

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CRIXIVAN 200 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera siarczan indynawiru w ilości odpowiadającej 200 mg indynawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka 200 mg zawiera 74,8 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułki są półprzezroczyste, białe z niebieskim napisem „CRIXIVAN™ 200 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CRIXIVAN w skojarzeniu z przeciwtretowirusowymi analogami nukleozydów wskazany jest w leczeniu dorosłych zakażonych wirusem HIV-1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

CRIXIVAN powinien być przepisywany przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych indynawir musi być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi. W przypadku podawania indynawiru w monoterapii szybko dochodzi do powstawania oporności wirusów (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka indynawiru wynosi 800 mg podawane doustnie co 8 godzin.

Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują, że CRIXIVAN 400 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg stosowany doustnie dwa razy na dobę może stanowić alternatywny sposób leczenia. Wniosek ten oparty jest na ograniczonej liczbie opublikowanych danych (patrz punkt 5.2).

W przypadku jednoczesnego stosowania z itrakonazolem lub ketokonazolem należy rozważyć zmniejszenie dawki indynawiru do 600 mg co 8 godzin (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby związanymi z marskością wątroby dawkę indynawiru należy zmniejszyć do 600 mg podawanych co 8 godzin. Zalecenia te ustalono na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; z tego względu nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek; jednakże mniej niż 20% indynawiru wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej lub w postaci metabolitów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego CRIXIVAN u dzieci w wieku poniżej 4 lat (patrz punkt 5.1 i 5.2). Dostępne obecnie dane u dzieci w wieku powyżej 4 lat opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Kapsułki twarde należy połykać w całości.

Ponieważ CRIXIVAN musi być przyjmowany co 8 godzin, należy opracować wygodny dla pacjenta schemat dawkowania. W celu zapewnienia optymalnego wchłaniania, CRIXIVAN należy przyjmować na czczo, popijając wodą, na godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku. CRIXIVAN może także być podawany z lekkim posiłkiem o niskiej zawartości tłuszczu.

Jeśli CRIXIVAN stosowany jest jednocześnie z rytonawirem, można go przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

Dla zapewnienia właściwego nawodnienia, zaleca się, aby pacjenci dorośli wypijali co najmniej 1,5 litra płynów w ciągu doby.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Indynawiru, podawanego w skojarzeniu z rytonawirem lub bez rytonawiru nie należy stosować równocześnie z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, będącymi substratami dla CYP3A4. Zahamowanie CYP3A4 przez CRIXIVAN i rytonawir może spowodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co może prowadzić do wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Preparatu CRIXIVAN, podawanego w skojarzeniu z rytonawirem lub bez rytonawiru, nie należy podawać jednocześnie z lekami takimi jak, amiodaron, terfenadyna, cyzapryd, astemizol, kwetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam podawany doustnie (zachować ostrożność podczas pozajelitowego podawania midazolamu, patrz punkt 4.5), pimozyd, pochodne alkaloidów sporyszu, symwastatyna lub lowastatyna (patrz punkt 4.4).

Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z preparatem CRIXIVAN podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru lub bez rytonawiru (patrz punkt 4.5). Równoczesne podawanie indynawiru z preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Ponadto, indynawiru w skojarzeniu z rytonawirem nie wolno podawać równocześnie z alfuzosyną, meperydyną, piroksykamem, propoksyfenem, beprydylem, enkainidem, flekainidem, propafenonem, chinidyną, kwasem fusydowym, kłozapiną, klorazepatem, diazepamem, estazolamem i flurazepamem.

Indynawiru nie wolno podawać równocześnie z rytonawirem u pacjentów ze zdekompensowaną chorobą wątroby, ponieważ metabolizm i eliminacja rytonawiru zachodzi głównie w wątrobie (patrz punkt 4.4).

Jeśli planowane jest równoczesne podawanie preparatu CRIXIVAN z rytonawirem, należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami dotyczącymi rytonawiru zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kamica nerkowa i kanalikowośródmiażdżowe zapalenie nerek

U dorosłych pacjentów przyjmujących indynawir występowała kamica nerkowa o łącznej częstości występowania 12,4% zakres w poszczególnych badaniach: od 4,7% do 34,4%. Łączna częstość występowania przypadków kamicy nerkowej zwiększa się wraz ze zwiększeniem ekspozycji na produkt leczniczy CRIXIVAN; jednak ryzyko pozostaje względnie stałe w miarę upływu czasu. W niektórych przypadkach kamica nerkowa była związana z niewydolnością nerek lub ostrą niewydolnością nerek. W większości takich przypadków niewydolność nerek i ostra niewydolność nerek były przemijające. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych kamicy nerkowej, w tym bólu w okolicy lędźwiowej z krwimoczem lub bez (w tym krwimocz stwierdzany w badaniu mikroskopowym), należy rozważyć możliwość okresowego przerwania leczenia (np. na 1-3 dni) w trakcie ostrego napadu kamicy nerkowej lub przerwanie stosowania preparatu. Należy wykonać ogólne badanie moczu, oznaczenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi oraz badanie ultrasonograficzne pęcherza moczowego i nerek. U wszystkich pacjentów przyjmujących indynawir zaleca się odpowiednie nawodnienie (patrz punkty 4.2 oraz 4.3).

Leczenie pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod kamicy nerkowej, musi uwzględniać odpowiednie nawodnienie, a podczas ostrego napadu kamicy nerkowej może być konieczne okresowe przerwanie leczenia (np. na 1 do 3 dni) lub odstawienie leków.

U pacjentów z bezobjawową ciężką leukocyturią (>100 komórek w polu widzenia pod dużym powiększeniem) obserwowano przypadki śródmiażdżowego zapalenia nerek ze zwapnieniem rdzenia oraz zanikiem kory nerki. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, należy rozważyć wykonanie przesiewowego badania moczu. W przypadku wystąpienia utrzymującej się ciężkiej leukocyturii, może być wymagane przeprowadzenie dalszych badań.

Interakcje produktu leczniczego

Indynawir należy ostrożnie stosować z innymi lekami, które są silnymi induktorami CYP3A4. Jednoczesne ich podawanie może powodować zmniejszenie stężenia indynawiru w osoczu i w konsekwencji prowadzić do mniejszej skuteczności leczenia oraz rozwoju oporności (patrz punkt 4.5).

W przypadku jednoczesnego podawania indynawiru z rytonawirem może dojść do nasilenia potencjalnych interakcji. Należy również zapoznać się z punktem dotyczącym możliwych interakcji rytonawiru z innymi lekami w ChPL dla rytonawiru.

Stosowanie atazanawiru oraz indynawiru wiąże się z hiperbilirubinemią pośrednią (wolną) spowodowaną hamowaniem UDP-glukuronozylotransferazy (UGT). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Crixivan w skojarzeniu z atazanawirem razem z rytonawirem lub bez rytonawiru i jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych nie jest zalecane z uwagi na ryzyko nasilenia wyżej wymienionych działań niepożądanych.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania indynawiru z lowastatyną lub symwastatyną z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy. Na podstawie wyników badania dotyczącego interakcji w przypadku stosowania lopinawiru/rytonawiru, nie zaleca się skojarzonego stosowania rosuwastatyny i inhibitorów proteazy. Należy także zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania indynawiru i atorwastatyny. Nie jest znane występowanie interakcji indynawiru lub indynawiru/rytonawiru z prawastatyną lub fluwastatyną (patrz punkt 4.5).

W przypadku jednoczesnego stosowania preparatu CRIXIVAN z syldenafilem, tadalafillem i wardenafilem (inhibitorami PDE5) należy spodziewać się istotnego zwiększenia stężenia tych substancji w osoczu krwi, z czym może być związane nasilenie działań niepożądanych inhibitorów PDE5, w tym obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, zaburzeń widzenia i priapizmu (patrz punkt 4.5).

Przeniesienie wirusa HIV

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Ostra niedokrwistość hemolityczna

Zanotowano ostrą niedokrwistość hemolityczną, która w niektórych przypadkach była ciężka i szybko postępowała. Po postawieniu właściwej diagnozy należy wdrożyć odpowiednie leczenie niedokrwistości hemolitycznej, które może obejmować również odstawienie indynawiru.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Choroby wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności indynawiru u pacjentów z nasilonymi chorobami wątroby. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosuje się skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, występuje zwiększone ryzyko ciężkich, a nawet prowadzących do zgonu działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego stosowania przeciwretrowirusowego leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy również zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego dla poszczególnych leków.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego. U tych pacjentów należy monitorować czynność wątroby, zgodnie ze standardami. W przypadku wystąpienia objawów pogorszenia się przebiegu choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie leczenia lub odstawienie leku.

U pacjentów z występującymi wcześniej chorobami wątroby, przyjmujących indynawir, występowało zwiększenie zapadalności na odmianę nerkową.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Choroby współistniejące

U pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych PI zanotowano zwiększenie częstości krwawień, w tym samoistne krwiaki podskórne oraz wylewy do stawów. Niektórym pacjentom podawano dodatkowo

czynnik krzepnięcia VIII. W ponad połowie zanotowanych przypadków leczenie PI było kontynuowane lub wznawiane, jeżeli zostało przerwane. Wskazuje się na związek przyczynowy między krwawieniami, a stosowaniem PI, chociaż jego mechanizm nie został wyjaśniony. Pacjenci z hemofilią powinni być powiadomieni o możliwości nasilenia krwawienia.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby w przebiegu marskości wymagane jest zmniejszenie dawki indynawiru ze względu na jego spowolniony metabolizm (patrz punkt 4.2). Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby nie byli objęci badaniami. Wobec braku badań należy zachować ostrożność podczas stosowania indynawiru u tych pacjentów, ze względu na możliwość wystąpienia zwiększonych stężeń indynawiru.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania preparatu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek; jednakże wydalanie indynawiru z moczem w postaci niezmienionej lub w postaci metabolitów wynosi poniżej 20% (patrz punkt 4.2).

Martwica kości:

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Laktoza

Każda dawka produktu leczniczego 800 mg (maksymalna pojedyncza dawka) zawiera 299,2 mg laktozy.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Indynawir jest metabolizowany z udziałem enzymu CYP3A4 należącego do cytochromu P450. Leki, które podlegają metabolizmowi na tej samej drodze enzymatycznej, bądź wpływają na aktywność CYP3A4, mogą wpływać na farmakokinetykę indynawiru. Także indynawir może wpływać na farmakokinetykę innych leków metabolizowanych w tym szlaku metabolicznym. Wspomagana terapia indynawirem (indynawir z rytonawirem) może powodować kumulację efektów działania tych leków na farmakokinetykę substancji metabolizowanych przez CYP3A4, ponieważ zarówno rytonawir, jak i indynawir hamują aktywność enzymu CYP3A4 cytochromu P450.

Indynawiru, podawanego w skojarzeniu lub nie z rytonawirem nie należy stosować równocześnie z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, będącymi substratami dla CYP3A4. Zahamowanie CYP3A4 przez CRIXIVAN i rytonawir może spowodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co może prowadzić do wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych. Produktu CRIXIVAN, podawanego w skojarzeniu z rytonawirem lub bez rytonawiru, nie należy podawać jednocześnie z amiodaronem, terfenadyną, cyzaprydem, astemizolem, kwetiapiną, alprazolamem, triazolamem, midazolamem podawanym doustnie (zachować ostrożność podczas pozajelitowego podawania midazolu, patrz Tabela 1 i 2, poniżej), pimozydem, pochodnymi alkaloidów sporyszu, symwastatyną lub lowastatyną. Ponadto, indynawiru w skojarzeniu z rytonawirem nie należy podawać równocześnie z alfuzosyną, meperydyną, piroksykamem, propoksyfenem, beprydylem, enkainidem, flekainidem, propafenonem, chinidyną, kwasem fusydowym, kłozapiną, klorazepatem, diazepamem, estazolamem i flurazepamem.

Równoczesne podawanie indynawiru z ryfampicyną lub preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) jest przeciwwskazane.

Wymienionych powyżej produktów leczniczych nie wymieniano ponownie w Tabelach 1 i 2, chyba że dostępne są dane dotyczące interakcji.

Patrz także punkty 4.2 oraz 4.3.

Tabela 1. Interakcje i zalecane dawkowanie z innymi lekami – STOSOWANIE SAMEGO INDYNAWIRU

Interakcje pomiędzy indynawirem a innymi lekami przedstawione zostały w tabeli zamieszczonej poniżej (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia ($\leq \pm 20\%$) jako „↔”, pojedyncza dawka opisana jest jako „PD”, dawkowanie raz na dobę jako „1 × d.”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.”, dawkowanie trzy razy na dobę jako „3 × d.”, dawkowanie cztery razy na dobę jako „4 × d.”).

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWZAKAŻNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs)		
Didanozyna Preparat buforowany	Nie przeprowadzono kierunkowych badań oceniających występowanie interakcji. Optymalne wchłanianie indynawiru zachodzi w prawidłowym (kwaśnym) pH żołądka, natomiast didanozyna ulega szybkiemu rozkładowi w kwaśnym pH, dlatego jest ona podawana z substancjami buforującymi w celu zwiększenia pH. Działanie przeciwretrowirusowe nie zmieniło się, gdy didanozyna podawana była 3 godziny po przyjęciu indynawiru.	Przerwa pomiędzy przyjęciem indynawiru i didanozyny zawierającej substancje buforujące powinna wynosić przynajmniej 1 godzinę. Leki należy przyjmować na czczo.
Didanozyna w postaci dojelitowej 400 mg PD (Indynawir 800 mg PD)	Indynawir: ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg PD) Didanozyna: ↔	Można stosować bez żadnych ograniczeń w odniesieniu do czasu podawania i w stosunku do przyjmowania posiłków.
Stawudyna 40 mg 2 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↔ Indynawir C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Stawudyna AUC: ↑ 21% Stawudyna C _{min} : nie oceniano	Indynawir może być stosowany łącznie z NRTIs bez konieczności modyfikacji dawki.
Zydowudyna 200 mg 3 x d. (Indynawir 1000 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↔ Indynawir C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 1000 mg 3 x d.) Zydowudyna AUC: ↔ Zydowudyna C _{min} : ↑ 51%	

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Zydowudyna/Lamiwudyna 200/150 mg 3 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↔ Indynawir C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Zydowudyna AUC: ↑ 39% Zydowudyna C _{min} : ↔ Lamiwudyna AUC: ↔ Lamiwudyna C _{min} : ↔	
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)		
Delawirdyna 400 mg 3 x d. (Indynawir 600 mg 3 x d.) Delawirdyna 400 mg 3 x d. Indynawir 400 mg 3 x d.	Indynawir AUC: ↑ 53% Indynawir C _{min} : ↑ 298% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Indynawir AUC: ↔ Indynawir C _{min} : ↑ 118% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Delawirdyna: ↔	Należy rozważyć zmniejszenie dawki preparatu CRIVAN do 400-600 mg co 8 godzin.
Efawirenz 600 mg 1 x d. (Indynawir 1000 mg 3 x d.) Efawirenz 200 mg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 46% Indynawir C _{min} : ↓ 57% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Zwiększenie dawki indynawiru (1000 mg 3 x d.) nie kompensuje poprzedzającego enzymy działania efawirenu. Indynawir AUC: ↓ 31% Indynawir C _{min} : ↓ 40% Efawirenz AUC: ↔	Nie jest możliwe zaproponowanie konkretnego schematu dawkowania.
Newirapina 200 mg 2 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 28% Newirapina: ↔ (indukcja enzymu CYP3A)	Podczas skojarzonego stosowania z newirapiną należy rozważyć zwiększenie dawki indynawiru do 1000 mg co 8 godzin.
Inhibitory proteazy (PIs)		
Amprenawir 1200 mg 2 x d. (Indynawir 1200 mg 2 x d.)	Amprenawir AUC: ↑ 90% Indynawir: ↔	Nie można ustalić właściwych dawek zapewniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dla tej kombinacji leków.
Atazanawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Crixivan w skojarzeniu z atazanawirem wraz z rytonawirem lub bez rytonawiru z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia hiperbilirubinemii (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Rytonawir 100 mg 2 x d. (Indynawir 800 mg 2 x d.)	Indynawir AUC _{24hr} : ↑ 178% Indynawir C _{min} : ↑ 11-krotnie; (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.*) Rytonawir AUC: ↑ 72% Rytonawir C _{min} : ↑ 62%	Nie ustalono właściwego dawkowania zapewniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dla tego skojarzenia leków. Wstępne wyniki badań klinicznych wskazują, że stosowanie preparatu CRIXIVAN w dawce 400 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, podawanych doustnie dwa razy na dobę, może stanowić alternatywny sposób leczenia (patrz punkt 5.2). Wspomagane leczenie złożone z indynawiru w dawce 800 mg i rytonawiru w dawce 100 mg, podawanych dwa razy na dobę, może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
Rytonawir 200 mg 2 x d. (Indynawir 800 mg 2 x d.)	Indynawir AUC _{24hr} : ↑ 266% Indynawir C _{min} : ↑ 24-krotnie; (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.*) Rytonawir AUC: ↑ 96% Rytonawir C _{min} : ↑ 371%	
Rytonawir 400 mg 2 x d. (Indynawir 800 mg 2 x d.)	Indynawir AUC _{24hr} : ↑ 220% Indynawir C _{min} : ↑ 24-krotnie (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.*) Rytonawir AUC _{24hr} : ↔	
Rytonawir 400 mg 2 x d. (Indynawir 400 mg 2 x d.)	Indynawir AUC _{24hr} : ↑ 68% Indynawir C _{min} : ↑ 10-krotnie (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.*) Rytonawir AUC _{24hr} : ↔	
Rytonawir 100 mg 2 x d. (Indynawir 400 mg 2 x d.)	Indynawir AUC i C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.*)	
(*) historyczna grupa kontrolna		
Sakwinawir 600 mg PD (twarde kapsułki żelowe) (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Sakwinawir AUC: ↑ 500% Sakwinawir C _{min} : ↑ 190% (W porównaniu ze stosowaniem sakwinawiru w monoterapii (twarde kapsułki żelowe) 600 mg PD)	Nie ustalono właściwego dawkowania zapewniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dla tego skojarzenia leków.
Sakwinawir 800 mg PD (miękkie kapsułki żelowe) (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Sakwinawir AUC: ↑ 620% Sakwinawir C _{min} : ↑ 450% (W porównaniu ze stosowaniem sakwinawiru w monoterapii (miękkie kapsułki żelowe) 800 mg PD)	
Sakwinawir 1200 mg PD (miękkie kapsułki żelowe) (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Sakwinawir AUC: ↑ 360% Sakwinawir C _{min} : ↑ 450% (W porównaniu ze stosowaniem sakwinawiru w monoterapii (miękkie kapsułki żelowe) 1200 mg)	

