terfenadīnu, cisaprīdu, astemizolu, kvetiapīnu, alprazolāmu, triazolāmu, iekšķīgi lietojamo midazolāmu (par piesardzību parenterāli ievadāmā midazolāma lietošanā skatīt 4.5. apakšpunktu), pimoziādu, melnā rudzu grauda atvasinājumiem, simvastatīnu vai lovastatīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rifampicīna lietošana kopā ar CRIXIVAN un vienlaikus ar mazām ritonavīra devām vai bez tām ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu). Indinavīra lietošana vienlaikus ar augu izcelsmes preparātu, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Turklāt, indinavīru kopā ar ritonavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar alfuzosīnu, meperidīnu, piroksikāmu, propoksifēnu, bopridīlu, enkainīdu, flekainīdu, propafenonu, kvinidīnu, fuzidīnskābi, klozapīnu, diazepāmu, estamizolu un flurazepāmu.

Tā kā ritonavīrs galvenokārt tiek metabolizēts un izvadīts caur aknām, ritonavīru kopā ar indinavīru nedrīkst lietot pacienti ar dekompensētu aknu slimību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumā, ja CRIXIVAN lieto vienlaikus ar ritonavīru, skatīt papildus kontrindikācijas ritonavīra zāļu aprakstā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nefrolitiāzes un tubulointerstiālais nefrīts

Indinavīra terapijas rezultātā pieaugušiem pacientiem attīstījās nefrolitiāze ar kopējo biežumu 12,4% (atsevišķos pētījumos robežās no 4,7% līdz 34,4%). Kopējais nefrolitiāžu gadījumu biežums palielinās, pieaugot CRIXIVAN iedarbībai; tomēr risks visu laiku saglabājas relatīvi nemainīgs. Dažos gadījumos nefrolitiāzes ir saistītas ar nieru mazspēju vai akūtiem nieru funkcijas traucējumiem; lielākoties šī nieru mazspēja vai akūti nieru funkcijas traucējumi bija atgriezeniski. Ja novēro nefrolitiāzes pazīmes un simptomus, ieskaitot sānu sāpes ar vai bez hematūrijas (ieskaitot mikroskopisko hematūriju), jāapsver pagaidu terapijas pārtraukšanas (piemēram, no 1 līdz 3 dienām)

iespējamība vai terapija jāpārtrauc. Novērtēšanu var veikt ar urīna analīzi, seruma olbaltumvielu un kreatinīna noteikšanas, kā arī urīnpūšļa un nieru ultrasonogrāfijas palīdzību. Visiem pacientiem, kas lieto indinavīru, nepieciešama adekvāta hidratācija (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Veicot ārstēšanu pacientiem ar vienu vai vairākām nefrolitiāžu epizodēm, jānodrošina adekvāta hidratācija, un akūtu nefrolitiāžu epizožu laikā vajadzētu nodrošināt pagaidu terapijas pārtraukšanu (piemēram, no 1 līdz 3 dienām), vai terapiju atcelt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar asimptomātisku smagu leukocitoūriju (>100 šūnas/stipra palielinājuma laukā) var novērot intersticiālā nefrīta gadījumus ar serdes kalcifikāciju un garozas atrofiju. Paaugstināta riska grupas pacientiem jāveic urīna analīzes. Ja konstatē smagu, pastāvīgu leukocitoūriju, nepieciešama dziļāka izmeklēšana.

Medikamentu mijiedarbība

Indinavīrs piesardzīgi jāordinē vienlaicīgi ar zālēm, kuras ir stipri CYP3A4 induktori. Vienlaicīgas lietošanas rezultātā var samazināties indinavīra plazmas koncentrācija, kas palielina zemas efektivitātes ārstēšanas risku un veicina rezistences veidošanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja indinavīru lieto kopā ar ritonavīru, var palielināties iespējamā mijiedarbība. Informāciju par iespējamo mijiedarbību skatīt arī ritonavīra zāļu apraksta sadaļā par mijiedarbību.

Sakarā ar uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) inhibīciju, atazanavīra, kā arī indinavīra lietošana saistās ar netiešo (nekonjugēto) hiperbilirubinēmiju. Atazanavīra kombinācija ar ritonavīru vai bez tā un Crixivan nav pētīta un, paaugstināta blakusparādību riska dēļ, šo zāļu vienlaikus lietošana nav ieteicama.

Nerekomendē vienlaicīgi lietot indinavīru ar lovastatīnu vai simvastatīnu paaugstinātā miopātijas, ieskaitot rhabdomiozi, riska dēļ. Pamatojoties uz mijiedarbības pētījuma datiem, neiesaka lietot rosuvastatīna un proteāžu inhibitoru kombināciju. Piesardzība jāievēro arī tad, ja indinavīru lieto kopā ar atorvastatīnu vai rosuvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Indinavīra vai indinavīra/ritonavīra mijiedarbība ar pravastatīnu vai fluvastatīnu nav zināma.

Vienlaicīgi ordinējot CRIXIVAN un sildenafilu, tadalafilu un vardenafilu (PDE5 inhibitorus) ir sagaidāma būtiska šo vielu koncentrācijas paaugstināšanās plazmā, kas var izraisīt ar PDE5 inhibitoru lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību pieaugumu, ieskaitot hipotensiju, redzes traucējumiem un priapismu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

HIV transmisija

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Akūta hemolītiskā anēmija

Tika ziņots par akūtu hemolītisku anēmiju, kas dažos gadījumos bija smaga un ātri progresējoša. Ja diagnoze ir neapšaubāma, tad jāveic attiecīgie hemolītiskās anēmijas terapijas pasākumi, kas var ietvert arī indinavīra lietošanas pārtraukšanu.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Aknu slimība

Nav zināms indinavīra lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem. Pacienti ar hronisku B vai C hepatītu, kuri vienlaicīgi saņem pretretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts smagu un iespējami dzīvībai bīstamu nevēlamo blakusparādību skaits aknās. Informāciju par vienlaicīgu pretvīrusu un B vai C hepatīta terapiju, lūdzu, meklējiet arī attiecīgajos zāļu aprakstos.

Pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem anamnēzē, ieskaitot hronisku aktīvu hepatītu, biežāk ir sastopami aknu funkcijas traucējumi pretretrovīrusu terapijas laikā, un šie pacienti atbilstoši jānovēro. Ja šādiem pacientiem novēro aknu slimības saasināšanos, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana uz laiku vai pavisam.

Pacientiem ar aknu slimībām, kurus ārstēja ar indinavīru, tika novērots palielināts nefrolitiāžu skaits.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Graves slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Pacienti ar pavadslimībām

Pacientiem ar A un B hemofiliju, kuri tika ārstēti ar PI, ir ziņots par pastiprinātas asiņošanas gadījumiem, ieskaitot spontānas ādas hematomas un hemartrozes. Dažiem pacientiem papildus tika lietots VIII faktors. Vairāk kā pusē aprakstīto gadījumu ārstēšana ar PI tika turpināta vai atsākta, ja tā bijusi pārtraukta. Ir minējumi par etioloģisku saistību, taču darbības mehānisms nav noskaidrots. Šī iemesla dēļ pacienti ar hemofiliju jābrīdina par paaugstinātas asiņošanas iespējamību.

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem ir samazināts indinavīra metabolisms, tādēļ būs nepieciešama indinavīra devas samazināšana, iespējamās cirozes dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nav veikti pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tā kā šādu pētījumu nav, jāievēro piesardzība, jo iespējama indinavīra līmeņa paaugstināšanās.

Nav pētīts lietošanas drošums pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem; tomēr mazāk kā 20 % indinavīra tiek izdalīti urīnā neizmainītā vai metabolītu veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Laktoze

Katra šo zāļu 800 mg deva (maksimālā reizes deva) satur 299,2 mg laktozes.

Pacienti ar tādām retām pārmantotām problēmām kā galaktozes nepanesamība, Lappa laktozes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija šīs zāles lietot nedrīkst.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Indinavīra metabolismu nodrošina citohroma P450 enzīms CYP3A4. Tādēļ citas aktīvās vielas, kam ir tas pats metabolisma ceļš vai kuras izmaina CYP3A4 aktivitāti, var ietekmēt indinavīra farmakokinētiku. Līdzīgi arī indinavīrs var izmainīt citu zāļu farmakokinētiku, kam ir tas pats metabolisma ceļš. Indinavīra un ritonavīra vienlaikus lietošana var papildus ietekmēt farmakokinētiku citām aktīvajām vielām, kam ir tas pats CYP3A4 metabolisma ceļš, jo ritonavīrs un indinavīrs inhibē citohroma P450 enzīmu CYP3A4.

Indinavīru kopā ar ritonavīru vai bez tā nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs, vai, kuras ir CYP3A4 substrāti. CRIVAN un ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas rezultātā var palielināties šo zāļu koncentrācija plazmā, radot iespējamās dzīvībai bīstamas reakcijas. CRIVAN kopā ar ritonavīru vai bez tā nedrīkst lietot vienlaikus ar amiodaronu, terfenadīnu, cisapīdu, astemizolu, kvetiapīnu, alprazolāmu, triazolāmu, iekšķīgi lietojamo midazolāmu (par piesardzību parenterāli ievadāmā midazolāma lietošanā skatīt 1. un 2. tabulu zemāk), pimoziņu, melnā rudzu grauda atvasinājumiem, simvastatīnu vai lovastatīnu. Turklāt, indinavīru kopā ar ritonavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar alfuzosīnu, meperidīnu, piroksikāmu, propoksifēnu, bepridilu, enkainīdu, flekainīdu, propafenonu, kvinidīnu, fuzidīnskābi, klozapīnu, diazepāmu, estamizolu un flurazepāmu.

Indinavīra lietošana vienlaikus ar rifampicīnu vai augu izcelsmes preparātu, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), ir kontrindicēta.

Informācija par augstākminētajām zālēm netiek atkārtota 1. un 2. tabulā, ja vien nav pieejamai specifiski dati par mijiedarbību.

Skatīt arī informāciju 4.2. un 4.3. apakšpunktā.

1. Tabula. Mijiedarbība un lietošanas ieteikumi, lietojot citas zāles kopā ar INDINAVĪRU VIENU PAŠU

Informācija par indinavīra mijiedarbību ar citām zālēm sniegta zemāk esošajās tabulās (paaugstināšanās apzīmēta ar “↑”, pazemināšanās ar “↓”, bez izmaiņām ($\leq \pm 20\%$) ar “↔”, reizes deva ar “SD”, reizi dienā ar “QD”, divreiz dienā “BID”, trīs reizes dienā ar “TID”, un četras reizes dienā ar “QID”).

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
ZĀLES PRET INFĒKCIU SLIMĪBĀM		
Pretretrovīrusa preparāti		
Nukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitori (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors - NRTIs)		
Didanozīns Zāļu forma ar bufervielām	Nav veikti mijiedarbības pētījumi. Indinavīra optimālai absorbcijai var būt nepieciešams normāls (skābs) kuņģa sulas pH līmenis, turpretim skāba vide ātri noārdā didanozīnu, kura sastāvā ir bufervielas pH paaugstināšanai. Pretretrovīrusa iedarbība neizmainās, ja didanozīnu lietoja 3 stundas pēc indinavīra lietošanas.	Indinavīru un didanozīna zāļu formu, kas satur bufervielas, jālieto vismaz ar 1 stundas starplaiku, tukšā dūšā.
Didanozīna zarnās šķīstošās kapsulas 400 mg SD (Indinavīrs 800 mg SD)	Indinavīrs: ↔ (Attiecībā pret indinavīru 800 mg SD vienu pašu) Didanozīns: ↔	Var lietot neatkarīgi no lietošanas laika un ēdienreizēm.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
Stavudīns 40 mg BID (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC: ↔ Indinavīra C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Stavudīna AUC: ↑ 21 % Stavudīna C _{min} : nav noteikta	Indinavīru un NRTIs var lietot vienlaikus bez devas pielāgošanas.
Zidovudīns 200 mg TID (Indinavīrs 1000 mg TID)	Indinavīra AUC: ↔ Indinavīra C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 1000 mg TID vienu pašu) Zidovudīna AUC: ↔ Zidovudīna C _{min} : ↑ 51 %	
Zidovudīns/Lamivudīns 200/150 mg TID (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīrs AUC: ↔ Indinavīrs C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Zidovudīna AUC: ↑ 39 % Zidovudīna C _{min} : ↔ Lamivudīna AUC: ↔ Lamivudīna C _{min} : ↔	
Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori-NNRTIs)		
Delavirdīns 400 mg TID (Indinavīrs 600 mg TID) Delavirdīns 400 mg TID Indinavīrs 400 mg TID	Indinavīra AUC: ↑ 53 % Indinavīra C _{min} : ↑ 298 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Indinavīra AUC: ↔ Indinavīra C _{min} : ↑ 118 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Delavirdīns: ↔	Ik pēc katrām 8 stundām jāapsver CRIVAN devas samazināšana līdz 400-600 mg.
Efavirens 600 mg QD (Indinavīrs 1000 mg TID) Efavirens 200 mg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC: ↓ 46 % Indinavīra C _{min} : ↓ 57 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Palielināta (1000 mg TID) indinavīra deva nekompensē efavirensa inducējošo iedarbību. Indinavīra AUC: ↓ 31 % Indinavīra C _{min} : ↓ 40 % Efavirensa AUC: ↔	Nav īpašu ieteikumu.
Nevirapīns 200 mg BID (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC: ↓ 28 % Nevirapīns: ↔ (CYP3A indukcija)	Lietojot kopā ar nevirapīnu, ik katras 8 stundas būtu jāapsver indinavīra devas palielināšana līdz 1000 mg.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
PIs (Proteāžu inhibitori)		
Amprenavīrs 1200 mg BID (Indinavīrs 1200 mg BID)	Amprenavīra AUC: ↑ 90 % Indinavīrs: ↔	Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošību nav noskaidrotas.
Atazanavīrs	Nav veikti mijiedarbības pētījumi.	Sakarā ar paaugstinātu hiperbilirubinēmijas risku, atazanavīra kombinācija kopā ar ritonavīru vai bez tā un Crixivan nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Ritonavīrs 100 mg BID (Indinavīrs 800 mg BID)	Indinavīra AUC _{24hr} : ↑ 178 % Indinavīra C _{min} : ↑ 11- reizes; (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu *) Ritonavīra AUC: ↑ 72 % Ritonavīra C _{min} : ↑ 62 %	Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošību nav noskaidrotas. Klīnisko pētījumu dati liecina, ka CRIVAN 400 mg kombinācijā ar ritonavīru 100 mg, abus lietojot iekšķīgi divas reizes dienā, var būt alternatīva ārstēšanas shēma (skatīt 5.2. apakšpunktu). Blakusparādību risks palielinājās divreiz dienā lietojot 800 mg indinavīra/100 mg ritonavīra devu.
Ritonavīrs 200 mg BID (Indinavīrs 800 mg BID)	Indinavīra AUC _{24hr} : ↑ 266 % Indinavīra C _{min} : ↑ 24- reizes; (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu *) Ritonavīra AUC: ↑ 96 % Ritonavīra C _{min} : ↑ 371 %	
Ritonavīrs 400 mg BID (Indinavīrs 800 mg BID)	Indinavīra AUC _{24hr} : ↑ 220 % Indinavīra C _{min} : ↑ 24- reizes; (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu *) Ritonavīra AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavīrs 400 mg BID (Indinavīrs 400 mg BID)	Indinavīra AUC _{24hr} : ↑ 68 % Indinavīra C _{min} : ↑ 10- reizes (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu *) Ritonavīra AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavīrs 100 mg BID (Indinavīrs 400 mg BID)	Indinavīra AUC un C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu *) (*) vēsturiski testu dati	