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
	Protokół badania nie pozwala na ostateczną ocenę wpływu sakwinawiru na działanie indynawiru. Wydaje się jednak, że wzrost AUC _{8h} indynawiru podczas jednoczesnego stosowania z sakwinawirem nie przekracza dwukrotnej wartości.	
Antybiotyki		
Sulfametoksazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg 2 x d. (Indynawir 400 mg 4 x d.)	Indynawir AUC i C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 400 mg 4 x d.) Sulfametoksazol AUC i C _{min} : ↔	Indynawir jednocześnie z sulfametoksazolem/trimetoprimem można stosować bez konieczności dostosowania dawki.
Leki przeciwgrzybicze		
Flukonazol 400 mg 1 x d. (Indynawir 1000 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 24% Indynawir C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 1000 mg 3 x d.)	Indynawir jednocześnie z flukonazolem można stosować bez konieczności dostosowania dawki.
Itrakonazol 200 mg 2 x d. (Indynawir 600 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↔ Indynawir C _{min} : ↑ 49% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.)	Podczas skojarzonego stosowania z itrakonazolem zaleca się zmniejszenie dawki preparatu CRIXIVAN do 600 mg co 8 godzin.
Ketokonazol 400 mg 1 x d. (Indynawir 600 mg 3 x d.) Ketokonazol 400 mg 1 x d. (Indynawir 400 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 20% Indynawir C _{min} : ↑ 29% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Indynawir AUC: ↓ 56% Indynawir C _{min} : ↓ 27% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.)	Należy rozważyć zmniejszenie dawki preparatu CRIXIVAN do 600 mg co 8 godzin.
Leki przeciwgruźlicze		
Izoniazyd 300 mg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC i C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Izoniazyd AUC i C _{min} : ↔	Indynawir jednocześnie z izoniazydem można stosować bez konieczności dostosowania dawki.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Ryfabutyna 300 mg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 34% Indynawir C _{min} : ↓ 39% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Ryfabutyna AUC: ↑ 173% Ryfabutyna C _{min} : ↑ 244% (W porównaniu ze stosowaniem ryfabutyny w monoterapii 300 mg 1 x d.)	Zmniejszenie dawki ryfabutyny i zwiększenie dawki CRIVAN podczas leczenia skojarzonego nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych. Dlatego nie zaleca się stosowania terapii skojarzonej tymi lekami. Jeśli wskazane jest zastosowanie ryfabutyny, zaleca się rozważenie stosowania innych leków aktywnych przeciw wirusowi HIV.
Ryfabutyna 150 mg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 32% Indynawir C _{min} : ↓ 40% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Ryfabutyna AUC*: ↑ 54% Ryfabutyna C _{min} *: ↑ 99% (*W porównaniu ze stosowaniem ryfabutyny w monoterapii 300 mg 1 x d. Nie dysponujemy danymi porównującymi stosowanie ryfabutyny 150 mg 1 x d. w skojarzeniu z indynawirem 800 mg 3 x d. z punktem odniesienia w postaci stosowania ryfabutyny 150 mg w monoterapii)	
Ryfampicyna 600 mg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 92% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Działanie to jest wynikiem pobudzenia enzymu CYP3A4 przez ryfampicynę.	Przeciwwskazane jest skojarzone stosowanie ryfampicyny z indynawirem.
LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Metadon 20-60 mg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d., historyczna grupa kontrolna) Metadon AUC i C _{min} : ↔	Indynawir jednocześnie z metadonem można stosować bez konieczności dostosowania dawki.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Chinidyna 200 mg PD (Indynawir 400 mg PD)	Indynawir AUC i C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru 400 mg PD) spodziewany ↑ stężenia chinidyny (hamowanie enzymu CYP3A4 przez indynawir)	Podczas skojarzonego stosowania chinidyny z preparatem CRIVAN wskazane jest zachowanie ostrożności oraz monitorowanie stężenia leku. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie indynawiru/rytonawiru z chinidyną.
LEKI PRZECIWASTMATYCZNE		
Teofilina 250 mg PD (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Teofilina AUC i C _{min} : ↔	Indynawir jednocześnie z teofiliną można stosować bez konieczności dostosowania dawki.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Nie badano; skojarzone stosowanie może prowadzić do zwiększenia stężeń warfaryny.	Może wystąpić potrzeba dostosowania dawki warfaryny.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina, fenobarbital fenytoina	Indynawir hamuje enzym CYP3A4, w rezultacie spodziewane jest zwiększenie stężenia wymienionych leków przeciwdrgawkowych we krwi. Jednoczesne stosowanie indynawiru z lekami indukującymi enzym CYP3A4 takimi, jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina może prowadzić do zmniejszenia jego stężeń we krwi.	Podczas stosowania tych leków jednocześnie z indynawirem zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Wenlafaksyna 50 mg 3 x d. (Indynawir 800 mg PD)	Indynawir AUC: ↓ 28% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg PD) Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna: ↔	Kliniczne znaczenie otrzymanych wyników nie jest znane.
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE		
Kwetiapina	Nie przeprowadzono badań ze względu na hamowanie aktywności enzymu CYP3A przez indynawir można spodziewać się zwiększenia stężenia kwetiapiny.	Jednoczesne podawanie indynawiru i kwetiapiny może powodować zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu prowadząc do toksycznego działania kwetiapiny, w tym śpiączki. Jednoczesne podawanie kwetiapiny z indynawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI KANAŁU WAPNIOWEGO		
Pochodne dihydropirydynowe: np. felodypina, nifedypina, nikardypina	Stężenia dihydropirydynowych antagonistów kanału wapniowego Antagoniści kanału wapniowego są metabolizowani przez enzym CYP3A4, który hamowany jest przez indynawir.	Zalecane jest zachowanie ostrożności oraz monitorowanie pacjentów.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PREPARATY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg 3 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 54% Indynawir C _{min} : ↓ 81% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Zmniejszenie stężeń indynawiru wynikające z indukcji metabolizmu produktu leczniczego i (lub) wiązania z białkami transportującymi ziele dziurawca.	Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca są przeciwwskazane podczas przyjmowania preparatu CRIXIVAN. Jeśli pacjent rozpoczął już przyjmowanie preparatów zawierających ziele dziurawca, należy przerwać ich stosowanie, skontrolować aktywność wirusa oraz, jeśli to możliwe, stężenia indynawiru. Stężenia indynawiru mogą wzrastać już po zaprzestaniu przyjmowania preparatów zawierających ziele dziurawca, może więc być konieczna dalsza modyfikacja dawek preparatu CRIXIVAN. Indukcja preparatów zawierających ziele dziurawca może utrzymywać się do 2 tygodni od zaprzestania ich przyjmowania.
Antagoniści receptorów histaminowych H₂		
Cymetydyna 600 mg 2 x d. (Indynawir 400 mg PD)	Indynawir AUC i C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 400 mg PD)	Indynawir jednocześnie z cymetydyną można stosować bez konieczności dostosowania dawki.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA		
Lowastatyna, symwastatyna	Indynawir blokuje aktywność enzymu CYP3A4, spodziewanym skutkiem tego działania, zależnym od aktywności enzymu CYP3A4, jest znaczne zwiększenie stężeń wymienionych leków blokujących reduktazę HMG-CoA.	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie tych leków z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy.
Rozuwastatyna	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji. Badania nad występowaniem interakcji podczas stosowania lopinawiru/rytonawiru z rozuwastatyną: Rozuwastatyna AUC: ↑ 2,08-krotnie Rozuwastatyna C _{max} : ↑ 4,66-krotnie (Mechanizm interakcji nie jest znany).	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków.
Atorwastatyna	↑ stężenia atorwastatyny Metabolizm atorwastatyny jest w mniejszym stopniu zależny od aktywności enzymu CYP3A4 niż metabolizm lowastatyny i symwastatyny.	Zalecane jest stosowanie możliwie najmniejszych dawek atorwastatyny oraz staranne monitorowanie. Zalecane jest zachowanie ostrożności.
Prawastatyna, fluwastatyna	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie jest zależny od enzymu CYP3A4. Nie można wykluczyć interakcji na skutek transportu białek.	Brak danych na temat występowania interakcji. Jeśli leczenie alternatywne nie jest dostępne, należy zastosować staranne monitorowanie.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna A	Stężenia cyklosporyny A (CsA) ulegają znacznemu zwiększeniu u pacjentów przyjmujących preparaty PIs, w tym indynawir.	Wymagane jest dostosowywanie dawki CsA i monitorowanie terapii w celu osiągnięcia właściwych stężeń produktu leczniczego we krwi.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Noretyndron/etynyloestradiol 1/35 1 µg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Noretyndron AUC: ↑ 26% Noretyndron C _{min} : ↑ 44%	Indynawir jednocześnie z noretyndronem/etynyloestradiolem 1/35 można stosować bez konieczności dostosowania dawki.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE5)		
Sildenafil 25 mg PD (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↑ 11% Sildenafil AUC: ↑ 340% Skojarzone stosowanie preparatu CRIXIVAN i sildenafilu z dużym prawdopodobieństwem doprowadzi do zwiększenia stężenia sildenafilu wynikającego z kompetycyjnego hamowania jego metabolizmu.	U pacjentów równocześnie przyjmujących indynawir nie należy przekraczać dawki 25 mg sildenafilu w ciągu 48 godzin.
Wardenafil 10 mg PD (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Wardenafil AUC: ↑ 16-krotnie Skojarzone stosowanie preparatu CRIXIVAN i wardenafilu z dużym prawdopodobieństwem doprowadzi do zwiększenia stężenia wardenafilu wynikającego z kompetycyjnego hamowania jego metabolizmu.	U pacjentów równocześnie przyjmujących indynawir nie należy przekraczać dawki 2,5 mg wardenafilu w ciągu 24 godzin.
Tadalafil	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji. Skojarzone stosowanie preparatu CRIXIVAN i tadalafilu z dużym prawdopodobieństwem doprowadzi do zwiększenia stężenia tadalafilu wynikającego z kompetycyjnego hamowania jego metabolizmu.	U pacjentów równocześnie przyjmujących indynawir nie należy przekraczać dawki 10 mg tadalafilu w ciągu 72 godzin.
LEKI USPOKAJAJĄCE I NASENNE		
Midazolam (postać parenteralna)	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji. Uważa się, że skojarzone stosowanie prowadzi do istotnego zwiększenia stężeń midazolamu, zwłaszcza podczas przyjmowania midazolamu doustnie. Midazolam w znacznym stopniu ulega metabolizmowi pod wpływem enzymu CYP3A4.	Nie należy przyjmować łącznie CRIXIVANU i doustnych preparatów midazolamu (patrz punkt 4.3). Podczas skojarzonego stosowania CRIXIVANU i parenteralnych preparatów midazolamu należy zachować ostrożność. Jednoczesne stosowanie CRIXIVANU i parenteralnych preparatów midazolamu należy prowadzić w warunkach oddziału intensywnej terapii, starannie monitorując stan kliniczny pacjenta, jeśli dojdzie do zaburzeń oddychania i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza, jeśli nie jest on

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
STEROIDY		
Deksametazon	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji. Spodziewany $\uparrow$ ekspozycji na deksametazon (hamowanie enzymu CYP3A4). Można spodziewać się $\downarrow$ stężeń indynawiru w osoczu (indukcja enzymu CYP3A4).	Podczas skojarzonego stosowania deksametazonu i indynawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.

Tabela 2. Interakcje i zalecane dawkowanie z innymi lekami – STOSOWANIE INDYNAWIRU W POŁĄCZENIU Z RYTONAWIREM (TERAPIA WSPOMAGANA). *Nie przeprowadzono badań nakierowanych na ocenę występowania interakcji podczas równoczesnego stosowania indynawiru w dawce 400 mg i rytonawiru w dawce 100 mg.*

Interakcje pomiędzy indynawirem a innymi lekami przedstawione zostały w tabeli zamieszczonej poniżej (zwiększenie stężenia oznaczono jako „ $\uparrow$ ”, zmniejszenie stężenia jako „ $\downarrow$ ”, brak zmiany stężenia ($\leq \pm 20\%$) jako „ $\leftrightarrow$ ”, pojedyncza dawka opisana jest jako „PD”, dawkowanie raz na dobę jako „1 $\times$ d.”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 $\times$ d.”, dawkowanie trzy razy na dobę jako „3 $\times$ d.”, dawkowanie cztery razy na dobę jako „4 $\times$ d.”).

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWZAKAŻNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Amprenawir	Amprenawir 1200 mg 2 $\times$ d. AUC $\uparrow$ 90%, jednocześnie z monoterapią indynawirem 800 mg 3 $\times$ d. (patrz tabela 1). Amprenawir 600 mg 2 $\times$ d. AUC $\uparrow$ 64%, jednocześnie z monoterapią rytonawirem 100 mg 2 $\times$ d. (W porównaniu z monoterapią amprenawirem 1200 mg 2 $\times$ d.). W wyniku hamowania enzymu CYP3A4 rytonawir zwiększa osoczowe stężenia amprenawiru. Nie są dostępne dane na temat występowania interakcji podczas jednoczesnego stosowania indynawiru/rytonawiru z amprenawirem.	Nie ustalono właściwego dawkowania zapewniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dla tej kombinacji leków. U dzieci nie należy stosować rytonawiru w postaci roztworu do stosowania doustnego jednocześnie z amprenawirem w postaci roztworu do stosowania doustnego ze względu na zagrożenie wystąpieniem działań toksycznych substancji rozpuszczających użytych w obydwu preparatach.
Efawirenz 600 mg 1 $\times$ d. (Indynawir/rytonawir 800/100 mg 2 $\times$ d.)	Indynawir AUC: $\downarrow$ 25% Indynawir C_{min} : $\downarrow$ 50% (W porównaniu ze stosowaniem tylko indynawiru/rytonawiru 800/100 mg 2 $\times$ d.) Rytonawir AUC: $\downarrow$ 36% Rytonawir C_{min} : $\downarrow$ 39% Efawirenz AUC i C_{min} : $\leftrightarrow$	Nie przeprowadzono badań nad zwiększaniem dawek indynawiru/rytonawiru podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki przeciwgruźlicze		
Ryfabutyna	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Przewidywane jest zmniejszenie stężeń indynawiru i zwiększenie stężeń ryfabutyny.	Nie jest możliwe przedstawienie konkretnych zaleceń dotyczących jednoczesnego stosowania ryfabutyny z indynawirem/rytonawirem. Nie zaleca się zatem stosowania terapii skojarzonej tymi lekami. Jeśli wskazane jest zastosowanie ryfabutyny, zaleca się rozważenie stosowania innych leków aktywnych przeciw wirusowi HIV.
Ryfampicyna	Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i wykazano, że prowadzi do zmniejszenia pola pod krzywą AUC indynawiru o 92%, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego oraz rozwoju oporności. Podczas prób pokonania zmniejszonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem, obserwowano występowanie częstych działań niepożądanych ze strony wątroby.	Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z preparatem CRIVAN podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.3).
Inne leki przeciwzakazne		
Atowakwon	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Spodziewane jest zmniejszenie stężenia atowakwonu w osoczu, wynikające z pobudzenia procesów glukuronizacji przez rytonawir.	Podczas skojarzonego stosowania atowakwonu i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
Erytromycyna, itrakonazol	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Spodziewane jest zwiększenie osoczowych stężeń erytromycyny i itrakonazolu wynikające z hamowania enzymu CYP3A4 przez indynawir i rytonawir.	Podczas skojarzonego stosowania erytromycyny lub itrakonazolu i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
Ketokonazol	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Indynawir i rytonawir hamują enzym CYP3A4, w rezultacie spodziewane jest zwiększenie stężenia ketokonazolu w osoczu. Wykazano, że jednoczesne stosowanie rytonawiru i ketokonazolu zwiększa częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i wątroby.	Podczas skojarzonego stosowania ketokonazolu i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych. Podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu i indynawiru/rytonawiru należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki ketokonazolu.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Fentanyl	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Indynawir i rytonawir hamują enzym CYP3A4, w rezultacie spodziewane jest zwiększenie stężenia fentanylu w osoczu.	Podczas skojarzonego stosowania fentanylu i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
Metadon	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Podawanie samego indynawiru wywiera jedynie niewielki wpływ na AUC metadonu (patrz powyżej – tabela 1). Podczas jednoczesnego stosowania innych inhibitorów proteaz wspomaganych dołączeniem rytonawiru obserwowano występowanie zmniejszonych AUC metadonu. Proces glukuronizacji metadonu może być indukowany przez rytonawir.	Podczas skojarzonego stosowania z indynawirem/rytonawirem może być konieczne zwiększenie dawki metadonu. Konieczność dostosowania dawki metadonu należy rozważyć w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie.
Morfina	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Z uwagi na pobudzanie procesów glukuronizacji przez jednoczesne stosowanie rytonawiru może dojść do obniżenia stężeń morfiny.	Podczas skojarzonego stosowania morfiny i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna 0,4 mg PD Rytonawir 200 mg 2 x d.	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Digoksyna AUC: ↑ 22%	Rytonawir może powodować zwiększenie stężeń digoksyny w wyniku modyfikacji procesu wpływu digoksyny zależnego od glikoproteiny-P. Podczas skojarzonego stosowania digoksyny i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie stężeń digoksyny.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna Rytonawir 400 mg 2 x d.	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. W wyniku indukcji enzymów CYP1A2 i CYP2C9 przez rytonawir może dojść do zmniejszenia stężeń R-warfaryny i zmniejszenia działania przeciwzakrzepowego.	Podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem należy monitorować parametry krzepliwości krwi.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Indynawir i rytonawir hamują enzym CYP3A4, w rezultacie spodziewany jest wzrost osoczowego stężenia karbamazepiny.	Podczas skojarzonego stosowania karbamazepiny i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
Diwalproeks, lamotrygina, fenytoina	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Rytonawir pobudza aktywność enzymu CYP2C9 oraz procesy glukuronizacji, w rezultacie spodziewane jest zmniejszenie osoczowego stężenia tych leków przeciwdrgawkowych.	Podczas skojarzonego stosowania tych leków i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie ich stężeń we krwi lub występowania efektów terapeutycznych. Stosowanie fenytoiny może prowadzić do zmniejszenia osoczowych stężeń rytonawiru.
LEKI PRZECIWDPRESYJNE		
Trazodon 50 mg PD Rytonawir 200 mg 2 x d.	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Trazodon AUC: ↑ 2,4-krotnie. Podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem obserwowano zwiększenie częstości działań niepożądanych wynikających z przyjmowania trazodonu.	Skojarzone leczenie trazodonem i indynawirem/rytonawirem należy stosować ostrożnie, rozpoczynając leczenie trazodonem od najmniejszej dawki i obserwując odpowiedź kliniczną oraz tolerancję terapii.
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE		
Feksofenadyna	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Rytonawir może powodować zwiększenie stężeń feksofenadyny w wyniku modyfikacji procesu wpływu feksofenadyny zależnego od glikoproteiny-P.	Podczas skojarzonego stosowania feksofenadyny i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie występowania działania terapeutycznego i działań niepożądanych.
Loratadyna	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Indynawir i rytonawir hamują aktywność enzymu CYP3A4, w rezultacie spodziewane jest zwiększenie osoczowego stężenia loratadyny.	Podczas skojarzonego stosowania loratadyny i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
ANTAGONIŚCI KANAŁU WAPNIOWEGO		
Diltiazem 120 mg 1 x d. (Indynawir/rytonawir 800/100 mg 2 x d.)	Diltiazem AUC _{0-24h} : ↑ 43% Indynawir/rytonawir AUCs: ↔	Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów kanału wapniowego i indynawiru/rytonawiru należy rozważyć modyfikację dawki, ponieważ łatwo może dojść do wystąpienia nasilenia działania.
Amlodypina 5 mg 1 x d. (Indynawir/rytonawir 800/100 mg 2 x d.)	Amlodypina AUC _{0-24h} : ↑ 80% Indynawir/rytonawir AUCs: ↔	

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA		
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna A (Indynawir/rytonawir 800/100 mg 2 x d.)	W przebiegu jednego z badań stwierdzono, że podczas rozpoczynania terapii indynawirem/rytonawirem 800/100 2 x d. lub lopinawirem/rytonawirem 400/100 2 x d., w celu utrzymania stężeń cyklosporyny a w zakresie terapeutycznym, konieczne było zmniejszenie ilości podawanej cyklosporyny A do 5-20% poprzednio stosowanej dawki.	Modyfikację dawkowania cyklosporyny należy prowadzić, posługując się pomiarami minimalnych stężeń leku we krwi.
Takrolimus	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Indynawir i rytonawir hamują aktywność enzymu CYP3A4, w rezultacie spodziewane jest zwiększenie osoczowego stężenia takrolimusu.	Podczas skojarzonego stosowania takrolimusu i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania działań terapeutycznego i działań niepożądanych.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE5)		
Sildenafil, tadalafil	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji.	Mają tu zastosowanie zalecenia obowiązujące dla podawania indynawiru stosowanego w monoterapii, bez skojarzenia rytonawirem (patrz tabela 1).
Wardenafil	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji.	Podczas jednoczesnego stosowania wardenafilu i podwójnego leczenia inhibitorami proteaz dawka wardenafilu nie powinna być większa niż 2,5 mg w ciągu 72 godzin.
LEKI USPOKAJAJĄCE I NASENNE		
Buspiron	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Indynawir i rytonawir hamują aktywność enzymu CYP3A4, w rezultacie spodziewane jest zwiększenie osoczowego stężenia bupironu.	Podczas skojarzonego stosowania bupironu i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania działań terapeutycznego i działań niepożądanych.
Midazolam (w postaci parenteralnej)	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Skojarzone stosowanie tych leków z dużym prawdopodobieństwem doprowadzi do zwiększenia stężenia midazolamu, zwłaszcza, jeśli jest on podawany doustnie (hamowanie enzymu CYP3A4).	Nie należy przyjmować jednocześnie CRIXIVANU z rytonawirem i doustnymi preparatami midazolamu (patrz punkt 4.3). Podczas skojarzonego stosowania CRIXIVANU z rytonawirem i parenteralnymi preparatami midazolamu należy zachować ostrożność. Jednoczesne stosowanie CRIXIVANU z rytonawirem i parenteralnymi preparatami midazolamu należy

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
		przewodzić w warunkach oddziału intensywnej terapii, starannie monitorując stan kliniczny pacjenta, jeśli dojdzie do zaburzeń oddychania i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza, jeśli nie jest on stosowany w dawce jednorazowej.
STEROIDY		
Deksametazon	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Spodziewany ↑ ekspozycji na deksametazon (hamowanie enzymu CYP3A4). Można spodziewać się ↓ osoczowych stężeń indynawiru (indukcja enzymu CYP3A4).	Podczas skojarzonego stosowania deksametazonu i indynawiru/rytonawiru zaleca się staranne monitorowanie pod kątem występowania działań terapeutycznego i działań niepożądanych.

Informacje na temat diety lub wpływu pokarmu na wchłanianie indynawiru przedstawiono w punktach 4.2 oraz 5.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich oraz dobrze kontrolowanych badań u pacjentek w ciąży. Indynawir może być stosowany w okresie ciąży wyłącznie wtedy, gdy możliwe korzyści usprawiedliwiają potencjalne zagrożenie dla płodu. Ze względu na znacznie mniejszą ekspozycję przed porodem obserwowaną w małym badaniu z udziałem pacjentek zakażonych HIV oraz ograniczoną ilość danych w tej populacji pacjentów, nie zaleca się stosowania indynawiru u pacjentek w ciąży zakażonych HIV (patrz punkt 5.2).

W trakcie leczenia indynawirem u 14% chorych występowała hiperbilirubinemia notowana głównie jako zwiększone stężenie bilirubiny niezwiązanej. Ponieważ nie wiadomo, czy indynawir powoduje zaostrzenie fizjologicznej hiperbilirubinemii u noworodków, należy szczególnie wnikliwie rozważyć jego podawanie w okresie okołoporodowym (patrz punkt 4.8).

W badaniach na małpach rebus stwierdzono, że podawanie noworodkom indynawiru powodowało łagodne nasilenie fizjologicznej hiperbilirubinemii, która występuje u tego gatunku zwierząt po urodzeniu. Podawanie indynawiru ciężarnym samicom małp rebus w trzecim tryestrze ciąży nie powodowało podobnego zjawiska u noworodków; jednakże indynawir przenika przez barierę łożyskową jedynie w ograniczonym stopniu.

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły piersią dzieci, aby uniknąć przeniesienia HIV. Nie wiadomo, czy indynawir wydzielany jest z mlekiem kobiet karmiących. Należy poinformować matki o konieczności przerywania karmienia piersią w trakcie stosowania leku.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących potencjalnego wpływu leczenia produktem CRIVAN na płodność u mężczyzn lub kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie ma danych wskazujących na to, że indynawir wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Jednak należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia indynawirem opisywano występowanie zawrotów głowy i niewyraźne widzenie.

4.8 Działania niepożądane

W łącznej analizie danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono występowanie kamicy nerkowej u około 10% pacjentów leczonych zalecaną (niewspomagana) dawką produktu leczniczego CRIXIVAN (patrz również tabela poniżej i punkt 4.4.).

Poniżej podano kliniczne działania niepożądane, opisywane przez osoby prowadzące badania jako możliwe, prawdopodobne lub z pewnością związane ze stosowaniem preparatu CRIXIVAN, które występowały u $\geq 5\%$ pacjentów, leczonych preparatem CRIXIVAN w monoterapii lub terapii skojarzonej z NRTI (n = 309) przez 24 tygodnie. Wiele z tych działań niepożądanych było zdefiniowanych jako uprzednio, powszechnie występujące lub często występujące objawy w tej populacji pacjentów. Opisywane działania niepożądane to: nudności (35,3%), bóle głowy (25,2%), biegunka (24,6%), osłabienie/zmęczenie (24,3%), wysypka (19,1%), zaburzenia smaku (19,1%), suchość skóry (16,2%), bóle brzucha (14,6%), wymioty (11,0%), zawroty głowy (10,7%). Z wyjątkiem suchości skóry, wysypki i zaburzeń smaku, częstość występowania klinicznych działań niepożądanych była podobna lub większa wśród pacjentów przyjmujących przeciwretrowirusowe analogi nukleozydów niż u pacjentów leczonych preparatem CRIXIVAN w monoterapii lub w terapii skojarzonej z NRTI. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u 107 pacjentów stosujących preparat CRIXIVAN w monoterapii lub w terapii skojarzonej z NRTI przez okres do 48 tygodni. Działania niepożądane, w tym kamica nerkowa, mogą prowadzić do przerwania leczenia.

W prowadzonych na całym świecie, kontrolowanych badaniach klinicznych, indynawir stosowany był w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (zydowudyną, didanozyną, stawudyną i (lub) lamiwudyną) u około 2000 pacjentów, którzy w większości byli mężczyznami rasy białej (15% kobiet).

Indynawir nie wpływał na rodzaj, częstość występowania lub nasilenie większości znanych działań niepożądanych, występujących po podaniu zydowudyny, didanozyny lub lamiwudyny.

Podczas stosowania produktu leczniczego CRIXIVAN w monoterapii i (lub) w skojarzonej terapii przeciwvirusowej (CART) w badaniach klinicznych u osób dorosłych i (lub) po wprowadzeniu go do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); Bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu*; ze względu na to, że pochodzą z raportów spontanicznych, nie można określić częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane produktu CRIXIVAN
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	zwiększenie wartości MCV, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych
	Nieznana*	zwiększenie częstości występowania spontanicznych krwawień u pacjentów z hemofilią; niedokrwistość, w tym ostra niedokrwistość hemolityczna; trombocytopenia (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana*	reakcje rzekomoanafilaktyczne

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane produktu CRIXIVAN
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana*	pierwsze wystąpienie cukrzycy lub hiperglikemii, bądź zaostrzenie w przebiegu istniejącej cukrzycy, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy, zawroty głowy
	Często	bezsenna, niedoczulica, parestezja
	Nieznana*	parestezja w okolicy jamy ustnej.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności, wymioty, biegunka, niestrawność
	Często	wzdęcia, suchość w jamie ustnej, zarzucanie kwasu
	Nieznana*	zapalenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, zapalenie trzustki.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	izolowana bezobjawowa hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności ALAT i AspAT
	Nieznana*	zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	wysypka, suchość skóry
	Często	świąd
	Nieznana*	wysypka, w tym rumień wielopostaciowy i zespół Stevensa-Johnsona, alergiczne zapalenie naczyń, łysienie, nadmierna pigmentacja skóry, pokrzywka, wrastanie paznokci palców stóp i (lub) zanokcica.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle mięśniowe
	Nieznana*	zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, zwiększona aktywność CPK, martwica kości (patrz punkt 4.4), zapalenie okołostawowe.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	krwimocz, białkomocz, obecność kryształów w moczu
	Często	kamica nerkowa, bolesne oddawanie moczu
	Nieznana*	kamica nerkowa, w niektórych przypadkach związana z niewydolnością nerek lub ostrą niewydolnością nerek; odmiedniczkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, czasem związane z tworzeniem się złogów krystalicznych indynawiru. U niektórych pacjentów mimo przerwania leczenia indynawirem, nie doszło do ustąpienia śródmiąższowego zapalenia nerek; niewydolność nerek, ciężka niewydolność nerek, leukocyturia (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	osłabienie lub zmęczenie, zaburzenia smaku, ból brzucha.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART) może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Opis wybranych działań niepożądanych

Kamica nerkowa

Objawy kamicy nerkowej, w tym bóle w okolicy lędźwiowej z krwimoczem lub bez krwimoczem (także krwinkomoczem) opisywano w badaniach klinicznych u około 10% pacjentów (252/2577) otrzymujących CRIXIVAN w zalecanej dawce, w porównaniu z 2,2% pacjentów z grupy kontrolnej. Na ogół przypadki te nie były związane z zaburzeniami czynności nerek i ustępowały po nawodnieniu pacjenta i czasowym przerwaniu leczenia (np. 1–3 dni).

Hiperbilirubinemia

U około 14% pacjentów leczonych produktem leczniczym CRIXIVAN w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwtretowirusowymi, występowała izolowana bezobjawowa hiperbilirubinemia (całkowita bilirubina $\geq 2,5$ mg/dl, 43 $\mu\text{mol/l}$), notowana przeważnie jako zwiększone stężenie bilirubiny niezwiązanej i rzadko związana ze zwiększeniem aktywności ALAT, AspAT lub fosfatazy alkalicznej. Większość pacjentów kontynuowała leczenie produktem leczniczym CRIXIVAN bez konieczności zmniejszenia dawki, a stężenie bilirubiny stopniowo zmniejszało się do wartości początkowej. Hiperbilirubinemia występowała częściej przy dawkach większych niż 2,4 g na dobę w porównaniu z dawkami mniejszymi niż 2,4 g na dobę.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci (≤ 17 lat), profil działań niepożądanych był podobny jak w przypadku dorosłych, z wyjątkiem częstszego występowania kamicy nerkowej – u 29% (20/70) dzieci, leczonych produktem leczniczym CRIXIVAN. Bezobjawowy ropomocz o nieznanej etiologii stwierdzono u 10,9% (6/55) dzieci otrzymujących CRIXIVAN. W niektórych takich przypadkach występowało niewielkie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Opisywano przypadki przedawkowania preparatu CRIXIVAN u ludzi. Najczęściej występowały objawy ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka) i nerek (np. kamica nerkowa, bóle w okolicy lędźwiowej, krwimocz).

Nie wiadomo, czy indynawir może być usuwany za pomocą dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwretrowirusowe do stosowania ogólnego, inhibitor proteazy, kod ATC: JO5AE02

Mechanizm działania

Indynawir hamuje rekombinowaną proteazę HIV-1 i HIV-2, z około 10-krotnie większą selektywnością wobec proteazy HIV-1 niż HIV-2. Wiąże się on odwracalnie z aktywnym miejscem proteazy i hamuje kompetycyjnie enzym, zapobiegając w ten sposób rozszczepieniu poliprotein prekursora wirusa, które występuje w trakcie dojrzewania nowoformowanej cząstki wirusa. Powstałe w taki sposób niedojrzałe cząstki są niezakaźne i niezdolne do zapoczątkowania nowych cykli zakażenia. Indynawir nie hamował w istotny sposób eukariotycznych proteaz, w tym ludzkiej proteazy reninowej, ludzkiej katepsyny D, ludzkiej elastazy i ludzkiego czynnika Xa.

Mikrobiologia

Indynawir w stężeniach od 50 do 100 nM powodował zahamowanie w 95% (IC_{95}) szerzenia się wirusowego zakażenia (w porównaniu z nieleczoną, zakażoną wirusem kontrolą) w hodowli ludzkich limfocytów T i pierwotnych ludzkich monocytów/makrofagów zakażonych odpowiednio odmianami wirusa HIV-1: LAI, MN i RF oraz odmianą makrofagotropową - SF 162. Indynawir w stężeniach od 25 do 100 nM w 95% hamował rozszerzanie się zakażenia wirusowego w hodowlach ludzkich komórek jednojądrzastych krwi obwodowej aktywowanych mitogenami i zakażonych różnymi, głównie klinicznie izolowanymi odmianami wirusa HIV-1, w tym opornymi na zydowudynę i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors). W przypadku inkubowania komórek ludzkich limfocytów T, zakażonych odmianą LAI wirusa HIV-1, z indynawirem, jak również z zydowudyną, z didanozyną lub z NNRTIs, stwierdzono synergistyczne działanie przeciwretrowirusowe.

Oporność na produkt leczniczy

U niektórych pacjentów leczonych indynawirem dochodziło do utraty działania zmniejszającego stężenie wirusowego RNA; jednakże liczba komórek CD4 utrzymywała się często na poziomie wyższym od stwierdzanego przed leczeniem. W przypadku, gdy dochodziło do utraty hamowania syntezy wirusowego RNA, zwykle następowało zastąpienie krążącego wrażliwego wirusa jego opornymi na leczenie odmianami. Oporność była związana z nagromadzeniem się mutacji w genomie wirusa, powodujących zamianę aminokwasów w proteazie wirusowej.

W proteazie zidentyfikowano co najmniej jedenaście reszt aminokwasowych, których podstawienie wiąże się z wystąpieniem oporności: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 oraz L90. Ich wpływ na powstanie oporności jest jednak złożony. Żadna z tych zamian nie była ani konieczna, ani nawet wystarczająca do wywołania oporności. Na przykład, żadna z pojedynczych czy podwójnych zamian aminokwasów nie była zdolna do wywołania mierzalnej (przynajmniej czterokrotne zwiększenie) oporności na indynawir, a stopień oporności zależał od sposobu, w jaki kojarzone były wielokrotne podstawienia. Ogólnie można stwierdzić, że większa oporność wynika z jednoczesnego pojawienia się większej ilości zamian w jedenastu zlokalizowanych miejscach. U większości pacjentów, spośród tych, u których nastąpiło zwiększenie miana wirusa podczas monoterapii indynawirem w dawce 800 mg co 8 godzin, zamiana dotyczyła tylko trzech miejsc: V82 (na A lub F), M46 (na I lub L) oraz L10 (na I lub R). Inne zamiany obserwowane były z mniejszą częstością. Podstawienia aminokwasów kolejno się nawarstwiały w sposób nieuporządkowany, prawdopodobnie w wyniku zachodzącej replikacji wirusa.

Należy zauważyć, że zmniejszenie hamowania syntezy wirusowego RNA obserwowano częściej w sytuacjach, gdy leczenie indynawirem rozpoczynano w dawkach mniejszych od zalecanej dawki doustnej 2,4 g na dobę. **Dlatego też, leczenie indynawirem należy rozpoczynać w dawce zalecanej tak, aby zwiększyć hamowanie replikacji wirusa i w ten sposób zahamować powstawanie opornych szczepów wirusa.**

Stosowanie indynawiru w skojarzeniu z analogami nukleozydów, którymi pacjent nie był dotychczas leczony, może zmniejszyć ryzyko rozwoju oporności zarówno na indynawir, jak również na analogi nukleozydów. Jak stwierdzono w klinicznym badaniu porównawczym, leczenie skojarzone z analogami nukleozydów (potrójna terapia z zydowudyną i didanozyną) zapewniło ochronę przed selekcją wirusów, u których nastąpiła ekspresja przynajmniej jednej zamiany aminokwasu związanej z opornością zarówno na indynawir (z 13/24 na 2/20 pacjentów w 24 tygodniu terapii), jak i na analogi nukleozydów (z 10/16 na 0/20 pacjentów w 24 tygodniu terapii).

Oporność krzyżowa

Izolowane od pacjentów wirusy HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na indynawir, wykazywały różne mechanizmy i różne nasilenie oporności krzyżowej na szereg innych inhibitorów proteazy, w tym rytonawir i sakwinawir. Między indynawirem i rytonawirem stwierdzono pełną oporność krzyżową, jednakże oporność krzyżowa na sakwinawir okazała się różna, zależnie od wyizolowanego szczepu. Wiele zamian aminokwasowych w proteazie, związanych z opornością na rytonawir i sakwinawir, wiązało się także z opornością na indynawir.

Działanie farmakodynamiczne

Dorośli

Do tej pory wykazano, że leczenie indynawirem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (np. analogami nukleozydów) powodowało zmniejszenie liczby wirusów i zwiększenie liczby limfocytów CD4 u pacjentów, u których występowało mniej niż 500 komórek CD4 w 1 mm³.

W jednym z opublikowanych badań u 20 pacjentów zakażonych wirusem HIV z niewykrywalną ilością kopii wirusa (< 200 kopii/ml) otrzymujących indynawir w dawce 800 mg co 8 godzin, w warunkach otwartej próby w układzie naprzemiennym, przeprowadzono zmianę leczenia na indynawir/rytonawir 400/100 mg podawane co 12 godzin. Osiemnastu pacjentów ukończyło udział w badaniu w 48 tygodniu jego trwania. U wszystkich pacjentów przez 48 tygodni ilość kopii wirusa pozostała na poziomie < 200 kopii/ml.

Podczas innego opublikowanego badania oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania indynawiru/rytonawiru 400/100 mg co 12 godzin u 40 pacjentów uprzednio nieotrzymujących leków przeciwretrowirusowych. Trzydziestu pacjentów uczestniczyło w badaniu przez 48 tygodni. W 4 tygodniu trwania badania stwierdzono wartości C_{min} dla indynawiru na poziomie 500 ng/ml oraz znaczną zmienność stężeń minimalnych leku (w zakresie od 5 do 8100 ng/ml). Analiza wg zamiaru leczenia wykazała, że u 65% pacjentów liczba kopii RNA wirusa HIV wynosiła < 400 kopii/ml, a u 50% pacjentów wynosiła < 50 kopii/ml. Analiza pacjentów leczonych wykazała, że u 96% pacjentów liczba kopii RNA wirusa HIV wynosiła < 400 kopii/ml, a u 74% pacjentów wynosiła < 50 kopii/ml.

Osiemdziesięciu pacjentów uprzednio nieprzyjmujących leków przeciwretrowirusowych uczestniczyło w trzecim z opublikowanych badań. Podczas otwartej próby klinicznej bez grupy kontrolnej i randomizacji pacjenci przyjmowali stawudynę i lamiwudynę jednocześnie z indynawirem/rytonawirem 400/100 mg co 12 godzin. Sześćdziesięciu dwóch pacjentów zakończyło udział w badaniu po 96 tygodniach. Analizy leczenia w stosunku do zamiaru leczenia wykazały, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono liczbę kopii/ml < 50 wynosił odpowiednio 68,8% i 88,7% po 96 tygodniach leczenia.

Wykazano, że indynawir stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami nukleozydów (zydowudyna/stawudyna i lamiwudyna) silniej zwalnia postęp kliniczny choroby niż analogi nukleozydów i ma długotrwały wpływ na liczbę wirusów w organizmie oraz na liczbę limfocytów CD4.

U pacjentów leczonych uprzednio zydowudyną, indynawir w skojarzeniu z zydowudyną i lamiwudyną zmniejszał prawdopodobieństwo wystąpienia choroby definiowanej jako AIDS lub zgonu z powodu AIDS (ADID - defining illness or death) z 13% do 7% po 48 tygodniach terapii, w porównaniu

z lamiwudyną w skojarzeniu z zydowudyną. Podobnie wśród pacjentów, którzy nie przyjmowali dotychczas leków przeciwretrowirusowych, indynawir stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z zydowudyną, zmniejszał prawdopodobieństwo wystąpienia choroby definiowanej jako AIDS lub zgonu z powodu AIDS po 48 tygodniach leczenia, z 15% (leczenie samą zydowudyną) do około 6% (leczenie samym indynawirem lub indynawirem z zydowudyną).

U pacjentów leczonych indynawirem w skojarzeniu z analogami nukleozydów, stwierdzono silniejsze działanie na liczbę wirusów w organizmie. W poszczególnych badaniach występował jednak różny odsetek pacjentów, u których stężenie wirusowego RNA w surowicy było poniżej granicy oznaczania ilościowego (500 kopii w 1 ml) - w 24 tygodniu badania wynosił on od 40% do ponad 80%. Taki odsetek ma tendencję do utrzymywania się na stałym poziomie przez długi okres obserwacji. Podobnie, wpływ leczenia na liczbę komórek CD4 był większy w grupie pacjentów leczonych indynawirem w skojarzeniu z analogami nukleozydów niż w grupie pacjentów przyjmujących jedynie indynawir. W poszczególnych badaniach działanie to utrzymywało się nawet po długim okresie obserwacji.

Dzieci i młodzież

Dwa badania kliniczne z udziałem 41 dzieci (w wieku od 4 do 15 lat) zaplanowane w celu określenia bezpieczeństwa, działania przeciwretrowirusowego i farmakokinetyki indynawiru w skojarzeniu ze stawudyną i lamiwudyną. W jednym badaniu, w 24 tygodniu obserwacji stwierdzono, że odsetek pacjentów ze stężeniem wirusowego RNA w osoczu poniżej 400 kopii/ml wynosił 60%; średnie zwiększenie liczby komórek CD4 wynosiło 242 komórki/mm³, natomiast średnie zwiększenie w procentach liczby komórek CD4 wynosiło 4,2%. W 60. tygodniu obserwacji odsetek pacjentów ze stężeniem wirusowego RNA w osoczu poniżej 400 kopii/ml wynosił 59%. W innym badaniu, po 16 tygodniach obserwacji, odsetek pacjentów ze stężeniem wirusowego RNA w osoczu krwi poniżej 400 kopii/ml wynosił 59%; średnie zwiększenie liczby komórek CD4 wynosiło 73 komórki/mm³; zaś średnie zwiększenie w procentach liczby komórek CD4 wynosiło 1,2%. Po 24 tygodniach leczenia, odsetek pacjentów ze stężeniem RNA wirusa w osoczu krwi poniżej 400 kopii/ml wynosił 60%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Indynawir jest szybko wchłaniany po podaniu na czczo. Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi $0,8 \pm 0,3$ h (wartość średnia $\pm$ SD). W zakresie dawek 200 – 800 mg obserwowano większe niż proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia indynawiru w osoczu. W zakresie dawek 800-1000 mg, odchylenie od tej proporcjonalności było mniej zaznaczone. Ze względu na krótki okres półtrwania wynoszący $1,8 \pm 0,4$ h, zwiększenie stężenia leku w osoczu po podaniu wielokrotnym było tylko minimalne. Dostępność biologiczna indynawiru po podaniu pojedynczej dawki 800 mg wynosiła około 65% (58-72% przedział ufności 90%).

Wyniki badań w stanie równowagi u zdrowych ochotników wskazują, że istnieją dobowe różnice w farmakokinetyce indynawiru. W ramach schematu dawkowania – 800 mg co 8 godzin, maksymalne stężenia w osoczu C_{max} po porannej, popołudniowej i wieczornej dawce wynosiły odpowiednio 15550 nM, 8720 nM i 8880 nM. Stężenia w osoczu po ośmiu godzinach od przyjęcia dawki wynosiły odpowiednio 220 nM, 210 nM, i 370 nM. Znaczenie tych danych dla działania indynawiru wzmocnionego przez działanie rytonawiru nie jest znane. W stanie równowagi po podawaniu leku w dawce 800 mg co 8 godzin u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w celu wykrycia zakażenia HIV, w jednym z badań stwierdzono następujące średnie geometryczne parametrów: AUC_{0-8h} - 27 813 nM*h (90% przedział ufności = 22 185, 34 869), maksymalne stężenia leku w osoczu krwi - 11 144 nM (90% przedział ufności = 9192, 13 512), stężenie w osoczu krwi po 8 godzinach od przyjęcia dawki - 211 nM (90% przedział ufności = 163, 274).

Wpływ pokarmu

W badaniu u zdrowych ochotników w stanie równowagi po przyjmowaniu indynawiru w dawce 800 mg, w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, co 12 godzin, podawanych z posiłkiem z małą zawartością tłuszczu, uzyskano następujące średnie geometryczne parametrów:

AUC_{0-12h} - 116 067 nM*h (90% przedział ufności = 101 680, 132 490), maksymalne stężenie leku w osoczu – 19 001 nM (90% przedział ufności = 17 538, 20 588), stężenia leku w osoczu krwi po 12 godzinach od przyjęcia dawki – 2274 nM (90% przedział ufności = 1701, 3042). Nie stwierdzono różnic w ekspozycji na lek podawany z posiłkiem z dużą zawartością tłuszczu.

Schemat leczenia indynawirem wspomaganym podawaniem rytonawiru. Dostępnych jest niewiele danych na temat farmakokinetyki indynawiru stosowanego w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru. W dwóch badaniach oceniano farmakokinetykę indynawiru (400 mg) i rytonawiru (100 mg) stosowanych dwa razy na dobę. W jednym z badań analizę farmakokinetyki leku przeprowadzono u dziewiętnastu pacjentów. Otrzymano następujące wyniki: mediana (zakres) AUC dla indynawiru 0-12 h, $C_{maks.}$ oraz $C_{min.}$ wynosiły odpowiednio: 25421 nM*h (21489-36236 nM*h), 5758 nM (5056-6742 nM) i 239 (169-421 nM). Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych otrzymane podczas drugiego badania były porównywalne.

U dzieci z zakażeniem HIV podczas przyjmowania indynawiru w kapsułkach twardych w dawce 500 mg/m² pc. co 8 godzin stwierdzono wartości AUC_{0-8h} wynoszące 27 412 nM*h, maksymalne stężenia leku w osoczu – 12 182 nM oraz stężenie leku w osoczu krwi po 8 godzinach od przyjęcia dawki wynoszące 122 nM. Wartości AUC i maksymalne stężenia w osoczu były na ogół zbliżone do występujących u osób dorosłych zakażonych HIV otrzymujących lek w zalecanej dawce 800 mg co 8 godzin; należy zauważyć, że stężenia leku w osoczu po 8 godzinach od przyjęcia dawki były mniejsze.

Wykazano, że w czasie ciąży ogólna ekspozycja na indynawir jest istotnie zmniejszona (badanie PACTG 358. Crixivan, 800 mg co 8 godzin + zydowudyna 200 mg co 8 godzin i lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę). Średnia wartość AUC_{0-8h} indynawiru w osoczu w 30-32 tygodniu ciąży (n=11) wynosiła 9231 nM*h i była o 74% (95% CI: 50%, 86%) mniejsza niż obserwowana 6 tygodni po porodzie.

U sześciu spośród 11 (55%) pacjentek średnie stężenie indynawiru w osoczu 8 godzin po przyjęciu dawki (C_{min}) było poniżej progu wiarygodnej oceny ilościowej. Farmakokinetyka indynawiru u tych 11 pacjentek w 6 tygodniu po porodzie była zasadniczo podobna do obserwowanej w innym badaniu u pacjentek nie będących w ciąży (patrz punkt 4.6).

Podawanie indynawiru jednocześnie z posiłkami wysokokalorycznymi o dużej zawartości tłuszczu i białka powodowało zmniejszenie wchłaniania i zmniejszenie wartości AUC o około 80% oraz C_{max} o około 86%. Podawanie z lekkimi posiłkami (np. sucha grzanka z dżemem lub innymi przetworami owocowymi, sok jabłkowy, kawa z odtłuszczonym lub chudym mlekiem i cukrem lub płatki kukurydziane z odtłuszczonym lub chudym mlekiem i cukrem) powodowało, że stężenie indynawiru w osoczu było podobne do obserwowanego po podaniu na czczo.

Farmakokinetyka indynawiru po podaniu w postaci soli siarczanowej (z otwartych kapsułek twardych) po zmieszaniu z sokiem jabłkowym była na ogół zbliżona do farmakokinetyki indynawiru podanego w postaci kapsułek twardych na czczo. U dzieci zakażonych HIV parametry farmakokinetyczne indynawiru przyjmowanego w soku jabłkowym były następujące: AUC_{0-8h} 26 980 nM*h; maksymalne stężenie w osoczu krwi 13 711 nM oraz stężenie w osoczu po 8 godzinach od przyjęcia dawki 146 nM.

Dystrybucja

U ludzi indynawir nie wiązał się w dużym stopniu z białkami osocza (39% występowało w postaci niezwiązanej).

Brak jest danych odnośnie przenikania indynawiru do ośrodkowego układu nerwowego u ludzi.

Metabolizm

Zidentyfikowano 7 głównych metabolitów oraz szlaki metaboliczne takie jak: glukuronizacja azotu pirydyny, N-oksydacja pirydyny (z 3'-hydroksylacją pierścienia indanu lub bez niej), 3'-hydroksylacja indanu, p-hydroksylacja reszty fenylometylowej i N-depirydometylacja (z 3'-hydroksylacją lub bez niej). Badania *in vitro* z wykorzystaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że CYP3A4 jest

jedynym enzymem cytochromu P450, odgrywającym zasadniczą rolę w oksydacyjnym metabolizmie indynawiru. Badania próbek osocza i moczu pobranych od osób przyjmujących indynawir wykazały, że metabolity indynawiru w niewielkim stopniu hamują aktywność proteazy.

Eliminacja

W zakresie dawek od 200 do 1000 mg, stosowanych zarówno u ochotników, jak i u osób zakażonych wirusem HIV, ilość indynawiru wydalanego z moczem była nieco większa niż wynikająca z proporcjonalnie rosnących dawek leku. Klirens nerkowy indynawiru (116 ml/min) nie zależy od stężenia leku w zakresie stosowanych dawek klinicznych. Mniej niż 20% indynawiru jest wydalone przez nerki. Po podaniu na czczo pojedynczej dawki 700 mg wydalanie z moczem niezmienionego produktu leczniczego wynosiło średnio 10,4%, a po podaniu 1000 mg - 12,0%. Indynawir był szybko eliminowany z organizmu; okres półtrwania wynosił 1,8 godziny.