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
Sakvinavīrs 600 mg SD (cietās kapsulas) (Indinavīrs 800 mg TID)	Sakvinavīra AUC: ↑ 500 % Sakvinavīra C _{min} : ↑ 190 % (Attiecībā pret sakvinavīru 600 mg SD (cietās kapsulas) vienu pašu)	Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošību nav noskaidrotas.
Sakvinavīrs 800 mg SD (mīkstās kapsulas) (Indinavīrs 800 mg TID)	Sakvinavīra AUC: ↑ 620 % Sakvinavīra C _{min} : ↑ 450 % (Attiecībā pret sakvinavīru 800 mg SD (mīkstās kapsulas) vienu pašu)	
Sakvinavīrs 1200 mg SD (mīkstās kapsulas) (Indinavīrs 800 mg TID)	Sakvinavīra AUC: ↑ 360 % Sakvinavīra C _{min} : ↑ 450 % (Attiecībā pret sakvinavīru 1200 mg (mīkstās kapsulas) vienu pašu)	
Pētījuma plāns neļauj pilnīgi noteikt sakvinavīra ietekmi uz indinavīru, taču liecina indinavīra AUC _{8h} paaugstinājumu mazāk nekā par divām reizēm, to lietojot vienlaicīgi ar sakvinavīru.		
Pretmikrobu preparāti		
Sulfametoksazols/ Trimetoprimis 800 mg/160 mg BID (Indinavīrs 400 mg QID)	Indinavīra AUC un C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 400 mg QID vienu pašu) Sulfametoksazola AUC un C _{min} : ↔	Indinavīru un sulfametoksazolu/trimetoprīmu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Pretsēnīšu preparāti		
Flukonazols 400 mg QD (Indinavīrs 1000 mg TID)	Indinavīra AUC: ↓ 24 % Indinavīra C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 1000 mg TID vienu pašu)	Indinavīru un flukonazolu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Itrakonazols 200 mg BID (Indinavīrs 600 mg TID)	Indinavīra AUC: ↔ Indinavīra C _{min} : ↑ 49 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu)	Lietojot vienlaikus ar itrakonazolu, ik katras 8 stundas iesaka samazināt CRIXIVAN devu līdz 600 mg.
Ketokonazols 400 mg QD (Indinavīrs 600 mg TID) Ketokonazols 400 mg QD (Indinavīrs 400 mg TID)	Indinavīra AUC: ↓ 20 % Indinavīra C _{min} : ↑ 29 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Indinavīra AUC ↓ 56 % Indinavīra C _{min} ↓ 27 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu)	Ik katras 8 stundas būtu jāapsver CRIXIVAN devas samazināšanas līdz 600 mg.
Prettuberkulozes līdzekļi		
Izoniazīds 300 mg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC un C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Izoniazīda AUC un C _{min} : ↔	Indinavīru un izoniazīdu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
Rifabutinā 300 mg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC ↓ 34 % Indinavīra C _{min} : ↓ 39 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu)	Klīniskajos pētījumos netika pierādīta rifabutinā devas samazināšanas un Crixivan devas palielināšanas lietderība. Tādēļ nav ieteicama to lietošana vienlaikus. Ja nepieciešama ārstēšana ar rifabutinā, jāmeklē alternatīvi preparāti HIV infekcijas ārstēšanai.
Rifabutinā 150 mg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Rifabutinā AUC: ↑ 173 % Rifabutinā C _{min} : ↑ 244 % (Attiecībā pret rifabutinā 300 mg QD vienu pašu)	
	Indinavīra AUC: ↓ 32 % Indinavīra C _{min} : ↓ 40 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu)	
	Rifabutinā AUC*: ↑ 54 % Rifabutinā C _{min} *: ↑ 99 % (*Attiecībā pret rifabutinā 300 mg QD vienu pašu. Nav pieejami dati, kas salīdzina rifabutinā 150 mg QD kombinācijā ar indinavīru 800 mg TID ar atsaucē devu – 150 mg rifabutinā vienu pašu)	
Rifampicīns 600 mg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC: ↓ 92 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Šo efektu rada rifampicīna izraisīta CYP3A4 indukcija.	Rifampicīna lietošana kopā ar indinavīru ir kontrindicēta.
PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Metadons 20-60 mg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC ↔ (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vēsturiskiem novērojumiem) Metadona AUC un C _{min} : ↔	Indinavīru un metadonu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
ANTILARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Kvinidīns 200 mg SD (Indinavīrs 400 mg SD)	Indinavīra AUC un C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 400 mg SD) Paredzama kvinidīna koncentrācijas ↑ (CYP3A4 inhibīcija ar indinavīru)	Lietojot kvinidīnu vienlaikus ar CRIVAN, jāievēro piesardzība un ieteicams kontrolēt koncentrāciju serumā. Indinavīra/ritonavīra lietošana kopā ar kvinidīnu ir kontrindicēta.
PRETASTMAS LĪDZEKĻI		
Teofilīns 200 mg SD (Indinavīrs 800 mg TID)	Teofilīna AUC un C _{min} : ↔	Indinavīru un teofilīnu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
ANTIKOAGULANTI		
Varfarīns	Mijiedarbība nav pētīta, vienlaicīga lietošana var paaugstināt varfarīna līmeni.	Var būt nepieciešama varfarīna devas pielāgošana.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns	Indinavīrs inhibē CYP3A4 un tā rezultātā ir paredzama šo pretkrampju līdzekļu koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Zāļu, kas ir CYP3A4 induktori, piemēram, karbamazepīna, fenobarbitāla un fenitoīna lietošana vienlaikus, var samazināt indinavīra koncentrācija plazmā.	Lietoja šīs zāles vienlaikus ar indinavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
ANTIDEPRESANTI		
Venlafaksīns 50 mg TID (Indinavīrs 800 mg SD)	Indinavīra AUC: ↓ 28 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg SD vienu pašu) Venlafaksīns un aktīvais metabolīts O-dezmetil-venlafaksīns: ↔	Dotās atrades klīniskā nozīme nav zināma.
ANTIPSIHOTISKIE LĪDZEKĻI		
Kvetiapīns	Nav veikti pētījumi. Indinavīrs inhibē CYP3A4 un tā rezultātā ir paredzama kvetiapīna koncentrācijas paaugstināšanās.	Lietoja vienlaikus indinavīru un kvetiapīnu, var paaugstināties kvetiapīna koncentrācija plazmā, kas var novest pie ar kvetiapīnu saistītas toksicitātes, ieskaitot komu. Vienlaicīga indinavīra un kvetiapīna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
KALCIJA KANĀLU BLOKATORI		
Dihidropiridīns: piem., felodipīns, nifedipīns, nikardipīns	↑ dihidropiridīna kalcija kanālu blokatoru koncentrāciju Kalcija kanālu blokatori tiek metabolizēti ar CYP3A4, kuru inhibē indinavīrs.	Jāievēro piesardzība lietošanā un ieteicams kontrolēt pacientu klīnisko stāvokli.
AUGU IZCELSMES PREPARĀTI		
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC: ↓ 54 % Indinavīra C _{min} : ↓ 81 % (Attiecībā pret indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Sakarā ar asinszāles izraisīto zāļu metabolizējošo un/vai transportējošo proteīnu indukciju, samazinās indinavīra koncentrācija.	Asinszāli saturošu augu izcelsmes preparātu lietošana kopā ar Crixivan ir kontrindicēta. Ja pacients lieto asinszāles preparātus, to lietošana jāpārtrauc, jāpārbauda vīrusu slodze un, ja iespējams, indinavīra līmeņi serumā. Pārtraucot lietot asinszāles preparātu, indinavīra līmeņi serumā var palielināties un var būt nepieciešams pielāgot CRIVAN devu. Inducējošais efekts var turpināties līdz pat 2 nedēļām pēc ārstēšanas ar asinszāles preparātu pārtraukšanas.
HISTAMINA H₂ ANTAGONISTI		
Cimetidīns 600 mg BID (Indinavīrs 400 mg SD)	Indinavīra AUC un C _{min} : ↔ (Attiecībā pret indinavīru 400 mg SD vienu pašu)	Indinavīru un cimetidīnu var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Lovastatīns, simvastatīns	Indinavīrs inhibē CYP3A4 un tā rezultātā paredzama ievērojama HMG-CoA reduktāzes inhibitoru līmeņu paaugstināšanās plazmā, jo tie ir ļoti jutīgi pret CYP3A4 metabolismu.	Kombinācija ir kontrindicēta dēļ paaugstināta miopātijas, ieskaitot rabdomiolīzi, riska.
Rosuvastatīns	Nav veikti mijiedarbības pētījumi. Mijiedarbības pētījums ar lopinavīru/ritonavīru + rosuvastatīnu: Rosuvastatīna AUC ↑ 2,08 -reizes Rosuvastatīna C _{max} ↑ 4,66 -reizes (Mehānisms nav zināms)	Neiesaka lietot vienlaikus.
Atorvastatīns	↑ atorvastatīna koncentrāciju Atorvastatīna metabolisms ir mazāk atkarīgs no CYP3A4 nekā lovastatīnam vai simvastatīnam.	Rūpīgi novērojot, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva. Jāievēro piesardzība lietošanā.
Pravastatīns, fluvastatīns	Nav veikti mijiedarbības pētījumi. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A4. Nevar izslēgt mijiedarbību saistībā ar transportējošo proteīnu ietekmi.	Mijiedarbība nav zināma. Ja alternatīva ārstēšana nav pieejama, lietojiet rūpīgi novērojot.
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns A	Ciklosporīna A (CsA) līmeņi ievērojami paaugstinās pacieniem, kuri lieto proteāžu inhibitorus, ieskaitot indinavīru.	CsA līmeņu dēļ nepieciešama progresīva devu pielāgošana, izmantojot zāļu terapeitiskās iedarbības kontroli.
IEKŠĶĪGI LIETOJAMIE PRETAPAUGĻOŠANĀS LĪDZEKĻI		
Noretindrons/etinilestradiols 1/35 1 µg QD (Indinavīrs 800 mg TID)	Noretindrona AUC: ↑ 26 % Noretindrona C _{min} : ↑ 44 %	Indinavīru un noretindronu/etinilestradiolu 1/35 var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
PDE5 INHIBITORI		
Sildenafilis 25 mg SD (Indinavīrs 800 mg TID)	Indinavīra AUC: ↑ 11 % Sildenafilis AUC ↑ 340 % CRIXIVAN lietošana kopā ar sildenafili iespējams dēļ metabolisma konkurējošās inhibīcijas var paaugstināt sildenafilis līmeni serumā.	Pacientiem, kas vienlaikus saņem indinavīra ārstēšanu, sildenafilis deva nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 25 mg 48 stundu laikā.
Vardenafilis 10 mg SD (Indinavīrs 800 mg TID)	Vardenafilis AUC: ↑ 16-reizes CRIXIVAN vienlaikus lietošana ar vardenafilu iespējams dēļ metabolisma konkurējošās inhibīcijas var paaugstināt vardenafilis līmeni serumā.	Pacientiem, kas vienlaikus saņem indinavīra ārstēšanu, vardenafilis deva nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 2,5 mg 24 stundu laikā.
Tadalafilis	Nav veikti mijiedarbības pētījumi. CRIXIVAN lietošana kopā ar tadalafilu iespējams dēļ metabolisma konkurējošās inhibīcijas var paaugstināt tadalafilis līmeni serumā.	Pacientiem, kas vienlaikus saņem indinavīra ārstēšanu, tadalafilis deva nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 10 mg 72 stundu laikā.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
SEDATĪVIE/MIEGA LĪDZEKĻI		
Midazolāms (parenterālai lietošanai)	Mijiedarbība nav pētīta, lietošana vienlaikus var ievērojami palielināt midazolāma koncentrāciju, sevišķi gadījumā, ja midazolāmu lieto iekšķīgi. Midazolāms lielos apmēros tiek metabolizēts ar CYP3A4.	CRIXIVAN un midazolāmu iekšķīgai lietošanai nedrīkst lietot vienlaikus (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaikus lietojot CRIXIVAN un midazolāmu parenterālai lietošanai, jāievēro piesardzība. Ja CRIXIVAN tiek lietots kopā ar parenterālo midazolāmu, tas jādaļina intensīvās terapijas nodaļā, rūpīgi sekojot elpošanas nomākuma un/vai ilgstošas sedācijas klīniskajām pazīmēm. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, sevišķi, ja tiek lietota vairāk nekā viena midazolāma deva.
STEROĪDI		
Deksametazons	Nav veikti mijiedarbības pētījumi. Paredzama ↑ deksametazona iedarbība (CYP3A inhibīcija). Var būt iespējama ↓ indinavīra koncentrācija plazmā (CYP3A indukcija).	Lietojo deksametazonu kopā ar indinavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.