Charakterystyka farmakokinetyki u pacjentów

Wydaje się, że rasa nie ma wpływu na farmakokinetykę indynawiru.

Brak jest znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce indynawiru pomiędzy zakażonymi wirusem HIV kobietami a zakażonymi mężczyznami.

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby i klinicznymi objawami marskości udowodniono spowolniony metabolizm indynawiru powodujący o około 50% większą średnią wartość AUC po dawce 400 mg. Średni okres półtrwania indynawiru wydłużał się do około 2,8 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U szczurów, jednej małpy i jednego psa stwierdzono kryształ w moczu. Występowanie kryształów w moczu nie wiązało się z uszkodzeniem nerek spowodowanym działaniem produktu leczniczego.

U szczurów leczonych indynawirem w dawkach ≥ 160 mg/kg mc./dobę zanotowano zwiększenie masy tarczycy i przerost komórek pęcherzykowych gruczołu, spowodowane zwiększeniem klirensu tyroksyny. U szczurów leczonych indynawirem w dawkach ≥ 40 mg/kg mc./dobę stwierdzono zwiększenie masy wątroby, a po dawkach ≥ 320 mg/kg mc./dobę dodatkowo przerost komórek wątrobowych.

Największa podana doustnie dawka nie wywołująca zgonów stosowana w badaniach ostrej toksyczności u myszy i szczurów wynosiła co najmniej 5000 mg/kg mc.

Badania na szczurach wykazały, że wnikanie indynawiru do tkanki mózgowej było ograniczone, przenikanie do układu limfatycznego oraz z tego układu było szybkie, wydzielanie do mleka samic szczurów w trakcie laktacji było znaczne. Przenikanie indynawiru przez barierę łożyskową było znaczące u szczurów, a ograniczone u królików.

Mutagenność

Indynawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w badaniach z aktywacją oraz bez aktywacji metabolicznej.

Rakotwórczość

W badaniach na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki, co odpowiada ekspozycji narządowej około 2 do 3 razy większej niż ekspozycja po zastosowaniu dawki leczniczej u ludzi. W badaniach na szczurach, przy podobnej ekspozycji narządowej, stwierdzono zwiększoną częstość występowania gruczolaków tarczycy, prawdopodobnie związanych ze zwiększeniem uwalniania TSH, które prawdopodobnie było następstwem zwiększenia klirensu tyroksyny. Znaczenie tych zmian odnośnie stosowania u ludzi jest prawdopodobnie niewielkie.

Toksyczny wpływ na rozwój potomstwa

Badania dotyczące toksycznego działania na płód przeprowadzono na szczurach, królikach i psach (w dawkach, które powodowały ekspozycję układową porównywalną lub nieco większą od

odpowiedniej ekspozycji u ludzi). Nie wykazały one działania teratogenego. U szczurów nie stwierdzono żadnych zmian zewnętrznych lub zmian w narządach wewnętrznych, niemniej jednak stwierdzono zwiększenie częstości występowania zwiększonej liczby żeber oraz występowanie żeber szyjnych. U królików oraz u psów nie stwierdzono żadnych zmian zewnętrznych, zmian dotyczących narządów wewnętrznych lub kośćca. U szczurów i u królików nie stwierdzono wpływu leku na przeżycie zarodków i płodów oraz masę urodzeniową zwierząt. U psów stwierdzono niewielkie zwiększenie liczby resorpcji. Jednakże, wszystkie płody urodzone przez samice, którym podawano lek były żywe, a wskaźniki przeżywalności płodów zwierząt, którym podawano lek były porównywalne z odpowiednimi wskaźnikami w grupach kontrolnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

laktoza bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

żelatyna
tytanu dwutlenek (E 171)
atrament do znakowania kapsułki: indygotyna (E 132).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnej butelce. Butelkę należy trzymać szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka zawierająca po 180, 270 lub 360 kapsulek; butelka wykonana jest z HDPE, zaopatrzona w polipropylenową nakrętkę i zabezpieczona folią.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Butelka zawiera środek chroniący przed wilgocią, który należy pozostawić w butelce.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39

2031 BN Haarlem
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/024/001

EU/1/96/024/002

EU/1/96/024/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 października 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lipca 2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CRIXIVAN 400 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera siarczan indynawiru w ilości odpowiadającej 400 mg indynawiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka 400 mg zawiera 149,6 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułki są półprzezroczyste, białe z zielonym napisem „CRIXIVAN™ 400 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CRIXIVAN w skojarzeniu z przeciwtretowirusowymi analogami nukleozydów wskazany jest w leczeniu dorosłych zakażonych wirusem HIV-1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

CRIXIVAN powinien być przepisywany przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych indynawir musi być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi. W przypadku podawania indynawiru w monoterapii szybko dochodzi do powstawania oporności wirusów (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka indynawiru wynosi 800 mg podawane doustnie co 8 godzin.

Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują, że CRIXIVAN 400 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg stosowany doustnie dwa razy na dobę może stanowić alternatywny sposób leczenia. Wniosek ten oparty jest na ograniczonej liczbie opublikowanych danych (patrz punkt 5.2).

W przypadku jednoczesnego stosowania z itrakonazolem lub ketokonazolem należy rozważyć zmniejszenie dawki indynawiru do 600 mg co 8 godzin (patrz punkt 4.5).

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby związanymi z marskością wątroby dawkę indynawiru należy zmniejszyć do 600 mg podawanych co 8 godzin. Zalecenia te ustalono na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; z tego względu nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek; jednakże mniej niż 20% indynawiru wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej lub w postaci metabolitów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego CRIXIVAN u dzieci w wieku poniżej 4 lat (patrz punkt 5.1 i 5.2). Dostępne obecnie dane u dzieci w wieku powyżej 4 lat opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Kapsułki twarde należy połykać w całości.

Ponieważ CRIXIVAN musi być przyjmowany co 8 godzin, należy opracować wygodny dla pacjenta schemat dawkowania. W celu zapewnienia optymalnego wchłaniania, CRIXIVAN należy przyjmować na czczo, popijając wodą, na godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku. CRIXIVAN może także być podawany z lekkim posiłkiem o niskiej zawartości tłuszczu.

Jeśli CRIXIVAN stosowany jest jednocześnie z rytonawirem, można go przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

Dla zapewnienia właściwego nawodnienia, zaleca się, aby pacjenci dorośli wypijali co najmniej 1,5 litra płynów w ciągu doby.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Indynawiru, podawanego w skojarzeniu z rytonawirem lub bez rytonawiru nie należy stosować równocześnie z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, będącymi substratami dla CYP3A4. Zahamowanie CYP3A4 przez CRIXIVAN i rytonawir może spowodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co może prowadzić do wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Preparatu CRIXIVAN, podawanego w skojarzeniu z rytonawirem lub bez rytonawiru, nie należy podawać jednocześnie z lekami takimi jak, amiodaron, terfenadyna, cyzapryd, astemizol, kwetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam podawany doustnie (zachować ostrożność podczas pozajelitowego podawania midazolamu, patrz punkt 4.5), pimozyd, pochodne alkaloidów sporyszu, symwastatyna lub lowastatyna (patrz punkt 4.4).

Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z preparatem CRIXIVAN podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru lub bez rytonawiru (patrz punkt 4.5). Równoczesne podawanie indynawiru z preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Ponadto, indynawiru w skojarzeniu z rytonawirem nie wolno podawać równocześnie z alfuzosyną, meperydyną, piroksykamem, propoksyfenem, beprydylem, enkainidem, flekainidem, propafenonem, chinidyną, kwasem fusydowym, kłozapiną, klorazepatem, diazepamem, estazolamem i flurazepamem.

Indynawiru nie wolno podawać równocześnie z rytonawirem u pacjentów ze zdekompensowaną chorobą wątroby, ponieważ metabolizm i eliminacja rytonawiru zachodzi głównie w wątrobie (patrz punkt 4.4).

Jeśli planowane jest równoczesne podawanie preparatu CRIXIVAN z rytonawirem, należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami dotyczącymi rytonawiru zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kamica nerkowa i kanalikowośródmiażdżowe zapalenie nerek

U dorosłych pacjentów przyjmujących indynawir występowała kamica nerkowa o łącznej częstości występowania 12,4% zakres w poszczególnych badaniach: od 4,7% do 34,4%. Łączna częstość występowania przypadków kamicy nerkowej zwiększa się wraz ze zwiększeniem ekspozycji na produkt leczniczy CRIXIVAN; jednak ryzyko pozostaje względnie stałe w miarę upływu czasu. W niektórych przypadkach kamica nerkowa była związana z niewydolnością nerek lub ostrą niewydolnością nerek. W większości takich przypadków niewydolność nerek i ostra niewydolność nerek były przemijające. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych kamicy nerkowej, w tym bólu w okolicy lędźwiowej z krwimoczem lub bez (w tym krwimocz stwierdzany w badaniu mikroskopowym), należy rozważyć możliwość okresowego przerwania leczenia (np. na 1-3 dni) w trakcie ostrego napadu kamicy nerkowej lub przerwanie stosowania preparatu. Należy wykonać ogólne badanie moczu, oznaczenie mocznika i kreatyniny w surowicy krwi oraz badanie ultrasonograficzne pęcherza moczowego i nerek. U wszystkich pacjentów przyjmujących indynawir zaleca się odpowiednie nawodnienie (patrz punkty 4.2 oraz 4.3).

Leczenie pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod kamicy nerkowej, musi uwzględniać odpowiednie nawodnienie, a podczas ostrego napadu kamicy nerkowej może być konieczne okresowe przerwanie leczenia (np. na 1 do 3 dni) lub odstawienie leków.

U pacjentów z bezobjawową ciężką leukocyturią (>100 komórek w polu widzenia pod dużym powiększeniem) obserwowano przypadki śródmiażdżowego zapalenia nerek ze zwapnieniem rdzenia oraz zanikiem kory nerki. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, należy rozważyć wykonanie przesiewowego badania moczu. W przypadku wystąpienia utrzymującej się ciężkiej leukocyturii, może być wymagane przeprowadzenie dalszych badań.

Interakcje produktu leczniczego

Indynawir należy ostrożnie stosować z innymi lekami, które są silnymi induktorami CYP3A4. Jednoczesne ich podawanie może powodować zmniejszenie stężenia indynawiru w osoczu i w konsekwencji prowadzić do mniejszej skuteczności leczenia oraz rozwoju oporności (patrz punkt 4.5).

W przypadku jednoczesnego podawania indynawiru z rytonawirem może dojść do nasilenia potencjalnych interakcji. Należy również zapoznać się z punktem dotyczącym możliwych interakcji rytonawiru z innymi lekami w ChPL dla rytonawiru.

Stosowanie atazanawiru oraz indynawiru wiąże się z hiperbilirubinemią pośrednią (wolną) spowodowaną hamowaniem UDP-glukuronozylotransferazy (UGT). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Crixivan w skojarzeniu z atazanawirem razem z rytonawirem lub bez rytonawiru i jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych nie jest zalecane z uwagi na ryzyko nasilenia wyżej wymienionych działań niepożądanych.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania indynawiru z lowastatyną lub symwastatyną z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy. Na podstawie wyników badania dotyczącego interakcji w przypadku stosowania lopinawiru/rytonawiru, nie zaleca się skojarzonego stosowania rosuwastatyny i inhibitorów proteazy. Należy także zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania indynawiru i atorwastatyny. Nie jest znane występowanie interakcji indynawiru lub indynawiru/rytonawiru z prawastatyną lub fluwastatyną (patrz punkt 4.5).

W przypadku jednoczesnego stosowania preparatu CRIXIVAN z syldenafilem, tadalafilami i wardenafilem (inhibitorami PDE5) należy spodziewać się istotnego zwiększenia stężenia tych substancji w osoczu krwi, z czym może być związane nasilenie działań niepożądanych inhibitorów PDE5, w tym obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, zaburzeń widzenia i priapizmu (patrz punkt 4.5).

Przeniesienie wirusa HIV

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Ostra niedokrwistość hemolityczna

Zanotowano ostrą niedokrwistość hemolityczną, która w niektórych przypadkach była ciężka i szybko postępowała. Po postawieniu właściwej diagnozy należy wdrożyć odpowiednie leczenie niedokrwistości hemolitycznej, które może obejmować również odstawienie indynawiru.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Choroby wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności indynawiru u pacjentów z nasilonymi chorobami wątroby. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosuje się skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, występuje zwiększone ryzyko ciężkich, a nawet prowadzących do zgonu działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego stosowania przeciwretrowirusowego leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy również zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego dla poszczególnych leków.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego. U tych pacjentów należy monitorować czynność wątroby, zgodnie ze standardami. W przypadku wystąpienia objawów pogorszenia się przebiegu choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie leczenia lub odstawienie leku.

U pacjentów z występującymi wcześniej chorobami wątroby, przyjmujących indynawir, występowało zwiększenie zapadalności na odmianę nerkową.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Choroby współistniejące

U pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych PI zanotowano zwiększenie częstości krwawień, w tym samoistne krwiaki podskórne oraz wylewy do stawów. Niektórym pacjentom podawano dodatkowo

czynnik krzepnięcia VIII. W ponad połowie zanotowanych przypadków leczenie PI było kontynuowane lub wznawiane, jeżeli zostało przerwane. Wskazuje się na związek przyczynowy między krwawieniami, a stosowaniem PI, chociaż jego mechanizm nie został wyjaśniony. Pacjenci z hemofilią powinni być powiadomieni o możliwości nasilenia krwawienia.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby w przebiegu marskości wymagane jest zmniejszenie dawki indynawiru ze względu na jego spowolniony metabolizm (patrz punkt 4.2). Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby nie byli objęci badaniami. Wobec braku badań należy zachować ostrożność podczas stosowania indynawiru u tych pacjentów, ze względu na możliwość wystąpienia zwiększonych stężeń indynawiru.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania preparatu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek; jednakże wydalanie indynawiru z moczem w postaci niezmienionej lub w postaci metabolitów wynosi poniżej 20% (patrz punkt 4.2).

Martwica kości:

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Laktoza

Każda dawka produktu leczniczego 800 mg (maksymalna pojedyncza dawka) zawiera 299,2 mg laktozy.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Indynawir jest metabolizowany z udziałem enzymu CYP3A4 należącego do cytochromu P450. Leki, które podlegają metabolizmowi na tej samej drodze enzymatycznej, bądź wpływają na aktywność CYP3A4, mogą wpływać na farmakokinetykę indynawiru. Także indynawir może wpływać na farmakokinetykę innych leków metabolizowanych w tym szlaku metabolicznym. Wspomagana terapia indynawirem (indynawir z rytonawirem) może powodować kumulację efektów działania tych leków na farmakokinetykę substancji metabolizowanych przez CYP3A4, ponieważ zarówno rytonawir, jak i indynawir hamują aktywność enzymu CYP3A4 cytochromu P450.

Indynawiru, podawanego w skojarzeniu lub nie z rytonawirem nie należy stosować równocześnie z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, będącymi substratami dla CYP3A4. Zahamowanie CYP3A4 przez CRIXIVAN i rytonawir może spowodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co może prowadzić do wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych. Produktu CRIXIVAN, podawanego w skojarzeniu z rytonawirem lub bez rytonawiru, nie należy podawać jednocześnie z amiodaronem, terfenadyną, cyzaprydem, astemizolem, kwetiapiną, alprazolamem, triazolamem, midazolamem podawanym doustnie (zachować ostrożność podczas pozajelitowego podawania midazolu, patrz Tabela 1 i 2, poniżej), pimozydem, pochodnymi alkaloidów sporyszu, symwastatyną lub lowastatyną. Ponadto, indynawiru w skojarzeniu z rytonawirem nie należy podawać równocześnie z alfuzosyną, meperydyną, piroksykamem, propoksyfenem, beprydylem, enkainidem, flekainidem, propafenonem, chinidyną, kwasem fusydowym, kłozapiną, klorazepatem, diazepamem, estazolamem i flurazepamem.

Równoczesne podawanie indynawiru z ryfampicyną lub preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) jest przeciwwskazane.

Wymienionych powyżej produktów leczniczych nie wymieniano ponownie w Tabelach 1 i 2, chyba że dostępne są dane dotyczące interakcji.

Patrz także punkty 4.2 oraz 4.3.

Tabela 1. Interakcje i zalecane dawkowanie z innymi lekami – STOSOWANIE SAMEGO INDYNAWIRU

Interakcje pomiędzy indynawirem a innymi lekami przedstawione zostały w tabeli zamieszczonej poniżej (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia ($\leq \pm 20\%$) jako „↔”, pojedyncza dawka opisana jest jako „PD”, dawkowanie raz na dobę jako „1 × d.”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.”, dawkowanie trzy razy na dobę jako „3 × d.”, dawkowanie cztery razy na dobę jako „4 × d.”).

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWZAKAŻNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs)		
Didanozyna Preparat buforowany	Nie przeprowadzono kierunkowych badań oceniających występowanie interakcji. Optymalne wchłanianie indynawiru zachodzi w prawidłowym (kwaśnym) pH żołądka, natomiast didanozyna ulega szybkiemu rozkładowi w kwaśnym pH, dlatego jest ona podawana z substancjami buforującymi w celu zwiększenia pH. Działanie przeciwretrowirusowe nie zmieniło się, gdy didanozyna podawana była 3 godziny po przyjęciu indynawiru.	Przerwa pomiędzy przyjęciem indynawiru i didanozyny zawierającej substancje buforujące powinna wynosić przynajmniej 1 godzinę. Leki należy przyjmować na czczo.
Didanozyna w postaci dojelitowej 400 mg PD (Indynawir 800 mg PD)	Indynawir: ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg PD) Didanozyna: ↔	Można stosować bez żadnych ograniczeń w odniesieniu do czasu podawania i w stosunku do przyjmowania posiłków.
Stawudyna 40 mg 2 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↔ Indynawir C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Stawudyna AUC: ↑ 21% Stawudyna C _{min} : nie oceniano	Indynawir może być stosowany łącznie z NRTIs bez konieczności modyfikacji dawki.
Zydowudyna 200 mg 3 x d. (Indynawir 1000 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↔ Indynawir C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 1000 mg 3 x d.) Zydowudyna AUC: ↔ Zydowudyna C _{min} : ↑ 51%	

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Zydowudyna/Lamiwudyna 200/150 mg 3 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↔ Indynawir C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Zydowudyna AUC: ↑ 39% Zydowudyna C _{min} : ↔ Lamiwudyna AUC: ↔ Lamiwudyna C _{min} : ↔	
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)		
Delawirdyna 400 mg 3 x d. (Indynawir 600 mg 3 x d.) Delawirdyna 400 mg 3 x d. Indynawir 400 mg 3 x d.	Indynawir AUC: ↑ 53% Indynawir C _{min} : ↑ 298% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Indynawir AUC: ↔ Indynawir C _{min} : ↑ 118% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Delawirdyna: ↔	Należy rozważyć zmniejszenie dawki preparatu CRIVIAN do 400-600 mg co 8 godzin.
Efawirenz 600 mg 1 x d. (Indynawir 1000 mg 3 x d.) Efawirenz 200 mg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 46% Indynawir C _{min} : ↓ 57% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Zwiększenie dawki indynawiru (1000 mg 3 x d.) nie kompensuje pobudzającego enzymy działania efawirenz. Indynawir AUC: ↓ 31% Indynawir C _{min} : ↓ 40% Efawirenz AUC: ↔	Nie jest możliwe zaproponowanie konkretnego schematu dawkowania.
Newirapina 200 mg 2 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 28% Newirapina: ↔ (indukcja enzymu CYP3A)	Podczas skojarzonego stosowania z newirapiną należy rozważyć zwiększenie dawki indynawiru do 1000 mg co 8 godzin.
Inhibitory proteazy (PIs)		
Amprenawir 1200 mg 2 x d. (Indynawir 1200 mg 2 x d.)	Amprenawir AUC: ↑ 90% Indynawir: ↔	Nie można ustalić właściwych dawek zapewniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dla tej kombinacji leków.
Atazanawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Crixivan w skojarzeniu z atazanawirem wraz z rytonawirem lub bez rytonawiru z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia hiperbilirubinemii (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Rytonawir 100 mg 2 x d. (Indynawir 800 mg 2 x d.)	Indynawir AUC _{24hr} : ↑ 178% Indynawir C _{min} : ↑ 11-krotnie; (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.)* Rytonawir AUC: ↑ 72% Rytonawir C _{min} : ↑ 62%	Nie ustalono właściwego dawkowania zapewniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dla tego skojarzenia leków. Wstępne wyniki badań klinicznych wskazują, że stosowanie preparatu CRIXIVAN w dawce 400 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, podawanych doustnie dwa razy na dobę, może stanowić alternatywny sposób leczenia (patrz punkt 5.2).
Rytonawir 200 mg 2 x d. (Indynawir 800 mg 2 x d.)	Indynawir AUC _{24hr} : ↑ 266% Indynawir C _{min} : ↑ 24-krotnie; (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.)* Rytonawir AUC: ↑ 96% Rytonawir C _{min} : ↑ 371%	Wspomagane leczenie złożone z indynawiru w dawce 800 mg i rytonawiru w dawce 100 mg, podawanych dwa razy na dobę, może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
Rytonawir 400 mg 2 x d. (Indynawir 800 mg 2 x d.)	Indynawir AUC _{24hr} : ↑ 220% Indynawir C _{min} : ↑ 24-krotnie (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.)* Rytonawir AUC _{24hr} : ↔	
Rytonawir 400 mg 2 x d. (Indynawir 400 mg 2 x d.)	Indynawir AUC _{24hr} : ↑ 68% Indynawir C _{min} : ↑ 10-krotnie (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.)* Rytonawir AUC _{24hr} : ↔	
Rytonawir 100 mg 2 x d. (Indynawir 400 mg 2 x d.)	Indynawir AUC i C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.)*	
(*) historyczna grupa kontrolna		

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Sakwinawir 600 mg PD (twarde kapsułki żelowe) (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Sakwinawir AUC: ↑ 500% Sakwinawir C _{min} : ↑ 190% (W porównaniu ze stosowaniem sakwinawiru w monoterapii (twarde kapsułki żelowe) 600 mg PD)	Nie ustalono właściwego dawkowania zapewniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dla tego skojarzenia leków.
Sakwinawir 800 mg PD (miękkie kapsułki żelowe) (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Sakwinawir AUC: ↑ 620% Sakwinawir C _{min} : ↑ 450% (W porównaniu ze stosowaniem sakwinawiru w monoterapii (miękkie kapsułki żelowe) 800 mg PD)	
Sakwinawir 1200 mg PD (miękkie kapsułki żelowe) (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Sakwinawir AUC: ↑ 360% Sakwinawir C _{min} : ↑ 450% (W porównaniu ze stosowaniem sakwinawiru w monoterapii (miękkie kapsułki żelowe) 1200 mg) Protokół badania nie pozwala na ostateczną ocenę wpływu sakwinawiru na działanie indynawiru. Wydaje się jednak, że wzrost AUC _{8h} indynawiru podczas jednoczesnego stosowania z sakwinawirem nie przekracza dwukrotnej wartości.	
Antybiotyki		
Sulfametoksazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg 2 x d. (Indynawir 400 mg 4 x d.)	Indynawir AUC i C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 400 mg 4 x d.) Sulfametoksazol AUC i C _{min} : ↔	Indynawir jednocześnie z sulfametoksazolem/trimetoprimem można stosować bez konieczności dostosowania dawki.
Leki przeciwgrzybicze		
Flukonazol 400 mg 1 x d. (Indynawir 1000 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 24% Indynawir C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 1000 mg 3 x d.)	Indynawir jednocześnie z flukonazolem można stosować bez konieczności dostosowania dawki.
Itrakonazol 200 mg 2 x d. (Indynawir 600 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↔ Indynawir C _{min} : ↑ 49% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.)	Podczas skojarzonego stosowania z itrakonazolem zaleca się zmniejszenie dawki preparatu CRIXIVAN do 600 mg co 8 godzin.
Ketokonazol 400 mg 1 x d. (Indynawir 600 mg 3 x d.) Ketokonazol 400 mg 1 x d. (Indynawir 400 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 20% Indynawir C _{min} : ↑ 29% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Indynawir AUC: ↓ 56% Indynawir C _{min} : ↓ 27% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.)	Należy rozważyć zmniejszenie dawki preparatu CRIXIVAN do 600 mg co 8 godzin.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Leki przeciwgruźlicze		
Izoniazyd 300 mg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC i C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Izoniazyd AUC i C _{min} : ↔	Indynawir jednocześnie z izoniazydem można stosować bez konieczności dostosowania dawki.
Ryfabutyna 300 mg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 34% Indynawir C _{min} : ↓ 39% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Ryfabutyna AUC: ↑ 173% Ryfabutyna C _{min} : ↑ 244% (W porównaniu ze stosowaniem ryfabutyny w monoterapii 300 mg 1 x d.)	Zmniejszenie dawki ryfabutyny i zwiększenie dawki CRIVAN podczas leczenia skojarzonego nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych. Dlatego nie zaleca się stosowania terapii skojarzonej tymi lekami. Jeśli wskazane jest zastosowanie ryfabutyny, zaleca się rozważenie stosowania innych leków aktywnych przeciw wirusowi HIV.
Ryfabutyna 150 mg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 32% Indynawir C _{min} : ↓ 40% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Ryfabutyna AUC*: ↑ 54% Ryfabutyna C _{min} *: ↑ 99% (*W porównaniu ze stosowaniem ryfabutyny w monoterapii 300 mg 1 x d. Nie dysponujemy danymi porównującymi stosowanie ryfabutyny 150 mg 1 x d. w skojarzeniu z indynawirem 800 mg 3 x d. z punktem odniesienia w postaci stosowania ryfabutyny 150 mg w monoterapii)	
Ryfampicyna 600 mg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 92% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Działanie to jest wynikiem pobudzenia enzymu CYP3A4 przez ryfampicynę.	Przeciwwskazane jest skojarzone stosowanie ryfampicyny z indynawirem.
LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon 20-60 mg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d., historyczna grupa kontrolna) Metadon AUC i C _{min} : ↔	Indynawir jednocześnie z metadonem można stosować bez konieczności dostosowania dawki.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Chinidyna 200 mg PD (Indynawir 400 mg PD)	Indynawir AUC i C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru 400 mg PD) spodziewany ↑ stężenia chinidyny (hamowanie enzymu CYP3A4 przez indynawir)	Podczas skojarzonego stosowania chinidyny z preparatem CRIVAN wskazane jest zachowanie ostrożności oraz monitorowanie stężenia leku. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie indynawiru/rytonawiru z chinidyną.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWASTMATYCZNE		
Teofilina 250 mg PD (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Teofilina AUC i C_{min} : ↔	Indynawir jednocześnie z teofiliną można stosować bez konieczności dostosowania dawki.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna	Nie badano; skojarzone stosowanie może prowadzić do zwiększenia stężeń warfaryny.	Może wystąpić potrzeba dostosowania dawki warfaryny.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina, fenobarbital fenytoina	Indynawir hamuje enzym CYP3A4, w rezultacie spodziewane jest zwiększenie stężenia wymienionych leków przeciwdrgawkowych we krwi. Jednoczesne stosowanie indynawiru z lekami indukującymi enzym CYP3A4 takimi, jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina może prowadzić do zmniejszenia jego stężeń we krwi.	Podczas stosowania tych leków jednocześnie z indynawirem zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Wenlafaksyna 50 mg 3 x d. (Indynawir 800 mg PD)	Indynawir AUC: ↓ 28% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg PD) Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna: ↔	Kliniczne znaczenie otrzymanych wyników nie jest znane.
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE		
Kwetiapina	Nie przeprowadzono badań. Ze względu na hamowanie aktywności enzymu CYP3A przez indynawir można spodziewać się zwiększenia stężenia kwetiapiny.	Jednoczesne podawanie indynawiru i kwetiapiny może powodować zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu prowadząc do toksycznego działania kwetiapiny, w tym śpiączki. Jednoczesne podawanie kwetiapiny z indynawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI KANAŁU WAPNIOWEGO		
Pochodne dihydropirydynowe: np. felodypina, nifedypina, nikardypina	↑ stężenia dihydropirydynowych antagonistów kanału wapniowego Antagoniści kanału wapniowego są metabolizowani przez enzym CYP3A4, który hamowany jest przez indynawir.	Zalecane jest zachowanie ostrożności oraz monitorowanie pacjentów.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
PREPARATY ZIOŁOWE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg 3 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 54% Indynawir C _{min} : ↓ 81% (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 800 mg 3 x d.) Zmniejszenie stężeń indynawiru wynikające z indukcji metabolizmu produktu leczniczego i (lub) wiązania z białkami transportującymi ziele dziurawca.	Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca są przeciwwskazane podczas przyjmowania preparatu CRIXIVAN. Jeśli pacjent rozpoczął już przyjmowanie preparatów zawierających ziele dziurawca, należy przerwać ich stosowanie, skontrolować aktywność wirusa oraz, jeśli to możliwe, stężenia indynawiru. Stężenia indynawiru mogą wzrastać już po zaprzestaniu przyjmowania preparatów zawierających ziele dziurawca, może więc być konieczna dalsza modyfikacja dawek preparatu CRIXIVAN. Indukcja preparatów zawierających ziele dziurawca może utrzymywać się do 2 tygodni od zaprzestania ich przyjmowania.
Antagoniści receptorów histaminowych H₂		
Cymetydyna 600 mg 2 x d. (Indynawir 400 mg PD)	Indynawir AUC i C _{min} : ↔ (W porównaniu ze stosowaniem indynawiru w monoterapii 400 mg PD)	Indynawir jednocześnie z cymetydyną można stosować bez konieczności dostosowania dawki.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA		
Lowastatyna, symwastatyna	Indynawir blokuje aktywność enzymu CYP3A4, spowodowanym skutkiem tego działania, zależnym od aktywności enzymu CYP3A4, jest znaczne zwiększenie stężeń wymienionych leków blokujących reduktazę HMG-CoA.	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie tych leków z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy.
Rozuwastatyna	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji. Badania nad występowaniem interakcji podczas stosowania lopinawiru/rytonawiru z rozuwastatyną: Rozuwastatyna AUC: ↑ 2,08-krotnie Rozuwastatyna C _{max} : ↑ 4,66-krotnie (Mechanizm interakcji nie jest znany).	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków.
Atorwastatyna	↑ stężenia atorwastatyny Metabolizm atorwastatyny jest w mniejszym stopniu zależny od aktywności enzymu CYP3A4 niż metabolizm lowastatyny i symwastatyny.	Zalecane jest stosowanie możliwie najmniejszych dawek atorwastatyny oraz staranne monitorowanie. Zalecane jest zachowanie ostrożności.
Prawastatyna, fluwastatyna	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie jest zależny od enzymu CYP3A4. Nie można wykluczyć interakcji na skutek transportu białek.	Brak danych na temat występowania interakcji. Jeśli leczenie alternatywne nie jest dostępne, należy zastosować staranne monitorowanie.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna A	Stężenia cyklosporyny A (CsA) ulegają znacznemu zwiększeniu u pacjentów przyjmujących preparaty PIs, w tym indynawir.	Wymagane jest dostosowywanie dawki CsA i monitorowanie terapii w celu osiągnięcia właściwych stężeń produktu leczniczego we krwi.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Noretyndron/etynyloestradiol 1/35 1 µg 1 x d. (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Noretyndron AUC: ↑ 26% Noretyndron C _{min} : ↑ 44%	Indynawir jednocześnie z noretyndronem/etynyloestradiolem 1/35 można stosować bez konieczności dostosowania dawki.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE5)		
Sildenafil 25 mg PD (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Indynawir AUC: ↑ 11% Sildenafil AUC: ↑ 340% Skojarzone stosowanie preparatu CRIXIVAN i sildenafilu z dużym prawdopodobieństwem doprowadzi do zwiększenia stężenia sildenafilu wynikającego z kompetycyjnego hamowania jego metabolizmu.	U pacjentów równocześnie przyjmujących indynawir nie należy przekraczać dawki 25 mg sildenafilu w ciągu 48 godzin.
Wardenafil 10 mg PD (Indynawir 800 mg 3 x d.)	Wardenafil AUC: ↑ 16-krotnie Skojarzone stosowanie preparatu CRIXIVAN i wardenafilu z dużym prawdopodobieństwem doprowadzi do zwiększenia stężenia wardenafilu wynikającego z kompetycyjnego hamowania jego metabolizmu.	U pacjentów równocześnie przyjmujących indynawir nie należy przekraczać dawki 2,5 mg wardenafilu w ciągu 24 godzin.
Tadalafil	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji. Skojarzone stosowanie preparatu CRIXIVAN i tadalafilu z dużym prawdopodobieństwem doprowadzi do zwiększenia stężenia tadalafilu wynikającego z kompetycyjnego hamowania jego metabolizmu.	U pacjentów równocześnie przyjmujących indynawir nie należy przekraczać dawki 10 mg tadalafilu w ciągu 72 godzin.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI USPOKAJAJĄCE I NASENNE		
Midazolam (postać parenteralna)	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji. Uważa się, że skojarzone stosowanie prowadzi do istotnego zwiększenia stężeń midazolamu, zwłaszcza podczas przyjmowania midazolamu doustnie. Midazolam w znacznym stopniu ulega metabolizmowi pod wpływem enzymu CYP3A4.	Nie należy przyjmować łącznie CRIXIVANU i doustnych preparatów midazolamu (patrz punkt 4.3). Podczas skojarzonego stosowania CRIXIVANU i parenteralnych preparatów midazolamu należy zachować ostrożność. Jednoczesne stosowanie CRIXIVANU i parenteralnych preparatów midazolamu należy prowadzić w warunkach oddziały intensywnej terapii, starannie monitorując stan kliniczny pacjenta, jeśli dojdzie do zaburzeń oddychania i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza jeśli nie jest on stosowany w dawce jednorazowej.
STEROIDY		
Deksametazon	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji. Spodziewany ↑ ekspozycji na deksametazon (hamowanie enzymu CYP3A4). Można spodziewać się ↓ stężeń indynawiru w osoczu (indukcja enzymu CYP3A4).	Podczas skojarzonego stosowania deksametazonu i indynawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.

Tabela 2. Interakcje i zalecane dawkowanie z innymi lekami – STOSOWANIE INDYNAWIRU W POŁĄCZENIU Z RYTONAWIREM (TERAPIA WSPOMAGANA). Nie przeprowadzono badań nakierowanych na ocenę występowania interakcji podczas równoczesnego stosowania indynawiru w dawce 400 mg i rytonawiru w dawce 100 mg.

Interakcje pomiędzy indynawirem a innymi lekami przedstawione zostały w tabeli zamieszczonej poniżej (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, brak zmiany stężenia ($\leq \pm 20\%$) jako „w”, pojedyncza dawka opisana jest jako „PD”, dawkowanie raz na dobę jako „1 × d.”, dawkowanie dwa razy na dobę jako „2 × d.”, dawkowanie trzy razy na dobę jako „3 × d.”, dawkowanie cztery razy na dobę jako „4 × d.”).

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Amprenawir	Amprenawir 1200 mg 2 x d. AUC ↑ 90%, jednocześnie z monoterapią indynawirem 800 mg 3 x d. (patrz tabela 1). Amprenawir 600 mg 2 x d. AUC ↑ 64%, jednocześnie z monoterapią rytonawirem 100 mg 2 x d. (w porównaniu z monoterapią amprenawirem 1200 mg 2 x d.). W wyniku hamowania enzymu CYP3A4 rytonawir zwiększa osoczowe stężenia amprenawiru. Nie są dostępne dane na temat występowania interakcji podczas jednoczesnego stosowania indynawiru/rytonawiru z amprenawirem.	Nie ustalono właściwego dawkowania zapewniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dla tej kombinacji leków. U dzieci nie należy stosować rytonawiru w postaci roztworu do stosowania doustnego jednocześnie z amprenawirem w postaci roztworu do stosowania doustnego ze względu na zagrożenie wystąpieniem działań toksycznych substancji rozpuszczających użytych w obydwu preparatach.
Efawirenz 600 mg 1 x d. (Indynawir/rytonawir 800/100 mg 2 x d.)	Indynawir AUC: ↓ 25% Indynawir C_{min}: ↓ 50% (W porównaniu ze stosowaniem tylko indynawiru/rytonawiru 800/100 mg 2 x d.) Rytonawir AUC: ↓ 36% Rytonawir C_{min}: ↓ 39% Efawirenz AUC i C_{min}: ↔	Nie przeprowadzono badań nad zwiększaniem dawek indynawiru/rytonawiru podczas jednoczesnego stosowania z efawirenzem.
Leki przeciwgruźlicze		
Ryfabutyna	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Przewidywane jest zmniejszenie stężeń indynawiru i zwiększenie stężeń ryfabutyny.	Nie jest możliwe przedstawienie konkretnych zaleceń dotyczących jednoczesnego stosowania ryfabutyny z indynawirem/rytonawirem. Nie zaleca się zatem stosowania terapii skojarzonej tymi lekami. Jeśli wskazane jest zastosowanie ryfabutyny, zaleca się rozważenie stosowania innych leków aktywnych przeciw wirusowi HIV.
Ryfampicyna	Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i wykazano, że prowadzi do zmniejszenia pola pod krzywą AUC indynawiru o 92%, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego oraz rozwoju oporności. Podczas prób pokonania zmniejszonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem, obserwowano występowanie częstych działań niepożądanych ze strony wątroby.	Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z preparatem CRIVAN podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Inne leki przeciwwirusowe		
Atowakwon	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Spodziewane jest zmniejszenie stężenia atowakwonu w osoczu, wynikające z pobudzenia procesów glukuronizacji przez rytonawir.	Podczas skojarzonego stosowania atowakwonu i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
Erytromycyna, itraconazol	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Spodziewane jest zwiększenie osoczowych stężeń erytromycyny i itraconazolu wynikające z hamowania enzymu CYP3A4 przez indynawir i rytonawir.	Podczas skojarzonego stosowania erytromycyny lub itraconazolu i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
Ketokonazol	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Indynawir i rytonawir hamują enzym CYP3A4, w rezultacie spodziewane jest zwiększenie stężenia ketokonazolu w osoczu. Wykazano, że jednoczesne stosowanie rytonawiru i ketokonazolu zwiększa częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i wątroby.	Podczas skojarzonego stosowania ketokonazolu i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych. Podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu i indynawiru/rytonawiru należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki ketokonazolu.
LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Fentanyl	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Indynawir i rytonawir hamują enzym CYP3A4, w rezultacie spodziewane jest zwiększenie stężenia fentanylu w osoczu.	Podczas skojarzonego stosowania fentanylu i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
Metadon	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Podawanie samego indynawiru wywiera jedynie niewielki wpływ na AUC metadonu (patrz powyżej – tabela 1). Podczas jednoczesnego stosowania innych inhibitorów proteaz wspomaganych dołączeniem rytonawiru obserwowano występowanie zmniejszonych AUC metadonu. Proces glukuronizacji metadonu może być indukowany przez rytonawir.	Podczas skojarzonego stosowania z indynawirem/rytonawirem może być konieczne zwiększenie dawki metadonu. Konieczność dostosowania dawki metadonu należy rozważyć w zależności od klinicznej odpowiedzi na leczenie.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Morfina	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Z uwagi na pobudzanie procesów glukuronizacji przez jednoczesne stosowanie rytonawiru może dojść do obniżenia stężeń morfiny.	Podczas skojarzonego stosowania morfiny i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna 0,4 mg PD Rytonawir 200 mg 2 x d.	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Digoksyna AUC: ↑ 22%	Rytonawir może powodować zwiększenie stężeń digoksyny w wyniku modyfikacji procesu wypływu digoksyny zależnego od glikoproteiny-P. Podczas skojarzonego stosowania digoksyny i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie stężeń digoksyny.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna Rytonawir 400 mg 2 x d.	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. W wyniku indukcji enzymów CYP1A2 i CYP2C9 przez rytonawir może dojść do zmniejszenia stężeń R-warfaryny i zmniejszenia działania przeciwzakrzepowego.	Podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem należy monitorować parametry krzepliwości krwi.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Indynawir i rytonawir hamują enzym CYP3A4, w rezultacie spodziewany jest wzrost osoczkowego stężenia karbamazepiny.	Podczas skojarzonego stosowania karbamazepiny i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
Diwalproeks, lamotrygina fenytoina	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Rytonawir pobudza aktywność enzymu CYP2C9 oraz procesy glukuronizacji, w rezultacie spodziewane jest zmniejszenie osoczkowego stężenia tych leków przeciwdrgawkowych.	Podczas skojarzonego stosowania tych leków i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie ich stężeń we krwi lub występowania efektów terapeutycznych. Stosowanie fenytoiny może prowadzić do zmniejszenia osoczkowych stężeń rytonawiru.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Trazodon 50 mg PD Rytonawir 200 mg 2 x d.	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Trazodon AUC: ↑ 2,4-krotnie. Podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem obserwowano zwiększenie częstości działań niepożądanych wynikających z przyjmowania trazodonu.	Skojarzone leczenie trazodonem i indynawirem/rytonawirem należy stosować ostrożnie, rozpoczynając leczenie trazodonem od najmniejszej dawki i obserwując odpowiedź kliniczną oraz tolerancję terapii.

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE		
Feksofenadyna	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Rytonawir może powodować zwiększenie stężeń feksofenadyny w wyniku modyfikacji procesu wpływu feksofenadyny zależnego od glikoproteiny-P.	Podczas skojarzonego stosowania feksofenadyny i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie występowania działania terapeutycznego i działań niepożądanych.
Loratadyna	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Indynawir i rytonawir hamują aktywność enzymu CYP3A4, w rezultacie spodziewane jest zwiększenie osoczowego stężenia loratadyny.	Podczas skojarzonego stosowania loratadyny i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania efektów terapeutycznych i działań niepożądanych.
ANTAGONIŚCI KANAŁU WAPNIOWEGO		
Diltiazem 120 mg 1 x d. (Indynawir/rytonawir 800/100 mg 2 x d.)	Diltiazem AUC _{0-24h} : ↑ 43% Indynawir/rytonawir AUCs: ↔	Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów kanału wapniowego indynawiru/rytonawiru należy rozważyć modyfikację dawki, ponieważ łatwo może dojść do wystąpienia nasilenia działania.
Amlodypina 5 mg 1 x d. (Indynawir/rytonawir 800/100 mg 2 x d.)	Amlodypina AUC _{0-24h} : ↑ 80% Indynawir/rytonawir AUCs: ↔	
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA		Mają tu zastosowanie zalecenia obowiązujące dla podawania indynawiru stosowanego w monoterapii, bez skojarzenia rytonawirem (patrz tabela 1).
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna A (Indynawir/rytonawir 800/100 mg 2 x d.)	W przebiegu jednego z badań stwierdzono, że podczas rozpoczynania terapii indynawirem/rytonawirem 800/100 2 x d. lub lopinawirem/rytonawirem 400/100 2 x d., w celu utrzymania stężeń cyklosporyny a w zakresie terapeutycznym, konieczne było zmniejszenie ilości podawanej cyklosporyny A do 5-20% poprzednio stosowanej dawki.	Modyfikację dawkowania cyklosporyny należy prowadzić, posługując się pomiarami minimalnych stężeń leku we krwi.
Takrolimus	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Indynawir i rytonawir hamują aktywność enzymu CYP3A4, w rezultacie spodziewane jest zwiększenie osoczowego stężenia takrolimusu.	Podczas skojarzonego stosowania takrolimusu i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania działania terapeutycznego i działań niepożądanych.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE5)		
Sildenafil, tadalafil	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji.	Mają tu zastosowanie zalecenia obowiązujące dla podawania indynawiru stosowanego w monoterapii, bez skojarzenia rytonawirem (patrz tabela 1).

Produkty lecznicze według działania terapeutycznego	Interakcje	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
Wardenafil	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji.	Podczas jednoczesnego stosowania wardenafilu i podwójnego leczenia inhibitorami proteaz dawka wardenafilu nie powinna być większa niż 2,5 mg w ciągu 72 godzin.
LEKI USPOKAJAJĄCE I NASENNE		
Buspiron	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Indynawir i rytonawir hamują aktywność enzymu CYP3A4, w rezultacie spodziewane jest zwiększenie osoczkowego stężenia bupironu.	Podczas skojarzonego stosowania bupironu i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania działania terapeutycznego i działań niepożądanych.
Midazolam (w postaci parenteralnej)	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Skojarzone stosowanie tych leków z dużym prawdopodobieństwem doprowadzi do zwiększenia stężenia midazolamu, zwłaszcza jeśli jest on podawany doustnie (hamowanie enzymu CYP3A4).	Nie należy przyjmować jednocześnie CRIVANU z rytonawirem i doustnymi preparatami midazolamu (patrz punkt 4.3). Podczas skojarzonego stosowania CRIVANU z rytonawirem i parenteralnymi preparatami midazolamu należy zachować ostrożność. Jednoczesne stosowanie CRIVANU z rytonawirem i parenteralnymi preparatami midazolamu należy prowadzić w warunkach oddziału intensywnej terapii, starannie monitorując stan kliniczny pacjenta, jeśli dojdzie do zaburzeń oddychania i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, zwłaszcza, jeśli nie jest on stosowany w dawce jednorazowej.
STEROIDY		
Deksametazon	Nie przeprowadzono badań nad występowaniem interakcji podczas jednoczesnego stosowania z indynawirem/rytonawirem. Spodziewany ↑ ekspozycji na deksametazon (hamowanie enzymu CYP3A4). Można spodziewać się ↓ osoczkowych stężeń indynawiru (indukcja enzymu CYP3A4).	Podczas skojarzonego stosowania deksametazonu i indynawiru/rytonawiru zalecane jest staranne monitorowanie pod kątem występowania działania terapeutycznego i działań niepożądanych.