2. Tabula. Mijiedarbība un lietošanas ieteikumi, lietojot citas zāles kopā ar INDINAVĪRA UN RITONAVĪRA KOMBINĀCIJU. Nav veikti īpaši mijiedarbības pētījumi ar 400 mg indinavīra un 100 mg ritonavīra kombināciju.

Informācija par indinavīra/ritonavīra mijiedarbību ar citām zālēm sniegta zemāk esošajās tabulās (paaugstināšanās apzīmēta ar “↑”, pazemināšanās ar “↓”, bez izmaiņām ($\leq \pm 20\%$) ar “↔”, reizes deva ar “SD”, reizi dienā ar “QD”, divreiz dienā “BID”, trīs reizes dienā ar “TID”, , un četras reizes dienā ar “QID”).

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
ZĀLES PRET INFEKCIJU SLIMĪBĀM		
Pretrretrovīrusa preparāti		
Amprenavīrs	Amprenavīrs 1200 mg BID AUC ↑90 % kopā ar 800 mg TID indinavīru vienu pašu (skatīt 1. tabulu). Amprenavīrs 600 mg BID AUC ↑ 64 % kopā ar 100 mg BID ritonavīru vienu pašu (attiecībā pret amprenavīru 1200 mg BID vienu pašu). CYP3A4 inhibīcijas rezultātā ritonavīrs paaugstina amprenavīra līmeni serumā. Dati par mijiedarbību, lietojot vienlaikus indinavīru/ritonavīru un amprenavīru, nav pieejami.	Atbilstošas devas šai kombinācijai attiecībā uz lietošanas efektivitāti un drošību nav noskaidrotas. Ritonavīra šķīdumu iekšķīgai lietošanai nedrīkst lietot bērniem vienlaikus ar amprenavīra šķīdumu iekšķīgai lietošanai sakarā toksicitātes rašanās risku, kuru var izraisīt abu zāļu sastāvā esošās palīgvielas.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
Efavirens 600mg QD (Indinavīrs/ritonavīrs 800/100 BID)	Indinavīra AUC: ↓ 25 % Indinavīra C _{min} ↓ 50 % (attiecībā pret indinavīru/ritonavīru 800/100 BID vienu pašu) Ritonavīra AUC ↓ 36 % Ritonavīra C _{min} : ↓ 39 % Efavirensa AUC un C _{min} : ↔	Indinavīra/ritonavīra devas paaugstināšana, lietojot kopā ar efavirensu, nav pētīta.
Prettuberkulozes līdzekļi		
Rifabutin	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Jāparedz indinavīra koncentrācijas pazemināšanos un rifabutīna koncentrācijas paaugstināšanos.	Kombinācija netiek ieteikta, jo nevar rekomendēt devu indinavīra/ritonavīra lietošanai kopā ar rifabutīnu. Ja nepieciešama ārstēšana ar rifabutīnu, jāmeklē alternatīvi preparāti HIV infekcijas ārstēšanai.
Rifampicīns	Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 induktors, un pierādīts, ka tas par 92 % samazina indinavīra AUC, kas var izraisīt virusoloģisko neveiksmi un rezistences veidošanos. Mēģinājumi novērst iedarbības samazināšanos, paliecinot cita proteāzes inhibitora devu, ko lietoja kopā ar ritonavīru, tika novērots liels daudzums aknu reakciju.	Rifampicīna lietošana kopā ar CRIXIVAN un vienlaikus ar mazām ritonavīra devām ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Citas zāles pret infekcijas slimībām		
Atovakvons	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Ritonavīrs inducē glikuronidizāciju, tāpēc paredzama atovakvona koncentrācijas pazemināšanās plazmā.	Lietoja atovakvonu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
Eritromicīns, itraconazols	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama eritromicīna un itraconazola koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.	Lietoja eritromicīnu vai itraconazolu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
Ketokonazols	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama ketokonazola koncentrācijas paaugstināšanās plazmā. Ritonavīra un ketokonazola vienlaikus lietošana izraisīja kuņģa-zarnu trakta un aknu blakusparādību sastopamības pieaugumu.	Lietoja ketokonazolu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības. Lietojot vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, jāapsver ketokonazola devas samazināšana.
PRETSĀPJU LĪDZEKĻI		
Fentanils	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama fentanila koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.	Lietoja fentanilu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
Metadons	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs viens pats nozīmīgi neietekmē metadona AUC (skatīt iepriekš 1. tabulu). Metadona AUC samazināšanos novēroja lietojot kopā ar citiem proteāžu inhibitoriem, tos lietojot vienlaikus ar ritonavīru. Ritonavīrs var izraisīt metadona glikuronidāciju.	Lietoja vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, var būt nepieciešams palielināt metadona devu. Jāapsver devas pielāgošana atkarībā no pacienta klīniskās atbildes reakcijas uz metadona terapiju.
Morfīns	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Sakarā ar vienlaikus lietotā ritonavīra inducēto glikuronidāciju, var būt pazemināts morfīna līmenis.	Lietoja morfīnu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns 0,4 mg SD Ritonavīrs 200 mg BID	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Digoksīna AUC: ↑ 22 %	Ritonavīrs var pazemināt digoksīna līmeņus sakarā ar izmainītu P-glikoproteīna mediētā digoksīna izdalīšanos. Lietojot digoksīnu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicama rūpīga digoksīna līmeņa kontrole.
ANTIKOAGULANTI		
Varfarīns Ritonavīrs 400 mg BID	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Ritonavīram iducējot CYP1A2 un CYP2C9, R-varfarīna līmenis var pazemināties, radot pavājinātu antikoagulējošo iedarbību.	Lietoja varfarīnu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, jākontrolē antikoagulācijas raksturlielumus.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4, tāpēc paredzama karbamazepīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.	Lietoja karbamazepīnu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
Divalproeks, lamotrigīns, fenitoīns	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Ritonavīrs inducē CYP2C9 izraisīto oksidēšanos un glikuronidāciju, tāpēc paredzama pretkrampju līdzekļa koncentrācijas pazemināšanās plazmā.	Lietoja šīs zāles vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt līmeni serumā vai terapeitisko iedarbību. Fenitoīns var pazemināt ritonavīra līmeni serumā.
ANTIDEPRESANTI		
Trazodons 50 mg SD Ritonavīrs 200 mg BID	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Trazodona AUC: ↑ 2,4-reizes Lietoja kopā ar ritonavīru, tika konstatēta ar trazodonu saistīto blakusparādību sastopamības palielināšanās.	Ja trazodonu lieto kopā ar ritonavīru, kombinācija jālieto uzmanīgi, sākot trazodona lietošanu ar mazāko devu un kontrolējot klīnisko atbildreakciju un panesamību.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
PRETHISTAMĪNA LĪDZEKĻI		
Feksofenadīns	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Ritonavīrs var mainīt P-glikoproteīna mediēto feksofenadīna izdalīšanos, izraisot paaugstinātu feksofenadīna koncentrāciju.	Lietojojot feksofenadīnu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
Loratidīns	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4 un tāpēc paredzama loratidīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.	Lietojojot loratidīnu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
KALCIJA KANĀLU BLOKATORI		
Diltiazems 120 mg QD (Indinavīrs/ritonavīrs 800/100 BID)	Diltiazema AUC _{0-24hr} : ↑ 43 % Indinavīra/ritonavīra AUCs: ↔	Lietojojot vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, sakarā ar iespējamu pastiprinātu terapeitisko iedarbību, jāapsver kalcija kanālu blokatoru devas maiņa.
Amlodipīns 5 mg QD (Indinavīrs/ritonavīrs 800/100 BID)	Amlodipīna AUC _{0-24hr} : ↑ 80 % Indinavīra/ritonavīra AUCs: ↔	
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Tie paši ieteikumi, kā lietojot ar indinavīru bez ritonavīra (skatīt 1. tabulu).		
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns A (Indinavīrs/ritonavīrs 800/100 BID)	Sekojoši ārstēšanas uzsākšanai ar indinavīru/ritonavīru 800/100 BID vai lopinavīru/ritonavīru 400/100 BID, bija nepieciešama ciklosporīna A devas samazināšana līdz 5-20 % no sākotnējās devas, lai vienā pētījumā uzturētu ciklosporīna A līmeni terapeitiskās iedarbības robežās.	Ciklosporīna A devas pielāgošana jāveic atbilstoši noteiktajam ciklosporīna A līmenim asinīs.
Takrolīms	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4 un tāpēc paredzama takrolīma koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.	Lietojojot takrolīmu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.
PDE5 INHIBITORI		
Sildenafilis, tadalafilis	Mijiedarbība nav pētīta.	Sildenafilam un tadalafilam piemērojami tie paši ieteikumi, kā lietojot ar indinavīru bez ritonavīra (skatīt 1. tabulu).
Vardenafilis	Mijiedarbība nav pētīta.	Lietojojot kopā ar pastiprinātu proteāžu inhibitoru, vardenafila deva nedrīkst pārsniegt 2,5 mg 72 stundās.
SEDATĪVIE MIEGA LĪDZEKĻI		
Buspīrons	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Indinavīrs un ritonavīrs inhibē CYP3A4 un tāpēc paredzama buspirona koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.	Lietojojot buspironu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.

Zāļu sadalījums terapeitiskās grupās	Mijiedarbība	Ieteikumi, kas jāievēro lietojot vienlaikus
Midazolāms (parenterālai lietošanai)	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Kombinētas lietošanas gadījumā paredzama midazolāma koncentrācijas nozīmīga paaugstināšanās, sevišķi gadījumā, ja midazolāmu lieto iekšķīgi (CYP3A4 inhibīcija).	CRIXIVAN ar ritonavīru un midazolāmu iekšķīgai lietošanai nedrīkst lietot vienlaikus (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaikus lietojot CRIXIVAN ar ritonavīru un midazolāmu parenterālai lietošanai, jāievēro piesardzība. Ja CRIXIVAN ar ritonavīru tiek lietots kopā ar parenterālo midazolāmu, tas jā dara intensīvās terapijas nodaļā, rūpīgi sekojot elpošanas nomākuma un vai ilgstošas sedācijas klīniskajām pazīmēm. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, sevišķi, ja tiek lietota vairāk nekā viena midazolāma deva.
<i>STEROĪDI</i>		
Deksametazons	Mijiedarbība lietojot kopā ar indinavīru/ritonavīru nav pētīta. Paredzama ↑ deksametazona iedarbība (CYP3A inhibīcija). Var būt paredzama ↓ indinavīra koncentrācija plazmā (CYP3A indukcija).	Lietojo deksametazonu vienlaikus ar indinavīru/ritonavīru, ieteicams rūpīgi kontrolēt terapeitisko iedarbību un blakusparādības.

Informāciju par diētas vai pārtikas produktu ietekmi uz indinavīra absorbciju skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav veikti atbilstoši un plaši kontrolēti pētījumi pacientēm grūtniecības periodā. Grūtniecēm indinavīru drīkst ordinēt tikai tādos gadījumos, kad iespējama ieguvums attaisno potenciālo risku auglim. Ņemot vērā to, ka mazā pētījumā HIV inficētām grūtniecēm tika novērota neliela indinavīra iedarbība pirms dzemdībām, un par šīs populācijas pacientēm dati ir ierobežoti, indinavīru neiesaka lietot HIV inficētām grūtniecēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

14 % pacientu ārstēšanas laikā ar indinavīru tika novērota hiperbilirubinēmija, kas pārsvarā izpaudās kā palielināts neiešais bilirubīns. Tā kā nav zināms, vai indinavīrs pastiprinās fizioloģisko hiperbilirubinēmiju jaundzimušajiem, rūpīgi jāapdomā indinavīra lietošanas nepieciešamība grūtniecēm pirmsdzemdību periodā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Indinavīra ordinēšana Rēzus pērtiķu jaundzimušajiem nedaudz pastiprināja pagaidu fizioloģisko hiperbilirubinēmiju, ko šai sugai novēro pēc piedzimšanas. Indinavīra ordinēšana Rēzus pērtiķu mātītēm pēdējā grūtniecības trimestrī līdzīgu paasināšanos jaundzimušajiem neizraisīja; tomēr tikai neliela daļa indinavīra šķērsoja placentāro barjeru.

Barošana ar krūti

Lai izvairītos no bērna inficēšanas ar HIV, ar HIV inficētām sievietēm bērnu barot ar krūti neiesaka. Nav zināms, vai indinavīrs izdalās cilvēka pienā. Tomēr indinavīrs tika konstatēts žurku pienā, un tā izdalīšanās žurku pienā izpaudās kā samazināts žurku mazuļu svara pieaugums zīdīšanas periodā. Mātes jābrīdina, ka ārstēšanas laikā bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par ārstēšanas ar CRIXIVAN iespējamo ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nav pieejami dati, kas liecinātu par indinavīra ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacients jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar indinavīru ir novērots reibonis un redzes traucējumi.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kontrolētu klīnisko pētījumu apkopoto datu analīzē nierakmeņi tika konstatēti aptuveni 10 % pacientu, kas ārstēšanā saņēma ieteicamo CRIXIVAN devu (skatīt tabulu zemāk un arī 4.4. apakšpunktu).