Informacje na temat diety lub wpływu pokarmu na wchłanianie indynawiru przedstawiono w punktach 4.2 oraz 5.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich oraz dobrze kontrolowanych badań u pacjentek w ciąży. Indynawir może być stosowany w okresie ciąży wyłącznie wtedy, gdy możliwe korzyści usprawiedliwiają potencjalne zagrożenie dla płodu. Ze względu na znacznie mniejszą ekspozycję przed porodem obserwowaną w małym badaniu z udziałem pacjentek zakażonych HIV oraz ograniczoną ilość danych w tej

populacji pacjentów, nie zaleca się stosowania indynawiru u pacjentek w ciąży zakażonych HIV (patrz punkt 5.2).

W trakcie leczenia indynawirem u 14% chorych występowała hiperbilirubinemia notowana głównie jako zwiększone stężenie bilirubiny niezwiązanej. Ponieważ nie wiadomo, czy indynawir powoduje zaostrzenie fizjologicznej hiperbilirubinemii u noworodków, należy szczególnie wnikliwie rozważyć jego podawanie w okresie okołoporodowym (patrz punkt 4.8).

W badaniach na małpach rezus stwierdzono, że podawanie noworodkom indynawiru powodowało łagodne nasilenie fizjologicznej hiperbilirubinemii, która występuje u tego gatunku zwierząt po urodzeniu. Podawanie indynawiru ciężarnym samicom małp rezus w trzecim tryestrze ciąży nie powodowało podobnego zjawiska u noworodków; jednakże indynawir przenika przez barierę łożyskową jedynie w ograniczonym stopniu.

Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły piersią dzieci, aby uniknąć przeniesienia HIV. Nie wiadomo, czy indynawir wydzielany jest z mlekiem kobiet karmiących. Należy poinformować matki o konieczności przerywania karmienia piersią w trakcie stosowania leku.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących potencjalnego wpływu leczenia produktem CRIXIVAN na płodność u mężczyzn lub kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie ma danych wskazujących na to, że indynawir wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Jednak należy poinformować pacjentów, że podczas leczenia indynawirem opisywano występowanie zawrotów głowy i niewyraźne widzenie.

4.8 Działania niepożądane

W łącznej analizie danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono występowanie kamicy nerkowej u około 10% pacjentów leczonych zalecaną (niewspomaganą) dawką produktu leczniczego CRIXIVAN (patrz również tabela poniżej i punkt 4.4.).

Poniżej podano kliniczne działania niepożądane, opisywane przez osoby prowadzące badania jako możliwe, prawdopodobne lub z pewnością związane ze stosowaniem preparatu CRIXIVAN, które występowały u $\geq 5\%$ pacjentów, leczonych preparatem CRIXIVAN w monoterapii lub terapii skojarzonej z NRTI ($n = 309$) przez 24 tygodnie. Wiele z tych działań niepożądanych było zdefiniowanych jako uprzednio, powszechnie występujące lub często występujące objawy w tej populacji pacjentów. Opisywane działania niepożądane to: nudności (35,3%), bóle głowy (25,2%), biegunka (24,6%), osłabienie/zmęczenie (24,3%), wysypka (19,1%), zaburzenia smaku (19,1%), suchość skóry (16,2%), bóle brzucha (14,6%), wymioty (11,0%), zawroty głowy (10,7%).

Z wyjątkiem suchości skóry, wysypki i zaburzeń smaku, częstość występowania klinicznych działań niepożądanych była podobna lub większa wśród pacjentów przyjmujących przeciwtretowirusowe analogi nukleozydów niż u pacjentów leczonych preparatem CRIXIVAN w monoterapii lub w terapii skojarzonej z NRTI. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u 107 pacjentów stosujących preparat CRIXIVAN w monoterapii lub w terapii skojarzonej z NRTI przez okres do 48 tygodni. Działania niepożądane, w tym kamica nerkowa, mogą prowadzić do przerywania leczenia.

W prowadzonych na całym świecie, kontrolowanych badaniach klinicznych, indynawir stosowany był w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi (zydowudyną, didanozyną, stawudyną i (lub) lamiwudyną) u około 2000 pacjentów, którzy w większości byli mężczyznami rasy białej (15% kobiet).

Indynawir nie wpływał na rodzaj, częstość występowania lub nasilenie większości znanych działań niepożądanych, występujących po podaniu zydowudyny, didanozyny lub lamiwudyny.

Podczas stosowania produktu leczniczego CRIXIVAN w monoterapii i (lub) w skojarzonej terapii przeciwvirusowej (CART) w badaniach klinicznych u osób dorosłych i (lub) po wprowadzeniu go do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu*; ze względu na to, że pochodzą z raportów spontanicznych, nie można określić częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane produktu CRIXIVAN
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Nieznana*	zwiększenie wartości MCV, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych zwiększenie częstości występowania spontanicznych krwawień u pacjentów z hemofilią; niedokrwistość, w tym ostra niedokrwistość hemolityczna; trombocytopenia (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana*	reakcje rzekomonaflaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana*	pierwsze wystąpienie cukrzycy lub hiperglikemii, bądź zaostrzenie w przebiegu istniejącej cukrzycy, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Często Nieznana*	ból głowy, zawroty głowy bezsenna, niedoczulica, parestezja parestezja w okolicy jamy ustnej.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Często Nieznana*	nudności, wymioty, biegunka, niestrawność wzdęcia, suchość w jamie ustnej, zarzucanie kwasu zapalenie wątroby, w tym niewydolność wątroby, zapalenie trzustki.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często Nieznana*	izolowana bezobjawowa hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Często Nieznana*	wysypka, suchość skóry świąd wysypka, w tym rumień wielopostaciowy i zespół Stevensa-Johnsona, alergiczne zapalenie naczyń, łysienie, nadmierna pigmentacja skóry, pokrzywka, wrastanie paznokci palców stóp i (lub) zanokcica.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane produktu CRIXIVAN
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często Nieznana*	bóle mięśniowe zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, zwiększona aktywność CPK, martwica kości (patrz punkt 4.4), zapalenie okołostawowe.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często Często Nieznana*	krwimocz, białkomocz, obecność kryształów w moczu kamica nerkowa, bolesne oddawanie moczu kamica nerkowa, w niektórych przypadkach związana z niewydolnością nerek lub ostrą niewydolnością nerek; odmiedniczkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, czasem związane z tworzeniem się złożeń krystalicznych indynawiru. U niektórych pacjentów mimo przerwania leczenia indynawirem, nie doszło do ustąpienia śródmiąższowego zapalenia nerek; niewydolność nerek, ciężka niewydolność nerek, leukocyturia (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	osłabienie lub zmęczenie, zaburzenia smaku, ból brzucha.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (cART) może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Opis wybranych działań niepożądanych

Kamica nerkowa

Objawy kamicy nerkowej, w tym bóle w okolicy lędźwiowej z krwimoczem lub bez krwimoczu (także krwinkomocz) opisywano w badaniach klinicznych u około 10% pacjentów (252/2 577) otrzymujących CRIXIVAN w zalecanej dawce, w porównaniu z 2,2% pacjentów z grupy kontrolnej. Na ogół przypadki te nie były związane z zaburzeniami czynności nerek i ustępowały po nawodnieniu pacjenta i czasowym przerwaniu leczenia (np. 1-3 dni).

Hiperbilirubinemia

U około 14% pacjentów leczonych produktem leczniczym CRIXIVAN w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwtretowirusowymi, występowała izolowana bezobjawowa hiperbilirubinemia (całkowita bilirubina $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l), notowana przeważnie jako zwiększone stężenie bilirubiny niezwiązanej i rzadko związana ze zwiększeniem aktywności AlAT, AspAT lub fosfatazy alkalicznej. Większość pacjentów kontynuowała leczenie produktem leczniczym CRIXIVAN bez konieczności zmniejszenia dawki, a stężenie bilirubiny stopniowo zmniejszało się do wartości początkowej. Hiperbilirubinemia występowała częściej przy dawkach większych niż 2,4 g na dobę w porównaniu z dawkami mniejszymi niż 2,4 g na dobę.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci (≥ 3 lat), profil działań niepożądanych był podobny jak w przypadku dorosłych, z wyjątkiem częstszego występowania kamicy nerkowej – u 29% (20/70) dzieci, leczonych produktem leczniczym CRIXIVAN. Bezobjawowy ropomocz o nieznannej etiologii stwierdzono u 10,9% (6/55) dzieci otrzymujących CRIXIVAN. W niektórych takich przypadkach występowało niewielkie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Opisywano przypadki przedawkowania preparatu CRIXIVAN u ludzi. Najczęściej występowały objawy ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka) i nerek (np. kamica nerkowa, bóle w okolicy lędźwiowej, krwiomocz).

Nie wiadomo, czy indynawir może być usuwany za pomocą dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwtretowirusowe do stosowania ogólnego, inhibitor proteazy, kod ATC: JO5AE02

Mechanizm działania

Indynawir hamuje rekombinowaną proteazę HIV-1 i HIV-2, z około 10-krotnie większą selektywnością wobec proteazy HIV-1 niż HIV-2. Wiąże się on odwracalnie z aktywnym miejscem proteazy i hamuje kompetycyjnie enzym, zapobiegając w ten sposób rozszczepieniu poliprotein prekursora wirusa, które występuje w trakcie dojrzewania nowouformowanej cząstki wirusa. Powstałe w taki sposób niedojrzałe cząstki są niezakaźne i niezdolne do zapoczątkowania nowych cykli zakażenia. Indynawir nie hamował w istotny sposób eukariotycznych proteaz, w tym ludzkiej proteazy reninowej, ludzkiej katepsyny D, ludzkiej elastazy i ludzkiego czynnika Xa.

Mikrobiologia

Indynawir w stężeniach od 50 do 100 nM powodował zahamowanie w 95% (IC_{95}) szerzenia się wirusowego zakażenia (w porównaniu z nieleczoną, zakażoną wirusem kontrolą) w hodowli ludzkich limfocytów T i pierwotnych ludzkich monocytów/makrofagów zakażonych odpowiednio odmianami wirusa HIV-1: LAI, MN i RF oraz odmianą makrofagotropową - SF 162. Indynawir w stężeniach od 25 do 100 nM w 95% hamował rozszerzanie się zakażenia wirusowego w hodowlach ludzkich komórek jednojądrzastych krwi obwodowej aktywowanych mitogenem i zakażonych różnymi, głównie klinicznie izolowanymi odmianami wirusa HIV-1, w tym opornymi na zydowudynę i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors). W przypadku inkubowania komórek ludzkich limfocytów T, zakażonych odmianą LAI wirusa HIV-1, z indynawirem, jak również z zydowudyną, z didanozyną lub z NNRTIs, stwierdzono synergistyczne działanie przeciwtretowirusowe.

Oporność na produkt leczniczy

U niektórych pacjentów leczonych indynawirem dochodziło do utraty działania zmniejszającego stężenie wirusowego RNA; jednakże liczba komórek CD4 utrzymywała się często na poziomie wyższym od stwierdzanego przed leczeniem. W przypadku, gdy dochodziło do utraty hamowania syntezy wirusowego RNA, zwykle następowało zastąpienie krążącego wrażliwego wirusa jego

opornymi na leczenie odmianami. Oporność była związana z nagromadzeniem się mutacji w genomie wirusa, powodujących zmianę aminokwasów w proteazie wirusowej.

W proteazie zidentyfikowano co najmniej jedenaście reszt aminokwasowych, których podstawienie wiąże się z wystąpieniem oporności: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 oraz L90. Ich wpływ na powstanie oporności jest jednak złożony. Żadna z tych zamian nie była ani konieczna, ani nawet wystarczająca do wywołania oporności. Na przykład, żadna z pojedynczych czy podwójnych zamian aminokwasów nie była zdolna do wywołania mierzałnej (przynajmniej czterokrotne zwiększenie) oporności na indynawir, a stopień oporności zależał od sposobu, w jaki kojarzone były wielokrotne podstawienia. Ogólnie można stwierdzić, że większa oporność wynika z jednoczesnego pojawienia się większej ilości zamian w jedenastu zlokalizowanych miejscach. U większości pacjentów, spośród tych, u których nastąpiło zwiększenie miana wirusa podczas monoterapii indynawirem w dawce 800 mg co 8 godzin, zamiana dotyczyła tylko trzech miejsc: V82 (na A lub F), M46 (na I lub L) oraz L10 (na I lub R). Inne zamiany obserwowane były z mniejszą częstością. Podstawienia aminokwasów kolejno się nawarstwiały w sposób nieuporządkowany, prawdopodobnie w wyniku zachodzącej replikacji wirusa.

Należy zauważyć, że zmniejszenie hamowania syntezy wirusowego RNA obserwowano częściej w sytuacjach, gdy leczenie indynawirem rozpoczynano w dawkach mniejszych od zalecanej dawki doustnej 2,4 g na dobę. **Dlatego też, leczenie indynawirem należy rozpoczynać w dawce zalecanej tak, aby zwiększyć hamowanie replikacji wirusa i w ten sposób zahamować powstawanie opornych szczepów wirusa.**

Stosowanie indynawiru w skojarzeniu z analogami nukleozydów, którymi pacjent nie był dotychczas leczony, może zmniejszyć ryzyko rozwoju oporności zarówno na indynawir, jak również na analogi nukleozydów. Jak stwierdzono w klinicznym badaniu porównawczym, leczenie skojarzone z analogami nukleozydów (potrójna terapia z zydowudyną i didanozyną) zapewniło ochronę przed selekcją wirusów, u których nastąpiła ekspresja przynajmniej jednej zamiany aminokwasu związanej z opornością zarówno na indynawir (z 13/24 na 2/20 pacjentów w 24 tygodniu terapii), jak i na analogi nukleozydów (z 10/16 na 0/20 pacjentów w 24 tygodniu terapii).

Oporność krzyżowa

Izolowane od pacjentów wirusy HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na indynawir, wykazywały różne mechanizmy i różne nasilenie oporności krzyżowej na szereg innych inhibitorów proteazy, w tym rytonawir i sakwinawir. Między indynawirem i rytonawirem stwierdzono pełną oporność krzyżową; jednakże oporność krzyżowa na sakwinawir okazała się różna, zależnie od wyizolowanego szczepu. Wiele zamian aminokwasowych w proteazie, związanych z opornością na rytonawir i sakwinawir wiązało się także z opornością na indynawir.

Działanie farmakodynamiczne

Dorośli

Do tej pory wykazano, że leczenie indynawirem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (np. analogami nukleozydów) powodowało zmniejszenie liczby wirusów i zwiększenie liczby limfocytów CD4 u pacjentów, u których występowało mniej niż 500 komórek CD4 w 1 mm³.

W jednym z opublikowanych badań u 20 pacjentów zakażonych wirusem HIV z niewykrywalną ilością kopii wirusa (< 200 kopii/ml) otrzymujących indynawir w dawce 800 mg co 8 godzin, w warunkach otwartej próby w układzie naprzemiennym, przeprowadzono zmianę leczenia na indynawir/rytonawir 400/100 mg podawane co 12 godzin. Osiemnaście pacjentów ukończyło udział w badaniu w 48 tygodniu jego trwania. U wszystkich pacjentów przez 48 tygodni ilość kopii wirusa pozostała na poziomie < 200 kopii/ml.

Podczas innego opublikowanego badania oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania indynawiru/rytonawiru 400/100 mg co 12 godzin u 40 pacjentów uprzednio nieotrzymujących leków przeciwretrowirusowych. Trzydziestu pacjentów uczestniczyło w badaniu przez 48 tygodni.

W 4 tygodniu trwania badania stwierdzono wartości C_{min} dla indynawiru na poziomie 500 ng/ml oraz znaczną zmienność stężeń minimalnych leku (w zakresie od 5 do 8100 ng/ml). Analiza wg zamiaru leczenia wykazała, że u 65% pacjentów liczba kopii RNA wirusa HIV wynosiła < 400 kopii/ml, a u 50% pacjentów wynosiła < 50 kopii/ml. Analiza pacjentów leczonych wykazała, że u 96% pacjentów liczba kopii RNA wirusa HIV wynosiła < 400 kopii/ml, a u 74% pacjentów wynosiła < 50 kopii/ml.

Osiemdziesięciu pacjentów uprzednio nieprzyjmujących leków przeciwretrowirusowych uczestniczyło w trzecim z opublikowanych badań. Podczas otwartej próby klinicznej bez grupy kontrolnej i randomizacji pacjenci przyjmowali stawudynę i lamiwudynę jednocześnie z indynawirem/rytonawirem 400/100 mg co 12 godzin. Sześćdziesięciu dwóch pacjentów zakończyło udział w badaniu po 96 tygodniach. Analizy leczenia w stosunku do zamiaru leczenia wykazały, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono liczbę kopii/ml < 50 wynosił odpowiednio 68,8% i 88,7% po 96 tygodniach leczenia.

Wykazano, że indynawir stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami nukleozydów (zydowudyna/stawudyna i lamiwudyna) silniej zwalnia postęp kliniczny choroby niż analogi nukleozydów i ma długotrwały wpływ na liczbę wirusów w organizmie oraz na liczbę limfocytów CD4.

U pacjentów leczonych uprzednio zydowudyną, indynawir w skojarzeniu z zydowudyną i lamiwudyną zmniejszał prawdopodobieństwo wystąpienia choroby definiowanej jako AIDS lub zgonu z powodu AIDS (ADID - defining illness or death) z 13% do 7% po 48 tygodniach terapii, w porównaniu z lamiwudyną w skojarzeniu z zydowudyną. Podobnie wśród pacjentów, którzy nie przyjmowali dotychczas leków przeciwretrowirusowych, indynawir stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z zydowudyną, zmniejszał prawdopodobieństwo wystąpienia choroby definiowanej jako AIDS lub zgonu z powodu AIDS po 48 tygodniach leczenia, z 15% (leczenie samą zydowudyną) do około 6% (leczenie samym indynawirem lub indynawirem z zydowudyną).

U pacjentów leczonych indynawirem w skojarzeniu z analogami nukleozydów, stwierdzono silniejsze działanie na liczbę wirusów w organizmie. W poszczególnych badaniach występował jednak różny odsetek pacjentów, u których stężenie wirusowego RNA w surowicy było poniżej granicy oznaczania ilościowego (500 kopii w 1 ml) - w 24 tygodniu badania wynosił on od 40% do ponad 80%. Taki odsetek ma tendencję do utrzymywania się na stałym poziomie przez długi okres obserwacji. Podobnie, wpływ leczenia na liczbę komórek CD4 był większy w grupie pacjentów leczonych indynawirem w skojarzeniu z analogami nukleozydów niż w grupie pacjentów przyjmujących jedynie indynawir. W poszczególnych badaniach działanie to utrzymywało się nawet po długim okresie obserwacji.

Dzieci i młodzież

Dwa badania kliniczne z udziałem 41 dzieci (w wieku od 4 do 15 lat) zaplanowano w celu określenia bezpieczeństwa działania przeciwretrowirusowego i farmakokinetyki indynawiru w skojarzeniu ze stawudyną i lamiwudyną. W jednym badaniu, w 24 tygodniu obserwacji stwierdzono, że odsetek pacjentów ze stężeniem wirusowego RNA w osoczu poniżej 400 kopii/ml wynosił 60%; średnie zwiększenie liczby komórek CD4 wynosiło 242 komórki/mm³, natomiast średnie zwiększenie w procentach liczby komórek CD4 wynosiło 4,2%. W 60. tygodniu obserwacji odsetek pacjentów ze stężeniem wirusowego RNA w osoczu poniżej 400 kopii/ml wynosił 59%. W innym badaniu, po 16 tygodniach obserwacji, odsetek pacjentów ze stężeniem wirusowego RNA w osoczu krwi poniżej 400 kopii/ml wynosił 59%; średnie zwiększenie liczby komórek CD4 wynosiło 73 komórki/mm³; zaś średnie zwiększenie w procentach liczby komórek CD4 wynosiło 1,2%. Po 24 tygodniach leczenia, odsetek pacjentów ze stężeniem RNA wirusa w osoczu krwi poniżej 400 kopii/ml wynosił 60%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Indynawir jest szybko wchłaniany po podaniu na czczo. Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi $0,8 \pm 0,3$ h (wartość średnia $\pm$ SD). W zakresie dawek 200 – 800 mg obserwowano większe niż proporcjonalne do dawki zwiększenie stężenia indynawiru w osoczu. W zakresie dawek 800-1000 mg, odchylenie od tej proporcjonalności było mniej zaznaczone. Ze względu na krótki okres półtrwania wynoszący $1,8 \pm 0,4$ h, zwiększenie stężenia leku w osoczu po podaniu wielokrotnym było tylko minimalne. Dostępność biologiczna indynawiru po podaniu pojedynczej dawki 800 mg wynosiła około 65% (58-72%, przedział ufności 90%).

Wyniki badań w stanie równowagi u zdrowych ochotników wskazują, że istnieją dobowe różnice w farmakokinetyce indynawiru. W ramach schematu dawkowania – 800 mg co 8 godzin, maksymalne stężenia w osoczu C_{max} po porannej, popołudniowej i wieczornej dawce wynosiły odpowiednio 15550 nM, 8720 nM i 8880 nM. Stężenia w osoczu po ośmiu godzinach od przyjęcia dawki wynosiły odpowiednio 220 nM, 210 nM, i 370 nM. Znaczenie tych danych dla działania indynawiru wzmocnionego przez działanie rytonawiru nie jest znane. W stanie równowagi po podawaniu leku w dawce 800 mg co 8 godzin u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w celu wykrycia zakażenia HIV, w jednym z badań stwierdzono następujące średnie geometryczne parametrów: AUC_{0-8h} - 27 813 nM*h (90% przedział ufności = 22 185, 34 869), maksymalne stężenia leku w osoczu krwi - 11 144 nM (90% przedział ufności = 9192, 13 512), stężenie w osoczu krwi po 8 godzinach od przyjęcia dawki - 211 nM (90% przedział ufności = 163, 274).

Wpływ pokarmu

W badaniu u zdrowych ochotników w stanie równowagi po przyjmowaniu indynawiru w dawce 800 mg, w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, co 12 godzin, podawanych z posiłkiem z małą zawartością tłuszczu, uzyskano następujące średnie geometryczne parametrów:

AUC_{0-12h} - 116 067 nM*h (90% przedział ufności = 101 680, 132 490), maksymalne stężenie leku w osoczu – 19 001 nM (90% przedział ufności = 17 538, 20 588), stężenia leku w osoczu krwi po 12 godzinach od przyjęcia dawki – 2274 nM (90% przedział ufności = 1701, 3042).

Nie stwierdzono różnic w ekspozycji na lek podawany z posiłkiem z dużą zawartością tłuszczu.

Schemat leczenia indynawirem wspomagany podawaniem rytonawiru. Dostępnych jest niewiele danych na temat farmakokinetyki indynawiru stosowanego w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru. W dwóch badaniach oceniano farmakokinetykę indynawiru (400 mg) i rytonawiru (100 mg) stosowanych dwa razy na dobę. W jednym z badań analizę farmakokinetyki leku przeprowadzono u dziewiętnastu pacjentów. Otrzymano następujące wyniki: mediana (zakres) AUC dla indynawiru 0-12 h, $C_{maks.}$ oraz $C_{min.}$ wynosiły odpowiednio: 25421 nM*h (21489-36236 nM*h), 5758 nM (5056-6742 nM) i 239 (169-421 nM). Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych otrzymane podczas drugiego badania były porównywalne.

U dzieci z zakażeniem HIV podczas przyjmowania indynawiru w kapsułkach twardych w dawce 500 mg/m² pc. co 8 godzin stwierdzono wartości AUC_{0-8h} wynoszące 27 412 nM*h, maksymalne stężenia leku w osoczu – 12 182 nM oraz stężenie leku w osoczu krwi po 8 godzinach od przyjęcia dawki wynoszące 122 nM. Wartości AUC i maksymalne stężenia w osoczu były na ogół zbliżone do występujących u osób dorosłych zakażonych HIV otrzymujących lek w zalecanej dawce 800 mg co 8 godzin; należy zauważyć, że stężenia leku w osoczu po 8 godzinach od przyjęcia dawki były mniejsze.

Wykazano, że w czasie ciąży ogólna ekspozycja na indynawir jest istotnie zmniejszona (badanie PACTG 358. Crixivan, 800 mg co 8 godzin + zydowudyna 200 mg co 8 godzin i lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę). Średnia wartość AUC_{0-8h} indynawiru w osoczu w 30-32 tygodniu ciąży (n=11) wynosiła 9231 nM*h i była o 74% (95% CI: 50%, 86%) mniejsza niż obserwowana 6 tygodni po porodzie.

U sześciu spośród 11 (55%) pacjentek średnie stężenie indynawiru w osoczu 8 godzin po przyjęciu dawki (C_{min}) było poniżej progu wiarygodnej oceny ilościowej. Farmakokinetyka indynawiru u tych

11 pacjentek w 6 tygodniu po porodzie była zasadniczo podobna do obserwowanej w innym badaniu u pacjentek nie będących w ciąży (patrz punkt 4.6).

Podawanie indynawiru jednocześnie z posiłkami wysokokalorycznymi o dużej zawartości tłuszczu i białka powodowało zmniejszenie wchłaniania i zmniejszenie wartości AUC o około 80% oraz C_{max} o około 86%. Podawanie z lekkimi posiłkami (np. sucha grzanka z dżemem lub innymi przetworami owocowymi, sok jabłkowy, kawa z odtłuszczonym lub chudym mlekiem i cukrem lub płatki kukurydziane z odtłuszczonym lub chudym mlekiem i cukrem) powodowało, że stężenie indynawiru w osoczu było podobne do obserwowanego po podaniu na czczo.

Farmakokinetyka indynawiru po podaniu w postaci soli siarczanowej (z otwartych kapsułek twardych) po zmieszaniu z sokiem jabłkowym była na ogół zbliżona do farmakokinetyki indynawiru podanego w postaci kapsułek twardych na czczo. U dzieci zakażonych HIV parametry farmakokinetyczne indynawiru przyjmowanego w soku jabłkowym były następujące: AUC_{0-8h} 26 980 nM*h; maksymalne stężenie w osoczu krwi 13 711 nM oraz stężenie w osoczu po 8 godzinach od przyjęcia dawki 146 nM.

Dystrybucja

U ludzi indynawir nie wiązał się w dużym stopniu z białkami osocza (39% występowało w postaci niezwiązanej).

Brak jest danych odnośnie przenikania indynawiru do ośrodkowego układu nerwowego u ludzi.

Metabolizm

Zidentyfikowano 7 głównych metabolitów oraz szlaki metaboliczne takie jak: glukuronizacja azotu pirydyny, N-oksydacja pirydyny (z 3'-hydroksylacją pierścienia indanu lub bez niej), 3'-hydroksylacja indanu, p-hydroksylacja reszty fenylo-metylowej i N-deptydometylacja (z 3'-hydroksylacją lub bez niej). Badania *in vitro* z wykorzystaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że CYP3A4 jest jedynym enzymem cytochromu P450, odgrywającym zasadniczą rolę w oksydacyjnym metabolizmie indynawiru. Badania próbek osocza i moczu pobranych od osób przyjmujących indynawir wykazały, że metabolity indynawiru w niewielkim stopniu hamują aktywność proteazy.

Eliminacja

W zakresie dawek od 200 do 1000 mg, stosowanych zarówno u ochotników, jak i u osób zakażonych wirusem HIV, ilość indynawiru wydalanego z moczem była nieco większa niż wynikająca z proporcjonalnie rosnących dawek leku. Klirens nerkowy indynawiru (116 ml/min) nie zależał od stężenia leku w zakresie stosowanych dawek klinicznych. Mniej niż 20% indynawiru jest wydalone przez nerki. Po podaniu na czczo pojedynczej dawki 700 mg wydalanie z moczem niezmienionego produktu leczniczego wynosiło średnio 10,4%, a po podaniu 1000 mg - 12,0%. Indynawir był szybko eliminowany z organizmu; okres półtrwania wynosił 1,8 godziny.

Charakterystyka farmakokinetyki u pacjentów

Wydaje się, że rasa nie ma wpływu na farmakokinetykę indynawiru.

Brak jest znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce indynawiru pomiędzy zakażonymi wirusem HIV kobietami a zakażonymi mężczyznami.

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby i klinicznymi objawami marskości udowodniono spowolniony metabolizm indynawiru powodujący o około 60% większą średnią wartość AUC po dawce 400 mg. Średni okres półtrwania indynawiru wydłużał się do około 2,8 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U szczurów, jednej małpy i jednego psa stwierdzono kryształki w moczu. Występowanie kryształów w moczu nie wiązało się z uszkodzeniem nerek spowodowanym działaniem produktu leczniczego.

U szczurów leczonych indynawirem w dawkach ≥ 160 mg/kg mc./dobę zanotowano zwiększenie masy tarczycy i przerost komórek pęcherzykowych gruczołu, spowodowane zwiększeniem klirensu

tyroksyny. U szczurów leczonych indynawirem w dawkach ≥ 40 mg/kg mc./dobę stwierdzono zwiększenie masy wątroby, a po dawkach ≥ 320 mg/kg mc./dobę dodatkowo przerost komórek wątrobowych.

Największa podana doustnie dawka niewywołująca zgonów stosowana w badaniach ostrej toksyczności u myszy i szczurów wynosiła co najmniej 5000 mg/kg mc.

Badania na szczurach wykazały, że wnikanie indynawiru do tkanki mózgowej było ograniczone, przenikanie do układu limfatycznego oraz z tego układu było szybkie, wydzielanie do mleka samic szczurów w trakcie laktacji było znaczne. Przenikanie indynawiru przez barierę łożyskową było znaczące u szczurów, a ograniczone u królików.

Mutagenność

Indynawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w badaniach z aktywacją oraz bez aktywacji metabolicznej.

Rakotwórczość

W badaniach na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki, co odpowiada ekspozycji narządowej około 2 do 3 razy większej niż ekspozycja po zastosowaniu dawki leczniczej u ludzi. W badaniach na szczurach, przy podobnej ekspozycji narządowej, stwierdzono zwiększoną częstość występowania gruczolaków tarczycy, prawdopodobnie związanych ze zwiększeniem uwalniania TSH, które prawdopodobnie było następstwem zwiększenia klirensu tyroksyny. Znaczenie tych zmian odnośnie stosowania u ludzi jest prawdopodobnie niewielkie.

Toksyczny wpływ na rozwój potomstwa

Badania dotyczące toksycznego działania na płód przeprowadzono na szczurach, królikach i psach (w dawkach, które powoływały ekspozycję układową porównywalną lub nieco większą od odpowiedniej ekspozycji u ludzi). Nie wykazały one działania teratogennego. U szczurów nie stwierdzono żadnych zmian zewnętrznych lub zmian w narządach wewnętrznych, niemniej jednak stwierdzono zwiększenie częstości występowania zwiększonej liczby żeber oraz występowanie żeber szyjnych. U królików oraz u psów nie stwierdzono żadnych zmian zewnętrznych, zmian dotyczących narządów wewnętrznych lub kośćca. U szczurów i u królików nie stwierdzono wpływu leku na przeżycie zarodków i płodów oraz masę urodzeniową zwierząt. U psów stwierdzono niewielkie zwiększenie liczby resorpcji. Jednakże, wszystkie płody urodzone przez samice, którym podawano lek były żywe, a wskaźniki przeżywalności płodów zwierząt, którym podawano lek były porównywalne z odpowiednimi wskaźnikami w grupach kontrolnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

laktoza bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

żelatyna
tytanu dwutlenek (E 171)
atrament do znakowania kapsułki: tytanu dwutlenek (E 171), indygotyna (E 132) i żelaza tlenek (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata - butelki HDPE zawierające 90 i 180 kapsułek twardych

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnej butelce. Butelkę należy trzymać szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki wykonane z HDPE, zaopatrzone w polipropylenową nakrętkę i zabezpieczone folią, zawierające 90 lub 180 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Butelka zawiera środek chroniący przed wilgocią, który należy pozostawić w butelce. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 października 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lipca 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

CRIXIVAN 200 mg – opakowania po 180, 270 i 360 kapsulek – Kartonik zewnętrzny

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CRIXIVAN 200 mg kapsułki twarde
Indynawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera siarczan indynawiru w ilości odpowiadającej 200 mg indynawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Bezwodna laktoza. Patrz ulotka w celu uzyskania szerszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

180 kapsulek twardych
270 kapsulek twardych
360 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Kapsułki twarde należy połykać w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy usuwać środka osuszającego z opakowania.
Nie należy spożywać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Należy przechowywać w oryginalnej butelce. Butelkę należy trzymać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/024/001 180 kapsulek twardych
EU/1/96/024/002 270 kapsulek twardych
EU/1/96/024/003 360 kapsulek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CRIXIVAN 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

CRIXIVAN 200 mg – opakowania po 180, 270 i 360 kapsulek – Etykieta na butelkę

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CRIXIVAN 200 mg kapsułki twarde
Indynawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera siarczan indynawiru w ilości odpowiadającej 200 mg indynawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Bezwodna laktoza. Patrz ulotka w celu uzyskania szerszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

180 kapsulek twardych
270 kapsulek twardych
360 kapsulek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Kapsułki twarde należy połykać w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy usuwać środka osuszającego z opakowania.
Nie należy spożywać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Należy przechowywać w oryginalnej butelce. Butelkę należy trzymać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/024/001 180 kapsułek twardych
EU/1/96/024/002 270 kapsułek twardych
EU/1/96/024/003 360 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

CRIXIVAN 400 mg – opakowania po 90 i 180 kapsułek – Kartonik zewnętrzny

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CRIXIVAN 400 mg kapsułki twarde
Indynawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera siarczan indynawiru w ilości odpowiadającej 400 mg indynawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Bezwodna laktoza. Patrz ulotka w celu uzyskania szerszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 kapsułek twardych
180 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Kapsułki twarde należy połykać w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy usuwać środka osuszającego z opakowania.
Nie należy spożywać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Należy przechowywać w oryginalnej butelce. Butelkę należy trzymać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/024/004 90 kapsulek twardych
EU/1/96/024/005 180 kapsulek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CRIXIVAN 400 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

CRIXIVAN 400 mg – opakowania po 90 i 180 kapsułek –Etykieta na butelkę

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CRIXIVAN 400 mg kapsułki twarde
Indynawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera siarczan indynawiru w ilości odpowiadającej 400 mg indynawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Bezwodna laktoza. Patrz ulotka w celu uzyskania szerszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 kapsułek twardych
180 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Kapsułki twarde należy połykać w całości.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie należy usuwać środka osuszającego z opakowania.
Nie należy spożywać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Należy przechowywać w oryginalnej butelce. Butelkę należy trzymać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/96/024/004 90 kapsulek twardych
EU/1/96/024/005 180 kapsulek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

CRIXIVAN 200 mg kapsułki twarde indynawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest CRIXIVAN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku CRIXIVAN
3. Jak przyjmować CRIXIVAN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać CRIXIVAN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest CRIXIVAN i w jakim celu się go stosuje

Co to jest CRIXIVAN

CRIXIVAN zawiera indynawir. Należy on do grupy leków zwanych „inhibitorami proteazy”.

W jakim celu stosuje się CRIXIVAN

Lek CRIXIVAN stosuje się w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych pacjentów. Lek CRIXIVAN przeznaczony jest do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, przeciwko zakażeniu wirusem HIV-1. Jest to tzw. skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe.

- Przykładem innego leku, który można stosować jednocześnie z lekiem CRIXIVAN, jest lek zawierający rytonawir.

Jak działa lek CRIXIVAN

Lek CRIXIVAN zwalcza zakażenie HIV i przyczynia się do zmniejszenia liczby wirusów HIV we krwi.

Lek CRIXIVAN przyczynia się do:

- zmniejszenia ryzyka występowania chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV;
- zmniejszenia liczby wirusów HIV w organizmie (miano wirusa);
- zwiększenia liczby komórek CD4 (limfocytów T). Komórki CD4 są ważną częścią układu odpornościowego. Główną rolą układu odpornościowego jest ochrona organizmu przed zakażeniami.

Nie u wszystkich pacjentów lek CRIXIVAN może działać w ten sposób. Działanie leku u poszczególnych pacjentów będzie monitorowane przez lekarzy.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku CRIXIVAN

Kiedy nie stosować leku CRIXIVAN:

- jeśli pacjent ma uczulenie na indynawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - ryfampicynę – antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń
 - cyzapryd - stosowany w leczeniu niestrawności
 - amiodaron - stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca
 - pimozyd - stosowany w leczeniu niektórych chorób psychicznych
 - lowastatynę lub symwastatynę - stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu
 - preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) - stosowane w leczeniu depresji
 - winian ergotaminy (z kofeiną lub bez kofeiny) - stosowany w leczeniu migrenowych bólów głowy
 - astemizol lub terfenadynę – leki przeciwalergiczne stosowane w katarze siennym i innych chorobach alergicznych
 - kwetiapinę – lek stosowany w niektórych chorobach psychicznych, np. schizofrenii, zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym i ciężkim zaburzeniu depresyjnym
 - alprazolam, triazolam i midazolam (podanie doustne) – stosowane w celu uspokojenia lub ułatwienia zasypiania.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku CRIXIVAN. W razie wątpliwości, przed zastosowaniem leku CRIXIVAN należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

W przypadku, gdy CRIXIVAN jest podawany jednocześnie z rytonawirem.

Nie należy stosować leku CRIXIVAN ani rytonawiru:

- jeśli u pacjenta czynność wątroby jest nieprawidłowa
- jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:
 - kwas fusydowy – antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń
 - piroksydam - stosowany w leczeniu zapalenia stawów
 - alfuzosynę - stosowaną w celu złagodzenia objawów związanych z powiększeniem gruczołu krokowego
 - beprydyl - stosowany w leczeniu bólów w klatce piersiowej (dławicy)
 - klozapinę - stosowaną w niektórych chorobach psychicznych
 - petydynę lub propoksyfen - stosowane w leczeniu bólów
 - estazolam lub flurazepam - stosowane w celu ułatwienia zasypiania
 - klorazepat lub diazepam - stosowane w celu uspokojenia
 - enkainid, flekainid, propafenon lub chinidynę - stosowane w zaburzeniach rytmu serca.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku CRIXIVAN ani rytonawiru. W razie wątpliwości, przed zastosowaniem leku CRIXIVAN należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku CRIXIVAN należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli występowały lub występują:

- **alergie**
- **choroby nerek** (w tym zapalenie nerek, kamienie nerkowe lub ból pleców z towarzyszącym pojawieniem się krwi w moczu lub bez krwimoczu)
- **„hemofilia”** – CRIXIVAN może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień. Jeśli wystąpi krwawienie lub uczucie osłabienia, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.
- **schorzenia wątroby** – u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych lekami przeciwretrowirusowymi występuje zwiększone ryzyko ciężkich, a nawet prowadzących do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby. U tych osób może być konieczne wykonanie badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

- **ciężkie dolegliwości bólowe, tkliwość lub osłabienie siły mięśni** – większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych dolegliwości istnieje u osób przyjmujących leki zmniejszające stężenie cholesterolu – tzw. statyny (np. symwastatynę). W rzadkich przypadkach zaburzenia mięśniowe mogą być ciężkie (rabdomioliza). W przypadku wystąpienia silnego bólu mięśni lub osłabienia siły mięśniowej, należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza.
- **objawy zakażenia** – może to być wcześniejsze zakażenie, które nawraca wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciwko zakażeniu HIV. Przyczyną wystąpienia takich objawów może być ponowna zdolność organizmu do zwalczania zakażeń. Takie przypadki zdarzają się u niektórych osób z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS) oraz u osób, u których wcześniej występowały zakażenia związane z zakażeniem HIV. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- **choroby autoimmunologiczne** - (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu); mogą one wystąpić także po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia HIV. Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- **problemy z układem kostnym** – do objawów należą: sztywnienie i ból stawów, zwłaszcza w obrębie bioder oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów, należy zwrócić się do lekarza. Objawy te mogą wystąpić z powodu choroby kości zwanej „martwicą kości” (w przebiegu której dochodzi do śmierci tkanki kostnej spowodowanej brakiem dopływu krwi do kości) i mogą pojawić się wiele miesięcy lub lat po rozpoczęciu leczenia zakażenia HIV. Ryzyko wystąpienia problemów z układem kostnym jest większe w przypadku:
 - spożywania alkoholu
 - wysokiego wskaźnika masy ciała
 - bardzo osłabionego układu odpornościowego
 - przyjmowania kortykosteroidów jednocześnie z lekiem CRIXIVAN
 - długotrwałego stosowania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (oraz w razie wątpliwości), przed zastosowaniem leku CRIXIVAN należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku CRIXIVAN u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek CRIXIVAN a inne leki

Należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach wydawanych bez recepty, łącznie z lekami ziołowymi.

Lek CRIXIVAN może wchodzić w interakcje z innymi lekami. Również niektóre leki mogą wchodzić w interakcje z lekiem CRIXIVAN.

Rytonawir

Rytonawir stosowany jest w celu zwiększenia stężenia leku CRIXIVAN we krwi lub – rzadziej i w większych dawkach – jako lek przeciwko HIV. Należy porozmawiać z lekarzem, jeżeli pacjent zamierza przyjmować lek CRIXIVAN i rytonawir. Ponadto należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania rytonawiru.

Należy zapoznać się z podanym powyżej w punkcie 2 ważnym wykazem leków, których nie wolno przyjmować w skojarzeniu z lekiem CRIXIVAN (podpunkty „Kiedy nie stosować leku CRIXIVAN” oraz „Kiedy nie stosować leku CRIXIVAN ani rytonawiru”). Nie należy przyjmować leku

CRIXIVAN w przypadku stosowania obecnie lub ostatnio któregośkolwiek z tych leków. W razie wątpliwości, przed zastosowaniem leku CRIXIVAN należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Należy również poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o przyjmowaniu następujących leków przed przyjęciem leku CRIXIVAN, ponieważ lekarz może dostosować dawkowanie stosowanych leków:

- teofilina - stosowana w leczeniu astmy
- warfaryna - lek przeciwzakrzepowy
- morfina, fentanyl - leki przeciwbólowe
- buspiron - lek uspokajający
- flukonazol - lek stosowany w zakażeniach grzybiczych
- wenlafaksyna, trazodon - leki stosowane w depresji
- takrolimus, cyklosporyna - leki stosowane głównie po przeszczepach
- delawirdyna, efawirenz, newirapina - leki stosowane w zakażeniu HIV
- amprenawir, sakwinawir, atazanawir - leki stosowane w zakażeniu HIV
- sylденаfil, wardenafil, tadalafil - leki stosowane w leczeniu impotencji
- deksametazon - lek o działaniu przeciwobrzękowym, przeciwzapalny
- itrakonazol, ketokonazol - leki stosowane w zakażeniach grzybiczych
- atorwastatyna, rozuwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna - leki zmniejszające stężenie cholesterolu
- feksofenadyna, loratadyna - leki stosowane w katarze siennym i innych chorobach alergicznych
- doustne środki antykoncepcyjne zawierające noretyndron lub etynyloestradiol
- fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, diwalproeks, lamotrygina - leki stosowane w napadach padaczkowych
- midazolam podawany w zastrzykach - stosowany w leczeniu ostrych napadów padaczkowych oraz jako lek nasenny w ramach przygotowania do pewnych procedur medycznych
- amlodypina, felodypina, nifedypina, nikardypina, digoksyna, diltiazem - leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niektórych chorób serca
- kwetiapina – lek stosowany w niektórych chorobach psychicznych, np. schizofrenii, zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym i ciężkim zaburzeniu depresyjnym.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (oraz w razie wątpliwości), przed zastosowaniem leku CRIXIVAN należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Stosowanie leku CRIXIVAN z jedzeniem i piciem

Aby uzyskać informacje na temat sposobu przyjmowania leku CRIXIVAN, należy zapoznać się z punktem 3 poniżej. Szczególnie ważne jest, aby:

- nie przyjmować leku CRIXIVAN wraz z wysokokalorycznym pożywieniem o dużej zawartości tłuszczów i białek. Takie pożywienie hamuje zdolność organizmu do przyjęcia odpowiedniej ilości leku CRIXIVAN oraz uniemożliwia prawidłowe działanie leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, lek CRIXIVAN może być stosowany wyłącznie na wyraźne zalecenie lekarza. Nie wiadomo, czy CRIXIVAN przyjmowany przez kobiety w ciąży jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

- Nie zaleca się karmienia piersią kobietom zakażonym wirusem HIV, aby nie dopuścić do przeniesienia zakażenia na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia lekiem CRIXIVAN opisywano występowanie zawrotów głowy i niewyraźne widzenie. Jeżeli takie objawy wystąpią, nie należy prowadzić samochodu i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

Inne ważne informacje

Lek CRIXIVAN nie jest w stanie wyleczyć zakażenia wirusem HIV. Nadal mogą występować zakażenia oraz inne choroby związane z zakażeniem HIV. W związku z tym podczas przyjmowania leku CRIXIVAN należy nadal zgłaszać się do lekarza.

Wirus HIV rozprzestrzenia się poprzez krew oraz przez kontakt seksualny z osobą zakażoną wirusem HIV. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

CRIXIVAN zawiera laktozę

Lek zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeśli pacjent nie toleruje lub nie trawi niektórych cukrów, należy przed przyjęciem tego leku skontaktować się z lekarzem.

3. Jak przyjmować CRIXIVAN

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jakie dawki leku należy stosować

Zalecana dawka leku CRIXIVAN to:

- cztery kapsułki 200 mg (800 mg) – przyjmowane trzy razy na dobę (co 8 godzin). Oznacza to, że każdego dnia należy przyjąć łącznie dwanaście kapsułek 200 mg (2400 mg).

W przypadku jednoczesnego stosowania rytonawiru zwykle przyjmuje się mniejsze dawki leku CRIXIVAN. Zalecane dawki to:

- CRIXIVAN – dwie kapsułki 200 mg (400 mg) – przyjmowane dwa razy na dobę. Oznacza to, że każdego dnia należy przyjąć łącznie cztery kapsułki 200 mg (800 mg).
- rytonawir – 100 mg – przyjmowany dwa razy na dobę.