Zemāk uzskaitītas klīniskās nevēlamās blakusparādības, par kurām pētnieki ir ziņojuši kā par iespējami, varbūtēji vai noteikti saistītām ar zāļu lietošanu $\geq 5\%$ pacientu, kuri 24 nedēļas saņēma CRIXIVAN vienu pašu vai kombinētā terapijā ar NRTI ($n=309$). Daudzas no blakusparādībām tika atzītas arī par iepriekš bijušām vai bieži novērotām medicīniskām problēmām šajā populācijā. Šīs blakusparādības bija: slikta dūša (35,3 %), galvassāpes (25,2 %), caureja (24,6 %), astēnija/nogurums (24,3 %), izsitumi (19,1 %), garšas traucējumi (19,1 %), ādas sausums (16,2 %), sāpes vēderā (14,6 %), vemšana (11,0 %), reibonis (10,7 %). Izņemot sausu ādu, izsitumus un garšas traucējumus, pārējo klīnisko nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem, kurus ārstēja ar pretvīrusu nukleozīdu analogiem kontroles grupā, bija vienāds vai augstāks nekā tiem, kurus ārstēja ar CRIXIVAN vienu pašu vai kombinācijā ar NRTI. Līdzīgs vispārējais klīniskās drošības profils saglabājās 107 pacientiem, kuri tika ārstēti ar CRIXIVAN vienu pašu vai kombinācijā ar NRTI līdz pat 48 nedēļām. Blakusparādības, ieskaitot nierakmeņu veidošanos, var būt par iemeslu terapijas pārtraukšanai.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kas veikti daudzās vietās pasaulē, indinavīrs viens pats vai kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (zidovudīnu, didanozīnu, stavudīnu un/vai lamivudīnu) ordinēts apmēram 2000 pacientu, no kuriem lielākā daļa bija baltās rases vīrieši (15 % sievietes).

Indinavīrs neietekmēja būtiskāko nevēlamo blakusparādību veidu, biežumu, vai smagumu, kas saistītas ar zidovudīna, didanozīna vai lamivudīna lietošanu.

Zemāk uzskaitītas CRIXIVAN monoterapijas un/vai CRIXIVAN lietošanas kopā ar pretretrovīrusu terapiju izraisītās blakusparādības, par ko ziņots klīnisko pētījumu laikā pieaugušajiem un/vai pēcreģistrācijas periodā.

Ļoti bieži ($\geq 1/10$); Bieži ($\geq 1/100$, līdz $< 1/10$); Retāk ($\geq 1/1000$, līdz $< 1/100$); Reti ($\geq 1/10000$, līdz $< 1/1000$); Ļoti reti ($< 1/10000$, nav zināms (pēc pieejamajiem datiem biežumu nevar noteikt)). Par nevēlamajām blakusparādībām tiek ziņots arī pēcreģistrācijas periodā*, tās apkopotas no brīvprātīgiem mediķu ziņojumiem, no kuriem nevar noteikt sastopamības biežumu.

Orgānu sistēmu klase	Biežums	CRIXIVAN nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	paaugstināts vidējais eritrocītu tilpums, samazināts neitrofilu skaits
	Nav zināms*	spontānas asiņošanas gadījumu pieaugums pacientiem ar hemofiliju; anēmija, tai skaitā akūta hemolītiska anēmija; trombocitopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināms*	anafilaktoīdas reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Nav zināms*	pirmreizējs diabēts vai hiperglikēmija, vai esoša cukura diabēta paasināšanās, hipervīglicēridēmija, hiperholesterinēmija.
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	galvassāpes, reibonis
	Bieži	bezmiegs, hipostēzija, parastēzija
	Nav zināms*	mutis parastēzija.
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	slikta dūša, vemšana, caureja, dispepsija
	Bieži	meteorisms, mutis sausums, skābes regurgitācija
	Nav zināms*	hepatīts, ieskaitot aknu funkcijas traucējumus, pankreatīts.
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	izolēta asimptomātiska hiperbilirubinēmija; paaugstināts ALAT, ASAT
	Nav zināms*	aknu funkcijas traucējumi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	izsitumi, ādas sausums
	Bieži	nieze
	Nav zināms*	izsitumi, ieskaitot <i>erythema multiforme</i> un Stīvena-Džonsona sindromu; alerģisks vaskulīts; alopecija; hiperpigmentācija; nātrene; kāju nagu iesaistīšana un/vai paronihija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	mialģija
	Nav zināms*	miozīts; rabdomiolīze; paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis, osteonekroze (skatīt 4.4. apakšpunktu), periartīts.

Orgānu sistēmu klase	Biežums	CRIXIVAN nevēlamās blakusparādības
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Bieži Nav zināms*	hematūrija, proteīnūrija, kristālūrija nierakmeņi, dizūrija. nierakmeņi, dažos gadījumos ar nieru funkcijas traucējumiem vai akūtu nieru mazspēju; pielonefrīts; intersticiāls nefrīts, dažreiz saistīts ar indinavīra kristālu izgulsnēšanos. Dažiem pacientiem intersticiālais nefrīts nepārgāja pēc indinavīra terapijas pārtraukšanas; nieru mazspēja nieru darbības traucējumi; leukocitūrija (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	astēnija/nogurums; garšas traucējumi; sāpes vēderā.

Metabolisma rādītāji

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai esošām oportūniskajām infekcijām. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Graves slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atsvišķu blakusparādību apraksts

Nierakmeņi

Nierakmeņus, ieskaitot sāpes sānos ar vai bez hematūrijas (ieskaitot mikrohematūriju), novēroja aptuveni 10 % (252/2577) pacientu, kuri klīniskajos pētījumos saņēma CRIXIVAN ieteicamās devās, salīdzinot ar 2,2 % kontroles grupā. Kopumā šīs parādības nebija saistītas ar nieru disfunkciju un pārgāja pēc atbilstošas hidratācijas un īslaicīgas terapijas pārtraukšanas (piemēram, 1-3 dienām).

Hiperbilirubinēmija

Izolēta asimptomātiska hiperbilirubinēmija (kopējais bilirubīns $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l), kas pārsvarā izpaudās kā paaugstināts netiešais bilirubīns, ko reti pavadīja ALAT, ASAT vai sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās, ir novērota apmēram 14 % pacientu, kas lietoja CRIXIVAN vienu pašu vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Lielākā daļa pacientu turpināja ārstēšanos ar CRIXIVAN, nesamazinot devu, un bilirubīna līmenis pakāpeniski pazeminājās līdz sākotnējam līmenim. Hiperbilirubinēmiju biežāk novēroja, lietojot devas, kas pārsniedza 2,4 g/dienā, salīdzinot ar devām, kas bija mazākas par 2,4 g/dienā.

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos 3 gadus vecu un vecāku bērnu vidū nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs pieaugušo pacientu vidū novērotajam, izņemot par 29 % (20/70) biežāk novēroja nierakmeņus bērniem. Bērniem, kuri lietoja iCRIXIVAN 10,9 % (6/55) gadījumu novēroja asimptomātisku, nezināmas etioloģijas piūriju. Daži no šiem efektiem bija saistīti ar nelielu seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir ziņots par CRIXIVAN pārdozēšanas gadījumiem cilvēkiem. Visbiežāk ir ziņots par simptomiem kuņģa un zarnu traktā (piemēram, slikto dūšu, vemšanu, caureju) un nierēs (piemēram, nefrolitiāzi, sāpēm sānos, hematūriju).

Nav zināms, vai indinavīrs ir dializējams ar peritoneālo vai hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretvīrusu līdzeklis sistēmiskai lietošanai, proteāzes inhibitors, ATĶ kods: JO5AE02

Darbības mehānisms

Indinavīrs inhibē rekombinētu HIV-1 un HIV-2 proteāzi ar apmēram desmitreiz lielāku selektivitāti pret HIV-1 proteināzi, salīdzinot ar HIV-2 proteināzi. Indinavīrs atgriezeniski saistās ar proteāzes aktīvo daļu un konkurējoši inhibē enzīmu, tādējādi novēršot vīrusa prekursora poliproteīnu šķelšanos jaunizveidotās vīrusa daļiņas nobriešanas laikā. Rezultātā izveidojušās nenobriedušās vīrusa daļiņas ir neinfekciozas un nav spējīgas uzsākt jaunus infekcijas ciklus. Indinavīrs būtiski neinhibēja cilvēku eikariotiskās proteāzes renīnu, cilvēku katepsīnu D, cilvēku elastāzi un cilvēku Xa faktoru.

Mikrobioloģija

Koncentrācijā no 50 līdz 100 nM indinavīrs par 95 % (IC₉₅) inhibēja vīrusu izplatīšanos (salīdzinot ar neārstētām ar vīrusu inficētām kontroles grupas šūnām) cilvēku T-limfocītu šūnu kultūrās un cilvēku primārajos monocītos/makrofāgos, kas attiecīgi, inficēti ar HIV-1 paveidiem LAI, MN, RF un makrofāgu-tropisko variāciju SF-162. Koncentrācijā no 25 līdz 100 nM indinavīrs nodrošināja 95 % vīrusu izplatīšanās inhibīciju ar mitogēnu aktivētās cilvēku perifēro asiņu mononukleārās šūnās, kas inficētas ar dažādiem HIV-1 primāriem klīniskajiem izolātiem, ieskaitot izolātus, kas rezistenti pret zidovudīnu un atgriezeniskās transkriptāzes nukleozīdu inhibitoriem (NNRTI). Sinerģisku pretvīrusu aktivitāti novēroja, inkubējot ar HIV-1 LAI paveidu inficētu cilvēku T-limfocītu šūnas ar indinavīru un vai nu zidovudīnu, vai didanozīnu, vai atgriezeniskās transkriptāzes nukleozīdu inhibitoru.

Zāļu rezistence

Dažiem pacientiem tika novērots vīrusa RNS līmeņa supresijas zudums, taču CD4 šūnu skaits bieži tika uzturēts lielāks, nekā pirms ārstēšanas uzsākšanas. Gadījumos, kad radās vīrusa RNS supresijas zudums, tas parasti sakrita ar cirkulējošo jutīgo vīrusu nomaiņu uz rezistentiem vīrusa variantiem. Rezistence korelēja ar vīrusa genoma mutāciju uzkrāšanos, kas izpaudās kā aminoskābju aizvietošana vīrusa proteāzē.

Proteāzei konstatētas vismaz 11 aminoskābju pozīcijas, kuru aizvietošana saistīta ar rezistenci pret indinavīru: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 un L90. Tomēr šo substitūciju rezistenci veicinošais mehānisms ir sarežģīts. Neviena no šīm substitūcijām nebija nepieciešama, ne arī pietiekoša, lai attīstītos rezistence. Piemēram, neviena atsevišķa substitūcija vai substitūciju pāris nespēja izraisīt nosakāmu ($\geq$ četras reizes) rezistenci pret indinavīru, un rezistences pakāpe bija atkarīga no veidiem, kādos multiplas substitūcijas kombinējās. Kopumā tomēr augstākas pakāpes

rezistence veidojās no lielāka skaita substitūciju vienlaicīgas ekspresijas vienpadsmit atrastajās pozīcijās. Pacientiem, kuriem indinavīra monoterapijas, lietojot 800 mg ik pēc 8 stundām, laikā novēroja vīrusa RNS rikošetu, substitūcijas tikai trīs pozīcijās novēroja vairumam pacientu: V82 (līdz A vai F), M46 (līdz I vai L) un L10 (līdz I vai R). Citas substitūcijas novēroja retāk. Novērotām substitūcijām bija tendence uzkrāties secīgi un bez konsekvantas kārtības, iespējams, nepārtrauktas vīrusa replikācijas rezultātā.

Jāatzīmē, ka, uzsākot terapiju ar tādu indinavīra devu, kas zemāka par ieteikto perorālo devu (2,4 g/dienā), biežāk novēroja vīrusa RNS līmeņa supresijas samazināšanos. **Šī iemesla dēļ terapija ar indinavīru jāuzsāk, lietojot ieteicamo devu, lai pastiprinātu vīrusa replikācijas procesa supresiju un tādējādi kavētu rezistentu vīrusu parādīšanos.**

Vienlaicīga indinavīra un nukleozīdu analogu (pacientiem, kas tos agrāk nav saņēmuši) lietošana var samazināt risku rezistences attīstībai gan pret indinavīru, gan pret nukleozīdu analogu. Vienā salīdzinošā pētījumā kombinētā terapija ar nukleozīdu analogiem (trīskāršā terapija ar zidovudīnu plus didanozīnu) aizsargāja pret tādu vīrusu selekciju, kuriem parādās vismaz viena aminoskābes substitūcija, kas saistīta ar rezistenci pret indinavīru (no 13/24 līdz 2/20 terapijas 24. nedēļā) un pret nukleozīdu analogiem (no 10/16 līdz 0/20 terapijas 24. nedēļā).

Krustotā rezistence

No HIV-1 pacientiem izolētiem vīrusiem ar pazeminātu jutīgumu pret indinavīru novēroja dažāda veida un pakāpes krustoto rezistenci pret dažādiem HIV PI, ieskaitot ritonavīru un sakvinavīru. Pilnīgu krustoto rezistenci novēroja starp indinavīru un ritonavīru, tomēr krustotā rezistence pret sakvinavīru dažādiem izolētajiem vīrusiem bija atšķirīga. Konstatēja, ka daudzas no proteāzes aminoskābju substitūcijām, kas saistītas ar rezistenci pret ritonavīru un sakvinavīru ir saistītas ar rezistenci arī pret indinavīru.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pieaugušajiem

Līdz šim ir pierādīts, ka ārstēšana ar indinavīru vienu pašu vai kombinācijā ar citiem pretvīrusu līdzekļiem (t.i., nukleozīdu analogiem) samazina vīrusu slodzi un palielina CD4 limfocītu skaitu pacientiem, kuriem CD4 šūnu skaits bija mazāks par 500 šūnām/mm³.

Vienā publicētā pētījumā, 20 HIV-inficēti pacienti ar nenosakāmu vīrusu slodzi plazmā (<200 kopijas /ml), kuri saņēma indinavīru 800 mg ik pēc 8 stundām, tika iesaistīti atklātā, krusteniskā pētījumā, kur lietoja indinavīru/ritonavīru 400/100 mg ik pēc 12 stundām. Astoņpadsmit pacienti pabeidza pētījumu līdz 48. nedēļai. Vīrusu slodze <200 copies/mL palika nemainīga visiem pacientiem 48 nedēļu garumā.

Citā publicētā pētījumā ar 40 antiretrovirālo terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, tika izvērtēta indinavīra/ritonavīra efektivitāte un drošums, lietojot 400/100 mg devu ik pēc 12 stundām. Trīsdesmit pacienti pabeidza 48 nedēļu ārstēšanas periodu. 4. nedēļā indinavīra C_{min} bija 500 ng/ml ar būtisku cauruma nepastāvību (diapazonā no 5 līdz 8100 ng/ml). 65% ārstēšanai plānoto pacientu bija HIV RNA <400 kopijas/ml un 50% bija vīrusu slodze < 50 kopijas/ml; 96% ārstēto pacientu bija HIV RNA <400 kopijas/ml un 74% bija vīrusu slodze <50 kopijas/ml.

Astoņdesmit antiretrovirālo terapiju iepriekš nesaņēmušie pacienti piedalījās trešajā publicētajā pētījumā. Šajā atklātajā, nerandomizētajā vienas grupas pētījumā pacienti tika ārstēti ar stavudīnu un lamivudīnu plus indinavīru/ritonavīru 400/100 mg ik pēc 12 stundām. Sešdesmit divi pacienti pabeidza pētījumu līdz 96. nedēļai. 96. nedēļā ārstēšanai plānoto un ārstēto pacientu grupās bija attiecīgi 68,8% un 88,7% pacientu ar HIV RNA <50 kopijas/ml.

Ir pierādīts, ka indinavīrs viens pats vai kombinācijā ar nukleozīdu analogiem (zidovudīnu/stavudīnu un lamivudīnu) aizkavē klīnisko progresēšanas ātrumu, salīdzinot ar nukleozīdu analogiem, un nodrošina paliekošu ietekmi uz vīrusu slodzi un CD4 skaitu.

Pacientiem, kas agrāk bija saņēmuši zidovudīnu, indinavīru, zidovudīna un lamivudīna kombināciju, salīdzinot ar lamivudīna pievienošanu zidovudīnam, samazināja AIDS indikatorslimības un nāves varbūtību 48. nedēļā no 13 % līdz 7 %. Līdzīgi, pacientiem, kas nebija iepriekš saņēmuši pretvīrusu terapiju, indinavīrs ar vai bez zidovudīna, salīdzinot ar zidovudīnu vienu pašu, samazināja AIDS varbūtību 48. nedēļā no 15 % ar vienu pašu zidovudīnu līdz aptuveni 6 % ar indinavīru vienu pašu vai kopā ar zidovudīnu.

Ietekme uz vīrusu slodzi konsekvēti bija izteiktāka pacientiem, kas bija ārstēti ar indinavīru kombinācijā ar nukleozīdu analogiem, bet pacientu proporcija, kuriem vīrusa RNS serumā bija zem skaita noteikšanas robežas (<500 kopijām/ml), 24. nedēļā atšķīrās starp pētījumiem no 40 % līdz vairāk kā 80 %. Ilgstošākos novērošanas periodos šī proporcija tiecās saglabāties stabila. Līdzīgā kārtā ietekme uz CD4 šūnu skaitu tiecās būt izteiktāka pacientiem, kas bija ārstēti ar indinavīru kombinācijā ar nukleozīdu analogiem, salīdzinājumā ar vienu pašu indinavīru. Šo pētījumu robežās šī ietekme saglabājās arī pēc ilgākiem novērošanas periodiem.

Pediatriskā populācija

Divi klīniskie pētījumi, kuros iesaistīts 41 bērns (vecumā no 4-15 gadiem), tika plānoti, lai raksturotu indinavīra kombinācijas ar stavudīnu un lamivudīnu drošību, pretretrovīrusu aktivitāti un farmakokinētiku. Vienā pētījumā 24. nedēļā pacientu īpatsvars ar plazmas vīrusu RNS zem 400 kopijām/ml bija 60 %, vidējais CD4 šūnu skaita pieaugums bija 242 šūnas/mm³ un vidējais CD4 šūnu skaita pieauguma procents bija 4,2 %. 60. nedēļā pacientu īpatsvars ar plazmas vīrusu RNS zem 400 kopijām/ml bija 59 %. Citā pētījumā, 16 nedēļā pacientu īpatsvars ar plazmas vīrusu RNS zem 400 kopijām/ml bija 59 %, vidējais CD4 šūnu skaita pieaugums bija 73 šūnas/mm³ un vidējais CD4 šūnu skaita pieaugums procentos bija 1,2 %. 24. nedēļā pacientu īpatsvars ar plazmas vīrusu RNS zem 400 kopijām/ml bija 60 %.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Indinavīrs, lietots tukšā dūšā, strauji uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 0,8 stundu ± 0,3 stundu laikā (vidēji ± S.D.). Lietojot indinavīru devās 200 – 800 mg, novēroja lielāku kā devai proporcionālu indinavīra plazmas koncentrācijas paaugstināšanos. Lietojot devas 800 – 1000 mg, šī novirze no proporcionālītātes devai bija mazāk izteikta. Pēc atkārtotu devu ordinēšanas plazmas koncentrācijas pieaugums bija minimāls īsā eliminācijas pusperioda, $1,8 \pm 0,4$ stundas, dēļ. Indinavīra vienas 800 mg devas bioloģiskā pieejamība bija aptuveni 65 % (90 % CI, 58-72 %).

Dati no pētījuma ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kurā tika izvērtēts stablais indinavīra līmenis plazmā, liecina, ka indinavīra farmakokinētikai ir diennakts svārstības. Ievadīja 800 mg devu ik pēc 8 stundām un noteica maksimālo plazmas koncentrāciju (C_{max}) pēc rīta, pēcpusdienas un vakara devām (attiecīgi 15550 nM, 8720 nM un 8880 nM). Atbilstošā koncentrācija plazmā 8 stundas pēc devas attiecīgi bija 220 nM, 210 nM un 370 nM. Nav skaidra šo atklājumu nozīme uz indinavīra lietošanu kopā ar ritonavīru. Sasniedzot stabilu līmeni pēc 800 mg devu lietošanas ik pēc 8 stundām, vienā pētījumā HIV seropozitīviem pacientiem AUC_{0-8h} sasniedza 27813 nM*h (90 % ticamības intervāls = 22185, 34869), maksimālā plazmas koncentrācija bija 11144 nM (90 % ticamības intervāls = 9192, 13512) un plazmas koncentrācija 8. stundā pēc devas lietošanas bija 211 nM (90 % ticamības intervāls = 163, 274).

Uztura ietekme

Vienā pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem pēc indinavīra/ritonavīra lietošanas pa 800 mg/100 mg katras 12 stundas kopā ar maza tauku satura pārtikas produktiem stabils stāvoklis tika sasniegts ģeometriskā progresijā: AUC_{0-12h} 116067 nM*h (90 % ticamības intervāls = 101680, 132490), maksimālā koncentrācija plazmā 19001 nM (90 % ticamības intervāls = 17538, 20588), un plazmas

koncentrācija 12. stundā pēc devas lietošanas bija 2274 nM (90 % ticamības intervāls = 1701, 3042). Netika novērotas būtiskas izmaiņas iedarbībā, ja zāles lietoja kopā ar augsta tauku satura pārtikas produktiem.

Indinavīrs pastiprinātā ārstēšanas režīmā. Pieejami ierobežoti dati par indinavīra farmakokinētiku, to lietojot kopā ar ritonavīra mazu devu. Divos pētījumos tika izvērtēta farmakokinētika, lietojot indinavīru (400 mg) kopā ar ritonavīru (100 mg) divreiz dienā. Vienā pētījumā farmakokinētika tika analizēta deviņpadsmit pacientiem ar vidējo (intervālu) indinavīra AUC 0-12hr, C_{max}, un C_{min} 25421 nM*h (21489-36236 nM*h), 5758 nM (5056-6742 nM) 239 (169-421 nM), attiecīgi. Farmakokinēriskie rādītāji otrajā pētījumā bija salīdzināmi.

HIV inficētiem bērniem indinavīra cietās kapsulas ordinēšana 500 mg/m² ik pēc 8 stundām izraisīja AUC_{0-8hr} vērtību 27412 nM*h, maksimālo koncentrāciju plazmā 12182 nM*h, koncentrāciju plazmā 8 stundas pēc devas 122 nM. AUC un maksimālā koncentrācija plazmā visumā bija līdzīga HIV inficēto pieaugušo vidū, kuri lietoja ieteikto 800 mg devu katras 8 stundas, jāņem vērā, ka koncentrācija plazmā 8 stundas pēc devas bija zemāka.

Ir pierādīts, ka indinavīra sistēmiskā iedarbība grūtniecības laikā būtiski samazinās (PACTG 358, Crixivan pa 800 mg katras 8 stundas + zidovudīns pa 200 mg katras 8 stundas un lamivudīns 150 mg divas reizes dienā. Indinavīra vidējais plazmas AUC_{0-8st} 30.-32. grūtniecības nedēļā (n=11) bija 9231 nM*h, kas ir par 74 % (95 % ticamības intervāls: 50 %, 86 %) zemāks nekā novērots 6 nedēļās pēc dzemdībām. Sešām no šīm 11 (55 %) pacientēm indinavīra vidējā plazmas koncentrācija 8 stundas pēc devas lietošanas (C_{min}) bija trīs reizes zemāka par parasti novēroto. Indinavīra farmakokinētika šīm 11 pacientēm 6. nedēļā pēc dzemdībām parasti bija līdzīga tai, ko novēroja citā pētījumā pacientēm, kuras nebija grūtnieces (skatīt 4.6. apakšpunkta).

Vienlaicīgas indinavīra un kalorijām, taukiem un proteīniem bagātas maltītes uzņemšanas rezultātā indinavīra uzsūkšanās bija traucēta un samazināta. AUC samazinājās par aptuveni 80 % un C_{max} samazinājās par 86 %. Uzņemot to kopā ar vieglu maltīti (piemēram, sausu tostermaizi ar džemu vai konservētiem augļiem, ābolu sulu, kafiju ar vājpienu vai beztauku pienu un cukuru vai kukurūzas pārslām, vājpienu vai beztauku pienu un cukuru), plazmas koncentrācija bija līdzīga kā lietojot indinavīru tukšā dūšā.

Indinavīra kā indinavīra sulfāta sāls (ne atvērtām cietām kapsulām), sajaukta ar ābolu biezeni, farmakokinētika visumā bija salīdzināma ar indinavīra kā cietās kapsulas farmakokinētiku, lietojot tukšā dūšā. HIV inficētiem bērniem indinavīra farmakokinētiskie parametri ābolu biezenī bija: AUC_{0-8hr} 26980 nM*h, maksimālā koncentrācija plazmā 13711 nM, koncentrācija plazmā 8 stundas pēc devas 146 nM.

Izkliede

Indinavīrs ne sevišķi aktīvi saistās ar cilvēku plazmas olbaltumvielām (39 % nesaistīti).

Nav datu par indinavīra iekļūšanu cilvēka centrālajā nervu sistēmā.

Biotransformācija

Ir identificēti septiņi galvenie metabolīti, un noteikti metabolisma ceļi: glikuronācija pie piridīna slāpekļa, piridīna-N-oksidācija ar un bez 3'-hidroksilēšanas pie indāna gredzena, indāna 3'-hidroksilēšana, fenilmetil daļas p-hidroksilēšana un N-depiridometilēšana ar un bez 3'-hidroksilācijas. *In vitro* pētījumi ar cilvēku aknu mikrosomām liecināja, ka CYP3A4 ir vienīgais P450 izoenzīms, kam pieder galvenā loma indinavīra oksidatīvajā metabolismā. Ar indinavīru ārstētu pacientu plazmas un urīna analīzes parādīja, ka indinavīra metabolītiem bija neliela proteināzi inhibējoša aktivitāte.

Eliminācija

Ievadot 200 – 1000 mg devu gan veselīem brīvprātīgajiem, gan ar HIV inficētiem pacientiem, indinavīra izdale urīnā bija proporcionāli nedaudz lielāka kā devas palielināšanās. Indinavīra nieru

klīrenss (116 ml/min) nav atkarīgs no koncentrācijas klīnisko devu robežās. Mazāk kā 20 % indinavīra tiek izvadīti caur nierēm. Pēc reizes devas lietošanas tukšā dūšā neizmainīta zāļu vidējā izdale urīnā bija 10,4 % pēc 700 mg devas un 12 % pēc 1000 mg devas. Indinavīrs tika ātri izdalīts, un tā eliminācijas pusperiods bija 1,8 stundas.

Pacientu raksturojums

Pacienta rase indinavīra farmakokinētiku neietekmē.

Netika novērota klīniski nozīmīga indinavīra farmakokinētikas atšķirība HIV seropozitīvām sievietēm, salīdzinot ar HIV seropozitīviem vīriešiem.

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu funkcijas traucējumiem un klīniskiem cirozes pierādījumiem novēroja pazeminātu indinavīra metabolismu, kā rezultātā pēc 400 mg devas lietošanas vidējais AUC paaugstinājās par 60 %. Indinavīra vidējais eliminācijas pusperiods palielinājās apmēram līdz 2,8 stundām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kristāli ir atrasti žurku, viena pērtiķa un viena suņa urīnā. Kristālu parādīšanās nav bijusi saistīta ar zāļu izraisītu nieru bojājumu. Žurkām, kuras saņēma indinavīru devās ≥ 160 mg/kg/dienā, paaugstināta tiroksīna klīrensa dēļ novēroja palielinātu vairogdziedzera svaru un vairogdziedzera folikulāro šūnu hiperplāziju. Žurkām, kurām ordinēja devu ≥ 40 mg/kg/dienā palielinājās aknu svars un, lietojot devu ≥ 320 mg/kg/dienā, novēroja hepatocelulāro hipertrofiju.

Žurkām un pelēm augstākā perorālā deva, kas nav nāvējoša, bija vismaz 5000 mg/kg, tā ir augstākā pētītā deva akūtās toksicitātes pētījumos.

Pētījumi ar žurkām norādīja, ka nokļūšana smadzeņu audos bija ierobežota, izplatīšanās limfātiskajā sistēmā un ārpus tās – strauja, un izdalīšanās žurku pienā zīdīšanas laikā - izteikta. Žurkām indinavīrs šķērso placentāro barjeru ievērojamā daudzumā, trušiem - ierobežotā.

Mutagenitāte

Pētījumos ar vai bez metaboliskās aktivizēšanas indinavīram nebija nekādas mutagēnas vai genotoksiskas aktivitātes.

Kancerogenitāte

Pelēm nav novērota nekāda kancerogēna iedarbība, lietojot maksimālās panesamās devas, kuras atbilst sistēmiskai ekspozīcijai, kas ir aptuveni 2 līdz 3 reizes lielāka par klīnisko ekspozīciju. Žurkām ar līdzīgiem ekspozīcijas līmeņiem biežāk novēroja vairogdziedzera adenomas, kas, iespējams, saistītas ar palielināto TSH izdalī, sekundāri palielinot tiroksīna klīrensu. Jādomā, ka šī novērojuma nozīme cilvēkiem ir ierobežota.

Augļa attīstības toksicitāte

Ir veikti augļa attīstības toksicitātes pētījumi žurkām, trušiem un suņiem (ordinējot devas, kas izraisīja līdzīgu vai nedaudz lielāku sistēmisku ekspozīciju, kādu sasniedz cilvēkiem), un tie nav atklājuši pierādījumus teratogenitātei. Žurkām netika konstatētas izmaiņas ne ārēji, ne iekšējos orgānos, tomēr biežāk novēroja papildus ribas un kakla ribas. Suņiem un trušiem nenovēroja nekādas ārējās, iekšējo orgānu vai skeleta izmaiņas. Žurkām un trušiem nenovēroja nekādu ietekmi uz embrija/augļa izdzīvošanu vai uz augļa svaru. Suņiem novēroja mazliet biežāku uzsūkšanos; tomēr visi ar zālēm ārstēto dzīvnieku augļi bija dzīvotspējīgi, un dzīvo augļu skaits gan ārstēto dzīvnieku grupā, gan kontroles grupā bija līdzīgs.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

bezūdens laktoze
magnija stearāts

Kapsulas apvalks

želatīns
titāna dioksīds (E171)
iespiestinte: titāna dioksīds (E 171), indigokarmīns (E 132) un dzelzs oksīds (E 172).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs, kas satur 90 un 180 cietās kapsulas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā pudelē. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudeles ar polipropilēna vāciņu un folijas aizsargplēvi, kas satur 90 vai 180 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pudelēs atrodas mitruma uzsūcēji, kam jāpaliek iepakojumā.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

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

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1996. gada 4. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 18. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja (-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Nav piemērojams.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

CRIXIVAN 200 mg – iepakojumā 180, 270 un 360 kapsulas - kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CRIXIVAN 200 mg cietās kapsulas
Indinavīr

2. AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS (-I)

Katra cietā kapsula satur indinavīra sulfātu, kas atbilst 200 mg indinavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Bezūdens laktoze. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

180 cietās kapsulas
270 cietās kapsulas
360 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Cietās kapsulas jānorij veselas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pudeles atrodas mitruma uzsūcēji, kam jāpaliek iepakojumā.
Mitruma uzsūcēju nedrīkst norīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/96/024/001 180 cietās kapsulas
EU/1/96/024/002 270 cietās kapsulas
EU/1/96/024/003 360 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CRIXIVAN 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

CRIXIVAN 200 mg – iepakojumā 180, 270 un 360 kapsulas – Pudeles etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CRIXIVAN 200 mg cietās kapsulas
Indinavir

2. AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS (-I)

Katra cietā kapsula satur indinavīra sulfātu, kas atbilst 200 mg indinavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Bezūdens laktoze. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

180 cietās kapsulas
270 cietās kapsulas
360 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Cietās kapsulas jānorij veselās.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pudelēs atrodas mitruma uzsūcēji, kam jāpaliek iepakojumā.
Mitruma uzsūcēju nedrīkst norīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/96/024/001 180 cietās kapsulas
EU/1/96/024/002 270 cietās kapsulas
EU/1/96/024/003 360 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRĪVA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**CRIXIVAN 400 mg – iepakojumā 90 un 180 – kastīte****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CRIXIVAN 400 mg cietās kapsulas
Indinavir

2. AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS (-I)

Katra cietā kapsula satur indinavīra sulfātu, kas atbilst 400 mg indinavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Bezūdens laktoze. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 cietās kapsulas
180 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Cietās kapsulas jānorij veselas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pudelēs atrodas mitruma uzsūcēji, kam jāpaliek iepakojumā.
Mitruma uzsūcēju nedrīkst norīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/96/024/004 90 cietās kapsulas
EU/1/96/024/005 180 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILĻA RAKSTĀ**

CRIXIVAN 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

CRIXIVAN 400 mg – iepakojumā 90 un 180 – Pudeles etiķete

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CRIXIVAN 400 mg cietās kapsulas
Indinavīr

2. AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS (-I)

Katra cietā kapsula satur indinavīra sulfātu, kas atbilst 400 mg indinavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Bezūdens laktoze. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 cietās kapsulas
180 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Cietās kapsulas jānorij veselas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pudeles atrodas mitruma uzsūcēji, kam jāpaliek iepakojumā.
Mitruma uzsūcēju nedrīkst norīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/96/024/004 90 cietās kapsulas
EU/1/96/024/005 180 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILĀ RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

CRIXIVAN 200 mg cietās kapsulas indinavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam, vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tās attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir CRIXIVAN un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CRIXIVAN lietošanas
3. Kā lietot CRIXIVAN
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CRIXIVAN
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir CRIXIVAN un kādam nolūkam tās/to lieto

Kas ir CRIXIVAN

CRIXIVAN satur vielu, ko sauc par indinavīru. Tā pieder zāļu grupai, kuras nosaukums ir “proteāzes inhibitori”.

Kādam nolūkam CRIXIVAN lieto

CRIXIVAN lieto, lai ārstētu cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) pieaugušajiem. CRIXIVAN lieto vienlaikus ar citām HIV terapijas metodēm (antiretrovirālām zālēm). To sauc par kombinēto antiretrovirālo terapiju.

- Citu zāļu, kuras Jums varētu tik nozīmētas lietošanai vienlaikus ar CRIXIVAN, piemērs ir ritonavīrs.

Kā CRIXIVAN darbojas

CRIXIVAN ārstē HIV un palīdz samazināt HIV daļiņu skaitu Jūsu asinīs.

CRIXIVAN palīdz

- pazemināt risku iegūt slimības, kuras ir saistītas ar HIV;
- samazināt HIV daudzumu Jūsu organismā (Jūsu “vīrusu slodzi”);
- palielināt Jūsu CD4 (T) šūnu skaitu. CD4 šūnas ir svarīga Jūsu imūnsistēmas daļa. Galvenais imūnsistēmas uzdevums ir aizsargāt Jūs no infekcijām.

Šāda CRIXIVAN iedarbība var nebūt visiem pacientiem. Ārsts uzraudzīs, kā šīs zāles iedarbojas Jums.

2. Kas Jums jāzina pirms CRIXIVAN lietošanas

Nelietojiet CRIXIVAN šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret indinavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat jebkuras no šādām zālēm:
 - rifampicīnu – antibiotikas, lieto infekciju ārstēšanai,
 - cisapīdu - lieto zarnu darbības traucējumu gadījumos,
 - amiodaronu - lieto sirds ritma traucējumu gadījumos,

- pimoziātu - lieto dažu garīgās veselības problēmu gadījumos,
- lovastatīnu vai simvastatīnu - lieto, lai samazinātu holesterīna līmeni,
- asinszāli (*Hypericum perforatum*) - augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai,
- tartramīnu (ar kofeīnu vai bez tā) - lieto migrēnas gadījumā,
- astemizolu vai terfenadīnu – antihistamīnu zāles, ko lieto siena drudža un citu alerģiju gadījumos,
- kvetiapīns – lieto dažādu garīgu slimību gadījumos, tādos kā šizofrēnija, bipolārais sindroms un smagi depresīvi traucējumi,
- alprazolamu, triazolamu un perorālo (iešķīdīti lietojamo) midazolāmu - lieto, lai nomierinātu vai palīdzētu Jums aizmigt.

Nelietojiet CRIXIVAN, ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja Jūs neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms CRIXIVAN lietošanas.

Turklāt, ja CRIXIVAN lieto kopā ar zālēm ritonavīru:

Nelietojiet CRIXIVAN vai ritonavīru:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat jebkuras no šādām zālēm:
 - fuzidīnskābi – antibiotikas, lieto infekciju ārstēšanai,
 - piroksikāmu - lieto artrīta gadījumā,
 - alifuzosīnu - lieto prostatas darbības traucējumu gadījumos,
 - bepridilu - lieto, sāpju krūtīs (stenokardijas) gadījumā,
 - klozapīnu - lieto dažu garīgās veselības problēmu gadījumos,
 - petidīnu vai propoksifēnu – lieto sāpju gadījumos,
 - estazolāmu vai flurazepāmu - lieto, lai palīdzētu Jums aizmigt,
 - klorazepātu vai diazepāmu - lieto, lai Jūs nomierinātu,
 - enkainīdu, flekainīdu, propafenonu vai kvinidīnu (lieto neregulāras sirdsdarbības gadījumos).

Nelietojiet CRIXIVAN vai ritonavīru, ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja Jūs neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms CRIXIVAN lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CRIXIVAN lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir bijis vai rodas jebkas no sekojošā:

- **alerģijas**
- **nieru darbības traucējumi** (ieskaitot nieru iekaisumu, nierakmeņus vai sāpes mugurā, ar vai bez asinīm urīnā).
- **‘hemofilija’** – CRIXIVAN var veicināt asiņošanu. Ja ievērojat asiņošanu vai jūtat nespēku, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- **aknu darbības traucējumi** – cilvēkiem ar „hronisku B vai C hepatītu” vai „cirozi”, kuri tiek ārstēti ar „antiretrovirālām” zālēm, ir paaugstināts smagu un iespējami dzīvībai bīstamu nevēlamo aknu blakusparādību risks, lietojot šīs zāles. Lai kontrolētu aknu funkciju, Jums var būt nepieciešams veikt asins analīzes.
- **stipras muskuļu sāpes, jutīgums vai nespēks** – visticamāk var rasties gadījumos, ja Jūs lietojat holesterīna līmeni pazeminošas zāles, ko sauc par "statīniem" (piemēram, simvastatīnu). Retos gadījumos muskuļu slimības var būt nopietnas (rabdomiolīze). Informējiet savu ārstu, cik drīz vien iespējams, ja Jums rodas stipras muskuļu sāpes vai vājums.

- **infekcijas pazīmes** – tā var būt iepriekšēja infekcija, kura atkārtojas neilgi pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas. Tas var būt tādēļ, ka organisms atkal spēj uzsākt pretoties infekcijām. To novēro dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) un pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas ar HIV saistītas infekcijas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu.
- **autoimūni traucējumi** (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem) var rasties arī pēc tam, kad Jūs sākat lietot Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās zāles. Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.
- **kaulu problēmas** – pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes, īpaši gūžās un apgūtnā, kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu. Šādas problēmas var būt saistītas ar kaulu slimību, ko sauc par „osteonekrozi” (kaulaudu atmiršana, kuru izraisa asins apgādes zudums kaulā), kas var rasties dažus mēnešus vai gadus pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas. Kaulu problēmas rašanās risks ir augstāks, ja:
 - Jūs lietojat alkoholu,
 - Jums ir palielināts ķermeņa masas indekss,
 - Jums ir ļoti novājināta imūnsistēma,
 - vienlaikus ar CRIVAN esat lietojis kortikosteroīdus,
 - ilgstoši lietojat kombinētu antiretrovirālu terapiju.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms CRIVAN lietošanas.

Bērni un pusaudži

CRIVAN nav ieteicams lietot bērniem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un CRIVAN

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmācai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis, vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kuras var iegādāties bez receptes, un augu izcelsmes zālēm.

CRIVAN var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt CRIVAN iedarbību.

Ritonavīrs

Ritonavīrs tiek lietots, lai paaugstinātu CRIVAN līmeni asinīs vai HIV ārstēšanai, to lietojot retāk un lielākās devās. Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jūs gatavojas lietot CRIVAN kopā ar ritonavīru. Izlasiet arī ritonavīra lietošanas instrukciju.

Zāļu, kuras Jūs nedrīkstat lietot kopā ar CRIVAN, sarakstu lūdzu skatīt iepriekš 2. sadaļā **‘Nelietojiet CRIVAN šādos gadījumos’** un **‘Nelietojiet CRIVAN vai ritonavīru’**. Nelietojiet CRIVAN, ja Jūs lietojat vai nesen esat lietojis kādas no šīm zālēm. Ja Jūs neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms CRIVAN lietošanas.

Turklāt, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms CRIVAN lietošanas, ja Jūs lietojat kādu no šīm zālēm, jo ārsts var vēlēties pielāgot Jūsu zāļu devu:

- teofilīnu - lieto astmas gadījumā,
- varfarīnu - lieto asins šķidrināšanai,
- morfīnu, fentanilu - lieto sāpju gadījumā,
- buspironu - lieto, lai Jūs nomierinātu,
- flukonazolu - lieto sēnīšu infekciju gadījumos,
- venlafaksīnu, trazodonu - lieto depresijas gadījumā,

- takrolīmu, ciklosporīnu – lieto galvenokārt pēc orgānu transplantācijas,
- delavirdīnu, efavirenzu, nevirapīnu – lieto HIV gadījumā,
- amprenavīru, sakvinavīru, atazanavīru - lieto HIV gadījumā,
- sildenafilu, vardenafilu, tadalafilu – lieto impotences gadījumā,
- deksametazonu – lieto, lai novērstu tūsku (iekašumu),
- itrakonazolu, ketokonazolu - lieto sēnīšu infekciju gadījumos,
- atorvastatīnu, rosuvastatīnu, pravastatīnu, fluvastatīnu - lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai,
- feksofenadīnu, loratidīnu - antihistamīnu zāles, ko lieto siena drudža un citu alerģiju gadījumos,
- iekšķīgi lietojamās pretapaugļošanās līdzekļus, kas satur noretindronu/ vai etinil estradiolu
- fenobarbitālu, fenitoīnu, karbamazepīnu, divalproeksu, lamotrigīnu - lieto krampju (epilepsijas) ārstēšanai,
- midazolāmu (injekciju veidā) - lieto akūtu krampju lēkmju gadījumā un lai pacientiem pirms dažām procedūrām izraisītu miegu,
- amlodipīnu, felodipīnu, nifedipīnu, nikardipīnu, digoksīnu, diltiazēmu - lieto paaugstināta asinsspiediena un noteiktu sirds slimību gadījumos,
- kvetiapīns – lieto dažādu garīgu slimību gadījumos, tādus kā šizofrēnija, bipolārais sindroms un smagi depresīvi traucējumi.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms CRIXIVAN lietošanas.

CRIXIVAN kopā ar uzturu un dzērienu

Informāciju par CRIXIVAN lietošanu skatīt 3. sadaļā. Tomēr ir īpaši svarīgi, ka Jūs:

- nelietojat CRIXIVAN kopā ar uzturu, kas satur daudz kaloriju, tauku un proteīnu. Tas ir tāpēc, ka šāds uzturs samazina ķermeņa spēju uzņemt CRIXIVAN un tādējādi samazina tā efektivitāti.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, CRIXIVAN drīkst lietot tikai tad, ja Jūsu ārsts ir izlēmis, ka tas ir noteikti nepieciešams. Nav zināms, vai CRIXIVAN ir bīstams nedzimušam bērnam, ja to lieto grūtnieces.
- HIV pozitīvas sievietes bērnu barot ar krūti nedrīkst. Tas nepieciešams, lai neļautu HIV infekcijai nonākt bērna organismā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ziņots par reiboniem un redzes traucējumiem CRIXIVAN lietošanas laikā. Ja Jums rodas šādi simptomi, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

Citas lietas, kas Jums jāzin

CRIXIVAN nevar izārstēt HIV. Jūs joprojām varat iegūt infekcijas vai citas slimības, kas saistītas ar HIV. Tāpat Jums jāturpina apmeklēt ārsts, kamēr Jūs lietojat CRIXIVAN.

HIV izplatās ar asinīm vai seksuālu kontaktu ceļā ar HIV inficētu personu. Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

CRIXIVAN satur laktozi

Šīs zāles satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojiet šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot CRIXIVAN

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis(-kusi). Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmācai.

Cik daudz lietot

Ieteicamā CRIXIVAN deva ir:

- Četras 200 mg kapsulas (800 mg) – lietotas trīs reizes dienā (ik pēc 8 stundām). Tas nozīmē, ka Jūs kopumā lielosiet divpadsmit 200 mg kapsulas (2400 mg) katru dienu.

Jūs parasti lietojat mazāk CRIXIVAN, ja Jūs lietojat arī ritonavīru. Ieteicamās devas ir:

- CRIXIVAN - divas 200 mg kapsulas (400 mg) - lietotas divas reizes dienā. Tas nozīmē, ka Jūs kopumā lielosiet četras 200 mg kapsulas (800 mg) katru dienu.
- ritonavīrs - 100 mg - lietots divas reizes dienā.

Kā lietot šīs zāles

- Lietojiet šīs zāles iekšķīgi.
- Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni, pienu ar zemu tauku saturu, sulu, tēju vai kafiju.
- Nesmalcināt vai nekošļāt kapsulas.
- Ir svarīgi, lai lietojot CRIXIVAN, pieaugušie katru dienu izdzeru vismaz 1,5 litrus šķidruma. Tas palīdzēs Jums samazināt nierakmeņu attīstības risku.
- nelietojat CRIXIVAN kopā ar uzturu, kas satur daudz kaloriju, tauku un proteīnu. Tas ir tāpēc, ka šāds uzturs samazina ķermeņa spēju uzņemt CRIXIVAN un tādējādi samazina tā efektivitāti.

Kad lietot

- Lietojiet 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēdienreizes.
- Ja Jūs nevarat to lietot bez ēdiena, tad lietojiet CRIXIVAN kopā ar vieglu maltīti ar zemu tauku saturu. Tā varētu būt sausa tostertmaize ar ievārījumu vai kukurūzas pārslas ar vājpienu vai pienu ar zemu tauku saturu un cukuru.
- Ja Jūs lietojat arī ritonavīru, tad Jūs varat lietot CRIXIVAN jebkurā diennakts laikā ar maltīti vai bez tās.

Ja esat lietojis CRIXIVAN vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis vairāk CRIXIVAN nekā noteikts, cik ātri vien iespējams sazinieties ar ārstu.

Var rasties šādas blakusparādības:

- slikta dūša,
- vemšana,
- caureja,
- muguras sāpes,
- asinū parādīšanās urīnā.

Ja esat aizmirsis lietot CRIXIVAN

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Gadījumā, ja aizmirsāt kārtējo devu, nedzeriet to vēlāk. Vienkārši turpiniet ievērot parasto zāļu lietošanas režīmu.

Ja pārtraucat lietot CRIXIVAN

Ir ļoti svarīgi lietot CRIXIVAN tā, kā norādījis ārsts - viņš vai viņa Jums pateiks, cik ilgi Jums jālieto zāles.

- Nepārtrauciet CRIXIVAN lietošanu nekonsultējoties ar savu ārstu.
- Tas ir tāpēc, ka devu samazināšana vai izlaišana var radīt HIV rezistenci pret CRIXIVAN.
- Ja tā notiks, Jūsu ārstēšana vairs neiedarbosies.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam, farmaceitam vai medmācai.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem, kuri lieto CRIVAN, varētu novērot sekojošās blakusparādības:

Nekavējoties informējiet ārstu, ja novērojat jebkuru no minētajām nopietnajām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība:

- alerģiskas reakcijas - pazīmes var būt ādas nieze, ādas apsārtums, izsitumi vai mārcene, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums un apgrūtināta elpošana. Nav zināms, cik bieži tās var rasties (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem), bet dažreiz reakcijas var būt smagas un izraisīt šoku.

Ir arī citas blakusparādības, kuras Jums var rasties šo zāļu lietošanas laikā, piemēram, pastiprināta asiņošana hemofilijas gadījumā, muskuļu problēmas, infekcijas pazīmes un kaulu problēmas. Lūdzu skatīt iepriekš 2. sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā."

Papildus blakusparādības ir:

Ļoti bieži (novērotas vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes,
- izsitumi vai sausa āda,
- slikta dūša,
- vemšana,
- garšas izmaiņas,
- gremošanas traucējumi vai caureja,
- sāpes vēderā vai vēdera uzpūšanās,
- reiboņa, vājuma vai noguruma sajūta.

Bieži (novērotas mazāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- vēdera uzpūšanās
- nieze,
- sausa mute,
- skābes atvilkis,
- muskuļu sāpes,
- sāpes urīnējot,
- grūtības iemigt,
- ādas nejūtīgums vai neparastas sajūtas.

Kopš zāļu lietošanas ziņots arī par sekojošām blakusparādībām. Cik bieži tās rodas, nav zināms:

- matu izkrišana,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- smagas ādas reakcijas,
- tumšāka ādas krāsa,
- mutes nejūtīgums,
- mazs sarkano asins šūnu skaits,
- kāju nagu ieaugšana ar vai bez infekcijas,
- aknu darbības traucējumi, piemēram, iekaisums vai aknu mazspēja,

- nieru darbības traucējumi, piemēram, nieru infekcija, pavājināta nieru funkcija vai nieru mazspēja,
- sāpes un apgrūtinātas kustības plecu locītavā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt CRIXIVAN

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes vai kastītes pēc “EXP” vai “Derīgs līdz:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt CRIXIVAN oriģinālā, cieši noslēgtā pudelē, lai to pasargātu no mitruma. Pudelē atrodas mitruma uzsūcējs, kam jāpaliek pudelē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājjiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko CRIXIVAN satur

- Aktīvā viela ir indinavīrs. Katra cietā kapsula satur indinavīra sulfātu, kas atbilst 200 mg indinavīra.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens laktoze, magnija stearāts, želatīns un titāna dioksīds (E 171).
- Uz kapsulām ir uzraksti ar iespiedlīnti, kas satur indigokarmīnu (E 132).

CRIXIVAN ārējais izskats un iepakojums

CRIXIVAN 200 mg cietās kapsulas ir pieejamas ABPE pudelītēs ar polipropilēna vāciņu un folijas aizsargkārtiņu, pudelītē ir 180, 270 vai 360 kapsulas. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Kapsulas ir puscaurspīdīgas, baltas, uz tām ir zils uzraksts ‘CRIXIVAN™ 200 mg’.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nīderlande

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

CRIXIVAN 400 mg cietās kapsulas indinavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam, vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tās attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir CRIXIVAN un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CRIXIVAN lietošanas
3. Kā lietot CRIXIVAN
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CRIXIVAN
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir CRIXIVAN un kādam nolūkam tās/to lieto

Kas ir CRIXIVAN

CRIXIVAN satur vielu, ko sauc par indinavīru. Tā pieder zāļu grupai, kuras nosaukums ir “proteāzes inhibitori”.

Kādam nolūkam CRIXIVAN lieto

CRIXIVAN lieto, lai ārstētu cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) pieaugušajiem. CRIXIVAN lieto vienlaikus ar citām HIV terapijas metodēm (antiretrovirālām zālēm). To sauc par kombinēto antiretrovirālo terapiju.

- Citu zāļu, kuras Jums varētu tik nozīmētas lietošanai vienlaikus ar CRIXIVAN, piemērs ir ritonavīrs.

Kā CRIXIVAN darbojas

CRIXIVAN ārstē HIV un palīdz samazināt HIV daļiņu skaitu Jūsu asinīs.

CRIXIVAN palīdz

- pazemināt risku iegūt slimības, kuras ir saistītas ar HIV;
- samazināt HIV daudzumu Jūsu organismā (Jūsu “vīrusu slodzi”);
- palielināt Jūsu CD4 (T) šūnu skaitu. CD4 šūnas ir svarīga Jūsu imūnsistēmas daļa. Galvenais imūnsistēmas uzdevums ir aizsargāt Jūs no infekcijām.

Šāda CRIXIVAN iedarbība var nebūt visiem pacientiem. Ārsts uzraudzīs, kā šīs zāles iedarbojas Jums.

2. Kas Jums jāzina pirms CRIXIVAN lietošanas

Nelietojiet CRIXIVAN šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret indinavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat jebkuras no šādām zālēm:
 - rifampicīnu – antibiotikas, lieto infekciju ārstēšanai,
 - cisapīdu - lieto zarnu darbības traucējumu gadījumos,
 - amiodaronu - lieto sirds ritma traucējumu gadījumos,

- pimozīdu - lieto dažu garīgās veselības problēmu gadījumos,
- lovastatīnu vai simvastatīnu - lieto, lai samazinātu holesterīna līmeni,
- asinszāli (*Hypericum perforatum*) - augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai,
- tartramīnu (ar kofeīnu vai bez tā) - lieto migrēnas gadījumā,
- astemizolu vai terfenadīnu – antihistamīnu zāles, ko lieto siena drudža un citu alerģiju gadījumos,
- kvetiapīns – lieto dažādu garīgu slimību gadījumos, tādos kā šizofrēnija, bipolārais sindroms un smagi depresīvi traucējumi,
- alprazolamu, triazolamu un perorālo (iešķīdīti lietojamo) midazolāmu - lieto, lai nomierinātu vai palīdzētu Jums aizmigt.

Nelietojiet CRIXIVAN, ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja Jūs neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms CRIXIVAN lietošanas.

Turklāt, ja CRIXIVAN lieto kopā ar zālēm ritonavīru:

Nelietojiet CRIXIVAN vai ritonavīru:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat jebkuras no šādām zālēm:
 - fuzidīnskābi – antibiotikas, lieto infekciju ārstēšanai,
 - piroksikāmu - lieto artrīta gadījumā,
 - alfuzosīnu - lieto prostatas darbības traucējumu gadījumos,
 - bepridilu - lieto, sāpju krūtīs (stenokardijas) gadījumā,
 - klozapīnu - lieto dažu garīgās veselības problēmu gadījumos,
 - petidīnu vai propoksifēnu – lieto sāpju gadījumos,
 - estazolāmu vai flurazepāmu - lieto, lai palīdzētu Jums aizmigt,
 - klorazepātu vai diazepāmu - lieto, lai Jūs nomierinātu,
 - enkainīdu, flekainīdu, propafenonu vai kvinidīnu (lieto neregulāras sirdsdarbības gadījumos).

Nelietojiet CRIXIVAN vai ritonavīru, ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja Jūs neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms CRIXIVAN lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CRIXIVAN lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir bijis vai rodas jebkas no sekojošā:

- **alerģijas**
- **nieru darbības traucējumi** (ieskaitot nieru iekaisumu, nierakmeņus vai sāpes mugurā, ar vai bez asinīm urīnā).
- **‘hemofilija’** – CRIXIVAN var veicināt asiņošanu. Ja ievērojat asiņošanu vai jūtat nespēku, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- **aknu darbības traucējumi** – cilvēkiem ar „hronisku B vai C hepatītu” vai „cirozi”, kuri tiek ārstēti ar „antiretrovirālām” zālēm, ir paaugstināts smagu un iespējami dzīvībai bīstamu nevēlamo aknu blakusparādību risks, lietojot šīs zāles. Lai kontrolētu aknu funkciju, Jums var būt nepieciešams veikt asins analīzes.
- **stipras muskuļu sāpes, jutīgums vai nespēks** – visticamāk var rasties gadījumos, ja Jūs lietojat holesterīna līmeni pazeminošas zāles, ko sauc par "statīniem" (piemēram, simvastatīnu). Retos gadījumos muskuļu slimības var būt nopietnas (rabdomiolīze). Informējiet savu ārstu, cik drīz vien iespējams, ja Jums rodas stipras muskuļu sāpes vai vājums.

- **infekcijas pazīmes** – tā var būt iepriekšēja infekcija, kura atkārtojas neilgi pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas. Tas var būt tādēļ, ka organisms atkal spēj uzsākt pretoties infekcijām. To novēro dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) un pacientiem, kuriem iepriekš ir bijušas ar HIV saistītas infekcijas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu.
- **autoimūni traucējumi** (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem) var rasties arī pēc tam, kad Jūs sākat lietot Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās zāles. Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.
- **kaulu problēmas** – pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes, īpaši gūžās un apgūtnātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu. Šādas problēmas var būt saistītas ar kaulu slimību, ko sauc par „osteonekrozi” (kaulaudu atmiršana, kuru izraisa asins apgādes zudums kaulā), kas var rasties dažus mēnešus vai gadus pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas. Kaulu problēmas rašanās risks ir augstāks, ja:
 - Jūs lietojat alkoholu,
 - Jums ir palielināts ķermeņa masas indekss,
 - Jums ir ļoti novājināta imūnsistēma,
 - vienlaikus ar CRIXIVAN esat lietojis kortikosteroīdus,
 - ilgstoši lietojat kombinētu antiretrovirālu terapiju.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms CRIXIVAN lietošanas.

Bērni un pusaudži

CRIXIVAN nav ieteicams lietot bērniem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un CRIXIVAN

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmācai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis, vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kuras var iegādāties bez receptes, un augu izcelsmes zālēm.

CRIXIVAN var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt CRIXIVAN iedarbību.

Ritonavīrs

Ritonavīrs tiek lietots, lai paaugstinātu CRIXIVAN līmeni asinīs vai HIV ārstēšanai, to lietojot retāk un lielākās devās. Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jūs gatavojas lietot CRIXIVAN kopā ar ritonavīru. Izlasiet arī ritonavīra lietošanas instrukciju.

Zāļu, kuras Jūs nedrīkstat lietot kopā ar CRIXIVAN, sarakstu lūdzu skatīt iepriekš 2. sadaļā **‘Nelietojiet CRIXIVAN šādos gadījumos’** un **‘Nelietojiet CRIXIVAN vai ritonavīru’**. Nelietojiet CRIXIVAN, ja Jūs lietojat vai nesen esat lietojis kādas no šīm zālēm. Ja Jūs neesat pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms CRIXIVAN lietošanas.

Turklāt, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms CRIXIVAN lietošanas, ja Jūs lietojat kādu no šīm zālēm, jo ārsts var vēlēties pielāgot Jūsu zāļu devu:

- teofilīnu - lieto astmas gadījumā,
- varfarīnu - lieto asins šķidrināšanai,
- morfīnu, fentanilu - lieto sāpju gadījumā,
- buspironu - lieto, lai Jūs nomierinātu,
- flukonazolu - lieto sēnīšu infekciju gadījumos,
- venlafaksīnu, trazodonu - lieto depresijas gadījumā,

- takrolīmu, ciklosporīnu – lieto galvenokārt pēc orgānu transplantācijas,
- delavirdīnu, efavirenzu, nevirapīnu – lieto HIV gadījumā,
- amprenavīru, sakvinavīru, atazanavīru - lieto HIV gadījumā,
- sildenafilu, vardenafilu, tadalafilu – lieto impotences gadījumā,
- deksametazonu – lieto, lai novērstu tūsku (iekašumu),
- itrakonazolu, ketokonazolu - lieto sēnīšu infekciju gadījumos,
- atorvastatīnu, rosuvastatīnu, pravastatīnu, fluvastatīnu - lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai,
- feksofenadīnu, loratidīnu - antihistamīnu zāles, ko lieto siena drudža un citu alerģiju gadījumos,
- iekšķīgi lietojamās pretapaugļošanās līdzekļus, kas satur noretindronu/ vai etinil estradiolu
- fenobarbitālu, fenitoīnu, karbamazepīnu, divalproeksu, lamotrigīnu - lieto krampju (epilepsijas) ārstēšanai,
- midazolāmu (injekciju veidā) - lieto akūtu krampju lēkmju gadījumā un lai pacientiem pirms dažām procedūrām izraisītu miegu,
- amlodipīnu, felodipīnu, nifedipīnu, nikardipīnu, digoksīnu, diltiazēmu - lieto paaugstināta asinsspiediena un noteiktu sirds slimību gadījumos,
- kvetiapīns – lieto dažādu garīgu slimību gadījumos, tādos kā šizofrēnija, bipolārais sindroms un smagi depresīvi traucējumi.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms CRIXIVAN lietošanas.

CRIXIVAN kopā ar uzturu un dzērienu

Informāciju par CRIXIVAN lietošanu skatīt 3. sadaļā. Tomēr ir īpaši svarīgi, ka Jūs:

- nelietojat CRIXIVAN kopā ar uzturu, kas satur daudz kaloriju, tauku un proteīnu. Tas ir tāpēc, ka šāds uzturs samazina ķermeņa spēju uzņemt CRIXIVAN un tādējādi samazina tā efektivitāti.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, CRIXIVAN drīkst lietot tikai tad, ja Jūsu ārsts ir izlēmis, ka tas ir noteikti nepieciešams. Nav zināms, vai CRIXIVAN ir bīstams nedzimušam bērnam, ja to lieto grūtnieces.
- HIV pozitīvas sievietes bērnu barot ar krūti nedrīkst. Tas nepieciešams, lai neļautu HIV infekcijai nonākt bērna organismā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ziņots par reiboniem un redzes traucējumiem CRIXIVAN lietošanas laikā. Ja Jums rodas šādi simptomi, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

Citas lietas, kas Jums jāzin

CRIXIVAN nevar izārstēt HIV. Jūs joprojām varat iegūt infekcijas vai citas slimības, kas saistītas ar HIV. Tāpat Jums jāturpina apmeklēt ārsts, kamēr Jūs lietojat CRIXIVAN.

HIV izplatās ar asinīm vai seksuālu kontaktu ceļā ar HIV inficētu personu. Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

CRIXIVAN satur laktozi

Šīs zāles satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojiet šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot CRIXIVAN

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis(-kusi). Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmācai.

Cik daudz lietot

Ieteicamā CRIXIVAN deva ir:

- Divas 400 mg kapsulas (800 mg) – lietotas trīs reizes dienā (ik pēc 8 stundām). Tas nozīmē, ka Jūs kopumā lielosiet sešas 400 mg kapsulas (2400 mg) katru dienu.

Jūs parasti lietojat mazāk CRIXIVAN, ja Jūs lietojat arī ritonavīru. Ieteicamās devas ir:

- CRIXIVAN - viena 400 mg kapsula (400 mg) - lietota divas reizes dienā. Tas nozīmē, ka Jūs kopumā lielosiet divas 400 mg kapsulas (800 mg) katru dienu.
- ritonavīrs - 100 mg - lietots divas reizes dienā.

Kā lietot šīs zāles

- Lietojiet šīs zāles iekšķīgi.
- Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni, pienu ar zemu tauku saturu, sulu, tēju vai kafiju.
- Nesmalcināt vai nekošļāt kapsulas.
- Ir svarīgi, lai lietojot CRIXIVAN, pieaugušie katru dienu izdzeru vismaz 1,5 litrus šķidruma. Tas palīdzēs Jums samazināt nierakmeņu attīstības risku.
- nelietojat CRIXIVAN kopā ar uzturu, kas satur daudz kaloriju, tauku un proteīnu. Tas ir tāpēc, ka šāds uzturs samazina ķermeņa spēju uzņemt CRIXIVAN un tādējādi samazina tā efektivitāti.

Kad lietot

- Lietojiet 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēdienreizes.
- Ja Jūs nevarat to lietot bez ēdiena, tad lietojiet CRIXIVAN kopā ar vieglu maltīti ar zemu tauku saturu. Tā varētu būt sausa tostmaize ar ievārījumu vai kukurūzas pārslas ar vājpienu vai pienu ar zemu tauku saturu un cukuru.
- Ja Jūs lietojat arī ritonavīru, tad Jūs varat lietot CRIXIVAN jebkurā diennakts laikā ar maltīti vai bez tās.

Ja esat lietojis CRIXIVAN vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis vairāk CRIXIVAN nekā noteikts, cik ātri vien iespējams sazinieties ar ārstu.

Var rasties šādas blakusparādības:

- slikta dūša,
- vemšana,
- caureja,
- muguras sāpes,
- asinū parādīšanās urīnā.

Ja esat aizmirsis lietot CRIXIVAN

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Gadījumā, ja aizmirsāt kārtējo devu, nedzeriet to vēlāk. Vienkārši turpiniet ievērot parasto zāļu lietošanas režīmu.

Ja pārtraucat lietot CRIXIVAN

Ir ļoti svarīgi lietot CRIXIVAN tā, kā norādījis ārsts - viņš vai viņa Jums pateiks, cik ilgi Jums jālieto zāles.

- Nepārtrauciet CRIXIVAN lietošanu nekonsultējoties ar savu ārstu.
- Tas ir tāpēc, ka devu samazināšana vai izlaišana var radīt HIV rezistenci pret CRIXIVAN.
- Ja tā notiks, Jūsu ārstēšana vairs neiedarbosies.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam, farmaceitam vai medmācai.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem, kuri lieto CRIVAN, varētu novērot sekojošās blakusparādības:

Nekavējoties informējiet ārstu, ja novērojat jebkuru no minētajām nopietnajām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība:

- alerģiskas reakcijas - pazīmes var būt ādas nieze, ādas apsārtums, izsitumi vai nātrene, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums un apgrūtināta elpošana. Nav zināms, cik bieži tās var rasties (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem), bet dažreiz reakcijas var būt smagas un izraisīt šoku.

Ir arī citas blakusparādības, kuras Jums var rasties šo zāļu lietošanas laikā, piemēram, pastiprināta asiņošana hemofilijas gadījumā, muskuļu problēmas, infekcijas pazīmes un kaulu problēmas. Lūdzu skatīt iepriekš 2. sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā."

Papildus blakusparādības ir:

Ļoti bieži (novērotas vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes,
- izsitumi vai sausa āda,
- slikta dūša,
- vemšana,
- garšas izmaiņas,
- gremošanas traucējumi vai caureja,
- sāpes vēderā vai vēdera uzpūšanās,
- reibonis, vājums vai noguruma sajūta.

Bieži (novērotas mazāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- vēdera uzpūšanās
- nieze,
- sausa mute,
- skābes atvilkis,
- muskuļu sāpes,
- sāpes urīnējot,
- grūtības iemigt,
- ādas nejūtīgums vai neparastas sajūtas.

Kopš zāļu lietošanas ziņots arī par sekojošām blakusparādībām. Cik bieži tās rodas, nav zināms:

- matu izkrišana,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- smagas ādas reakcijas,
- tumšāka ādas krāsa,
- mutes nejūtīgums,
- mazs sarkano asins šūnu skaits,
- kāju nagu ieaugšana ar vai bez infekcijas,
- aknu darbības traucējumi, piemēram, iekaisums vai aknu mazspēja,

- nieru darbības traucējumi, piemēram, nieru infekcija, pavājināta nieru funkcija vai nieru mazspēja,
- sāpes un apgrūtinātas kustības plecu locītavā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt CRIXIVAN

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes vai kastītes pēc “EXP” vai “Derīgs līdz:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt CRIXIVAN oriģinālā, cieši noslēgtā pudelē, lai to pasargātu no mitruma. Pudelē atrodas mitruma uzsūcējs, kam jāpaliek pudelē.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtnējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko CRIXIVAN satur

- Aktīvā viela ir indinavīrs. Katra cietā kapsula satur indinavīra sulfātu, kas atbilst 400 mg indinavīra.
- Citas sastāvdaļas ir bezūdens laktoze, magnija stearāts, želatīns un titāna dioksīds (E 171).
- Uz kapsulām ir uzraksti ar iespiedīti, kas satur titāna dioksīdu (E 171), indigokarmīnu (E 132) un dzelzs oksīdu (E 172).

CRIXIVAN ārējais izskats un iepakojums

CRIXIVAN 400 mg cietās kapsulas ir pieejamas ABPE pudelītēs ar polipropilēna vāciņu un folijas aizsargkārtiņu, pudelītē ir 90 vai 180 kapsulas. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Kapsulas ir puscaurspīdīgas, baltas, uz tām ir zaļš uzraksts ‘CRIXIVAN™ 400 mg’.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nīderlande

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 4482 4000

dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +361 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.