Sposób przyjmowania leku

- Lek należy przyjmować doustnie.
- Należy połknąć kapsułkę w całości, popijając wodą, mlekiem odtłuszczonym lub mlekiem z niską zawartością tłuszczów, sokiem, herbatą lub kawą.
- Kapsułek nie wolno kruszyć ani żuć.
- W przypadku osób dorosłych ważne jest, aby w trakcie stosowania leku CRIXIVAN pić co najmniej 1,5 litra płynów na dobę. Dzięki temu zmniejsza się ryzyko rozwoju kamicy nerkowej.
- Nie należy przyjmować leku CRIXIVAN wraz z wysokokalorycznym pożywieniem o dużej zawartości tłuszczów i białek. Takie pożywienie hamuje zdolność organizmu do przyjęcia odpowiedniej ilości leku CRIXIVAN oraz uniemożliwia prawidłowe działanie leku.

Kiedy należy stosować lek

- Lek należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.
- Jeśli nie można stosować leku CRIXIVAN bez pożywienia, należy spożyć lekki posiłek o małej zawartości tłuszczów. Może to być sucharek z dżemem lub płatki kukurydziane z mlekiem odtłuszczonym lub mlekiem o małej zawartości tłuszczów i cukrem.
- Jeśli jednocześnie stosowany jest rytonawir, lek CRIXIVAN można przyjmować o dowolnej porze dnia wraz z pożywieniem lub bez pożywienia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku CRIXIVAN

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku CRIXIVAN należy, najszybciej jak to możliwe, skontaktować się z lekarzem. Mogą wystąpić następujące objawy przedawkowania leku:

- nudności,
- wymioty,
- biegunka,
- ból pleców,
- obecność krwi w moczu pacjenta.

Pominięcie przyjęcia leku CRIXIVAN

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia dawki leku nie należy przyjmować jej później w tym samym dniu, lecz kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z zaleconym schematem dawkowania.

Przerwanie stosowania leku CRIXIVAN

Bardzo ważne jest, aby przyjmować CRIXIVAN ściśle według zaleceń lekarza – lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy przyjmować lek.

- Nie należy przerywać stosowania leku CRIXIVAN bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.
- W przypadku zmniejszenia lub pominięcia dawki leku będzie bardziej prawdopodobne powstanie oporności wirusa HIV na CRIXIVAN.
- Jeśli tak się stanie, lek przestanie działać.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy jakiś objaw niepożądany został spowodowany przez lek CRIXIVAN, inne przyjmowane w tym samym czasie leki, czy przez zakażenie HIV. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Następujące działania niepożądane zostały zgłoszone przez pacjentów przyjmujących lek CRIXIVAN:

Jeśli zauważy się jakiegokolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym – może wymagać to pilnego leczenia:

- reakcje alergiczne – objawy mogą obejmować swędzenie skóry, zaczerwienienie skóry, „pęcherze” lub „pokrzywkę”, obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła i trudności w oddychaniu. Nie wiadomo, jak często reakcje te mogą występować (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych), ale objawy mogą być czasami ciężkie, a nawet prowadzić do śmierci.

W trakcie stosowania tego leku mogą także wystąpić inne działania niepożądane, takie jak zwiększone krwawienia u osób chorujących na hemofilię, problemy z układem mięśniowym, oznaki zakażenia oraz problemy z układem kostnym. Należy zapoznać się z częścią „Ostrzeżenia i środki ostrożności” zamieszczoną w punkcie 2 powyżej.

Dodatkowe działania niepożądane obejmują:

Bardzo często (występują częściej niż u 1 na 10 osób):

- bóle głowy
- wysypka lub suchość skóry
- nudności
- wymioty

- zmiana odczuwania smaku
- niestrawność lub biegunka
- bóle brzucha lub obrzęk
- zawroty głowy, osłabienie lub zmęczenie.

Często (występują rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- gazy
- świąd
- suchość jamy ustnej
- refluks żołądka
- ból mięśni
- ból przy oddawaniu moczu
- trudności w zasypianiu
- uczucie drętwienia lub nietypowe odczucia skórne.

Zgłoszono następujące działania niepożądane od czasu rozpoczęcia stosowania leku. Częstość ich występowania nie jest znana:

- wypadanie włosów
- zapalenie trzustki
- ciężkie reakcje skórne
- ciemniejący kolor skóry
- drętwienie ust
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek
- wrastanie paznokci palców stóp z jednoczesnym zakażeniem lub bez zakażenia
- schorzenia wątroby, takie jak zapalenie lub niewydolność wątroby
- schorzenia nerek, takie jak zakażenie, zaburzenia lub utrata czynności nerek
- ból i utrudnione poruszanie ramieniem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać CRIXIVAN

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce lub pudełku po: "EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

CRIXIVAN należy przechowywać w oryginalnej butelce i trzymać ją szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią. Butelka zawiera środek osuszający, który należy pozostawić w butelce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CRIXIVAN

- Substancją czynną leku jest indynawir. Jedna kapsułka twarda zawiera siarczan indynawiru w ilości odpowiadającej 200 mg indynawiru.
- Pozostałe składniki to: bezwodna laktoza, magnezu stearynian, żelatyna i tytanu dwutlenek (E 171).
- Kapsułki oznakowane są atramentem zawierającym indygotynę (E 132).

Jak wygląda lek CRIXIVAN i co zawiera opakowanie

CRIXIVAN kapsułki twarde 200 mg pakowany jest w butelki wykonane z polietylenu (HDPE), zawierające po 180, 270 lub 360 kapsułek i zaopatrzone w polipropylenową nakrętkę oraz foliowe uszczelnienie. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Kapsułki są półprzezroczyste, białe, z niebieskim napisem „CRIXIVAN™ 200 mg”

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation_italy@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.

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 21 520 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

CRIXIVAN 400 mg kapsułki twarde indynawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest CRIXIVAN i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku CRIXIVAN
3. Jak przyjmować CRIXIVAN
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać CRIXIVAN
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest CRIXIVAN i w jakim celu się go stosuje

Co to jest CRIXIVAN

CRIXIVAN zawiera indynawir. Należy on do grupy leków zwanych „inhibitorami proteazy”.

W jakim celu stosuje się CRIXIVAN

Lek CRIXIVAN stosuje się w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych pacjentów. Lek CRIXIVAN przeznaczony jest do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, przeciwko zakażeniu wirusem HIV-1. Jest to tzw. skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe.

- Przykładem innego leku, który można stosować jednocześnie z lekiem CRIXIVAN, jest lek zawierający rytonawir.

Jak działa lek CRIXIVAN

Lek CRIXIVAN zwalcza zakażenie HIV i przyczynia się do zmniejszenia liczby wirusów HIV we krwi.

Lek CRIXIVAN przyczynia się do:

- zmniejszenia ryzyka występowania chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV;
- zmniejszenia liczby wirusów HIV w organizmie (miano wirusa);
- zwiększenia liczby komórek CD4 (limfocytów T). Komórki CD4 są ważną częścią układu odpornościowego. Główną rolą układu odpornościowego jest ochrona organizmu przed zakażeniami.

Nie u wszystkich pacjentów lek CRIXIVAN może działać w ten sposób. Działanie leku u poszczególnych pacjentów będzie monitorowane przez lekarzy.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku CRIXIVAN

Kiedy nie stosować leku CRIXIVAN:

- jeśli pacjent ma uczulenie na indynawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - ryfampicynę – antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń
 - cyzapryd - stosowany w leczeniu niestrawności
 - amiodaron - stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca
 - pimozyd - stosowany w leczeniu niektórych chorób psychicznych
 - lowastatynę lub symwastatynę - stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu
 - preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) - stosowane w leczeniu depresji
 - winian ergotaminy (z kofeiną lub bez kofeiny) - stosowany w leczeniu migrenowych bólów głowy
 - astemizol lub terfenadynę – leki przeciwalergiczne stosowane w katarze siennym i innych chorobach alergicznych
 - kwetiapinę – lek stosowany w niektórych chorobach psychicznych, np. schizofrenii, zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym i ciężkim zaburzeniu depresyjnym
 - alprazolam, triazolam i midazolam (podanie doustne) – stosowane w celu uspokojenia lub ułatwienia zasypiania.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku CRIXIVAN. W razie wątpliwości, przed zastosowaniem leku CRIXIVAN należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

W przypadku, gdy CRIXIVAN jest podawany jednocześnie z rytonawirem.

Nie należy stosować leku CRIXIVAN ani rytonawiru:

- jeśli u pacjenta czynność wątroby jest nieprawidłowa
- jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:
 - kwas fusydowy – antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń
 - piroksydam - stosowany w leczeniu zapalenia stawów
 - alfuzosynę - stosowaną w celu złagodzenia objawów związanych z powiększeniem gruczołu krokowego
 - beprydyl - stosowany w leczeniu bólów w klatce piersiowej (dławicy)
 - kłozapinę - stosowaną w niektórych chorobach psychicznych
 - petydynę lub propoksyfen - stosowane w leczeniu bólów
 - estazolam lub flurazepam - stosowane w celu ułatwienia zasypiania
 - klorazepat lub diazepam - stosowane w celu uspokojenia
 - enkainid, flekainid, propafenon lub chinidynę - stosowane w zaburzeniach rytmu serca.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku CRIXIVAN ani rytonawiru. W razie wątpliwości, przed zastosowaniem leku CRIXIVAN należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku CRIXIVAN należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli występowały lub występują:

- **alergie**
- **choroby nerek** (w tym zapalenie nerek, kamienie nerkowe lub ból pleców z towarzyszącym pojawieniem się krwi w moczu lub bez krwimoczu)
- **„hemofilia”** – CRIXIVAN może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia krwawień. Jeśli wystąpi krwawienie lub uczucie osłabienia, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.
- **schorzenia wątroby** – u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych lekami przeciwretrowirusowymi występuje zwiększone ryzyko ciężkich, a nawet prowadzących do zgonu działań niepożądanych dotyczących wątroby. U tych osób może być konieczne wykonanie badań krwi w celu kontroli czynności wątroby.

- **ciężkie dolegliwości bólowe, tkliwość lub osłabienie siły mięśni** – większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych dolegliwości istnieje u osób przyjmujących leki zmniejszające stężenie cholesterolu – tzw. statyny (np. symwastatynę). W rzadkich przypadkach zaburzenia mięśniowe mogą być ciężkie (rabdomioliza). W przypadku wystąpienia silnego bólu mięśni lub osłabienia siły mięśniowej, należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza.
- **objawy zakażenia** – może to być wcześniejsze zakażenie, które nawraca wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciwko zakażeniu HIV. Przyczyną wystąpienia takich objawów może być ponowna zdolność organizmu do zwalczania zakażeń. Takie przypadki zdarzają się u niektórych osób z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS) oraz u osób, u których wcześniej występowały zakażenia związane z zakażeniem HIV. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- **choroby autoimmunologiczne** - (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu); mogą one wystąpić także po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia HIV. Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.
- **problemy z układem kostnym** – do objawów należą: sztywnienie i ból stawów, zwłaszcza w obrębie bioder oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli wystąpią którekolwiek z tych objawów, należy zwrócić się do lekarza. Objawy te mogą wystąpić z powodu choroby kości zwanej „martwicą kości” (w przebiegu której dochodzi do śmierci tkanki kostnej spowodowanej brakiem dopływu krwi do kości) i mogą pojawić się wiele miesięcy lub lat po rozpoczęciu leczenia zakażenia HIV. Ryzyko wystąpienia problemów z układem kostnym jest większe w przypadku:
 - spożywania alkoholu
 - wysokiego wskaźnika masy ciała
 - bardzo osłabionego układu odpornościowego
 - przyjmowania kortykosteroidów jednocześnie z lekiem CRIXIVAN
 - długotrwałego stosowania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (oraz w razie wątpliwości), przed zastosowaniem leku CRIXIVAN należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku CRIXIVAN u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek CRIXIVAN a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach wydawanych bez recepty, łącznie z lekami ziołowymi.

Lek CRIXIVAN może wchodzić w interakcje z innymi lekami. Również niektóre leki mogą wchodzić w interakcje z lekiem CRIXIVAN.

Rytonawir

Rytonawir stosowany jest w celu zwiększenia stężenia leku CRIXIVAN we krwi lub – rzadziej i w większych dawkach – jako lek przeciwko HIV. Należy porozmawiać z lekarzem, jeżeli pacjent zamierza przyjmować lek CRIXIVAN i rytonawir. Ponadto należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania rytonawiru.

Należy zapoznać się z podanym powyżej w punkcie 2 ważnym wykazem leków, których nie wolno przyjmować w skojarzeniu z lekiem CRIXIVAN (podpunkty „**Kiedy nie stosować leku CRIXIVAN**”

oraz „**Kiedy nie stosować leku CRIXIVAN ani rytonawiru**”). Nie należy przyjmować leku CRIXIVAN w przypadku stosowania obecnie lub ostatnio któregośkolwiek z tych leków. W razie wątpliwości, przed zastosowaniem leku CRIXIVAN należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Należy również poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o przyjmowaniu następujących leków przed przyjęciem leku CRIXIVAN, ponieważ lekarz może dostosować dawkowanie stosowanych leków:

- teofilina - stosowana w leczeniu astmy
- warfaryna - lek przeciwzakrzepowy
- morfina, fentanyl - leki przeciwbólowe
- buspiron - lek uspokajający
- flukonazol - lek stosowany w zakażeniach grzybiczych
- wenlafaksyna, trazodon - leki stosowane w depresji
- takrolimus, cyklosporyna - leki stosowane głównie po przeszczepach
- delawirdyna, efawirenz, newirapina - leki stosowane w zakażeniu HIV
- amprenawir, sakwinawir, atazanawir - leki stosowane w zakażeniu HIV
- syldenafile, wardenafil, tadalafil - leki stosowane w leczeniu impotencji
- deksametazon - lek o działaniu przeciwobrzękowym, przeciwzapalny
- itrakonazol, ketokonazol - leki stosowane w zakażeniach grzybiczych
- atorwastatyna, rozuwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna - leki zmniejszające stężenie cholesterolu
- feksofenadyna, loratadyna - leki stosowane w katarze siennym i innych chorobach alergicznych
- doustne środki antykoncepcyjne zawierające noretyndron lub etynyloestradiol
- fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, diwalproeks, lamotrygina - leki stosowane w napadach padaczkowych
- midazolam podawany w zastrzykach - stosowany w leczeniu ostrych napadów padaczkowych oraz jako lek nasenny w ramach przygotowania do pewnych procedur medycznych
- amlodypina, felodypina, nifedypina, nikardypina, digoksyna, diltiazem - leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niektórych chorób serca
- kwetiapina – lek stosowany w niektórych chorobach psychicznych, np. schizofrenii, zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym i ciężkim zaburzeniu depresyjnym.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (oraz w razie wątpliwości), przed zastosowaniem leku CRIXIVAN należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Stosowanie leku CRIXIVAN z jedzeniem i piciem

Aby uzyskać informacje na temat sposobu przyjmowania leku CRIXIVAN, należy zapoznać się z punktem 3 poniżej. Szczególnie ważne jest, aby:

- nie przyjmować leku CRIXIVAN wraz z wysokokalorycznym pożywieniem o dużej zawartości tłuszczów i białek. Takie pożywienie hamuje zdolność organizmu do przyjęcia odpowiedniej ilości leku CRIXIVAN oraz uniemożliwia prawidłowe działanie leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, lek CRIXIVAN może być stosowany wyłącznie na wyraźne zalecenie lekarza. Nie wiadomo, czy CRIXIVAN przyjmowany przez kobiety w ciąży jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

- Nie zaleca się karmienia piersią kobietom zakażonym wirusem HIV, aby nie dopuścić do przeniesienia zakażenia na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia lekiem CRIXIVAN opisywano występowanie zawrotów głowy i niewyraźne widzenie. Jeżeli takie objawy wystąpią, nie należy prowadzić samochodu i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

Inne ważne informacje

Lek CRIXIVAN nie jest w stanie wyleczyć zakażenia wirusem HIV. Nadal mogą występować zakażenia oraz inne choroby związane z zakażeniem HIV. W związku z tym podczas przyjmowania leku CRIXIVAN należy nadal zgłaszać się do lekarza.

Wirus HIV rozprzestrzenia się poprzez krew oraz przez kontakt seksualny z osobą zakażoną wirusem HIV. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwwirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem środki ostrożności konieczne w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

CRIXIVAN zawiera laktozę

Lek zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeśli pacjent nie toleruje lub nie trawi niektórych cukrów, należy przed przyjęciem tego leku skontaktować się z lekarzem.

3. Jak przyjmować CRIXIVAN

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jakie dawki leku należy stosować

Zalecana dawka leku CRIXIVAN to:

- dwie kapsułki 400 mg (800 mg) – przyjmowane trzy razy na dobę (co 8 godzin).
Oznacza to, że każdego dnia należy przyjąć łącznie sześć kapsułek 400 mg (2400 mg).

W przypadku jednoczesnego stosowania rytonawiru zwykle przyjmuje się mniejsze dawki leku CRIXIVAN. Zalecane dawki to:

- CRIXIVAN – jedna kapsułka 400 mg (400 mg) – przyjmowane dwa razy na dobę.
Oznacza to, że każdego dnia należy przyjąć łącznie dwie kapsułki 400 mg (800 mg).
- rytonawir – 100 mg – przyjmowany dwa razy na dobę.

Sposób przyjmowania leku

- Lek należy przyjmować doustnie.
- Należy połknąć kapsułkę w całości, popijając wodą, mlekiem odtłuszczonym lub mlekiem z niską zawartością tłuszczów, sokiem, herbatą lub kawą.
- Kapsułek nie wolno kruszyć ani żuć.
- W przypadku osób dorosłych ważne jest, aby w trakcie stosowania leku CRIXIVAN pić co najmniej 1,5 litra płynów na dobę. Dzięki temu zmniejsza się ryzyko rozwoju kamicy nerkowej.
- Nie należy przyjmować leku CRIXIVAN wraz z wysokokalorycznym pożywieniem o dużej zawartości tłuszczów i białek. Takie pożywienie hamuje zdolność organizmu do przyjęcia odpowiedniej ilości leku CRIXIVAN oraz uniemożliwia prawidłowe działanie leku.

Kiedy należy stosować lek

- Lek należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.
- Jeśli nie można stosować leku CRIXIVAN bez pożywienia, należy spożyć lekki posiłek o małej zawartości tłuszczów. Może to być sucharek z dżemem lub płatki kukurydziane z mlekiem odtłuszczonym lub mlekiem o małej zawartości tłuszczów i cukrem.
- Jeśli jednocześnie stosowany jest rytonawir, lek CRIXIVAN można przyjmować o dowolnej porze dnia wraz z pożywieniem lub bez pożywienia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku CRIXIVAN

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku CRIXIVAN należy, najszybciej jak to możliwe, skontaktować się z lekarzem. Mogą wystąpić następujące objawy przedawkowania leku:

- nudności,
- wymioty,
- biegunka,
- ból pleców,
- obecność krwi w moczu pacjenta.

Pominięcie przyjęcia leku CRIXIVAN

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia dawki leku nie należy przyjmować jej później w tym samym dniu, lecz kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z zaleconym schematem dawkowania.

Przerwanie stosowania leku CRIXIVAN

Bardzo ważne jest, aby przyjmować CRIXIVAN ściśle według zaleceń lekarza – lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy przyjmować lek.

- Nie należy przerywać stosowania leku CRIXIVAN bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.
- W przypadku zmniejszenia lub pominięcia dawki leku będzie bardziej prawdopodobne powstanie oporności wirusa HIV na CRIXIVAN.
- Jeśli tak się stanie, lek przestanie działać.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy jakiś objaw niepożądany został spowodowany przez lek CRIXIVAN, inne przyjmowane w tym samym czasie leki, czy przez zakażenie HIV. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Następujące działania niepożądane zostały zgłoszone przez pacjentów przyjmujących lek CRIXIVAN:

Jeśli zauważy się jakiegokolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym – może wymagać to pilnego leczenia:

- reakcje alergiczne – objawy mogą obejmować swędzenie skóry, zaczerwienienie skóry, „pęcherze” lub „pokrzywkę”, obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła i trudności w oddychaniu. Nie wiadomo, jak często reakcje te mogą występować (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych), ale objawy mogą być czasami ciężkie, a nawet prowadzić do śmierci.

W trakcie stosowania tego leku mogą także wystąpić inne działania niepożądane, takie jak zwiększone krwawienia u osób chorujących na hemofilię, problemy z układem mięśniowym, oznaki zakażenia oraz problemy z układem kostnym. Należy zapoznać się z częścią „Ostrzeżenia i środki ostrożności” zamieszczoną w punkcie 2 powyżej.

Dodatkowe działania niepożądane obejmują:

Bardzo często (występują częściej niż u 1 na 10 osób):

- bóle głowy
- wysypka lub suchość skóry
- nudności

- wymioty
- zmiana odczuwania smaku
- niestrawność lub biegunka
- bóle brzucha lub obrzęk
- zawroty głowy, osłabienie lub zmęczenie.

Często (występują rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- gazy
- świąd
- suchość jamy ustnej
- refluks żołądka
- ból mięśni
- ból przy oddawaniu moczu
- trudności w zasypianiu
- uczucie drętwienia lub nietypowe odczucia skórne.

Zgłoszono następujące działania niepożądane od czasu rozpoczęcia stosowania leku. Częstość ich występowania nie jest znana:

- wypadanie włosów
- zapalenie trzustki
- ciężkie reakcje skórne
- ciemniejący kolor skóry
- drętwienie ust
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek
- wrastanie paznokci palców stóp z jednoczesnym zakażeniem lub bez zakażenia
- schorzenia wątroby, takie jak zapalenie lub niewydolność wątroby
- schorzenia nerek, takie jak zakażenie, zaburzenia lub utrata czynności nerek
- ból i utrudnione poruszanie ramieniem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać CRIXIVAN

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce lub pudełku po: "EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

CRIXIVAN należy przechowywać w oryginalnej butelce i trzymać ją szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią. Butelka zawiera środek osuszający, który należy pozostawić w butelce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CRIXIVAN

- Substancją czynną leku jest indynawir. Jedna kapsułka twarda zawiera siarczan indynawiru w ilości odpowiadającej 400 mg indynawiru.
- Pozostałe składniki to: bezwodna laktoza, magnezu stearynian, żelatyna i tytanu dwutlenek (E 171).
- Kapsułki oznakowane są atramentem zawierającym tytanu dwutlenek (E 171), indygotynę (E 132) i żelaza tlenek (E 172).

Jak wygląda lek CRIXIVAN i co zawiera opakowanie

CRIXIVAN kapsułki twarde 400 mg pakowany jest w butelki wykonane z polietylenu (HDPE), zawierające po 90 lub 180 kapsulek i zaopatrzone w polipropylenową nakrętkę oraz foliowe uszczelnienie. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Kapsułki są półprzezroczyste, białe, z zielonym napisem „CRIXIVAN™ 400 mg”

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holandia

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

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.: +420 233 710 111
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

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

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

Hrvatska

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu