

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CRIXIVAN 200 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține sulfat de indinavir echivalent cu indinavir 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă de 200 mg conține lactoză 74,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulele sunt albe, semitransparente și inscripționate cu albastru cu „CRIXIVAN™ 200 mg”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CRIXIVAN este indicat în asociere cu analogi nucleozidici antiretrovirali pentru tratamentul adulților infectați cu HIV-1.

4.2 Doze și mod de administrare

CRIXIVAN trebuie administrat de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV. Pe baza datelor actuale de farmacodinamie, indinavirul trebuie utilizat în asociere cu alte antiretrovirale. În cazul în care CRIXIVAN se administrează în monoterapie, se selectează rapid virusuri rezistente (vezi pct. 5.1).

Doze

Doza recomandată de indinavir este de 800 mg, administrată oral, la fiecare 8 ore.

Datele din studiile publicate sugerează că administrarea a 400 mg CRIXIVAN în asociere cu ritonavir 100 mg, ambele administrate pe cale orală de două ori pe zi, poate reprezenta un regim de dozare alternativ. Sugestia este bazată pe datele limitate publicate (vezi pct. 5.2).

În cazul administrării concomitente de itraconazol sau ketoconazol trebuie luată în considerare reducerea dozei de indinavir la 600 mg la fiecare 8 ore (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată secundară cirozei, doza de indinavir trebuie redusă la 600 mg la fiecare 8 ore. Recomandarea se bazează pe date limitate de farmacocinetică (vezi pct. 5.2). Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă; din acest motiv nu pot fi făcute recomandări privind dozele (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu a fost studiată siguranța administrării la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, mai puțin de 20% din indinavir este excretat în urină sub formă nemodificată sau sub formă de metaboliți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării CRIXIVAN la copii cu vârsta sub 4 ani (vezi pct. 5.1 și 5.2). Datele disponibile în prezent la copii cu vârsta peste 4 ani sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Capsulele trebuie înghițite întregi.

Având în vedere faptul că CRIXIVAN trebuie administrat la intervale de 8 ore, trebuie stabilită o schemă terapeutică convenabilă pentru pacient. Pentru o absorbție optimă, CRIXIVAN trebuie administrat în condiții de repaus alimentar, doar cu apă, cu 1 oră înainte de masă sau cu 2 ore după masă. Alternativ, CRIXIVAN poate fi administrat concomitent cu o masă ușoară, cu un conținut redus în grăsimi.

Dacă este administrat concomitent cu ritonavir, CRIXIVAN poate fi administrat cu sau fără alimente.

La adulți, pentru a asigura o hidratare adecvată, se recomandă consumul a cel puțin 1,5 litri de lichide în decursul a 24 ore.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Indinavirul, asociat sau nu cu ritonavir, nu trebuie administrat concomitent cu medicamente cu indice terapeutic îngust și care sunt substraturi pentru CYP3A4. Inhibarea CYP3A4 de către CRIXIVAN și ritonavir poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu posibila apariție a reacțiilor adverse grave sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).

CRIXIVAN, asociat sau nu cu ritonavir, nu trebuie administrat concomitent cu amiodaronă, terfenadină, cisapridă, astemizol, quetiapină, alprazolam, triazolam, midazolam administrat pe cale orală (pentru precauțiile privind administrarea midazolam pe cale parenterală, vezi pct. 4.5), pimozidă, derivați de ergot, simvastatină sau lovastatină (vezi pct. 4.4).

Administrarea rifampicinei în asociere cu CRIXIVAN, cu sau fără utilizarea concomitentă de ritonavir în doze mici, este contraindicată (vezi pct. 4.5). Utilizarea concomitentă de indinavir și preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) este contraindicată (vezi pct. 4.5).

În plus, asocierea indinavirului cu ritonavir nu trebuie administrată concomitent cu alfuzosin, meperidină, piroxicam, propoxifen, bepridil, encainidă, flecanidă, propafenonă, chinidină, acid fusidic, clozapină, clorazepam, diazepam, estazolam și flurazepam.

Indinavir nu trebuie administrat în asociere cu ritonavir la pacienții cu boală hepatică decompensată, deoarece ritonavirul este metabolizat și eliminat în principal pe cale hepatică (vezi pct. 4.4).

Când CRIXIVAN este administrat în asociere cu ritonavir, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ritonavir pentru contraindicațiile suplimentare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nefrolitiază și nefrită tubulointerstițială

Nefrolitiază a apărut după administrarea tratamentului cu indinavir la pacienții adulți cu o frecvență cumulativă de 12,4 % (variază în cadrul studiilor individuale: de la 4,7 % la 34,4 %). Frecvența cumulativă a cazurilor de nefrolitiază crește odată cu creșterea expunerii la CRIXIVAN; cu toate acestea, riscul pe termen lung rămâne relativ constant. În unele cazuri, nefrolitiază a fost asociată cu insuficiență renală sau insuficiență renală acută; în majoritatea acestor cazuri insuficiența renală și insuficiența renală acută au fost reversibile. Dacă apar semne și simptome de nefrolitiază, incluzând

durere în flanc cu sau fără hematurie (incluzând hematurie microscopică), poate fi luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului (de exemplu pentru 1-3 zile) pe durata episodului acut de nefrolitiază sau întreruperea definitivă a tratamentului. Evaluarea poate consta în examen de urină, determinarea BUN (azot ureic în sânge) și a creatininei plasmatice, ecografie vezicală și renală. Se recomandă hidratarea adecvată a tuturor pacienților aflați în tratament cu indinavir (vezi pct. 4.2 și 4.8).

La pacienții cu unul sau mai multe episoade de nefrolitiază, abordarea terapeutică trebuie să includă hidratare adecvată și, eventual, întreruperea temporară a tratamentului (de exemplu, 1 până la 3 zile) în timpul unui episod acut de nefrolitiază sau încetarea tratamentului.

La pacienții cu leucociturie severă, asimptomatică (> 100 celule/câmp de putere mare), s-au observat cazuri de nefrită interstițială cu calcificări medulare și atrofie corticală. La pacienții cu risc crescut, trebuie avut în vedere screening-ul urinar. Dacă se evidențiază leucociturie severă, persistentă, pot fi necesare investigații suplimentare.

Interacțiuni cu alte medicamente

Indinavirul trebuie utilizat cu precauție în asocieri cu alte medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A4. Administrarea concomitentă poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de indinavir și, prin urmare, creșterea riscului de tratament suboptimal și favorizarea dezvoltării rezistenței (vezi pct. 4.5).

În cazul în care indinavirul se administrează concomitent cu ritonavir, interacțiunile medicamentoase potențiale pot fi mai frecvente. Pentru informații privind interacțiunile medicamentoase potențiale, trebuie citit pct. „Interacțiuni cu alte medicamente” din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ritonavir.

Atât atazanavirul cât și indinavirul sunt asociate cu hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) secundară inhibării UDP-glucuronoziltransferazei (UGT). Asocierile de atazanavir cu sau fără ritonavir și Crixivan nu au fost studiate și administrarea în asocieri a acestor medicamente nu este recomandată din cauza riscului de agravare a acestor reacții adverse.

Administrarea de indinavir concomitent cu lovastatină sau simvastatină nu este recomandată din cauza riscului crescut de miopatie, inclusiv de rabdomioliză. Pe baza unui studiu de interacțiune efectuat cu lopinavir/ritonavir, nu se recomandă administrarea de rosuvastatină în asocieri cu inhibitori de protează. Se impune prudență și atunci când indinavirul se asociază cu atorvastatină. Interacțiunea dintre indinavir sau indinavir/ritonavir și pravastatină sau fluvastatină nu este cunoscută (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de CRIXIVAN și sildenafil, tadalafil și vardenafil (inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5)) este de așteptat să determine creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale acestor substanțe și poate determina creșterea reacțiilor adverse asociate acestor inhibitori PDE5, inclusiv hipotensiune arterială, modificări ale vederii și priapism (vezi pct. 4.5).

Transmiterea HIV

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Anemie hemolitică acută

S-a raportat anemie hemolitică acută, în unele cazuri aceasta a fost severă și a avut o evoluție rapidă. După diagnosticare, trebuie instituite măsuri corespunzătoare pentru tratamentul anemiei hemolitice care pot include încetarea administrării indinavirului.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect

ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutatei corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Afecțiuni hepatice

La pacienții cu afecțiuni hepatice semnificative, nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea indinavirului. Pacienții cu hepatită cronică de tip B sau C tratați cu terapie antiretrovirală combinată, prezintă risc crescut în ceea ce privește reacțiile adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul în care se administrează concomitent tratament antiviral pentru hepatita B sau C, se recomandă citirea informațiilor relevante despre aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă prezintă mai frecvent tulburări ale funcției hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și trebuie monitorizați conform practicii clinice standardizate. La acești pacienți, dacă există dovezi ale agravării afecțiunii hepatice, trebuie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului.

La pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente, tratați cu indinavir, s-a observat o incidență crescută a nefrolitiaziei.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști, determinând stări clinice grave sau agravări ale simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacții s-au observat în decursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt reținute cu cytomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonie cu *Pneumocystis carinii*. Orice simptom inflamator trebuie evaluat și instituit tratament când este necesar.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Pacienți cu afecțiuni concomitente

La pacienții cu hemofilie tip A sau B tratați cu IP s-a raportat creșterea sângerărilor, inclusiv apariția spontană de hematoame cutanate și hemartroză. Anumitor pacienți li s-a administrat suplimentar factor VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, tratamentul cu IP a fost continuat sau reluat în cazul în care a fost întrerupt. A fost menționată o relație cauzală, deși mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. De aceea, pacienții hemofilici trebuie informați despre posibilitatea riscului crescut de hemoragie.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată apărută pe fond de ciroză este necesară reducerea dozei de indinavir din cauza scăderii metabolizării sale (vezi pct. 4.2). Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă. În absența unor astfel de studii, se recomandă prudență, deoarece pot să apară concentrații plasmatiche crescute de indinavir.

La pacienții cu insuficiență renală nu s-a studiat siguranța administrării; cu toate acestea, în mod normal sub 20% din indinavir se excretă în urină sub formă nemodificată sau sub formă de metaboliți (vezi pct. 4.2).

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la

terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgie, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Lactoză

Fiecare doză de 800 mg (doză unică maximă) a acestui medicament conține 299,2 mg lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu ar trebui să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metabolizarea indinavirului este mediată de enzima CYP3A4 a citocromului P450. De aceea, medicamentele care, fie au aceeași cale metabolică, fie modifică activitatea CYP3A4, pot influența farmacocinetica indinavirului. Similar, indinavirul poate modifica farmacocinetica altor substanțe care urmează această cale metabolică. Potențarea indinavirului (indinavir asociat cu ritonavir) poate avea și alte efecte farmacocinetice asupra substanțelor care urmează calea metabolică a CYP3A4, deoarece atât ritonavirul cât și indinavirul inhibă enzima CYP3A4 a citocromului P450.

Indinavirul, asociat sau nu cu ritonavir, nu trebuie administrat concomitent cu medicamente cu indice terapeutic mic și care sunt substraturi pentru CYP3A4. Inhibiția CYP3A4 de către CRIVAN și ritonavir poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu posibila apariție a reacțiilor adverse grave sau care pun viața în pericol. CRIVAN, asociat sau nu cu ritonavir, nu trebuie administrat concomitent cu amiodaronă, terfenadină, cisapridă, astemizol, quetiapină, alprazolam, triazolam, midazolam administrat pe cale orală (pentru precauție la administrarea midazolamului pe cale parenterală, vezi Tabelul 1 și 2 de mai jos), pimozidă, derivați de ergot, simvastatină sau lovastatină. În plus, asocierea indinavirului cu ritonavir nu trebuie administrată concomitent cu alfuzosin, meperidină, piroxicam, propoxifen, bepridil, encainidă, flecanidă, propafenonă, chinidină, acid fusidic, clozapină, clorazepat, diazepam, estazolam și flurazepam.

Utilizarea concomitentă de indinavir și rifampicină sau preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) este contraindicată.

Medicamentele enumerate mai sus nu sunt repetate în Tabelele 1 și 2 decât dacă sunt disponibile date de interacțiune specifice.

Vezi și pct. 4.2 și 4.3.

Tabel 1. Interacțiuni și doze recomandate la asocierea cu alte medicamente – INDINAVIR NEPOTENȚAT

Interacțiunile dintre indinavir și alte medicamente sunt enumerate în tabelele de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio schimbare ($\leq \pm 20\%$) prin „↔”, doză unică prin „SD”, o dată pe zi prin „QD”, de două ori pe zi prin „BID”, de trei ori pe zi prin „TID” și de patru ori pe zi prin „QID”).

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
ANTIINFECȚIOASE		
Antiretrovirale		
INRT		
Didanozină Formulă farmaceutică conținând substanțe tampon	Nu s-a efectuat niciun studiu specific privind interacțiunea. Pentru absorbția optimă a indinavirului este necesar un pH gastric normal (acid) deoarece aciditatea degradează rapid didanozina, motiv pentru care formula farmaceutică conține substanțe tampon pentru a crește pH-ul. Activitatea antiretrovirală nu a fost afectată atunci când didanozina s-a administrat la 3 ore după indinavir.	Formulele farmaceutice de indinavir și didanozină conținând substanțe tampon trebuie administrate la interval de cel puțin o oră între ele, pe stomacul gol.
Didanozină comprimate filmate enterosolubile 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (Comparativ cu Indinavir 800 mg SD în monoterapie) Didanozină: ↔	Poate fi administrat fără nicio restricție în raport cu momentul administrării sau cu alimentele.
Stavudină 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Stavudină ASC: ↑ 21% Stavudină C_{min} : nu a fost determinată	Indinavirul și INRT pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozelor.
Zidovudină 200 mg TID (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir ASC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 1000 mg TID în monoterapie) Zidovudină ASC: ↔ Zidovudină C_{min} : ↑ 51%	
Zidovudină/Lamivudină 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Zidovudină ASC: ↑ 39% Zidovudină C_{min} : ↔ Lamivudină ASC: ↔ Lamivudină C_{min} : ↔	

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
INNRT		
Delavirdină 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir ASC: ↑ 53% Indinavir C _{min} : ↑ 298% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie)	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de CRIVAN la 400-600 mg la fiecare 8 ore.
Delavirdină 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	Indinavir ASC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Delavirdină: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir ASC: ↓ 46% Indinavir C _{min} : ↓ 57% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) O doză crescută (1000 mg TID) de indinavir nu compensează efectul inductor al efavirenzului.	Nu poate fi făcută nicio recomandare specifică privind dozajul.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↓ 31% Indinavir C _{min} : ↓ 40% Efavirenz ASC: ↔	
Nevirapină 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↓ 28 % Nevirapină: ↔ (inducția CYP3A)	Când se administrează în asociere cu nevirapină, trebuie luată în considerare creșterea dozei de indinavir la 1000 mg la fiecare 8 ore.
IP		
Amprenavir 1200 mg BID (Indinavir 1200 mg BID)	Amprenavir ASC: ↑ 90% Indinavir: ↔	Nu au fost stabilite dozele corespunzătoare acestei asocieri în ceea ce privește eficacitatea și siguranța.
Atazanavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Asocierea de atazanavir cu sau fără ritonavir și Crixivan nu este recomandată datorită riscului crescut de hiperbilirubinemie (vezi pct. 4.4)

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID) Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID) Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID) Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID) Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir ASC_{24ore}: ↑ 178% Indinavir C_{min}: ↑ de 11 ori; (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie*) Ritonavir ASC: ↑ 72% Ritonavir C_{min}: ↑ 62% Indinavir ASC_{24ore}: ↑ 266% Indinavir C_{min}: ↑ de 24 ori; (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie*) Ritonavir ASC: ↑ 96% Ritonavir C_{min}: ↑ 371% Indinavir ASC_{24ore}: ↑ 220% Indinavir C_{min}: ↑ de 24 ori (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie*) Ritonavir ASC_{24ore}: ↔ Indinavir ASC_{24ore}: ↑ 68% Indinavir C_{min}: ↑ de 10 ori (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie*) Ritonavir ASC_{24ore}: ↔ Indinavir ASC și C_{min}: ↔ (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie*) (*) în controale anterioare	Nu au fost stabilite dozele corespunzătoare acestei asocieri în ceea ce privește eficacitatea și siguranța. Date preliminare din studii clinice sugerează că administrarea a 400 mg CRIXIVAN în asociere cu ritonavir 100 mg, ambele administrate pe cale orală de două ori pe zi, poate reprezenta un regim de dozare alternativ (vezi pct. 5.2). O doză combinată de 800 mg indinavir/100 mg ritonavir administrată de două ori pe zi duce la un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse.
Saquinavir 600 mg SD (capsule gelatinoase tari) (Indinavir 800 mg TID) Saquinavir 800 mg SD (capsule gelatinoase moi) (Indinavir 800 mg TID) Saquinavir 1200 mg SD (capsule gelatinoase moi) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir ASC: ↑ 500% Saquinavir C_{min}: ↑ 190% (Comparativ cu saquinavir 600 mg SD (capsule gelatinoase tari) în monoterapie) Saquinavir ASC: ↑ 620% Saquinavir C_{min}: ↑ 450% (Comparativ cu saquinavir 800 mg SD (capsule gelatinoase moi) în monoterapie) Saquinavir ASC: ↑ 360% Saquinavir C_{min}: ↑ 450% (Comparativ cu saquinavir 1200 mg (capsule gelatinoase moi) în monoterapie) Protocolul studiului nu permite evaluarea definitivă a efectului saquinavirului asupra indinavirului, dar sugerează o creștere de cel puțin două ori a ASC_{8ore} a indinavirului în timpul administrării concomitente cu saquinavir.	Nu au fost stabilite dozele corespunzătoare acestei asocieri în ceea ce privește eficacitatea și siguranța.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
Antibiotice		
Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavir ASC și C_{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 400 mg QD în monoterapie) Sulfametoxazol ASC și C_{min} : ↔	Indinavirul și sulfametoxazolul/trimetoprimul pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozelor.
Antifungice		
Fluconazol 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir ASC: ↓ 24% Indinavir C_{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 1000 mg TID în monoterapie)	Indinavirul și fluconazolul pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozelor.
Itraconazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir ASC: ↔ Indinavir C_{min} : ↑ 49% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie)	La administrarea concomitentă de itraconazol, se recomandă scăderea dozei de CRIXIVAN la 600 mg la fiecare 8 ore
Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID) Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir ASC: ↓ 20% Indinavir C_{min} : ↑ 29% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Indinavir ASC ↓ 56% Indinavir C_{min} ↓ 27% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie)	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de CRIXIVAN la 600 mg la fiecare 8 ore.
Antimicobacteriene		
Izoniazidă 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC și C_{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Izoniazidă ASC și C_{min} : ↔	Indinavirul și izoniazida pot fi administrate în asociere fără ajustarea dozelor.
Rifabutină 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID) Rifabutină 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC ↓ 34% Indinavir C_{min} : ↓ 39% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Rifabutină ASC: ↑ 173% Rifabutină C_{min} : ↑ 244% (Comparativ cu rifabutină 300 mg QD în monoterapie) Indinavir ASC: ↓ 32% Indinavir C_{min} : ↓ 40% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Rifabutină ASC*: ↑ 54% Rifabutină C_{min} *: ↑ 99% (*Comparativ cu rifabutină 300 mg QD în monoterapie. Nu s-au obținut date comparative cu privire la administrarea de rifabutină 150 mg QD în asociere cu indinavir 800 mg TID față de o doză de referință de 150 mg rifabutină în monoterapie)	Scăderea dozei de rifabutină și creșterea dozei de CRIXIVAN nu au fost confirmate în studiile clinice. De aceea, administrarea concomitentă nu este recomandată. Dacă tratamentul cu rifabutină este necesar, trebuie luate în considerare medicamente alternative pentru tratarea infecției HIV.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
Rifampicină 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↓ 92% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Acest efect apare din cauza inducției CYP3A4 de către rifampicină	Utilizarea rifampicinei în asociere cu indinavirul este contraindicată..
ANALGEZICE		
Metadonă 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↔ (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în controale anterioare) Metadonă ASC și C _{min} : ↔	Indinavirul și metadona pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozelor.
ANTIARITMICE		
Chinidină 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir ASC și C _{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 400 mg SD) Este de așteptat ↑ concentrației de chinidină (inhibarea CYP3A4 de către indinavir)	În cazul administrării concomitente cu CHLORQUINOL este necesară precauție și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de chinidină. Utilizarea de indinavir/ritonavir în asociere cu chinidină este contraindicată.
ANTIASTMATICE		
Teofilină 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Teofilină ASC și C _{min} : ↔	Indinavirul și teofilina pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozelor.
ANTICOAGULANTE		
Warfarină	Nu a fost studiată; administrarea concomitentă poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale warfarinei.	Poate fi necesară ajustarea dozei de warfarină.
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină, fenobarbital fenitoină	Indinavir inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor anticonvulsivante. Utilizarea concomitentă de medicamente care sunt inductoare ale CYP3A4, cum sunt carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina, poate reduce concentrațiile plasmatice ale indinavirului.	Monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse este recomandată când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu indinavir.
ANTIDEPRESIVE		
Venlafaxină 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir ASC: ↓ 28% (Comparativ cu Indinavir 800 mg SD în monoterapie) Venlafaxină și metabolitul activ O-desmetil-venlafaxină: ↔	Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor rezultate.
ANTIPSIHOTICE		
Quetiapină	Nu a fost studiată. Datorită inhibării CYP3A de către indinavir, sunt de așteptat creșteri ale concentrațiilor de quetiapină.	Administrarea concomitentă de indinavir și quetiapină poate crește concentrațiile plasmatice ale quetiapinei, ducând la toxicitate asociată quetiapinei, inclusiv comă. Administrarea concomitentă de quetiapină cu indinavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).
BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU		
Dihidropiridină: de exemplu, felodipină, nifedipină, nicardipină	↑ concentrației dihidropiridinelor blocante ale canalelor de calciu Blocantele canalelor de calciu sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4 care este inhibat de către indinavir.	Este necesară precauție și se recomandă monitorizarea clinică a pacienților.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
PREPARATE PE BAZĂ DE PLANTE MEDICINALE		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↓ 54% Indinavir C _{min} : ↓ 81% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Reducerea concentrațiilor indinavirului datorită inducției de către sunătoare a metabolizării medicamentului și/sau a proteinelor de transport.	Preparatele pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare sunt contraindicate în asociere cu Crixivan. Dacă pacientul utilizează deja preparate din sunătoare, acestea trebuie întrerupte, trebuie determinate nivelurile de încărcătură virală și, dacă este posibil, concentrațiile plasmatice de indinavir. Concentrațiile plasmatice de indinavir pot crește dacă se întrerupe administrarea de sunătoare, iar doza de CRIVAN poate necesita ajustare. Efectul inductor poate persista până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H₂		
Cimetidină 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir ASC și C _{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 400 mg SD în monoterapie)	Indinavirul și cimetidina pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozelor.
INHIBITORI AI HMG-CoA REDUCTAZEI		
Lovastatină, simvastatină	Indinavir inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale acestor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, dependenți în mare măsură de metabolizarea CYP3A4.	Asocierea este contraindicată datorită riscului crescut de miopatie, inclusiv de rabdomioliză
Rosuvastatină	Interacțiunea nu a fost studiată. Studiul clinic de interacțiune cu Lopinavir/ritonavir + rosuvastatină: Rosuvastatină ASC ↑ de 2,08 ori Rosuvastatină C _{max} ↑ de 4,66 ori (Mecanism necunoscut)	Asocierea nu este recomandată
Atorvastatină	↑ concentrația de atorvastatină Metabolizarea atorvastatinei este mai puțin dependentă de CYP3A4 față de lovastatină sau simvastatină.	A se utiliza cea mai mică doză posibilă de atorvastatină și a se monitoriza atent. Se recomandă precauție.
Pravastatină, fluvastatină	Interacțiunea nu a fost studiată. Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu este dependentă de CYP3A4. Interacțiunea prin intermediul efectelor asupra proteinelor transportoare nu poate fi exclusă.	Interacțiune necunoscută. Dacă nu este disponibil niciun tratament alternativ, trebuie asigurată monitorizare atentă.
IMUNOSUPRESOARE		
Ciclosporina A	Creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice de ciclosporină A (CsA) la pacienții tratați cu IP, inclusiv indinavir.	Concentrațiile plasmatice ale CsA necesită ajustarea progresivă a dozei utilizând monitorizarea terapiei medicamentoase.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
CONTRACEPTIVE ORALE		
Noretindronă/etinil estradiol 1/35 µg QD (Indinavir 800 mg TID)	Noretindronă ASC: ↑ 26% Noretindronă C _{min} : ↑ 44%	Indinavirul și noretindronă/etinil estradiol 1/35 pot fi administrate în asociere fără ajustarea dozelor.
INHIBITORI AI PDE5		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↑ 11% Sildenafil ASC ↑ 340% Administrarea concomitentă de CRIXIVAN și sildenafil este puțin probabil să determine creșterea concentrației de sildenafil prin inhibarea competitivă a metabolizării.	La pacienții tratați concomitent cu indinavir, doza de sildenafil nu trebuie să depășească maximum de 25 mg într-un interval de 48 ore.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Vardenafil ASC: ↑ 16 ori Administrarea concomitentă de CRIXIVAN și cu vardenafil este puțin probabil să determine creșterea concentrației de vardenafil prin inhibarea competitivă a metabolizării.	La pacienții tratați concomitent cu indinavir, doza de vardenafil nu trebuie să depășească maximum de 2,5 mg într-un interval de 24 ore.
Tadalafil	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de CRIXIVAN și tadalafil este puțin probabil să determine creșterea concentrației de tadalafil prin inhibarea competitivă a metabolizării.	La pacienții tratați concomitent cu indinavir, doza de tadalafil nu trebuie să depășească maximum de 10 mg într-un interval de 72 ore.
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Midazolam (parenteral)	Nu a fost studiată; este de așteptat ca administrarea concomitentă să determine o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de midazolam, în special când midazolamul este administrat pe cale orală. Midazolamul este metabolizat extensiv de către CYP3A4.	CRIXIVAN nu trebuie administrat concomitent cu midazolam pe cale orală (vezi pct. 4.3). La administrarea concomitentă de CRIXIVAN și midazolam pe cale parenterală este necesară precauție. Dacă CRIXIVAN este administrat concomitent cu midazolam pe cale parenterală, acest lucru trebuie făcut într-o unitate de terapie intensivă care să asigure monitorizare clinică atentă în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam, în special dacă este administrată mai mult de o singură doză de midazolam
CORTICOSTEROIZI		
Dexametazonă	Interacțiunea nu a fost studiată. Este de așteptat ↑ expunerii la dexametazonă (inhibarea CYP3A). Este posibilă ↓ concentrațiilor plasmatice de indinavir (inducție CYP3A).	În cazul administrării concomitente de dexametazonă și indinavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.

Tabel 2. Interacțiuni și doze recomandate la asocierea cu alte medicamente – INDINAVIR POTENȚAT CU RITONAVIR. Nu au fost realizate studii specifice de interacțiune cu doza de 400 mg indinavir potențată cu 100 mg ritonavir

Interacțiunile dintre indinavir/ritonavir și alte medicamente sunt enumerate în tabelele de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio schimbare ($\leq \pm 20\%$) prin „↔”, doză unică prin „SD”, o dată pe zi prin „QD”, de două ori pe zi prin „BID”, de trei ori pe zi prin „TID” și de patru ori pe zi prin „QID”).

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
ANTIINFECȚIOASE		
Antiretrovirale		
Amprenavir	Amprenavir 1200 mg BID ASC ↑90% în asociere cu 800 mg TID indinavir în monoterapie (vezi Tabelul 1). Amprenavir 600 mg BID ASC ↑ 64% în asociere cu 100 mg BID ritonavir în monoterapie (comparativ cu amprenavir 1200 mg BID în monoterapie). Ritonavir determină creșterea concentrațiilor serice de amprenavir datorită inhibării CYP3A4. Nu sunt disponibile date cu privire la interacțiunile care apar la administrarea concomitentă de indinavir/ritonavir și amprenavir.	Nu au fost stabilite dozele corespunzătoare acestei asocieri în ceea ce privește eficacitatea și siguranța. Soluția orală de ritonavir nu trebuie administrată copiilor în asociere cu soluția orală de amprenavir datorită riscului de toxicitate al excipienților din cele două forme farmaceutice.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Indinavir ASC: ↓ 25% Indinavir C_{min} ↓ 50% (Comparativ cu Indinavir/ritonavir 800/100 BID în monoterapie) Ritonavir ASC ↓ 36% Ritonavir C_{min} ↓ 39% Efavirenz ASC și C_{min} : ↔	Creșterea dozelor de indinavir/ritonavir în cazul administrării concomitente de efavirenz nu a fost studiată.
Antimicobacteriene		
Rifabutină	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Sunt de așteptat scăderea concentrației de indinavir și creșterea concentrației de rifabutină.	Deoarece nu se pot face recomandări privind dozajul în cazul administrării concomitente de indinavir/ritonavir și rifabutină, asocierea nu este recomandată. Dacă tratamentul cu rifabutină este necesar, trebuie luate în considerare medicamente alternative pentru tratarea infecției HIV.
Rifampicină	Rifampicina este un puternic inductor al CYP3A4 și produce scăderea cu 92% a ASC a indinavirului fapt care poate determina eșec virologic și dezvoltarea rezistenței. S-a remarcat o frecvență mare a reacțiilor hepatice pe parcursul încercărilor de a depăși expunerea scăzută prin creșterea dozei unui alt inhibitor de protează asociat cu ritonavir.	Administrarea rifampicinei în asociere cu CRIVAN utilizat concomitent cu doze mici de ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asocieri
Alte antiinfecțioase		
Atovaquonă	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Ritonavirul induce glucuronoconjugarea și este de așteptat să determine scăderea concentrațiilor plasmatice atovaquonă.	În cazul administrării concomitente de atovaquonă și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.
Eritromicină, Itraconazol	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavirul și ritonavirul inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale eritromicinei și itraconazolului.	În cazul administrării concomitente de eritromicină sau itraconazol și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.
Ketoconazol	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavirul și ritonavirul inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale ketoconazolului. Administrarea concomitentă de ritonavir și ketoconazol a determinat creșterea incidenței reacțiilor adverse gastrointestinale și hepatice.	În cazul administrării concomitente de ketoconazol și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse. De asemenea, trebuie luată în considerare reducerea dozei de ketoconazol în cazul administrării concomitente de indinavir/ritonavir.
ANALGEZICE		
Fentanil	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavirul și ritonavirul inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale fentanilului.	În cazul administrării concomitente de fentanil și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.
Metadonă	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavirul nepotențat nu are un efect semnificativ asupra ASC a metadonei (vezi Tabelul 1 de mai sus). Scăderi ale ASC a metadonei au fost observate la asocierea cu alți inhibitori de protează potențați cu ritonavir. Ritonavirul poate induce glucuronoconjugarea metadonei.	Creșterea dozei de metadonă poate fi necesară în cazul administrării concomitente cu indinavir/ritonavir. Ajustarea dozei, în funcție de răspunsul clinic al pacientului la tratamentul cu metadonă, trebuie luată în considerare.
Morfină	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice de morfină pot fi scăzute datorită inducerii glucuronoconjugării de către ritonavirul administrat concomitent.	În cazul administrării concomitente de morfină și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
ANTIARITMICE		
Digoxină 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Digoxină ASC: ↑ 22%	Ritonavirul poate crește concentrațiile plasmatice ale digoxinei datorită modificării efluxului digoxinei mediat de glicoproteina-P. Monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale digoxinei este recomandată când digoxina este administrată concomitent cu indinavir/ritonavir.
ANTICOAGULANTE		
Warfarină Ritonavir 400 mg BID	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice de R-warfarină pot fi scăzute, ducând la reducerea efectului anticoagulant datorită inducției CYP1A2 și CYP2C9 de către ritonavir.	Parametrii efectului anticoagulant trebuie să fie monitorizați când warfarina este administrată concomitent cu indinavir/ritonavir.
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavir și ritonavir inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei.	În cazul administrării concomitente de carbamazepină și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.
Divalproex, lamotrigină, fenitoină	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Ritonavir induce oxidarea prin intermediul CYP2C9 și glucuronoconjugarea și în consecință, este de așteptat să determine scăderea concentrațiilor plasmatice ale anticonvulsivanelor.	În cazul administrării concomitente a acestor medicamente și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice sau a efectelor terapeutice. Fenitoina poate să scadă concentrațiile serice de ritonavir.
ANTIDEPRESIVE		
Trazodonă 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Trazodonă ASC: ↑ de 2,4 ori O creștere a incidenței reacțiilor adverse legate de administrarea de trazodonă a fost observată la administrarea concomitentă de ritonavir.	Asocierea de trazodonă și indinavir/ritonavir trebuie utilizată cu precauție, începând tratamentul cu trazodonă de la cea mai mică doză și monitorizând răspunsul clinic și tolerabilitatea.
ANTIISTAMINICE		
Fexofenadină	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Ritonavir poate modifica efluxul fexofenadinei mediat de glicoproteina-P când este administrată concomitent, ducând la concentrații crescute de fexofenadină.	În cazul administrării concomitente de fexofenadină și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.
Loratadină	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavir și ritonavir inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale loratadinei.	În cazul administrării concomitente de loratadină și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Diltiazem ASC _{0-24ore} : ↑ 43% Indinavir/ritonavir ASCs: ↔	Modificarea dozei de blocante ale canalelor de calciu trebuie luată în considerare când se administrează concomitent cu indinavir/ritonavir deoarece asocierea poate duce la intensificarea răspunsului.
Amlodipină 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Amlodipină ASC _{0-24ore} : ↑ 80% Indinavir/ritonavir ASCs: ↔	
INHIBITORI AI HMG-CoA REDUCTAZEI		Aceleași recomandări ca în cazul indinavir nepotențat cu ritonavir (vezi Tabelul 1).
IMUNOSUPRESOARE		
Ciclosporina A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Într-un studiu, după inițierea tratamentului cu indinavir/ritonavir 800/100 BID sau lopinavir/ritonavir 400/100 BID, a fost necesară reducerea dozei de ciclosporină A la 5-20% din doza anterioară pentru a menține concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei A în intervalul terapeutic.	Ajustarea dozei de ciclosporină A trebuie făcută în concordanță cu valorile concentrațiilor plasmatice de ciclosporină A.
Tacrolimus	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavir și ritonavir inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus.	În cazul administrării concomitente de tacrolimus și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.
INHIBITORI AI PDE5		
Sildenafil, tadalafil	Interacțiunea nu a fost studiată.	Pentru sildenafil și tadalafil, aceleași recomandări ca și pentru indinavir nepotențat cu ritonavir (vezi Tabelul 1).
Vardenafil	Interacțiunea nu a fost studiată	Doza de vardenafil nu trebuie să depășească un maxim de 2,5 mg într-un interval de 72 ore, atunci când este administrat în asociere cu un inhibitor de protează potențat.
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Buspironă	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavir și ritonavir inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale buspironiei.	În cazul administrării concomitente de buspironă și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asocieri
Midazolam (parenteral)	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată, este de așteptat ca administrarea concomitentă să crească concentrația plasmatică a midazolamului, în special când midazolamul este administrat pe cale orală (inhibarea CYP3A4).	CRIXIVAN nu trebuie administrat concomitent cu ritonavir și midazolam pe cale orală (vezi pct. 4.3). La administrarea de CRIXIVAN concomitent cu ritonavir și midazolam pe cale parenterală este necesară precauție. Dacă CRIXIVAN asociat cu ritonavir este administrat concomitent cu midazolam pe cale parenterală, acest lucru trebuie făcut într-o unitate de terapie intensivă care să asigure monitorizare clinică atentă în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam, în special dacă este administrată mai mult de o singură doză de midazolam.
STEROIZI		
Dexametazonă	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Este de așteptat $\uparrow$ expunerii la dexametazonă (inhibarea CYP3A). Este posibilă $\downarrow$ concentrațiilor plasmatice de indinavir (inducție CYP3A).	În cazul administrării concomitente de dexametazonă și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.

Pentru informații referitoare la dietă sau efectul alimentelor asupra absorbției indinavirului (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-au efectuat studii adecvate și bine controlate la pacientele gravide. Indinavirul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt. Având în vedere observațiile dintr-un studiu mic la paciente gravide infectate cu HIV care au avut o expunere foarte redusă antepartum și datele limitate pentru această grupă de pacienți, nu se recomandă utilizarea indinavir la paciente gravide infectate cu HIV (vezi pct. 5.2).

Hiperbilirubinemia, raportată predominant sub formă de concentrații crescute ale bilirubinei indirecte, a apărut la 14% dintre pacientele aflate în tratament cu indinavir. Deoarece nu se cunoaște dacă indinavirul exacerbează hiperbilirubinemia fiziologică a nou-născuților, sunt necesare precauții atunci când indinavirul se utilizează la gravidele aflate la termen (vezi pct. 4.8).

La maimuțele Rhesus, administrarea indinavir la puii nou-născuți a determinat exacerbarea ușoară a hiperbilirubinemiei fiziologice tranzitorii observată la această specie după parturiție. Administrarea indinavir la femele gestante de maimuțe Rhesus în trimestrul trei de sarcină nu a provocat o creștere similară a bilirubinemiei la puii nou-născuți; cu toate acestea, indinavirul a traversat placenta numai în proporție limitată.

Alăptarea

Pentru a evita transmiterea HIV, se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu-și alăpteze copiii sub niciun motiv. Nu se cunoaște dacă indinavirul se excretă în laptele uman. Pacientele trebuie instruite să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectele potențiale ale tratamentului cu CRIXIVAN asupra fertilității masculine sau feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu sunt disponibile date care să sugereze că indinavirul influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați că în timpul tratamentului cu indinavir s-au raportat amețelă și vedere încețoșată.

4.8 Reacții adverse

Într-o analiză cumulată a studiilor clinice controlate, nefrolitiaza a apărut la aproximativ 10% dintre pacienții cărora li s-a administrat doza recomandată de Crixivan (nepotențat) (a se vedea, de asemenea, tabelul de mai jos și pct. 4.4).

Reacțiile adverse clinice raportate de către investigatori ca fiind posibil, probabil sau cu siguranță asociate CRIXIVAN la $\geq 5\%$ dintre pacienții tratați cu CRIXIVAN în monoterapie sau în asociere cu INRT (n = 309) timp de 24 săptămâni, sunt prezentate mai jos. Multe dintre aceste reacții adverse au fost identificate, de asemenea, ca fiind manifestări clinice preexistente obișnuite sau care apar frecvent în această populație. Aceste reacții adverse au fost: greață (35,3%), cefalee (25,2%), diaree (24,6%), astenie/fatigabilitate (24,3%), erupții cutanate tranzitorii (19,1%), disgeuzie (19,1%), uscăciune cutanată (16,2%), dureri abdominale (14,6%), vărsături (11,0%), amețeli (10,7%). Cu excepția uscăciunii cutanate, erupțiilor cutanate tranzitorii și a disgeuziei, incidența reacțiilor adverse clinice a fost similară sau mai mare la pacienții martor tratați cu analogi nucleozidici antiretrovirali comparativ cu pacienții tratați cu CRIXIVAN în monoterapie sau în asociere cu INRT. Acest profil de siguranță general a fost similar la cei 107 pacienți tratați cu CRIXIVAN în monoterapie sau în asociere cu INRT pe o perioadă de până la 48 săptămâni. Reacțiile adverse, incluzând nefrolitiaza, pot duce la întreruperea tratamentului.

În studii clinice controlate efectuate pe plan mondial, indinavirul s-a administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (zidovudină, didanozină, stavudină și/sau lamivudină) la aproximativ 2000 pacienți dintre care majoritatea au fost bărbați adulți, caucazieni (15% femei).

Indinavirul nu a influențat tipul, frecvența sau severitatea reacțiilor adverse majore cunoscute asociate cu utilizarea zidovudinei, didanozinei sau lamivudinei.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice la adulți și/sau la utilizarea după punerea pe piață a CRIXIVAN ca monoterapie și/sau în cadrul terapiei antiretrovirale combinate (TARC).

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse au fost raportate și în timpul experienței după punerea pe piață*, însă, deoarece acestea sunt obținute din raportările spontane, incidența nu a putut fi determinată.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse CRIXIVAN
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente Cu frecvență necunoscută*	creșterea VEM, scăderea numărului de neutrofile creșterea sângerărilor spontane la pacienții cu hemofilie, anemie, inclusiv anemie hemolitică acută, trombocitopenie (vezi pct. 4.4).
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută*	reacții anafilactoide.
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută*	diabet zaharat <i>de novo</i> sau hiperglicemie sau exacerbarea diabetului zaharat preexistent, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie.
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută*	cefalee, amețeli insomnie, hipoestezie, parestezie parestezie orală.
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută*	greață, vărsături, diaree, dispepsie flatulență, xerostomie, regurgitații acide hepatită, inclusiv raportări de insuficiență hepatică, pancreatită
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente Cu frecvență necunoscută*	hiperbilirubinemie asimptomatică izolată, valori crescute ale ALT și AST tulburări ale funcției hepatice.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută*	erupții cutanate tranzitorii, uscăciune cutanată prurit erupții cutanate tranzitorii inclusiv eritem polimorf și sindrom Stevens-Johnson, vasculită de hipersensibilitate, alopecie, hiperpigmentare, urticarie; unghii încarnate și/sau paronichie.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente Cu frecvență necunoscută*	mialgie miozită, rabdomioliză, valori crescute ale CK, osteonecroză (vezi pct. 4.4), periartrită.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse CRIXIVAN
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	hematurie, proteinurie, cristalurie
	Frecvente	nefrolitiază, disurie
	Cu frecvență necunoscută*	nefrolitiază, în unele cazuri cu insuficiență renală sau insuficiență renală acută; pielonefrită; nefrită interstițială, uneori asociată cu depozite de cristale de indinavir. La unii pacienți, întreruperea terapiei cu indinavir nu a determinat dispariția nefritei interstițiale; insuficiență renală; disfuncție renală; leucociturie (vezi pct. 4.4).
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	astenție/fatigabilitate, disgeuzie, dureri abdominale.

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutății corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatiche și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Nefrolitiază

Nefrolitiază, incluzând durerea în flanc cu sau fără hematurie (inclusiv hematurie microscopică), a fost raportată la aproximativ 10% (252/2577) dintre pacienții cărora în studiile clinice li s-a administrat CRIXIVAN în doza recomandată, comparativ cu 2,2% pentru grupurile control. În general, aceste evenimente nu au fost asociate cu disfuncție renală și s-au rezolvat prin hidratare și întreruperea temporară a tratamentului (de exemplu 1-3 zile).

Hiperbilirubinemie

Hiperbilirubinemia asimptomatică izolată (bilirubinemie totală $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l), raportată predominant ca bilirubina indirectă crescută și rareori asociată cu creșteri ale ALT, AST sau ale fosfatazei alcaline, a apărut la aproximativ 14% dintre pacienții tratați cu CRIXIVAN în monoterapie sau în asocieră cu alte medicamente antiretrovirale. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu CRIXIVAN fără reducerea dozei, iar valorile bilirubinemiei au scăzut treptat către valorile inițiale. Hiperbilirubinemia a apărut mai frecvent la doze mai mari de 2,4 g/zi comparativ cu dozele mai mici de 2,4 g/zi.

Copii și adolescenți

În studiile clinice la copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 3 ani), profilul reacțiilor adverse a fost similar celui pentru pacienții adulți cu excepția unei frecvențe mai mari a nefrolitiază de 29% (20/70) la copii și adolescenți tratați cu CRIXIVAN. Piuria asimptomatică de etiologie necunoscută a fost observată la 10,9% (6/55) dintre copiii și adolescenții cărora li s-a administrat CRIXIVAN. Unele dintre aceste evenimente s-au asociat cu creșteri ale creatininemiei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj cu CRIVAN la om. Simptomele cele mai frecvent raportate au fost cele gastrointestinale (de exemplu, greață, vărsături, diaree) și renale (de exemplu, nefrolitiază, durere în flanc, hematurie).

Nu se cunoaște dacă indinavirul este dializabil prin dializă peritoneală sau prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale de uz sistemic, inhibitori de protează, codul ATC: J05AE02

Mecanism de acțiune

Indinavirul inhibă proteaza recombinantă HIV-1 și HIV-2 cu o selectivitate de aproximativ zece ori mai mare pentru proteaza HIV-1 în comparație cu proteaza HIV-2. Indinavirul se fixează reversibil pe situsul activ al proteazei și inhibă competitiv enzima, împiedicând astfel elajul precursorilor virali poliproteici care se produce în cursul maturării particulei virale noi formate. Particulele imature rezultate nu sunt infecțioase și sunt incapabile să dezvolte noi cicluri infecțioase. Indinavirul nu a inhibat în mod semnificativ proteazele eucariote - renină umană, cathepsină D umană, elastază umană și factorul Xa uman.

Microbiologie

La concentrații de 50 până la 100 nM, indinavirul a mediat inhibiția de 95% (IC₉₅), în raport cu un martor infectat, netratat, propagarea virală în culturile celulare de limfocite T umane și la nivelul monocitelor/macrofagelor umane primare infectate cu variantele LAI, MN, RF ale HIV-1, respectiv, o variantă SF-162 cu tropism macrofagic. La concentrații de 25-100 nM, indinavirul a inhibat în proporție de 95% propagarea virală în culturile de mononucleare sanguine periferice umane activate de mitogeni, infectate cu diverse tulpini primare de HIV-1, incluzând tulpini rezistente la zidovudină și inhibitori non-nucleozidici de reverstrascriptază (INNRT). O activitate antiretrovirală sinergică a fost observată atunci când limfocitele T umane infectate cu varianta LAI a HIV-1 au fost incubate cu indinavir asociat cu zidovudină, didanozină sau un inhibitor non-nucleozidic de reverstrascriptază (INNRT).

Rezistența la medicament

La unii pacienți s-a înregistrat pierderea activității de suprimare a ARN-ului viral; cu toate acestea, numărul celulelor CD4 a fost frecvent, în mod constant, la nivelul valorilor dinaintea începerii tratamentului. Atunci când a apărut, pierderea activității de suprimare a ARN-ului viral s-a asociat caracteristic cu înlocuirea virusului circulant sensibil de către variante virale rezistente. Rezistența a fost corelată cu acumularea de mutații în genomul viral care au determinat substituții ale aminoacizilor din proteaza virală.

S-au identificat cel puțin 11 poziții ale aminoacizilor din protează asociate cu rezistența la indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 și L90. Contribuția lor la instalarea rezistenței este complexă. Niciuna dintre aceste substituții nu a fost necesară sau suficientă pentru rezistență. De exemplu, nicio substituție unică sau nicio pereche de substituții nu a fost capabilă să determine o rezistență măsurabilă ($\geq$ patru ori) la indinavir, iar nivelul de rezistență a fost dependent de modalitățile de combinație a substituțiilor multiple. Cu toate acestea, în general, nivelele superioare de rezistență au rezultat din co-expresia unui număr mai mare de substituții la nivelul celor 11 poziții identificate. La majoritatea pacienților cu rebound al ARN viral instalat în timpul monoterapiei cu indinavir 800 mg la fiecare 8 ore, s-au observat substituții la numai trei din aceste situsuri la majoritatea pacienților: V82 (la A sau F), M46 (la I sau L) și L10 (la I sau R). Alte substituții au fost observate

mai puțin frecvent. Se pare că substituțiile observate la nivelul aminoacizilor se acumulează secvențial într-o ordine aleatorie, probabil ca rezultat al replicării virale continue.

Trebuie notat că scăderea activității de suprimare a ARN-ului viral s-a observat mai frecvent atunci când tratamentul cu indinavir a fost inițiat cu doze inferioare dozei orale recomandate de 2,4 g/zi. **De aceea, pentru a crește activitatea de supresie a replicării virale și deci pentru a împiedica apariția unui virus rezistent, tratamentul cu indinavir trebuie inițiat cu doza recomandată.**

Asocierea indinavirului cu analogi nucleozidici (încă nefolosiți la pacient) poate reduce riscul de apariție a rezistenței atât la indinavir cât și la analogii nucleozidici. Într-un studiu comparativ, tratamentul asociat cu analogi nucleozidici (terapie triplă cu zidovudină plus didanozină) a conferit protecție împotriva selecționării de virusuri care prezintă cel puțin o substituție de aminoacid asociată cu rezistența atât la indinavir (de la 13/24 la 2/20 în săptămâna 24 de tratament) cât și la analogii nucleozidici (de la 10/16 la 0/20 în săptămâna 24 de tratament).

Rezistență încrucișată

Tulpinile izolate de la pacienții infectați cu HIV-1 cu sensibilitate redusă la indinavir au exprimat diferite modele și grade de rezistență încrucișată la o serie diversă de IP HIV, incluzând ritonavir și saquinavir. Pentru indinavir și ritonavir s-a raportat o rezistență încrucișată completă; cu toate acestea, rezistența încrucișată la saquinavir a variat în funcție de tulpină. Multe dintre substituțiile aminoacizilor proteazici, raportate ca fiind asociate cu rezistență la ritonavir și saquinavir s-au asociat și cu rezistență la indinavir.

Efecte farmacodinamice

Adulți

Până în prezent s-a dovedit că tratamentul cu indinavir în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (de exemplu analogi nucleozidici) reduce încărcătura virală și crește numărul de limfocite CD4 la pacienți la care numărul acestora a fost sub 500 celule/mm³.

Într-un studiu clinic publicat, deschis, încrucișat, 20 pacienți infectați cu HIV având încărcătura virală plasmatică nedetectabilă (<200 copii/ml) tratați cu indinavir 800 mg la fiecare 8 ore au fost trecuți la indinavir/ritonavir 400/100 mg la fiecare 12 ore. Optsprezece pacienți au încheiat studiul cu durată de 48 săptămâni. Încărcătura virală a rămas <200 copii/ml timp de 48 săptămâni, la toți pacienții.

Un alt studiu clinic publicat, efectuat la 40 pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, a evaluat eficacitatea și siguranța administrării de indinavir/ritonavir 400/100 mg la fiecare 12 ore. Treizeci de subiecți au încheiat cele 48 săptămâni de tratament. În săptămâna 4, concentrația plasmatică minimă de indinavir a fost 500 ng/ml cu un interval de variabilitate semnificativ (interval 5 până la 8100 ng/ml). În analiza după intenția de tratament, 65% dintre pacienți au avut ARN HIV <400 copii/ml și 50% au avut încărcătura virală <50 copii/ml; în analiza din timpul tratamentului, 96% dintre pacienți au avut ARN HIV <400 copii/ml și 74% au avut încărcătura virală <50 copii/ml.

Optzeci de pacienți netratați anterior cu antiretrovirale au fost introduși într-un al treilea studiu clinic publicat. În acest studiu deschis, nerandomizat, cu un singur braț, pacienții au fost tratați cu stavudină și lamivudină plus indinavir/ritonavir 400/100 mg la fiecare 12 ore. Șaizeci și doi pacienți au încheiat studiul în săptămâna 96. În analizele după intenția de tratament și din timpul tratamentului proporția de pacienți cu ARN HIV <50 copii/ml a fost de 68,8%, respectiv de 88,7%, în săptămâna 96.

Indinavirul, administrat în monoterapie sau în asociere cu analogi nucleozidici (zidovudină/stavudină și lamivudină) determină încetinirea evoluției clinice a bolii comparativ cu administrarea doar de analogi nucleozidici și asigură un efect susținut asupra încărcăturii virale și celulelor CD4.

La pacienții cărora li s-au administrat anterior zidovudină, asocierea indinavirului cu zidovudină și lamivudină comparativ cu asocierea zidovudină cu lamivudină, a redus de la 13% la 7% probabilitatea de SIDA manifestă sau deces (ADID) la 48 săptămâni de tratament. În mod similar, la pacienți

netratați anterior cu antiretrovirale, indinavirul cu sau fără zidovudină comparativ cu zidovudina în monoterapie, a redus probabilitatea de ADID la 48 săptămâni de la 15% pentru zidovudină în monoterapie la aproximativ 6% pentru indinavir în monoterapie sau asociat cu zidovudină.

Efectele asupra încărcăturii virale au fost mult mai pronunțate la pacienții tratați cu indinavir în asociere cu analogi nucleozidici, însă proporția de pacienți cu ARN viral seric sub limita de detecție (500 copii/ml) la 24 săptămâni a variat în funcție de studiu de la 40% la mai mult de 80%. Această proporție tinde să rămână stabilă de-a lungul unor perioade de urmărire îndelungate. Similar, efectele asupra numărului de celule CD4 tind să fie mai pronunțate la pacienții tratați cu indinavir în asociere cu analogi nucleozidici comparativ cu indinavir în monoterapie. În studiile clinice, acest efect se menține și după perioade lungi de urmărire.

Copii și adolescenți

La 41 copii (cu vârsta cuprinsă între 4 și 15 ani) au fost proiectate două studii clinice în vederea stabilirii siguranței, activității antiretrovirale și farmacocineticii indinavirului în asociere cu stavudina și lamivudina. În unul dintre studii, la săptămâna 24, proporția pacienților cu ARN viral plasmatic sub 400 copii/ml a fost de 60%; creșterea medie a numărului de celule CD4 a fost de 242 celule/mm³ și proporția medie de creștere a acestora a fost de 4,2%. La săptămâna 60, proporția pacienților cu ARN viral plasmatic sub 400 copii/ml a fost de 59%. Într-un alt studiu, la săptămâna 16, proporția pacienților cu ARN viral plasmatic sub 400 copii/ml a fost de 59%; creșterea medie a CD4 a fost de 73 celule/mm³, iar proporția medie de creștere a acestora a fost de 1,2%. La săptămâna 24, proporția pacienților cu ARN viral plasmatic sub 400 copii/ml a fost de 60%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Indinavirul este absorbit repede după administrare în condiții de repaus alimentar, atingând concentrația plasmatică maximă după 0,8 ore $\pm$ 0,3 ore (medie $\pm$ DS). O creștere a concentrațiilor plasmatice de indinavir mai mare decât cea proporțională cu doza s-a observat la doze cuprinse în intervalul 200-800 mg. Între 800 și 1000 mg, devierea de la proporționalitatea cu doza este mai puțin pronunțată. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică scurt, $1,8 \pm 0,4$ ore, după administrări repetate s-a obținut numai o creștere minimă a concentrațiilor plasmatice. Biodisponibilitatea unei doze unice de 800 mg indinavir a fost de aproximativ 65% (ÎI 90%, 58-72%).

Date dintr-un studiu la starea de echilibru la voluntari sănătoși indică existența unei variații circadiane a farmacocineticii indinavirului. După un regim terapeutic cu doze de 800 mg la fiecare 8 ore, concentrațiile plasmatice maxime C_{max} măsurate după doza de dimineață, de prânz și cea de seară au fost de 15550 nM, 8720 nM și, respectiv 8880 nM. Concentrațiile plasmatice corespunzătoare la 8 ore după doză au fost de 229 nM, 210 nM și, respectiv 370 nM. Nu se cunoaște relevanța acestor constatări în ceea ce privește efectul de potențare al ritonavirului asupra indinavirului. Într-un studiu efectuat la pacienții adulți HIV-seropozitivi la care s-au administrat doze de 800 mg la fiecare 8 ore, la starea de echilibru s-au obținut medii geometrice de: ASC_{0-8ore} de 27813 nM*oră (interval de încredere 90%=22185, 34869), concentrații plasmatice maxime de 11144 nM (interval de încredere 90%=9192, 13512) și concentrații plasmatice la 8 ore după doză de 211 nM (interval de încredere 90%=163, 274).

Efectul alimentelor

La starea de echilibru, după administrarea unei scheme terapeutice cu 800 mg/100 mg indinavir/ritonavir la interval de 12 ore, administrată cu o masă cu conținut scăzut de lipide, la voluntari sănătoși s-au obținut următoarele medii geometrice $ASC_{0-12ore}$ de 116067 nM*oră (interval de încredere 90%=101680, 132490), concentrații plasmatice maxime de 19001 nM (interval de încredere 90%=17538, 20588) și concentrații plasmatice la 12 ore după administrarea dozei de 2274 nM (interval de încredere 90%=1701, 3042). Nu s-a observat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește expunerea atunci când schema terapeutică a fost administrată concomitent cu o masă cu conținut crescut de lipide.

Regimul terapeutic al indinavirului potențat. Sunt disponibile date limitate cu privire la farmacocinetica indinavirului administrat în asociere cu doze mici de ritonavir. Farmacocinetica indinavirului (400 mg) în asociere cu ritonavir (100 mg) administrate de două ori pe zi a fost evaluată în două studii. Analiza farmacocinetică într-unul dintre studii a fost realizată pe nouăsprezece pacienți, cu o mediană (interval) a $ASC_{0-12ore}$, C_{max} și C_{min} pentru indinavir de 25421 nM*oră (21489-36236 nM*oră), 5758 nM (5056-6742 nM) și, respectiv 239 (169-421 nM). Parametrii farmacocinetici din al doilea studiu au fost comparabili.

La copiii și adolescenții infectați cu HIV, un regim cu doze de 500 mg/m² la fiecare 8 ore a determinat valori ale ASC_{0-8ore} de 27412 nM*oră, valori ale concentrației plasmatice maxime de 12182 nM și valori ale concentrației plasmatice la 8 ore după doză, de 122 nM. Valorile ASC și concentrațiilor plasmatice maxime au fost, în general, similare celor observate anterior la pacienții adulți infectați cu HIV cărora li s-a administrat doza recomandată de 800 mg la fiecare 8 ore; trebuie însă notat că valorile concentrațiilor la 8 ore după doză au fost mai mici.

În timpul sarcinii s-a demonstrat că expunerea sistemică la indinavir a fost în mod relevant scăzută (PACTG 358. Crixivan, 800 mg la fiecare 8 ore + zidovudină 200 mg la fiecare 8 ore și 150 mg lamivudină de două ori pe zi). Valoare medie plasmatică a ASC_{0-8ore} pentru indinavir în săptămânile 30-32 de gestație (n = 11) a fost 9231 nM*oră, ceea ce reprezintă o valoare cu 74%% (Îl 95%%: 50%%, 86%%) mai mică decât cea observată la 6 săptămâni postpartum. Șase dintre aceste 11 pacienți (55%%) au prezentat concentrații plasmatice medii de indinavir la 8 ore după doză (C_{min}) sub pragul de analiză al cuantificării de încredere. Farmacocinetica indinavirului pentru fiecare dintre aceste 11 pacienți la 6 săptămâni postpartum a fost, în general, similară cu cea observată la paciențele fără sarcină dintr-un alt studiu (vezi pct. 4.6).

Administrarea indinavirului cu o masă bogată în calorii, grăsimi și proteine a determinat o absorbție lentă și redusă, cu o scădere a ASC de aproximativ 80%% și o reducere a C_{max} de 86%%.

Administrarea cu alimente ușoare (de exemplu, pâine prăjită cu gem sau fructe conservate, suc de mere și cafea cu lapte degresat sau fără grăsimi și zahăr sau cereale, lapte degresat sau fără grăsimi și zahăr) a determinat concentrații plasmatice comparabile cu valorile corespunzătoare în condiții de repaus alimentar.

Farmacocinetica indinavirului administrat sub formă de sulfat de indinavir (din capsulele deschise) amestecat în suc de mere este, în general, comparabilă celei a indinavirului administrat sub formă de capsule, în condiții de repaus alimentar. La pacienții copii și adolescenți infectați cu HIV, parametrii farmacocinetici ai indinavirului amestecat în suc de mere au fost următorii: ASC_{0-8ore} 26980 nM*oră; concentrația plasmatică maximă 13711 nM și concentrația plasmatică la 8 ore după doză 146 nM.

Distribuție

La om, indinavirul nu se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (39%% sub formă liberă).

Nu sunt disponibile date la om privind distribuția indinavirului în sistemul nervos central.

Metabolizare

S-au identificat șapte metaboliți principali, căile metabolice fiind: glucuronoconjugarea la nivelul azotului piridinic, N-oxidarea piridinei cu sau fără 3'-hidroxilare la inelul indan, 3'-hidroxilarea indan, p-hidroxilarea restului fenil-metil și N-depiridometilarea cu sau fără 3'-hidroxilare. Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani au indicat că CYP3A4 este singura izoenzimă P450 care joacă un rol important în metabolizarea oxidativă a indinavirului. Analiza probelor plasmatice și urinare ale subiecților care au utilizat indinavir a arătat că metaboliții indinavirului au o activitate inhibitorie redusă asupra proteinazelor.

Eliminare

În intervalul de doze de 200-1000 mg administrate atât la voluntari cât și la pacienți infectați cu HIV, s-a produs o creștere ușoară a cantității de indinavir eliminat în urină ceva mai mare decât cea proporțională cu doza. Clearance-ul renal (116 ml/min) al indinavirului este independent de concentrație în cadrul gamei de doze utilizate clinic. Mai puțin de 20%% din indinavir este excretat

prin rinichi. După administrarea unei doze unice în condiții de repaus alimentar, excreția urinară medie a medicamentului nemodificat a fost de 10,4%% după o doză de 700 mg și de 12%% după 1000 mg. Indinavirul a fost rapid eliminat, timpul de înjumătățire fiind de 1,8 ore.

Caracteristici ale pacienților

Farmacocinetica indinavirului nu diferă în funcție de rasă.

Nu există diferențe clinice semnificative în ceea ce privește farmacocinetica indinavirului la femei HIV seropozitive comparativ cu bărbați HIV seropozitivi.

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară-moderată și semne clinice de ciroză au prezentat o metabolizare redusă a indinavirului, având drept rezultat pentru o doză de 400 mg o valoare medie a ASC cu aproximativ 60%% mai mare. Timpul mediu de înjumătățire al indinavirului a crescut până la aproximativ 2,8 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au observat cristale în urina șobolanilor, a unei maimuțe și a unui câine. Prezența cristalelor nu s-a asociat cu o afectare renală indusă de medicament. La șobolanii tratați cu indinavir în doze ≥ 160 mg/kg și zi s-a observat o creștere a greutateii tiroidei și hiperplazia celulelor foliculare tiroidiene din cauza unei creșteri a clearance-ului tiroxinei. La șobolanii tratați cu indinavir în doze ≥ 40 mg/kg și zi s-a produs o mărire a greutateii ficatului asociată cu hipertrofie hepatocelulară la doze ≥ 320 mg/kg și zi.

Doza orală maximă neletală de indinavir a fost de cel puțin 5000 mg/kg la șobolan și șoarece, cea mai mare doză testată în studiile de toxicitate acută.

Studii efectuate la șobolan au indicat o captare limitată la nivelul țesutului cerebral, o distribuție rapidă în și în afara sistemul limfatic și o excreție excesivă în laptele femelelor care alăptează. Distribuția indinavirului prin bariera feto-placentară a fost semnificativă la șobolan, însă limitată la iepure.

Mutagenitate

În studii efectuate cu sau fără activare metabolică, indinavirul nu a avut nicio activitate mutagenă sau genotoxică.

Carcinogenitate

Administrarea dozei maxime tolerate la șoarece, care corespunde la o expunere sistemică de aproximativ 2-3 ori mai mare decât expunerea clinică, nu s-a dovedit carcinogenă. La șobolani, la niveluri similare de expunere, s-a observat o creștere a frecvenței adenomului tiroidian probabil legată de o creștere a eliberării de TSH, secundară unei creșteri a clearance-ului de tiroxină. Relevanța acestei observații la oameni este posibil limitată.

Toxicitate asupra dezvoltării

Studii de toxicitate efectuate la șobolan, iepure și câine (cu doze care produc expuneri sistemice comparabile sau ușor mai mari decât expunerea la om) nu au evidențiat efecte teratogene. Nu s-au observat modificări externe sau ale viscerelor la șobolan, cu toate acestea, frecvența coastelor supranumerare și a coastelor cervicale a fost mai mare. Nu s-au observat modificări externe, ale viscerelor sau scheletului la iepure și câine. La șobolani și iepuri nu s-au observat modificări ale supraviețuirii embrio/fetale sau a greutateii fetale. La câine s-a observat o ușoară creștere a resorbției; cu toate acestea toți feții animalelor tratate au fost viabili și frecvența feților vii la animalele tratate a fost comparabilă cu cea din grupul de control.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză anhidră

Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Cerneală de inscripționare: indigo carmin (E 132).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în flaconul original. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umezeală.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEHD, cu capac din polipropilenă și o foaie de protecție care conține 180, 270 sau 360 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flacoanele conțin recipiente cu desicant care trebuie să rămână în interiorul recipientului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderveeg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/024/001

EU/1/96/024/002

EU/1/96/024/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 octombrie 1996

Data ultimei reautorizări: 18 iulie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CRIXIVAN 400 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține sulfat de indinavir echivalent cu indinavir 400 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă de 400 mg conține lactoză 149,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulele sunt albe, semi-transparente și inscripționate cu verde cu „CRIXIVAN™ 400 mg”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CRIXIVAN este indicat în asociere cu analogi nucleozidici antiretrovirali pentru tratamentul adulților infectați cu HIV-1.

4.2 Doze și mod de administrare

CRIXIVAN trebuie administrat de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV. Pe baza datelor actuale de farmacodinamie, indinavirul trebuie utilizat în asociere cu alte antiretrovirale. În cazul în care CRIXIVAN se administrează în monoterapie, se selectează rapid virusuri rezistente (vezi pct. 5.1).

Doze

Doza recomandată de indinavir este de 800 mg, administrată oral, la fiecare 8 ore.

Datele din studiile publicate sugerează că administrarea a 400 mg CRIXIVAN în asociere cu ritonavir 100 mg, ambele administrate pe cale orală de două ori pe zi, poate reprezenta un regim de dozare alternativ. Sugestia este bazată pe datele limitate publicate (vezi pct. 5.2).

În cazul administrării concomitente de itraconazol sau ketoconazol trebuie luată în considerare reducerea dozei de indinavir la 600 mg la fiecare 8 ore (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată secundară cirozei, doza de indinavir trebuie redusă la 600 mg la fiecare 8 ore. Recomandarea se bazează pe date limitate de farmacocinetică (vezi pct. 5.2). Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă; din acest motiv nu pot fi făcute recomandări privind dozele (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu a fost studiată siguranța administrării la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, mai puțin de 20%% din indinavir este excretat în urină sub formă nemodificată sau sub formă de metaboliți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării CRIXIVAN la copii cu vârsta sub 4 ani (vezi pct. 5.1 și 5.2). Datele disponibile în prezent la copii cu vârsta peste 4 ani sunt descrise pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Capsulele trebuie înghițite întregi.

Având în vedere faptul că CRIXIVAN trebuie administrat la intervale de 8 ore, trebuie stabilită o schemă terapeutică convenabilă pentru pacient. Pentru o absorbție optimă, CRIXIVAN trebuie administrat în condiții de repaus alimentar, doar cu apă, cu 1 oră înainte de masă sau cu 2 ore după masă. Alternativ, CRIXIVAN poate fi administrat concomitent cu o masă ușoară, cu un conținut redus în grăsimi.

Dacă este administrat concomitent cu ritonavir, CRIXIVAN poate fi administrat cu sau fără alimente.

La adulți, pentru a asigura o hidratare adecvată, se recomandă consumul a cel puțin 1,5 litri de lichide în decursul a 24 ore.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Indinavirul, asociat sau nu cu ritonavir, nu trebuie administrat concomitent cu medicamente cu indice terapeutic îngust și care sunt substraturi pentru CYP3A4. Inhibarea CYP3A4 de către CRIXIVAN și ritonavir poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu posibila apariție a reacțiilor adverse grave sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).

CRIXIVAN, asociat sau nu cu ritonavir, nu trebuie administrat concomitent cu amiodaronă, terfenadină, cisapridă, astemizol, quetiapină, alprazolam, triazolam, midazolam administrat pe cale orală (pentru precauțiile privind administrarea midazolam pe cale parenterală, vezi pct. 4.5), pimoziidă, derivați de ergot, simvastatină sau lovastatină (vezi pct. 4.4).

Administrarea rifampicinei în asociere cu CRIXIVAN, cu sau fără utilizarea concomitentă de ritonavir în doze mici, este contraindicată (vezi pct. 4.5). Utilizarea concomitentă de indinavir și preparate pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) este contraindicată (vezi pct. 4.5).

În plus, asocierea indinavirului cu ritonavir nu trebuie administrată concomitent cu alfuzosin, meperidină, piroxicam, propoxifen, bepridil, encainidă, flecanidă, propafenonă, chinidină, acid fusidic, clozapină, clorazepam, diazepam, estazolam și flurazepam.

Indinavir nu trebuie administrat în asociere cu ritonavir la pacienții cu boală hepatică decompensată, deoarece ritonavirul este metabolizat și eliminat în principal pe cale hepatică (vezi pct. 4.4).

Când CRIXIVAN este administrat în asociere cu ritonavir, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ritonavir pentru contraindicațiile suplimentare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nefrolitiază și nefrită tubulointerstițială

Nefrolitiază a apărut după administrarea tratamentului cu indinavir la pacienții adulți cu o frecvență cumulativă de 12,4 % (variază în cadrul studiilor individuale: de la 4,7 % la 34,4 %). Frecvența cumulativă a cazurilor de nefrolitiază crește odată cu creșterea expunerii la CRIXIVAN; cu toate acestea, riscul pe termen lung rămâne relativ constant. În unele cazuri, nefrolitiază a fost asociată cu insuficiență renală sau insuficiență renală acută; în majoritatea acestor cazuri insuficiența renală și insuficiența renală acută au fost reversibile. Dacă apar semne și simptome de nefrolitiază, incluzând

durere în flanc cu sau fără hematurie (incluzând hematurie microscopică), poate fi luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului (de exemplu pentru 1-3 zile) pe durata episodului acut de nefrolitiază sau întreruperea definitivă a tratamentului. Evaluarea poate consta în examen de urină, determinarea BUN (azot ureic în sânge) și a creatininei plasmatice, ecografie vezicală și renală. Se recomandă hidratarea adecvată a tuturor pacienților aflați în tratament cu indinavir (vezi pct. 4.2 și 4.8).

La pacienții cu unul sau mai multe episoade de nefrolitiază, abordarea terapeutică trebuie să includă hidratare adecvată și, eventual, întreruperea temporară a tratamentului (de exemplu, 1 până la 3 zile) în timpul unui episod acut de nefrolitiază sau încetarea tratamentului.

La pacienții cu leucociturie severă, asimptomatică (> 100 celule/câmp de putere mare), s-au observat cazuri de nefrită interstițială cu calcificări medulare și atrofie corticală. La pacienții cu risc crescut, trebuie avut în vedere screening-ul urinar. Dacă se evidențiază leucociturie severă, persistentă, pot fi necesare investigații suplimentare.

Interacțiuni cu alte medicamente

Indinavirul trebuie utilizat cu precauție în asociere cu alte medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A4. Administrarea concomitentă poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de indinavir și, prin urmare, creșterea riscului de tratament suboptimal și favorizarea dezvoltării rezistenței (vezi pct. 4.5).

În cazul în care indinavirul se administrează concomitent cu ritonavir, interacțiunile medicamentoase potențiale pot fi mai frecvente. Pentru informații privind interacțiunile medicamentoase potențiale, trebuie citit pct. „Interacțiuni cu alte medicamente” din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ritonavir.

Atât atazanavirul cât și indinavirul sunt asociate cu hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) secundară inhibării UDP-glucuronoziltransferazei (UGT). Asocierile de atazanavir cu sau fără ritonavir și Crixivan nu au fost studiate și administrarea în asociere a acestor medicamente nu este recomandată din cauza riscului de agravare a acestor reacții adverse.

Administrarea de indinavir concomitent cu lovastatină sau simvastatină nu este recomandată din cauza riscului crescut de miopatie, inclusiv de rabdomioliză. Pe baza unui studiu de interacțiune efectuat cu lopinavir/ritonavir, nu se recomandă administrarea de rosuvastatină în asociere cu inhibitori de protează. Se impune prudență și atunci când indinavirul se asociază cu atorvastatină. Interacțiunea dintre indinavir sau indinavir/ritonavir și pravastatină sau fluvastatină nu este cunoscută (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de CRIXIVAN și sildenafil, tadalafil și vardenafil (inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5)) este de așteptat să determine creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale acestor substanțe și poate determina creșterea reacțiilor adverse asociate acestor inhibitori PDE5, inclusiv hipotensiune arterială, modificări ale vederii și priapism (vezi pct. 4.5).

Transmiterea HIV

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

Anemie hemolitică acută

S-a raportat anemie hemolitică acută, în unele cazuri aceasta a fost severă și a avut o evoluție rapidă. După diagnosticare, trebuie instituite măsuri corespunzătoare pentru tratamentul anemiei hemolitice care pot include încetarea administrării indinavirului.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect

ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutatei corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Afecțiuni hepatice

La pacienții cu afecțiuni hepatice semnificative, nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea indinavirului. Pacienții cu hepatită cronică de tip B sau C tratați cu terapie antiretrovirală combinată, prezintă risc crescut în ceea ce privește reacțiile adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul în care se administrează concomitent tratament antiviral pentru hepatita B sau C, se recomandă citirea informațiilor relevante despre aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă prezintă mai frecvent tulburări ale funcției hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și trebuie monitorizați conform practicii clinice standardizate. La acești pacienți, dacă există dovezi ale agravării afecțiunii hepatice, trebuie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului.

La pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente, tratați cu indinavir, s-a observat o incidență crescută a nefrolitiazelor.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști, determinând stări clinice grave sau agravări ale simptomelor. În mod caracteristic, astfel de reacții s-au observat în decursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt reținute cu cytomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonie cu *Pneumocystis carinii*. Orice simptom inflamator trebuie evaluat și instituit tratament când este necesar.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Pacienți cu afecțiuni concomitente

La pacienții cu hemofilie tip A sau B tratați cu IP s-a raportat creșterea sângerărilor, inclusiv apariția spontană de hematoame cutanate și hemartroză. Anumitor pacienți li s-a administrat suplimentar factor VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, tratamentul cu IP a fost continuat sau reluat în cazul în care a fost întrerupt. A fost menționată o relație cauzală, deși mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. De aceea, pacienții hemofilici trebuie informați despre posibilitatea riscului crescut de hemoragie.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată apărută pe fond de ciroză este necesară reducerea dozei de indinavir din cauza scăderii metabolizării sale (vezi pct. 4.2). Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă. În absența unor astfel de studii, se recomandă prudență, deoarece pot să apară concentrații plasmatiche crescute de indinavir.

La pacienții cu insuficiență renală nu s-a studiat siguranța administrării; cu toate acestea, în mod normal sub 20% din indinavir se excretă în urină sub formă nemodificată sau sub formă de metaboliți (vezi pct. 4.2).

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgie, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Lactoză

Fiecare doză de 800 mg (doză unică maximă) a acestui medicament conține 299,2 mg lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu ar trebui să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metabolizarea indinavirului este mediată de enzima CYP3A4 a citocromului P450. De aceea, medicamentele care, fie au aceeași cale metabolică, fie modifică activitatea CYP3A4, pot influența farmacocinetica indinavirului. Similar, indinavirul poate modifica farmacocinetica altor substanțe care urmează această cale metabolică. Potențarea indinavirului (indinavir asociat cu ritonavir) poate avea și alte efecte farmacocinetice asupra substanțelor care urmează calea metabolică a CYP3A4, deoarece atât ritonavirul cât și indinavirul inhibă enzima CYP3A4 a citocromului P450.

Indinavirul, asociat sau nu cu ritonavir, nu trebuie administrat concomitent cu medicamente cu indice terapeutic mic și care sunt substraturi pentru CYP3A4. Inhibiția CYP3A4 de către CRIVAN și ritonavir poate determina creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu posibila apariție a reacțiilor adverse grave sau care pun viața în pericol. CRIVAN, asociat sau nu cu ritonavir, nu trebuie administrat concomitent cu amiodaronă, terfenadină, cisapridă, astemizol, quetiapină, alprazolam, triazolam, midazolam administrat pe cale orală (pentru precauție la administrarea midazolamului pe cale parenterală, vezi Tabelul 1 și 2 de mai jos), pimozidă, derivați de ergot, simvastatină sau lovastatină. În plus, asocierea indinavirului cu ritonavir nu trebuie administrată concomitent cu alfuzosin, meperidină, piroxicam, propoxifen, bepridil, encainidă, flecanidă, propafenonă, chinidină, acid fusidic, clozapină, clorazepat, diazepam, estazolam și flurazepam.

Utilizarea concomitentă de indinavir și rifampicină sau preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) este contraindicată.

Medicamentele enumerate mai sus nu sunt repetate în Tabelele 1 și 2 decât dacă sunt disponibile date de interacțiune specifice.

Vezi și pct. 4.2 și 4.3.

Tabel 1. Interacțiuni și doze recomandate la asocierea cu alte medicamente – INDINAVIR NEPOTENTAT

Interacțiunile dintre indinavir și alte medicamente sunt enumerate în tabelele de mai jos (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio schimbare ($\leq \pm 20\%$) prin „↔”, doză unică prin „SD”, o dată pe zi prin „OD”, de două ori pe zi prin „BID”, de trei ori pe zi prin „TID” și de patru ori pe zi prin „QID”).

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
ANTIINFECTIOASE		
Antiretrovirale		
INRT		
Didanozină Formulă farmaceutică conținând substanțe tampon	Nu s-a efectuat niciun studiu specific privind interacțiunea. Pentru absorbția optimă a indinavirului este necesar un pH gastric normal (acid) deoarece aciditatea degradează rapid didanozina, motiv pentru care formula farmaceutică conține substanțe tampon pentru a crește pH-ul. Activitatea antiretrovirală nu a fost afectată atunci când didanozina s-a administrat la 3 ore după indinavir.	Formulele farmaceutice de indinavir și didanozină conținând substanțe tampon trebuie administrate la interval de cel puțin o oră între ele, pe stomacul gol.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
Didanozină comprimate filmate enterosolubile 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (Comparativ cu Indinavir 800 mg SD în monoterapie) Didanozină: ↔	Poate fi administrat fără nicio restricție în raport cu momentul administrării sau cu alimentele.
Stavudină 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Stavudină ASC: ↑ 21% Stavudină C _{min} : nu a fost determinată	Indinavirul și INRT pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozelor.
Zidovudină 200 mg TID (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir ASC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 1000 mg TID în monoterapie) Zidovudină ASC: ↔ Zidovudină C _{min} : ↑ 51%	
Zidovudină/Lamivudină 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Zidovudină ASC: ↑ 39% Zidovudină C _{min} : ↔ Lamivudină ASC: ↔ Lamivudină C _{min} : ↔	
INNRT		
Delavirdină 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID) Delavirdină 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	Indinavir ASC: ↓ 53% Indinavir C _{min} : ↑ 298% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Indinavir ASC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Delavirdină: ↔	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de CRIVAN la 400-600 mg la fiecare 8 ore.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1000 mg TID) Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↓ 46% Indinavir C _{min} : ↓ 57% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) O doză crescută (1000 mg TID) de indinavir nu compensează efectul inductor al efavirenzului. Indinavir ASC: ↓ 31% Indinavir C _{min} : ↓ 40% Efavirenz ASC: ↔	Nu poate fi făcută nicio recomandare specifică privind dozajul.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
Nevirapină 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↓ 28 % Nevirapină: ↔ (inducția CYP3A)	Când se administrează în asociere cu nevirapină, trebuie luată în considerare creșterea dozei de indinavir la 1000 mg la fiecare 8 ore.
IP		
Amprenavir 1200 mg BID (Indinavir 1200 mg BID)	Amprenavir ASC: ↑ 90% Indinavir: ↔	Nu au fost stabilite dozele corespunzătoare acestei asocieri în ceea ce privește eficacitatea și siguranța.
Atazanavir	Interacțiunea nu a fost studiată.	Asocierea de atazanavir cu sau fără ritonavir și Crixivan nu este recomandată datorită riscului crescut de hiperbilirubinemie (vezi pct. 4.4)
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir ASC _{24ore} : ↑ 178% Indinavir C _{min} : ↑ de 11 ori; (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie*) Ritonavir ASC: ↑ 72% Ritonavir C _{min} : ↑ 62%	Nu au fost stabilite dozele corespunzătoare acestei asocieri în ceea ce privește eficacitatea și siguranța. Date preliminare din studii clinice sugerează că administrarea a 400 mg CRIVAN în asociere cu ritonavir 100 mg, ambele administrate pe cale orală de două ori pe zi, poate reprezenta un regim de dozare alternativ (vezi pct. 5.2). O doză combinată de 800 mg indinavir/100 mg ritonavir administrată de două ori pe zi duce la un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir ASC _{24ore} : ↑ 266% Indinavir C _{min} : ↑ de 24 ori; (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie*) Ritonavir ASC: ↑ 96% Ritonavir C _{min} : ↑ 371%	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir ASC _{24ore} : ↑ 320% Indinavir C _{min} : ↑ de 24 ori (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie*) Ritonavir ASC _{24ore} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir ASC _{24ore} : ↑ 68% Indinavir C _{min} : ↑ de 10 ori (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie*) Ritonavir ASC _{24ore} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir ASC și C _{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie*) (*) în controale anterioare	

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
Saquinavir 600 mg SD (capsule gelatinoase tari) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir ASC: ↑ 500% Saquinavir C _{min} : ↑ 190% (Comparativ cu saquinavir 600 mg SD (capsule gelatinoase tari) în monoterapie)	Nu au fost stabilite dozele corespunzătoare acestei asocieri în ceea ce privește eficacitatea și siguranța.
Saquinavir 800 mg SD (capsule gelatinoase moi) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir ASC: ↑ 620% Saquinavir C _{min} : ↑ 450% (Comparativ cu saquinavir 800 mg SD (capsule gelatinoase moi) în monoterapie)	
Saquinavir 1200 mg SD (capsule gelatinoase moi) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir ASC: ↑ 360% Saquinavir C _{min} : ↑ 450% (Comparativ cu saquinavir 1200 mg (capsule gelatinoase moi) în monoterapie) Protocolul studiului nu permite evaluarea definitivă a efectului saquinavirului asupra indinavirului, dar sugerează o creștere de cel puțin două ori a ASC _{8ore} a indinavirului în timpul administrării concomitente cu saquinavir.	
Antibiotice		
Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavir ASC și C _{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 400 mg QD în monoterapie) Sulfametoxazol ASC și C _{min} : ↔	Indinavirul și sulfametoxazolul/trimetoprimul pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozelor.
Antifungice		
Fluconazol 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir ASC: ↓ 24% Indinavir C _{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 1000 mg TID în monoterapie)	Indinavirul și fluconazolul pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozelor.
Itraconazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir ASC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 49% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie)	La administrarea concomitentă de itraconazol, se recomandă scăderea dozei de CRIVAN la 600 mg la fiecare 8 ore
Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID) Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir ASC: ↓ 20% Indinavir C _{min} : ↑ 29% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Indinavir ASC ↓ 56% Indinavir C _{min} ↓ 27% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie)	Trebuie luată în considerare reducerea dozei de CRIVAN la 600 mg la fiecare 8 ore.
Antimicobacteriene		
Izoniazidă 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC și C _{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Izoniazidă ASC și C _{min} : ↔	Indinavirul și izoniazida pot fi administrate în asociere fără ajustarea dozelor.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
Rifabutină 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC ↓ 34% Indinavir C _{min} : ↓ 39% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie)	Scăderea dozei de rifabutină și creșterea dozei de CRIVAN nu au fost confirmate în studiile clinice. De aceea, administrarea concomitentă nu este recomandată. Dacă tratamentul cu rifabutină este necesar, trebuie luate în considerare medicamente alternative pentru tratarea infecției HIV.
Rifabutină 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Rifabutină ASC: ↑ 173% Rifabutină C _{min} : ↑ 244% (Comparativ cu rifabutină 300 mg QD în monoterapie)	
	Indinavir ASC: ↓ 32% Indinavir C _{min} : ↓ 40% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie)	
	Rifabutină ASC*: ↑ 54% Rifabutină C _{min} *: ↑ 99% (*Comparativ cu rifabutină 300 mg QD în monoterapie. Nu s-au obținut date comparative cu privire la administrarea de rifabutină 150 mg QD în asociere cu indinavir 800 mg TID față de o doză de referință de 150 mg rifabutină în monoterapie)	
Rifampicină 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↓ 92% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Acest efect apare din cauza inducției CYP3A4 de către rifampicină	Utilizarea rifampicinei în asociere cu indinavirul este contraindicată..
ANALGEZICE		
Metadonă 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↔ (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în controale anterioare) Metadonă ASC și C _{min} : ↔	Indinavirul și metadona pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozelor.
ANTIARITMICE		
Chinidină 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir ASC și C _{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 400 mg SD) Este de așteptat ↑ concentrației de chinidină (inhibarea CYP3A4 de către indinavir)	În cazul administrării concomitente cu CRIVAN este necesară precauție și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de chinidină. Utilizarea de indinavir/ritonavir în asociere cu chinidină este contraindicată.
ANTIASTMATICE		
Teofilină 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Teofilină ASC și C _{min} : ↔	Indinavirul și teofilina pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozelor.
ANTICOAGULANTE		
Warfarină	Nu a fost studiată; administrarea concomitentă poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale warfarinei.	Poate fi necesară ajustarea dozei de warfarină.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină, fenobarbital fenitoină	Indinavir inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor anticonvulsivante. Utilizarea concomitentă de medicamente care sunt inductoare ale CYP3A4, cum sunt carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina, poate reduce concentrațiile plasmatice ale indinavirului.	Monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse este recomandată când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu indinavir.
ANTIDEPRESIVE		
Venlafaxină 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir ASC: ↓ 28% (Comparativ cu Indinavir 800 mg SD în monoterapie) Venlafaxină și metabolitul activ O-desmetil-venlafaxină: ↔	Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor rezultate.
ANTIPSIHOTICE		
Quetiapină	Nu a fost studiată. Datorită inhibării CYP3A de către indinavir, sunt de așteptat creșteri ale concentrațiilor de quetiapină.	Administrarea concomitentă de indinavir și quetiapină poate crește concentrațiile plasmatice ale quetiapinei, ducând la toxicitate asociată quetiapinei, inclusiv comă. Administrarea concomitentă de quetiapină cu indinavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).
BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU		
Dihidropiridină: de exemplu, felodipină, nifedipină, nicardipină	↑ concentrației dihidropiridinelor blocante ale canalelor de calciu Blocantele canalelor de calciu sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4 care este inhibat de către indinavir.	Este necesară precauție și se recomandă monitorizarea clinică a pacienților.
PREPARATE PE BAZĂ DE PLANTE MEDICINALE		
Sunătoare (Hypericum perforatum) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↓ 54% Indinavir C _{min} : ↓ 81% (Comparativ cu Indinavir 800 mg TID în monoterapie) Reducerea concentrațiilor indinavirului datorită inducției de către sunătoare a metabolizării medicamentului și/sau a proteinelor de transport.	Preparatele pe bază de plante medicinale care conțin sunătoare sunt contraindicate în asociere cu Crixivan. Dacă pacientul utilizează deja preparate din sunătoare, acestea trebuie întrerupte, trebuie determinate nivelurile de încărcătură virală și, dacă este posibil, concentrațiile plasmatice de indinavir. Concentrațiile plasmatice de indinavir pot crește dacă se întrerupe administrarea de sunătoare, iar doza de CRIVAN poate necesita ajustare. Efectul inductor poate persista până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR H₂		
Cimetidină 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir ASC și C _{min} : ↔ (Comparativ cu Indinavir 400 mg SD în monoterapie)	Indinavirul și cimetidina pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozelor.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
INHIBITORI AI HMG-CoA REDUCTAZEI		
Lovastatină, simvastatină	Indinavir inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale acestor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, dependenți în mare măsură de metabolizarea CYP3A4.	Asocierea este contraindicată datorită riscului crescut de miopatie, inclusiv de rabdomioliză
Rosuvastatină	Interacțiunea nu a fost studiată. Studiul clinic de interacțiune cu Lopinavir/ritonavir + rosuvastatină: Rosuvastatină ASC ↑ de 2,08 ori Rosuvastatină C _{max} ↑ de 4,66 ori (Mecanism necunoscut)	Asocierea nu este recomandată
Atorvastatină	↑ concentrația de atorvastatină Metabolizarea atorvastatinei este mai puțin dependentă de CYP3A4 față de lovastatină sau simvastatină.	A se utiliza cea mai mică doză posibilă de atorvastatină și a se monitoriza atent. Se recomandă precauție.
Pravastatină, fluvastatină	Interacțiunea nu a fost studiată. Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu este dependentă de CYP3A4. Interacțiunea prin intermediul efectelor asupra proteinelor transportoare nu poate fi exclusă.	Interacțiune necunoscută. Dacă nu este disponibil niciun tratament alternativ, trebuie asigurată monitorizare atentă.
IMUNOSUPRESOARE		
Ciclosporina A	Creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice de ciclosporină A (CsA) la pacienții tratați cu IP, inclusiv indinavir.	Concentrațiile plasmatice ale CsA necesită ajustarea progresivă a dozei utilizând monitorizarea terapiei medicamentoase.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Noretindronă/etinil estradiol 1/35 μg QD (Indinavir 800 mg TID)	Noretindronă ASC: ↑ 26% Noretindronă C _{min} : ↑ 44%	Indinavirul și noretindronă/etinil estradiol 1/35 pot fi administrate în asociere fără ajustarea dozelor.
INHIBITORI AI PDE5		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir ASC: ↑ 11% Sildenafil ASC ↑ 340% Administrarea concomitentă de CRIXIVAN și sildenafil este puțin probabil să determine creșterea concentrației de sildenafil prin inhibarea competitivă a metabolizării.	La pacienții tratați concomitent cu indinavir, doza de sildenafil nu trebuie să depășească maximum de 25 mg într-un interval de 48 ore.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Vardenafil ASC: ↑ 16 ori Administrarea concomitentă de CRIXIVAN și cu vardenafil este puțin probabil să determine creșterea concentrației de vardenafil prin inhibarea competitivă a metabolizării.	La pacienții tratați concomitent cu indinavir, doza de vardenafil nu trebuie să depășească maximum de 2,5 mg într-un interval de 24 ore.
Tadalafil	Interacțiunea nu a fost studiată. Administrarea concomitentă de CRIXIVAN și tadalafil este puțin probabil să determine creșterea concentrației de tadalafil prin inhibarea competitivă a metabolizării	La pacienții tratați concomitent cu indinavir, doza de tadalafil nu trebuie să depășească maximum de 10 mg într-un interval de 72 ore.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Midazolam (parenteral)	Nu a fost studiată; este de așteptat ca administrarea concomitentă să determine o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de midazolam, în special când midazolamul este administrat pe cale orală. Midazolamul este metabolizat extensiv de către CYP3A4.	CRIVAN nu trebuie administrat concomitent cu midazolam pe cale orală (vezi pct. 4.3). La administrarea concomitentă de CRIVAN și midazolam pe cale parenterală este necesară precauție. Dacă CRIVAN este administrat concomitent cu midazolam pe cale parenterală, acest lucru trebuie făcut într-o unitate de terapie intensivă care să asigure monitorizare clinică atentă în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam, în special dacă este administrată mai mult de o singură doză de midazolam
CORTICOSTEROIZI		
Dexametazonă	Interacțiunea nu a fost studiată. Este de așteptat $\uparrow$ expunerii la dexametazonă (inhibarea CYP3A). Este posibilă $\downarrow$ concentrațiilor plasmatice de indinavir (inducție CYP3A).	În cazul administrării concomitente de dexametazonă și indinavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.

Tabel 2. Interacțiuni și doze recomandate la asocierea cu alte medicamente – INDINAVIR POTENȚAT CU RITONAVIR. Nu au fost realizate studii specifice de interacțiune cu doza de 400 mg indinavir potențată cu 100 mg ritonavir

Interacțiunile dintre indinavir/ritonavir și alte medicamente sunt enumerate în tabelele de mai jos (creșterea este indicată prin „ $\uparrow$ ”, scăderea prin „ $\downarrow$ ”, nicio schimbare ($\leq \pm 20\%$) prin „ $\leftrightarrow$ ”, doză unică prin „SD”, o dată pe zi prin „QD”, de două ori pe zi prin „BID”, de trei ori pe zi prin „TID” și de patru ori pe zi prin „QID”).

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
ANTIINFECȚIOASE		
Antiretrovirale		
Amprenavir	Amprenavir 1200 mg BID ASC $\uparrow 90\%$ în asociere cu 800 mg TID indinavir în monoterapie (vezi Tabelul 1). Amprenavir 600 mg BID ASC $\uparrow 64\%$ în asociere cu 100 mg BID ritonavir în monoterapie (comparativ cu amprenavir 1200 mg BID în monoterapie). Ritonavir determină creșterea concentrațiilor serice de amprenavir datorită inhibării CYP3A4. Nu sunt disponibile date cu privire la interacțiunile care apar la administrarea concomitentă de indinavir/ritonavir și amprenavir.	Nu au fost stabilite dozele corespunzătoare acestei asocieri în ceea ce privește eficacitatea și siguranța. Soluția orală de ritonavir nu trebuie administrată copiilor în asociere cu soluția orală de amprenavir datorită riscului de toxicitate al excipienților din cele două forme farmaceutice.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Indinavir ASC: ↓ 25% Indinavir C _{min} ↓ 50% (Comparativ cu Indinavir/ritonavir 800/100 BID în monoterapie) Ritonavir ASC ↓ 36% Ritonavir C _{min} : ↓ 39% Efavirenz ASC și C _{min} : ↔	Creșterea dozelor de indinavir/ritonavir în cazul administrării concomitente de efavirenz nu a fost studiată.
Antimicobacteriene		
Rifabutină	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Sunt de așteptat scăderea concentrației de indinavir și creșterea concentrației de rifabutină.	Deoarece nu se pot face recomandări privind dozajul în cazul administrării concomitente de indinavir/ritonavir și rifabutină, asocierea nu este recomandată. Dacă tratamentul cu rifabutină este necesar, trebuie luate în considerare medicamente alternative pentru tratarea infecției HIV.
Rifampicină	Rifampicina este un puternic inductor al CYP3A4 și produce scăderea cu 92% a ASC a indinavirului fapt care poate determina eșec virologic și dezvoltarea rezistenței. S-a remarcat o frecvență mare a reacțiilor hepatice pe parcursul încercărilor de a depăși expunerea scăzută prin creșterea dozei unui alt inhibitor de protează asociat cu ritonavir.	Administrarea rifampicinei în asociere cu CRIVAN utilizat concomitent cu doze mici de ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Alte antiinfecțioase		
Atovaquonă	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Ritonavirul induce glucuronoconjugarea și este de așteptat să determine scăderea concentrațiilor plasmatice atovaquonă.	În cazul administrării concomitente de atovaquonă și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.
Eritromicină, Itraconazol	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavirul și ritonavirul inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale eritromicinei și itraconazolului.	În cazul administrării concomitente de eritromicină sau itraconazol și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.
Ketoconazol	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavirul și ritonavirul inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale ketoconazolului. Administrarea concomitentă de ritonavir și ketoconazol a determinat creșterea incidenței reacțiilor adverse gastrointestinale și hepatice.	În cazul administrării concomitente de ketoconazol și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse. De asemenea, trebuie luată în considerare reducerea dozei de ketoconazol în cazul administrării concomitente de indinavir/ritonavir.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asocieri
ANALGEZICE		
Fentanil	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavirul și ritonavirul inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale fentanilului.	În cazul administrării concomitente de fentanil și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.
Metadonă	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavirul nepotențat nu are un efect semnificativ asupra ASC a metadonei (vezi Tabelul 1 de mai sus). Scăderi ale ASC a metadonei au fost observate la asocierea cu alți inhibitori de protează potențați cu ritonavir. Ritonavirul poate induce glucuronoconjugarea metadonei.	Creșterea dozei de metadonă poate fi necesară în cazul administrării concomitente cu indinavir/ritonavir. Ajustarea dozei, în funcție de răspunsul clinic al pacientului la tratamentul cu metadonă, trebuie luată în considerare.
Morfină	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice de morfină pot fi scăzute datorită inducerii glucuronoconjugării de către ritonavirul administrat concomitent.	În cazul administrării concomitente de morfină și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.
ANTIARITMICE		
Digoxină 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Digoxină ASC: ↑ 22%	Ritonavirul poate crește concentrațiile plasmatice ale digoxinei datorită modificării efluxului digoxinei mediat de glicoproteina-P. Monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale digoxinei este recomandată când digoxina este administrată concomitent cu indinavir/ritonavir.
ANTICOAGULANTE		
Warfarină Ritonavir 400 mg BID	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Concentrațiile plasmatice de R-warfarină pot fi scăzute, ducând la reducerea efectului anticoagulant datorită inducției CYP1A2 și CYP2C9 de către ritonavir.	Parametrii efectului anticoagulant trebuie să fie monitorizați când warfarina este administrată concomitent cu indinavir/ritonavir.
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavir și ritonavir inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei.	În cazul administrării concomitente de carbamazepină și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asocieri
Divalproex, lamotigină, fenitoină	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Ritonavir induce oxidarea prin intermediul CYP2C9 și glucuronoconjugarea și în consecință, este de așteptat să determine scăderea concentrațiilor plasmatice ale anticonvulsivanelor.	În cazul administrării concomitente a acestor medicamente și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice sau a efectelor terapeutice. Fenitoina poate să scadă concentrațiile serice de ritonavir.
ANTIDEPRESIVE		
Trazodonă 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Trazodonă ASC: ↑ de 2,4 ori O creștere a incidenței reacțiilor adverse legate de administrarea de trazodonă a fost observată la administrarea concomitentă de ritonavir.	Asocierea de trazodonă și indinavir/ritonavir trebuie utilizată cu precauție, începând tratamentul cu trazodonă de la cea mai mică doză și monitorizând răspunsul clinic și tolerabilitatea.
ANTIISTAMINICE		
Fexofenadină	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Ritonavir poate modifica efluxul fexofenadinei mediat de glicoproteina-P când este administrată concomitent, ducând la concentrații crescute de fexofenadină.	În cazul administrării concomitente de fexofenadină și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.
Loratadină	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavir și ritonavir inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale loratadinei.	În cazul administrării concomitente de loratadină și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.
BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Diltiazem ASC _{0-24ore} : ↑ 43% Indinavir/ritonavir ASCs: ↔	Modificarea dozei de blocante ale canalelor de calciu trebuie luată în considerare când se administrează concomitent cu indinavir/ritonavir deoarece asocierea poate duce la intensificarea răspunsului.
Amlodipină 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Amlodipină ASC _{0-24ore} : ↑ 80% Indinavir/ritonavir ASCs: ↔	
INHIBITORI AI HMG-CoA REDUCTAZEI		Aceleași recomandări ca în cazul indinavir nepotențat cu ritonavir (vezi Tabelul 1).
IMUNOSUPRESOARE		
Ciclosporină A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Într-un studiu, după inițierea tratamentului cu indinavir/ritonavir 800/100 BID sau lopinavir/ritonavir 400/100 BID, a fost necesară reducerea dozei de ciclosporină A la 5-20% din doza anterioară pentru a menține concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei A în intervalul terapeutic.	Ajustarea dozei de ciclosporină A trebuie făcută în concordanță cu valorile concentrației plasmatice de ciclosporină A.
Tacrolimus	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavir și ritonavir inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus.	În cazul administrării concomitente de tacrolimus și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.

Medicamente în funcție de clasa terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea în asociere
INHIBITORI AI PDE5		
Sildenafil, tadalafil	Interacțiunea nu a fost studiată.	Pentru sildenafil și tadalafil, aceleași recomandări ca și pentru indinavir nepotențat cu ritonavir (vezi Tabelul 1).
Vardenafil	Interacțiunea nu a fost studiată	Doza de vardenafil nu trebuie să depășească un maxim de 2,5 mg într-un interval de 72 ore, atunci când este administrat în asociere cu un inhibitor de protează potențat.
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Buspironă	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Indinavir și ritonavir inhibă CYP3A4 și în consecință, este de așteptat să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale buspironiei.	În cazul administrării concomitente de buspironă și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.
Midazolam (parenteral)	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată, este de așteptat ca administrarea concomitentă să crească concentrația plasmatică a midazolamului, în special când midazolamul este administrat pe cale orală (inhibarea CYP3A4).	CRIVAN nu trebuie administrat concomitent cu ritonavir și midazolam pe cale orală (vezi pct. 4.3). La administrarea de CRIVAN concomitent cu ritonavir și midazolam pe cale parenterală este necesară precauție. Dacă CRIVAN asociat cu ritonavir este administrat concomitent cu midazolam pe cale parenterală, acest lucru trebuie făcut într-o unitate de terapie intensivă care să asigure monitorizare clinică atentă în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam, în special dacă este administrată mai mult de o singură doză de midazolam.
STEROIZI		
Dexametazonă	Interacțiunea cu indinavir/ritonavir nu a fost studiată. Este de așteptat ↑ expunerii la dexametazonă (inhibarea CYP3A). Este posibilă ↓ concentrațiilor plasmatice de indinavir (inducție CYP3A).	În cazul administrării concomitente de dexametazonă și indinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse.

Pentru informații referitoare la dietă sau efectul alimentelor asupra absorbției indinavirului (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-au efectuat studii adecvate și bine controlate la pacientele gravide. Indinavirul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt. Având în vedere observațiile dintr-un studiu mic la paciente gravide infectate cu HIV care au avut o expunere

foarte redusă antepartum și datele limitate pentru această grupă de pacienți, nu se recomandă utilizarea indinavir la paciente gravide infectate cu HIV (vezi pct. 5.2).

Hiperbilirubinemia, raportată predominant sub formă de concentrații crescute ale bilirubinei indirecte, a apărut la 14%% dintre pacientele aflate în tratament cu indinavir. Deoarece nu se cunoaște dacă indinavirul exacerbează hiperbilirubinemia fiziologică a nou-născuților, sunt necesare precauții atunci când indinavirul se utilizează la gravidele aflate la termen (vezi pct. 4.8).

La maimuțele Rhesus, administrarea indinavir la puii nou-născuți a determinat exacerbarea ușoară a hiperbilirubinemiei fiziologice tranzitorii observată la această specie după parturiție. Administrarea indinavir la femeile gestante de maimuțe Rhesus în trimestrul trei de sarcină nu a provocat o creștere similară a bilirubinemiei la puii nou-născuți; cu toate acestea, indinavirul a traversat placenta numai în proporție limitată.

Alăptarea

Pentru a evita transmiterea HIV, se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu-și alăpteze copiii sub niciun motiv. Nu se cunoaște dacă indinavirul se excretă în laptele uman. Pacientele trebuie instruite să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectele potențiale ale tratamentului cu CRIVAN asupra fertilității masculine sau feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu sunt disponibile date care să sugereze că indinavirul influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați că în timpul tratamentului cu indinavir s-au raportat amețelă și vedere încețoșată.

4.8 Reacții adverse

Într-o analiză cumulată a studiilor clinice controlate, nefrolitiaza a apărut la aproximativ 10%% dintre pacienții cărora li s-a administrat doza recomandată de Crixivan (nepotențat) (a se vedea, de asemenea, tabelul de mai jos și pct. 4.4).

Reacțiile adverse clinice raportate de către investigatori ca fiind posibil, probabil sau cu siguranță asociate CRIVAN la $\geq 5\%$ dintre pacienții tratați cu CRIVAN în monoterapie sau în asociere cu INRT (n = 309) timp de 24 săptămâni, sunt prezentate mai jos. Multe dintre aceste reacții adverse au fost identificate, de asemenea, ca fiind manifestări clinice preexistente obișnuite sau care apar frecvent în această populație. Aceste reacții adverse au fost: greață (35,3%%), cefalee (25,2%%), diaree (24,6%%), astenie/fatigabilitate (24,3%%), erupții cutanate tranzitorii (19,1%%), disgeuzie (19,1%%), uscăciune cutanată (16,2%%), dureri abdominale (14,6%%), vărsături (11,0%%), amețeli (10,7%%). Cu excepția uscăciunii cutanate, erupțiilor cutanate tranzitorii și a disgeuziei, incidența reacțiilor adverse clinice a fost similară sau mai mare la pacienții martor tratați cu analogi nucleozidici antiretrovirali comparativ cu pacienții tratați cu CRIVAN în monoterapie sau în asociere cu INRT. Acest profil de siguranță general a fost similar la cei 107 pacienți tratați cu CRIVAN în monoterapie sau în asociere cu INRT pe o perioadă de până la 48 săptămâni. Reacțiile adverse, incluzând nefrolitiaza, pot duce la întreruperea tratamentului.

În studii clinice controlate efectuate pe plan mondial, indinavirul s-a administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (zidovudină, didanozină, stavudină și/sau lamivudină) la aproximativ 2000 pacienți dintre care majoritatea au fost bărbați adulți, caucazieni (15%% femei).

Indinavirul nu a influențat tipul, frecvența sau severitatea reacțiilor adverse majore cunoscute asociate cu utilizarea zidovudinei, didanozinei sau lamivudinei.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice la adulți și/sau la utilizarea după punerea pe piață a CRIXIVAN ca monoterapie și/sau în cadrul terapiei antiretrovirale combinate (TARC).

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse au fost raportate și în timpul experienței după punerea pe piață*, însă, deoarece acestea sunt obținute din raportările spontane, incidența nu a putut fi determinată.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse CRIXIVAN
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte frecvente	creșterea VEM, scăderea numărului de neutrofile
	Cu frecvență necunoscută*	creșterea sângerărilor spontane la pacienți cu hemofilie, anemie, inclusiv anemie hemolitică acută, trombocitopenie (vezi pct. 4.4).
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută*	reacții anafilactoide
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută*	diabet zaharat <i>de novo</i> sau hiperglicemie sau exacerbarea diabetului zaharat preexistent, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie.
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	cefalee, amețeli
	Frecvente	insomnie, hipoestezie, parestezie
	Cu frecvență necunoscută*	parestezie orală.
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	greață, vărsături, diaree, dispepsie
	Frecvente	flatulență, xerostomie, regurgitații acide
	Cu frecvență necunoscută*	hepatită, inclusiv raportări de insuficiență hepatică, pancreatită.
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	hiperbilirubinemie asimptomatică izolată, valori crescute ale ALT și AST
	Cu frecvență necunoscută*	tulburări ale funcției hepatice.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii, uscăciune cutanată
	Frecvente	prurit
	Cu frecvență necunoscută*	erupții cutanate tranzitorii inclusiv eritem polimorf și sindrom Stevens-Johnson, vasculită de hipersensibilitate, alopecie, hiperpigmentare, urticarie; unghii încarnate și/sau paronichie.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	mialgie
	Cu frecvență necunoscută*	miozită, rabdomioliză, valori crescute ale CK, osteonecroză (vezi pct. 4.4), periartrită.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse CRIXIVAN
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	hematurie, proteinurie, cristalurie
	Frecvente	nefrolitiază, disurie
	Cu frecvență necunoscută*	nefrolitiază, în unele cazuri cu insuficiență renală sau insuficiență renală acută; pielonefrită; nefrită interstițială, uneori asociată cu depozite de cristale de indinavir. La unii pacienți, întreruperea terapiei cu indinavir nu a determinat dispariția nefritei interstițiale; insuficiență renală; disfuncție renală; leucociturie (vezi pct. 4.4).
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	astenție/fatigabilitate, disgeuzie, dureri abdominale.

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutății corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatiche și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Nefrolitiază

Nefrolitiază, incluzând durerea în flanc cu sau fără hematurie (inclusiv hematurie microscopică), a fost raportată la aproximativ 10%% (252/2577) dintre pacienții cărora în studiile clinice li s-a administrat CRIXIVAN în doza recomandată, comparativ cu 2,2%% pentru grupurile control. În general, aceste evenimente nu au fost asociate cu disfuncție renală și s-au rezolvat prin hidratare și întreruperea temporară a tratamentului (de exemplu 1-3 zile).

Hiperbilirubinemie

Hiperbilirubinemia asimptomatică izolată (bilirubinemie totală $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l), raportată predominant ca bilirubina indirectă crescută și rareori asociată cu creșteri ale ALT, AST sau ale fosfatazei alcaline, a apărut la aproximativ 14%% dintre pacienții tratați cu CRIXIVAN în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Majoritatea pacienților au continuat tratamentul cu CRIXIVAN fără reducerea dozei, iar valorile bilirubinemiei au scăzut treptat către valorile inițiale. Hiperbilirubinemia a apărut mai frecvent la doze mai mari de 2,4 g/zi comparativ cu dozele mai mici de 2,4 g/zi.

Copii și adolescenți

În studiile clinice la copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 3 ani), profilul reacțiilor adverse a fost similar celui pentru pacienții adulți cu excepția unei frecvențe mai mari a nefrolitiază de 29%% (20/70) la copii și adolescenți tratați cu CRIXIVAN. Piuria asimptomatică de etiologie necunoscută a fost observată la 10,9%% (6/55) dintre copiii și adolescenții cărora li s-a administrat CRIXIVAN. Unele dintre aceste evenimente s-au asociat cu creșteri ale creatininemiei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj cu CRIVAN la om. Simptomele cele mai frecvent raportate au fost cele gastrointestinale (de exemplu, greață, vărsături, diaree) și renale (de exemplu, nefrolitiază, durere în flanc, hematurie).

Nu se cunoaște dacă indinavirul este dializabil prin dializă peritoneală sau prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale de uz sistemic, inhibitori de protează, codul ATC: J05AE02

Mecanism de acțiune

Indinavirul inhibă proteaza recombinantă HIV-1 și HIV-2 cu o selectivitate de aproximativ zece ori mai mare pentru proteaza HIV-1 în comparație cu proteaza HIV-2. Indinavirul se fixează reversibil pe situsul activ al proteazei și inhibă competitiv enzima, împiedicând astfel elajul precursorilor virali poliproteici care se produce în cursul maturării particulei virale noi formate. Particulele imature rezultate nu sunt infecțioase și sunt incapabile să dezvolte noi cicluri infecțioase. Indinavirul nu a inhibat în mod semnificativ proteazele eucariote - renină umană, catepsină D umană, elastază umană și factorul Xa uman.

Microbiologie

La concentrații de 50 până la 100 nM, indinavirul a mediat inhibiția de 95%% (IC₉₅), în raport cu un martor infectat, netratat, propagarea virală în culturile celulare de limfocite T umane și la nivelul monocitelor/macrofagelor umane primare infectate cu variantele LAI, MN, RF ale HIV-1, respectiv, o variantă SF-162 cu tropism macrofagic. La concentrații de 25-100 nM, indinavirul a inhibat în proporție de 95%% propagarea virală în culturile de mononucleare sanguine periferice umane activate de mitogeni, infectate cu diverse tulpini primare de HIV-1, incluzând tulpini rezistente la zidovudină și inhibitori non-nucleozidici de reverstrascriptază (INNRT). O activitate antiretrovirală sinergică a fost observată atunci când limfocitele T umane infectate cu varianta LAI a HIV-1 au fost incubate cu indinavir asociat cu zidovudină, didanozină sau un inhibitor non-nucleozidic de reverstrascriptază (INNRT).

Rezistența la medicament

La unii pacienți s-a înregistrat pierderea activității de suprimare a ARN-ului viral; cu toate acestea, numărul celulelor CD4 a fost frecvent, în mod constant, la nivelul valorilor dinaintea începerii tratamentului. Atunci când a apărut, pierderea activității de suprimare a ARN-ului viral s-a asociat caracteristic cu înlocuirea virusului circulant sensibil de către variante virale rezistente. Rezistența a fost corelată cu acumularea de mutații în genomul viral care au determinat substituții ale aminoacizilor din proteaza virală.

S-au identificat cel puțin 11 poziții ale aminoacizilor din protează asociate cu rezistența la indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 și L90. Contribuția lor la instalarea rezistenței este complexă. Niciuna dintre aceste substituții nu a fost necesară sau suficientă pentru rezistență. De exemplu, nicio substituție unică sau nicio pereche de substituții nu a fost capabilă să determine o rezistență măsurabilă ($\geq$ patru ori) la indinavir, iar nivelul de rezistență a fost dependent de modalitățile de combinație a substituțiilor multiple. Cu toate acestea, în general, nivelele superioare de rezistență au rezultat din co-expresia unui număr mai mare de substituții la nivelul celor 11 poziții identificate. La majoritatea pacienților cu rebound al ARN viral instalat în timpul monoterapiei cu indinavir 800 mg la fiecare 8 ore, s-au observat substituții la numai trei din aceste situsuri la majoritatea pacienților: V82 (la A sau F), M46 (la I sau L) și L10 (la I sau R). Alte substituții au fost observate

mai puțin frecvent. Se pare că substituțiile observate la nivelul aminoacizilor se acumulează secvențial într-o ordine aleatorie, probabil ca rezultat al replicării virale continue.

Trebuie notat că scăderea activității de suprimare a ARN-ului viral s-a observat mai frecvent atunci când tratamentul cu indinavir a fost inițiat cu doze inferioare dozei orale recomandate de 2,4 g/zi. **De aceea, pentru a crește activitatea de supresie a replicării virale și deci pentru a împiedica apariția unui virus rezistent, tratamentul cu indinavir trebuie inițiat cu doza recomandată.**

Asocierea indinavirului cu analogi nucleozidici (încă nefolosiți la pacient) poate reduce riscul de apariție a rezistenței atât la indinavir cât și la analogii nucleozidici. Într-un studiu comparativ, tratamentul asociat cu analogi nucleozidici (terapie triplă cu zidovudină plus didanozină) a conferit protecție împotriva selecționării de virusuri care prezintă cel puțin o substituție de aminoacid asociată cu rezistența atât la indinavir (de la 13/24 la 2/20 în săptămâna 24 de tratament) cât și la analogii nucleozidici (de la 10/16 la 0/20 în săptămâna 24 de tratament).

Rezistență încrucișată

Tulpinile izolate de la pacienții infectați cu HIV-1 cu sensibilitate redusă la indinavir au exprimat diferite modele și grade de rezistență încrucișată la o serie diversă de IP HIV, incluzând ritonavir și saquinavir. Pentru indinavir și ritonavir s-a raportat o rezistență încrucișată completă; cu toate acestea, rezistența încrucișată la saquinavir a variat în funcție de tulpină. Multe dintre substituțiile aminoacizilor proteazici, raportate ca fiind asociate cu rezistență la ritonavir și saquinavir s-au asociat și cu rezistență la indinavir.

Efecte farmacodinamice

Adulți

Până în prezent s-a dovedit că tratamentul cu indinavir în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiretrovirale (de exemplu, analogi nucleozidici) reduce încărcătura virală și crește numărul de limfocite CD4 la pacienți la care numărul acestora a fost sub 500 celule/mm³.

Într-un studiu clinic publicat, deschis, încrucișat, 20 pacienți infectați cu HIV având încărcătura virală plasmatică nedetectabilă (<200 copii/ml) tratați cu indinavir 800 mg la fiecare 8 ore au fost trecuți la indinavir/ritonavir 400/100 mg la fiecare 12 ore. Optsprezece pacienți au încheiat studiul cu durată de 48 săptămâni. Încărcătura virală a rămas <200 copii/ml timp de 48 săptămâni, la toți pacienții.

Un alt studiu clinic publicat, efectuat la 40 pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, a evaluat eficacitatea și siguranța administrării de indinavir/ritonavir 400/100 mg la fiecare 12 ore. Treizeci de subiecți au încheiat cele 48 săptămâni de tratament. În săptămâna 4, concentrația plasmatică minimă de indinavir a fost 500 ng/ml cu un interval de variabilitate semnificativ (interval 5 până la 8100 ng/ml). În analiza după intenția de tratament, 65% dintre pacienți au avut ARN HIV <400 copii/ml și 50% au avut încărcătura virală <50 copii/ml; în analiza din timpul tratamentului, 96% dintre pacienți au avut ARN HIV <400 copii/ml și 74% au avut încărcătura virală <50 copii/ml.

Optzeci de pacienți netratați anterior cu antiretrovirale au fost introduși într-un al treilea studiu clinic publicat. În acest studiu deschis, nerandomizat, cu un singur braț, pacienții au fost tratați cu stavudină și lamivudină plus indinavir/ritonavir 400/100 mg la fiecare 12 ore. Șaizeci și doi pacienți au încheiat studiul în săptămâna 96. În analizele după intenția de tratament și din timpul tratamentului proporția de pacienți cu ARN HIV <50 copii/ml a fost de 68,8%, respectiv de 88,7%, în săptămâna 96.

Indinavirul, administrat în monoterapie sau în asociere cu analogi nucleozidici (zidovudină/stavudină și lamivudină) determină încetinirea evoluției clinice a bolii comparativ cu administrarea doar de analogi nucleozidici și asigură un efect susținut asupra încărcăturii virale și celulelor CD4.

La pacienții cărora li s-au administrat anterior zidovudină, asocierea indinavirului cu zidovudină și lamivudină comparativ cu asocierea zidovudină cu lamivudină, a redus de la 13%% la 7%% probabilitatea de SIDA manifestă sau deces (ADID) la 48 săptămâni de tratament. În mod similar, la

pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, indinavirul cu sau fără zidovudină comparativ cu zidovudina în monoterapie, a redus probabilitatea de ADID la 48 săptămâni de la 15%% pentru zidovudină în monoterapie la aproximativ 6%% pentru indinavir în monoterapie sau asociat cu zidovudină.

Efectele asupra încărcăturii virale au fost mult mai pronunțate la pacienții tratați cu indinavir în asociere cu analogi nucleozidici, însă proporția de pacienți cu ARN viral seric sub limita de detecție (500 copii/ml) la 24 săptămâni a variat în funcție de studiu de la 40%% la mai mult de 80%%. Această proporție tinde să rămână stabilă de-a lungul unor perioade de urmărire îndelungate. Similar, efectele asupra numărului de celule CD4 tind să fie mai pronunțate la pacienții tratați cu indinavir în asociere cu analogi nucleozidici comparativ cu indinavir în monoterapie. În studiile clinice, acest efect se menține și după perioade lungi de urmărire.

Copii și adolescenți

La 41 copii (cu vârsta cuprinsă între 4 și 15 ani) au fost proiectate două studii clinice în vederea stabilirii siguranței, activității antiretrovirale și farmacocineticii indinavirului în asociere cu stavudina și lamivudina. În unul dintre studii, la săptămâna 24, proporția pacienților cu ARN viral plasmatic sub 400 copii/ml a fost de 60%%; creșterea medie a numărului de celule CD4 a fost de 242 celule/mm³ și proporția medie de creștere a acestora a fost de 4,2%%. La săptămâna 60, proporția pacienților cu ARN viral plasmatic sub 400 copii/ml a fost de 59%%. Într-un alt studiu, la săptămâna 16, proporția pacienților cu ARN viral plasmatic sub 400 copii/ml a fost de 59%%; creșterea medie a CD4 a fost de 73 celule/mm³, iar proporția medie de creștere a acestora a fost de 1,2%%. La săptămâna 24, proporția pacienților cu ARN viral plasmatic sub 400 copii/ml a fost de 60%%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Indinavirul este absorbit repede după administrare în condiții de repaus alimentar, atingând concentrația plasmatică maximă după 0,8 ore $\pm$ 0,3 ore (medie $\pm$ DS). O creștere a concentrațiilor plasmatice de indinavir mai mare decât cea proporțională cu doza s-a observat la doze cuprinse în intervalul 200-800 mg. Între 800 și 1000 mg, devierea de la proporționalitatea cu doza este mai puțin pronunțată. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică scurt, $1,8 \pm 0,4$ ore, după administrări repetate s-a obținut numai o creștere minimă a concentrațiilor plasmatice. Biodisponibilitatea unei doze unice de 800 mg indinavir a fost de aproximativ 65%% (Î 90%%, 58-72%%).

Date dintr-un studiu la starea de echilibru la voluntari sănătoși indică existența unei variații circadiane a farmacocineticii indinavirului. După un regim terapeutic cu doze de 800 mg la fiecare 8 ore, concentrațiile plasmatice maxime C_{max} măsurate după doza de dimineață, de prânz și cea de seară au fost de 15550 nM, 8720 nM și, respectiv 8880 nM. Concentrațiile plasmatice corespunzătoare la 8 ore după doză au fost de 220 nM, 210 nM și, respectiv 370 nM. Nu se cunoaște relevanța acestor constatări în ceea ce privește efectul de potențare al ritonavirului asupra indinavirului. Într-un studiu efectuat la pacienți adulți HIV-seropozitivi la care s-au administrat doze de 800 mg la fiecare 8 ore, la starea de echilibru s-au obținut medii geometrice de: ASC_{0-8ore} de 27813 nM*oră (interval de încredere 90%%=22185, 34869), concentrații plasmatice maxime de 11144 nM (interval de încredere 90%%=9192, 13512) și concentrații plasmatice la 8 ore după doză de 211 nM (interval de încredere 90%%=163, 274).

Efectul alimentelor

La starea de echilibru, după administrarea unei scheme terapeutice cu 800 mg/100 mg indinavir/ritonavir la interval de 12 ore, administrată cu o masă cu conținut scăzut de lipide, la voluntari sănătoși s-au obținut următoarele medii geometrice $ASC_{0-12ore}$ de 116067 nM*oră (interval de încredere 90%%=101680, 132490), concentrații plasmatice maxime de 19001 nM (interval de încredere 90%%=17538, 20588) și concentrații plasmatice la 12 ore după administrarea dozei de 2274 nM (interval de încredere 90%%=1701, 3042). Nu s-a observat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește expunerea atunci când schema terapeutică a fost administrată concomitent cu o masă cu conținut crescut de lipide.

Regimul terapeutic al indinavirului potențat. Sunt disponibile date limitate cu privire la farmacocinetica indinavirului administrat în asociere cu doze mici de ritonavir. Farmacocinetica indinavirului (400 mg) în asociere cu ritonavir (100 mg) administrate de două ori pe zi a fost evaluată în două studii. Analiza farmacocinetică într-unul dintre studii a fost realizată pe nouăsprezece pacienți, cu o mediană (interval) a $ASC_{0-12ore}$, C_{max} și C_{min} pentru indinavir de 25421 nM*oră (21489-36236 nM*oră), 5758 nM (5056-6742 nM) și, respectiv 239 (169-421 nM). Parametrii farmacocinetici din al doilea studiu au fost comparabili.

La copiii și adolescenții infectați cu HIV, un regim cu doze de 500 mg/m² la fiecare 8 ore a determinat valori ale ASC_{0-8ore} de 27412 nM*oră, valori ale concentrației plasmatice maxime de 12182 nM și valori ale concentrației plasmatice la 8 ore după doză, de 122 nM. Valorile ASC și concentrațiilor plasmatice maxime au fost, în general, similare celor observate anterior la pacienții adulți infectați cu HIV cărora li s-a administrat doza recomandată de 800 mg la fiecare 8 ore; trebuie însă notat că valorile concentrațiilor la 8 ore după doză au fost mai mici.

În timpul sarcinii s-a demonstrat că expunerea sistemică la indinavir a fost în mod relevant scăzută (PACTG 358. Crixivan, 800 mg la fiecare 8 ore + zidovudină 200 mg la fiecare 8 ore și 150 mg lamivudină de două ori pe zi). Valoare medie plasmatică a ASC_{0-8ore} pentru indinavir în săptămânile 30-32 de gestație (n = 11) a fost 9231 nM*oră, ceea ce reprezintă o valoare cu 74%% (Îl 95%%: 50%%, 86%%) mai mică decât cea observată la 6 săptămâni postpartum. Șase dintre aceste 11 pacienți (55%%) au prezentat concentrații plasmatice medii de indinavir la 8 ore după doză (C_{min}) sub pragul de analiză al cuantificării de încredere. Farmacocinetica indinavirului pentru fiecare dintre aceste 11 pacienți la 6 săptămâni postpartum a fost, în general, similară cu cea observată la paciențele fără sarcină dintr-un alt studiu (vezi pct. 4.6).

Administrarea indinavirului cu o masă bogată în calorii, grăsimi și proteine a determinat o absorbție lentă și redusă, cu o scădere a ASC de aproximativ 80%% și o reducere a C_{max} de 86%%.

Administrarea cu alimente ușoare (de exemplu, pâine prăjită cu gem sau fructe conservate, suc de mere și cafea cu lapte degresat sau fără grăsimi și zahăr sau cereale, lapte degresat sau fără grăsimi și zahăr) a determinat concentrații plasmatice comparabile cu valorile corespunzătoare în condiții de repaus alimentar.

Farmacocinetica indinavirului administrat sub formă de sulfat de indinavir (din capsulele deschise) amestecat în suc de mere este, în general, comparabilă celei a indinavirului administrat sub formă de capsule, în condiții de repaus alimentar. La pacienții copii și adolescenți infectați cu HIV, parametrii farmacocinetici ai indinavirului amestecat în suc de mere au fost următorii: ASC_{0-8ore} 26980 nM*oră; concentrația plasmatică maximă 13711 nM și concentrația plasmatică la 8 ore după doză 146 nM.

Distribuție

La om, indinavirul nu se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (39% sub formă liberă).

Nu sunt disponibile date la om privind distribuția indinavirului în sistemul nervos central.

Metabolizare

S-au identificat șapte metaboliți principali, căile metabolice fiind: glucuronoconjugarea la nivelul azotului piridinic, N-oxidarea piridinei cu sau fără 3'-hidroxilare la inelul indan, 3'-hidroxilarea indan, p-hidroxilarea restului fenil-metil și N-depiridometilarea cu sau fără 3'-hidroxilare. Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani au indicat că CYP3A4 este singura izoenzimă P450 care joacă un rol important în metabolizarea oxidativă a indinavirului. Analiza probelor plasmatice și urinare ale subiecților care au utilizat indinavir a arătat că metaboliții indinavirului au o activitate inhibitorie redusă asupra proteinazelor.

Eliminare

În intervalul de doze de 200-1000 mg administrate atât la voluntari cât și la pacienți infectați cu HIV, s-a produs o creștere ușoară a cantității de indinavir eliminat în urină ceva mai mare decât cea proporțională cu doza. Clearance-ul renal (116 ml/min) al indinavirului este independent de concentrație în cadrul gamei de doze utilizate clinic. Mai puțin de 20% din indinavir este excretat prin

rinichi. După administrarea unei doze unice în condiții de repaus alimentar, excreția urinară medie a medicamentului nemodificat a fost de 10,4% după o doză de 700 mg și de 12% după 1000 mg. Indinavirul a fost rapid eliminat, timpul de înjumătățire fiind de 1,8 ore.

Caracteristici ale pacienților

Farmacocinetica indinavirului nu diferă în funcție de rasă.

Nu există diferențe clinice semnificative în ceea ce privește farmacocinetica indinavirului la femei HIV seropozitive comparativ cu bărbați HIV seropozitivi.

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară-moderată și semne clinice de ciroză au prezentat o metabolizare redusă a indinavirului, având drept rezultat pentru o doză de 400 mg o valoare medie a ASC cu aproximativ 60% mai mare. Timpul mediu de înjumătățire al indinavirului a crescut până la aproximativ 2,8 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au observat cristale în urina șobolanilor, a unei maimuțe și a unui câine. Prezența cristalelor nu s-a asociat cu o afectare renală indusă de medicament. La șobolanii tratați cu indinavir în doze ≥ 160 mg/kg și zi s-a observat o creștere a greutateii tiroidei și hiperplazia celulelor foliculare tiroidiene din cauza unei creșteri a clearance-ului tiroxinei. La șobolanii tratați cu indinavir în doze ≥ 40 mg/kg și zi s-a produs o mărire a greutateii ficatului asociată cu hipertrofie hepatocelulară la doze ≥ 320 mg/kg și zi.

Doza orală maximă neletală de indinavir a fost de cel puțin 5000 mg/kg la șobolan și șoarece, cea mai mare doză testată în studiile de toxicitate acută.

Studii efectuate la șobolan au indicat o captare limitată la nivelul țesutului cerebral, o distribuție rapidă în și în afara sistemul limfatic și o excreție excesivă în laptele femelelor care alăptează. Distribuția indinavirului prin bariera feto-placentară a fost semnificativă la șobolan, însă limitată la iepure.

Mutagenitate

În studii efectuate cu sau fără activare metabolică, indinavirul nu a avut nicio activitate mutagenă sau genotoxică.

Carcinogenitate

Administrarea dozei maxime tolerate la șoarece, care corespunde la o expunere sistemică de aproximativ 2-3 ori mai mare decât expunerea clinică, nu s-a dovedit carcinogenă. La șobolani, la niveluri similare de expunere, s-a observat o creștere a frecvenței adenomului tiroidian probabil legată de o creștere a eliberării de TSH, secundară unei creșteri a clearance-ului de tiroxină. Relevanța acestei observații la oameni este posibil limitată.

Toxicitate asupra dezvoltării

Studii de toxicitate efectuate la șobolan, iepure și câine (cu doze care produc expuneri sistemice comparabile sau ușor mai mari decât expunerea la om) nu au evidențiat efecte teratogene. Nu s-au observat modificări externe sau ale viscerelor la șobolan, cu toate acestea, frecvența coastelor supranumerare și a coastelor cervicale a fost mai mare. Nu s-au observat modificări externe, ale viscerelor sau scheletului la iepure și câine. La șobolani și iepuri nu s-au observat modificări ale supraviețuirii embrio/fetale sau a greutateii fetale. La câine s-a observat o ușoară creștere a resorbției; cu toate acestea toți feții animalelor tratate au fost viabili și frecvența feților vii la animalele tratate a fost comparabilă cu cea din grupul de control.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză anhidră

Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Cerneală de inscripționare: dioxid de titan (E 171), indigo carmin (E 132) și oxid de fer (E 172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani pentru flacoane din PEÎD ce conțin 18 capsule.

3 ani pentru flacoane din PEÎD ce conțin 90 și 180 capsule.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în flaconul original. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umezeală.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD, cu capac din polipropilenă și o folie de protecție care conține 18, 90 sau 180 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flacoanele conțin recipiente cu desicant care trebuie să rămână în interiorul recipientului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/024/004

EU/1/96/024/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 octombrie 1996

Data ultimei reautorizări: 18 iulie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Nu este cazul.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CRIXIVAN 200 mg – ambalaj cu 180, 270 și 360 capsule – Cutie****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CRIXIVAN 200 mg capsule
Indinavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține sulfat de indinavir echivalent cu indinavir 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză anhidră. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

180 capsule
270 capsule
360 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Capsulele trebuie înghițite întregi.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE(LE) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Desicantul nu trebuie îndepărtat din flacon.
Desicantul nu trebuie înghițit.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/024/001 180 capsule
EU/1/96/024/002 270 capsule
EU/1/96/024/003 360 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CRIXIVAN 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CRIXIVAN 200 mg – ambalaj cu 180, 270 și 360 capsule – Etichetă de flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CRIXIVAN 200 mg capsule
Indinavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține sulfat de indinavir echivalent cu indinavir 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză anhidră. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

180 capsule
270 capsule
360 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMNISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Capsulele trebuie înghițite întregi.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE(LE) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Desicantul nu trebuie îndepărtat din flacon.
Desicantul nu trebuie înghițit.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/024/001 180 capsule
EU/1/96/024/002 270 capsule
EU/1/96/024/003 360 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CRIXIVAN 400 mg – ambalaj cu 90 și 180 capsule – Cutie****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CRIXIVAN 400 mg capsule
Indinavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține sulfat de indinavir echivalent cu indinavir 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză anhidră. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 capsule
180 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Capsulele trebuie înghițite întregi.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Desicantul nu trebuie îndepărtat din flacon.
Desicantul nu trebuie înghițit.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/024/004 90 capsule
EU/1/96/024/005 180 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CRIXIVAN 400 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CRIXIVAN 400 mg – ambalaj cu 90 și 180 capsule – Etichetă de flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CRIXIVAN 400 mg capsule
Indinavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține sulfat de indinavir echivalent cu indinavir 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Lactoză anhidră. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 capsule
180 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Capsulele trebuie înghițite întregi.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Desicantul nu trebuie îndepărtat din flacon.
Desicantul nu trebuie înghițit.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/024/004 90 capsule
EU/1/96/024/005 180 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

CRIXIVAN 200 mg capsule indinavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este CRIXIVAN și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CRIXIVAN
3. Cum să luați CRIXIVAN
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CRIXIVAN
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CRIXIVAN și pentru ce se utilizează

Ce este CRIXIVAN

CRIXIVAN conține o substanță numită indinavir. Acesta aparține unui grup de medicamente numite „inhibitori de protează”.

Pentru ce se utilizează CRIXIVAN

CRIXIVAN se utilizează pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) la adulți. CRIXIVAN se utilizează în același timp cu alte tratamente anti-HIV (medicamente antiretrovirale). Aceasta se numește terapie antiretrovirală combinată.

- Un exemplu de alt medicament care vă poate fi administrat în același timp cu CRIXIVAN este ritonavir.

Cum acționează CRIXIVAN

CRIXIVAN tratează infecția cu HIV și ajută la scăderea numărului de particule de HIV din sângele dumneavoastră.

CRIXIVAN ajută la:

- reducerea riscului de apariție a bolilor asociate infecției cu HIV
 - scăderea cantității de HIV din organismul dumneavoastră („încărcătura virală”)
 - creșterea numărului de celule CD4 (T). Celulele CD4 sunt o parte importantă a sistemului dumneavoastră imunitar. Rolul principal al sistemului imunitar este să vă protejeze de infecții.
- CRIXIVAN poate să nu facă aceste lucruri la toți pacienții. Medicul dumneavoastră va monitoriza felul în care acest medicament acționează în cazul dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CRIXIVAN

Nu luați CRIXIVAN:

- dacă sunteți alergic la indinavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:
 - rifampicină - un antibiotic utilizat pentru a trata infecții
 - cisapridă - utilizată pentru probleme intestinale
 - amiodaronă - utilizată pentru probleme cu ritmul inimii
 - pimozidă - utilizată pentru anumite probleme de sănătate mintală
 - lovastatină sau simvastatină - utilizate pentru scăderea valorii colesterolului
 - sunătoare (*Hypericum perforatum*) - o plantă medicinală utilizată pentru depresie
 - tartrat de ergotamină (cu sau fără cafeină) - utilizat pentru migrene
 - astemizol sau terfenadină - antihistaminice utilizate pentru febra fânului și alte alergii
 - quetiapină - utilizată pentru unele boli psihice cum sunt schizofrenia, tulburarea bipolară și tulburarea depresivă majoră
 - alprazolam, triazolam și midazolam (luat pe gură) - utilizate pentru a vă calma sau pentru a vă ajuta să dormiți.

Nu luați CRIXIVAN dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua CRIXIVAN.

În plus, când CRIXIVAN este administrat în același timp cu medicamentul ritonavir:

Nu luați nici CRIXIVAN, nici ritonavir:

- dacă aveți probleme cu ficatul
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:
 - acid fusidic - un antibiotic utilizat pentru a trata infecții
 - piroxicam - utilizat pentru artrită
 - alfuzosin - utilizat pentru probleme cu prostata
 - bepridil - utilizat pentru durere în piept (angină)
 - clozapină - utilizată pentru anumite probleme de sănătate mintală
 - petidină sau propoxifenă - utilizate pentru durere
 - estazolam sau flurazepam - utilizate pentru a vă ajuta să dormiți
 - clorazepat sau diazepam - utilizate pentru a vă face mai calm
 - encainidă, flecainidă, propafenonă sau chinidină - utilizate pentru probleme precum bătăi neregulate ale inimii.

Nu luați nici CRIXIVAN, nici ritonavir dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua CRIXIVAN.

Atenționări și precauții

Înainte să luați CRIXIVAN, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă ați prezentat sau prezentați oricare dintre următoarele:

- **alergii**
- **probleme cu rinichii** (incluzând inflamația rinichilor, pietre la rinichi sau durere de spate cu sau fără sânge în urină)
- **„hemofilie”** - CRIXIVAN vă poate face mai predispus la sângerare. Dacă observați apariția sângerărilor sau dacă vă simțiți slăbit, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **probleme cu ficatul** - persoanele cu „hepatită cronică tip B sau C” sau „ciroză” care sunt tratate cu medicamente „antiretrovirale” sunt mai predispuse să prezinte la acest medicament reacții

adverse grave și potențial letale la nivelul ficatului. Este posibil să aveți nevoie să efectuați teste de sânge pentru a verifica modul în care funcționează ficatul dumneavoastră.

- **durere severă, sensibilitate sau slăbiciune musculară** - acestea sunt mai probabile dacă luați medicamente care scad valorile colesterolului, numite „statine” (cum este simvastatina). În cazuri rare, problemele musculare pot fi grave (rabdomioliză). Spuneți medicului dumneavoastră cât mai repede posibil dacă prezentați durere musculară severă sau slăbiciune.
- **semne de infecție** - acestea pot fi o infecție anterioară care revine la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Aceasta se poate produce deoarece organismul este capabil din nou să înceapă să lupte împotriva infecțiilor. Aceasta se întâmplă la unele persoane cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) și care au prezentat anterior infecții asociate cu HIV. Dacă observați orice simptome de infecție, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- **afecțiuni autoimune** (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.
- **afecțiuni ale oaselor** - semnele includ înțepenire a articulațiilor, disconfort și dureri, în special la nivelul șoldului, și dificultate la mișcare. Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră. Astfel de probleme se pot datora unei afecțiuni a oaselor numită „osteonecroză” (pierderea aportului de sânge la nivelul osului care determină moartea țesutului osos), care poate apărea în luni până la ani după începerea tratamentului împotriva HIV. Riscul ca dumneavoastră să prezentați afecțiuni ale oaselor este mai mare dacă:
 - beți alcool
 - aveți un indice de masă corporală crescut
 - aveți un sistem imunitar foarte slăbit
 - ați luat corticosteroizi în același timp cu CRIXIVAN
 - luați terapie antiretrovirală combinată o perioadă îndelungată.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua CRIXIVAN.

Copii și adolescenți

CRIXIVAN nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

CRIXIVAN împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală, incluzând medicamentele din plante.

CRIXIVAN poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează CRIXIVAN.

Ritonavir

Ritonavir este utilizat pentru a crește concentrația în sânge a CRIXIVAN sau, mai puțin frecvent și în doze mai mari, pentru tratamentul infecției cu HIV. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să luați atât CRIXIVAN, cât și ritonavir. De asemenea, citiți prospectul pentru ritonavir.

Vă rugăm să vedeți „**Nu luați CRIXIVAN**” și „**Nu luați nici CRIXIVAN, nici ritonavir**” de mai sus, de la pct. 2 pentru o listă importantă de medicamente pe care nu trebuie să le luați împreună cu CRIXIVAN. Nu luați CRIXIVAN dacă luați sau ați luat recent oricare dintre aceste medicamente.

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua CRIXIVAN.

În plus, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua CRIXIVAN dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să ajusteze doza medicamentelor dumneavoastră:

- teofilină - utilizată pentru astm bronșic
- warfarină - utilizată pentru subțierea sângelui
- morfină, fentanil - utilizate pentru durere
- buspironă - utilizată pentru a vă face mai calm
- fluconazol - utilizat pentru infecții fungice
- venlafaxină, trazodonă - utilizate pentru depresie
- tacrolimus, ciclosporină – utilizate în principal după transplant de organ
- delavirdină, efavirenz, nevirapină - utilizate pentru infecția cu HIV
- amprenavir, saquinavir, atazanavir - utilizate pentru infecția cu HIV
- sildenafil, vardenafil, tadalafil - utilizate pentru impotență
- dexametazonă - utilizată pentru a opri umflarea (inflamația)
- itraconazol, ketoconazol - utilizate în tratamentul infecțiilor fungice
- atorvastatină, rosuvastatină, pravastatină, fluvastatină - utilizate pentru scăderea colesterolului
- fexofenadină, loratadină - antihistaminice utilizate pentru febra fânului și alte afecțiuni alergice
- medicamente contraceptive orale („Pilula”) conținând noretindronă sau etinilestradiol
- fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, divalproex, lamotrigină - medicamente utilizate pentru tratamentul convulsiilor (epilepsiei)
- midazolam (administrat injectabil) - utilizat pentru episoade acute de convulsii (crize) și pentru a induce somnul pacienților înaintea anumitor proceduri medicale
- amlodipină, felodipină, nifedipină, nicardipină, digoxină, diltiazem - utilizate în hipertensiunea arterială și anumite probleme cu inima
- quetiapină – utilizată pentru unele boli psihice cum sunt schizofrenia, tulburarea bipolară și tulburarea depresivă majoră.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua CRIXIVAN.

CRIXIVAN împreună cu alimente și băuturi

Vezi pct. 3 de mai jos pentru informații referitoare la cum să luați CRIXIVAN. Cu toate acestea, este important în mod deosebit ca dumneavoastră:

- să nu luați CRIXIVAN împreună cu alimente bogate în calorii, grăsimi și proteine. Aceasta deoarece aceste alimente opresc capacitatea organismului dumneavoastră de a absorbi cât mai mult CRIXIVAN și acesta nu va acționa la fel de bine.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, luați CRIXIVAN doar dacă medicul dumneavoastră decide că este absolut necesar. Nu se cunoaște dacă CRIXIVAN este dăunător unui copil nenăscut atunci când este luat de o gravidă.

- Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze, pentru a opri transmiterea HIV copilului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului cu CRIXIVAN au fost raportate amețeli și vedere încețoșată. Dacă acestea apar, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

Alte lucruri pe care trebuie să le știți

CRIXIVAN nu vindecă infecția cu HIV. Puteți în continuare să prezentați infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV. De aceea, cât timp luați CRIXIVAN trebuie să rămâneți sub supravegherea medicului dumneavoastră.

Infecția cu HIV se transmite prin intermediul sângelui sau prin contact sexual cu o persoană infectată cu HIV. Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane.

CRIXIVAN conține lactoză

Acest medicament conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați CRIXIVAN

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât să luați

Doza recomandată de CRIXIVAN este:

- Patru capsule de 200 mg (800 mg) - administrate de trei ori pe zi (la fiecare 8 ore). Aceasta înseamnă că veți lua în total douăsprezece capsule de 200 mg (2400 mg) în fiecare zi.

De regulă, dumneavoastră luați mai puțin CRIXIVAN dacă luați și ritonavir. Dozele recomandate sunt:

- CRIXIVAN - două capsule de 200 mg (400 mg) - administrat de două ori pe zi. Aceasta înseamnă că veți lua în total patru capsule de 200 mg (800 mg) în fiecare zi.
- ritonavir - 100 mg - administrat de două ori pe zi.

Administrarea acestui medicament

- Luați acest medicament pe gură.
- Înghițiți capsulele întregi, cu apă, lapte degresat sau cu conținut redus în grăsimi, suc, ceai sau cafea.
- Nu sfărâmați sau mestecați capsulele.
- Este important pentru adulți ca în timpul tratamentului cu CRIXIVAN să bea cel puțin 1,5 litri de lichid în fiecare zi. Aceasta va ajuta la scăderea riscului de apariție a pietrelor la rinichi.
- Nu luați CRIXIVAN împreună cu alimente bogate în calorii, grăsimi și proteine. Aceasta deoarece aceste alimente opresc capacitatea organismului dumneavoastră de a absorbi cât mai mult CRIXIVAN și acesta nu va acționa la fel de bine.

Când să luați

- Luați cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după masă.
- Dacă nu puteți lua CRIXIVAN pe nemâncate, atunci administrați-l împreună cu o masă ușoară, cu conținut redus de grăsimi. Aceasta poate fi pâine prăjită cu gem sau fulgi de cereale cu lapte degresat sau cu conținut redus în grăsimi și zahăr.
- Dacă luați și ritonavir, atunci puteți lua CRIXIVAN în orice moment al zilei împreună cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult CRIXIVAN decât trebuie

Dacă luați mai mult CRIXIVAN decât trebuie, adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră. Pot apărea următoarele reacții adverse:

- greață
- vărsături
- diaree
- dureri de spate
- sânge în urină.

Dacă uitați să luați CRIXIVAN

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă ați uitat să luați o doză, nu o luați mai târziu în cursul zilei. Continuați pur și simplu să urmați schema obișnuită de tratament.

Dacă încetați să luați CRIXIVAN

Este important să luați CRIXIVAN exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră - el sau ea vă va spune cât timp trebuie să luați medicamentul dumneavoastră.

- Nu încetați să luați CRIXIVAN fără a discuta cu medicul dumneavoastră.
- Aceasta deoarece reducerea sau omiterea dozelor va crește riscul ca HIV să devină rezistent la CRIXIVAN.
- Dacă se întâmplă aceasta, tratamentul dumneavoastră nu va mai funcționa.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse au fost raportate de către pacienții care au luat CRIXIVAN:

Mergeți imediat la medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- reacții alergice – semnele includ mâncărimea pielii, înroșirea pielii, „umflături” sau „urticarie”, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului și dificultăți în respirație. Nu se cunoaște cât de des se poate întâmpla asta (nu poate fi estimat din datele disponibile), dar reacția poate fi uneori severă și poate include șoc

De asemenea, puteți prezenta alte reacții adverse în timpul tratamentului cu acest medicament, cum sunt sângerări crescute la hemofilici, probleme cu mușchii, semne de infecție și afecțiuni ale naselor. Vă rugăm să vedeți „Atenționări și precauții” de la pct. 2 de mai sus.

Reacțiile adverse suplimentare includ:

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere de cap
- erupție trecătoare pe piele sau uscăciune a pielii
- greață
- vărsături
- senzații de modificare a gustului
- indigestie sau diaree

- durere de stomac sau balonare
- senzație de amețală, slăbiciune sau oboseală.

Frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 persoane):

- balonare
- mâncărime
- uscăciune a gurii
- reflux acid
- dureri musculare
- dureri la urinare
- dificultate la adormire
- senzație de amorțală sau senzație neobișnuită la nivelul pielii.

De când medicamentul a fost folosit, au fost raportate de asemenea următoarele reacții adverse. Nu se cunoaște cât de des apar acestea:

- căderea excesivă a părului
- pancreas inflammat
- reacții severe pe piele
- închiderea la culoare a pielii
- senzație de amorțală la nivelul gurii
- scăderea numărului de globule roșii din sânge
- unghii încarnate însoțite sau nu de infecție
- probleme cu ficatul cum sunt inflamație sau insuficiență hepatică
- probleme cu rinichii cum sunt infecții ale rinichilor, înrăutățirea sau pierderea funcției renale
- durere și dificultate la mișcarea umărului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CRUXIVAN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe flacon sau pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați CRUXIVAN în flaconul original și păstrați flaconul bine închis pentru a-l proteja de umiditate. Flaconul conține plicuri cu desicant care trebuie să rămână în flacon.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CRUXIVAN

- Substanța activă este indinavirul. Fiecare capsulă conține sulfat de indinavir echivalent cu indinavir 200 mg.

- Celelalte componente sunt lactoză anhidră, stearat de magneziu, gelatină și dioxid de titan (E 171).
- Capsulele sunt inscripționate cu cerneală de inscripționare care conține indigo carmin (E 132).

Cum arată CRIXIVAN și conținutul ambalajului

CRIXIVAN 200 mg capsule este disponibil în flacoane din PEÎD închise cu capac din polipropilenă și o folie de etanșare, conținând 180, 270 sau 360 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Capsulele sunt de culoare albă, semitransparente și inscripționate cu albastru cu „CRIXIVAN™ 200 mg”.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Olanda

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Prospect: Informații pentru utilizator

CRIXIVAN 400 mg capsule indinavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este CRIXIVAN și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CRIXIVAN
3. Cum să luați CRIXIVAN
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CRIXIVAN
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CRIXIVAN și pentru ce se utilizează

Ce este CRIXIVAN

CRIXIVAN conține o substanță numită indinavir. Acesta aparține unui grup de medicamente numite „inhibitori de protează”.

Pentru ce se utilizează CRIXIVAN

CRIXIVAN se utilizează pentru tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV) la adulți. CRIXIVAN se utilizează în același timp cu alte tratamente anti-HIV (medicamente antiretrovirale). Aceasta se numește terapie antiretrovirală combinată.

- Un exemplu de alt medicament care vă poate fi administrat în același timp cu CRIXIVAN este ritonavir.

Cum acționează CRIXIVAN

CRIXIVAN tratează infecția cu HIV și ajută la scăderea numărului de particule de HIV din sângele dumneavoastră.

CRIXIVAN ajută la:

- reducerea riscului de apariție a bolilor asociate infecției cu HIV
 - scăderea cantității de HIV din organismul dumneavoastră („încărcătura virală”)
 - creșterea numărului de celule CD4 (T). Celulele CD4 sunt o parte importantă a sistemului dumneavoastră imunitar. Rolul principal al sistemului imunitar este să vă protejeze de infecții.
- CRIXIVAN poate să nu facă aceste lucruri la toți pacienții. Medicul dumneavoastră va monitoriza felul în care acest medicament acționează în cazul dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CRIXIVAN

Nu luați CRIXIVAN:

- dacă sunteți alergic la indinavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:
 - rifampicină - un antibiotic utilizat pentru a trata infecții
 - cisapridă - utilizată pentru probleme intestinale
 - amiodaronă - utilizată pentru probleme cu ritmul inimii
 - pimozidă - utilizată pentru anumite probleme de sănătate mintală
 - lovastatină sau simvastatină - utilizate pentru scăderea valorii colesterolului
 - sunătoare (*Hypericum perforatum*) - o plantă medicinală utilizată pentru depresie
 - tartrat de ergotamină (cu sau fără cafeină) - utilizat pentru migrene
 - astemizol sau terfenadină - antihistaminice utilizate pentru febra fânului și alte alergii
 - quetiapină – utilizată pentru unele boli psihice cum sunt schizofrenia, tulburarea bipolară și tulburarea depresivă majoră
 - alprazolam, triazolam și midazolam (luat pe gură) - utilizate pentru a vă calma sau pentru a vă ajuta să dormiți.

Nu luați CRIXIVAN dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua CRIXIVAN.

În plus, când CRIXIVAN este administrat în același timp cu medicamentul ritonavir:

Nu luați nici CRIXIVAN, nici ritonavir:

- dacă aveți probleme cu ficatul
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:
 - acid fusidic - un antibiotic utilizat pentru a trata infecții
 - piroxicam - utilizat pentru artrită
 - alfuzosin - utilizat pentru probleme cu prostata
 - bepridil - utilizat pentru durere în piept (angină)
 - clozapină - utilizată pentru anumite probleme de sănătate mintală
 - petidină sau propoxifenă - utilizate pentru durere
 - estazolam sau flurazepam - utilizate pentru a vă ajuta să dormiți
 - clorazepat sau diazepam - utilizate pentru a vă face mai calm
 - encainidă, flecainidă, propafenonă sau chinidină - utilizate pentru probleme precum bătăi neregulate ale inimii.

Nu luați nici CRIXIVAN, nici ritonavir dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua CRIXIVAN.

Atenționări și precauții

Înainte să luați CRIXIVAN, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă ați prezentat sau prezentați oricare dintre următoarele:

- **alergii**
- **probleme cu rinichii** (incluzând inflamația rinichilor, pietre la rinichi sau durere de spate cu sau fără sânge în urină)
- **„hemofilie”** - CRIXIVAN vă poate face mai predispus la sângerare. Dacă observați apariția sângerărilor sau dacă vă simțiți slăbit, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **probleme cu ficatul** - persoanele cu „hepatită cronică tip B sau C” sau „ciroză” care sunt tratate cu medicamente „antiretrovirale” sunt mai predispuse să prezinte la acest medicament reacții

adverse grave și potențial letale la nivelul ficatului. Este posibil să aveți nevoie să efectuați teste de sânge pentru a verifica modul în care funcționează ficatul dumneavoastră.

- **durere severă, sensibilitate sau slăbiciune musculară** - acestea sunt mai probabile dacă luați medicamente care scad valorile colesterolului, numite „statine” (cum este simvastatina). În cazuri rare, problemele musculare pot fi grave (rabdomioliză). Spuneți medicului dumneavoastră cât mai repede posibil dacă prezentați durere musculară severă sau slăbiciune.
- **semne de infecție** - acestea pot fi o infecție anterioară care revine la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Aceasta se poate produce deoarece organismul este capabil din nou să înceapă să lupte împotriva infecțiilor. Aceasta se întâmplă la unele persoane cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) și care au prezentat anterior infecții asociate cu HIV. Dacă observați orice simptome de infecție, vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- **afecțiuni autoimune** (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.
- **afecțiuni ale oaselor** - semnele includ înțepenire a articulațiilor, disconfort și dureri, în special la nivelul șoldului, și dificultate la mișcare. Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră. Astfel de probleme se pot datora unei afecțiuni a oaselor numită „osteonecroză” (pierderea aportului de sânge la nivelul osului care determină moartea țesutului osos), care poate apărea în luni până la ani după începerea tratamentului împotriva HIV. Riscul ca dumneavoastră să prezentați afecțiuni ale oaselor este mai mare dacă:
 - beți alcool
 - aveți un indice de masă corporală crescut
 - aveți un sistem imunitar foarte slăbit
 - ați luat corticosteroizi în același timp cu CRIXIVAN
 - luați terapie antiretrovirală combinată o perioadă îndelungată.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua CRIXIVAN.

Copii și adolescenți

CRIXIVAN nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

CRIXIVAN împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală, incluzând medicamentele din plante.

CRIXIVAN poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează CRIXIVAN.

Ritonavir

Ritonavir este utilizat pentru a crește concentrația în sânge a CRIXIVAN sau, mai puțin frecvent și în doze mai mari, pentru tratamentul infecției cu HIV. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să luați atât CRIXIVAN, cât și ritonavir. De asemenea, citiți prospectul pentru ritonavir.

Vă rugăm să vedeți **„Nu luați CRIXIVAN”** și **„Nu luați nici CRIXIVAN, nici ritonavir”** de mai sus, de la pct. 2 pentru o listă importantă de medicamente pe care nu trebuie să le luați împreună cu CRIXIVAN. Nu luați CRIXIVAN dacă luați sau ați luat recent oricare dintre aceste medicamente.

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua CRIXIVAN.

În plus, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua CRIXIVAN dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să ajusteze doza medicamentelor dumneavoastră:

- teofilină - utilizată pentru astm bronșic
- warfarină - utilizată pentru subțierea sângelui
- morfină, fentanil - utilizate pentru durere
- buspironă - utilizată pentru a vă face mai calm
- fluconazol - utilizat pentru infecții fungice
- venlafaxină, trazodonă - utilizate pentru depresie
- tacrolimus, ciclosporină - utilizate în principal după transplant de organ
- delavirdină, efavirenz, nevirapină - utilizate pentru infecția cu HIV
- amprenavir, saquinavir, atazanavir - utilizate pentru infecția cu HIV
- sildenafil, vardenafil, tadalafil - utilizate pentru impotență
- dexametazonă - utilizată pentru a opri umflarea (inflamația)
- itraconazol, ketoconazol - utilizate în tratamentul infecțiilor fungice
- atorvastatină, rosuvastatină, pravastatină, fluvastatină - utilizate pentru scăderea colesterolului
- fexofenadină, loratadină - antihistaminice utilizate pentru febra fânului și alte afecțiuni alergice
- medicamente contraceptive orale („Pilula”) conținând noretindronă sau etinilestradiol
- fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, divalproex, lamotrigină - medicamente utilizate pentru tratamentul convulsiilor (epilepsiei)
- midazolam (administrat injectabil) - utilizat pentru episoade acute de convulsii (crize) și pentru a induce somnul pacienților înaintea anumitor proceduri medicale
- amlodipină, felodipină, nifedipină, nicardipină, digoxină, diltiazem - utilizate în hipertensiunea arterială și anumite probleme cu inima
- quetiapină – utilizată pentru unele boli psihice cum sunt schizofrenia, tulburarea bipolară și tulburarea depresivă majoră.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua CRIXIVAN.

CRIXIVAN împreună cu alimente și băuturi

Vezi pct. 3 de mai jos pentru informații referitoare la cum să luați CRIXIVAN. Cu toate acestea, este important în mod deosebit ca dumneavoastră:

- să nu luați CRIXIVAN împreună cu alimente bogate în calorii, grăsimi și proteine. Aceasta deoarece aceste alimente opresc capacitatea organismului dumneavoastră de a absorbi cât mai mult CRIXIVAN și acesta nu va acționa la fel de bine.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, luați CRIXIVAN doar dacă medicul dumneavoastră decide că este absolut necesar. Nu se cunoaște dacă CRIXIVAN este dăunător unui copil nenăscut atunci când este luat de o gravidă.

- Se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze, pentru a opri transmiterea HIV copilului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

În timpul tratamentului cu CRIXIVAN au fost raportate amețeli și vedere încețoșată. Dacă acestea apar, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

Alte lucruri pe care trebuie să le știți

CRIXIVAN nu vindecă infecția cu HIV. Puteți în continuare să prezentați infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV. De aceea, cât timp luați CRIXIVAN trebuie să rămâneți sub supravegherea medicului dumneavoastră.

Infecția cu HIV se transmite prin intermediul sângelui sau prin contact sexual cu o persoană infectată cu HIV. Puteți transmite în continuare virusul HIV în timpul tratamentului cu acest medicament, totuși riscul este diminuat prin tratament antiretroviral eficient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre precauțiile necesare pentru a evita infectarea altor persoane.

CRIXIVAN conține lactoză

Acest medicament conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați CRIXIVAN

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât să luați

Doza recomandată de CRIXIVAN este:

- Două capsule de 400 mg (800 mg) - administrate de trei ori pe zi (la fiecare 8 ore). Aceasta înseamnă că veți lua în total șase capsule de 400 mg (2400 mg) în fiecare zi.

De regulă, dumneavoastră luați mai puțin CRIXIVAN dacă luați și ritonavir. Dozele recomandate sunt:

- CRIXIVAN - o capsulă de 400 mg (400 mg) - administrat de două ori pe zi. Aceasta înseamnă că veți lua în total două capsule de 400 mg (800 mg) în fiecare zi.
- ritonavir - 100 mg - administrat de două ori pe zi.

Administrarea acestui medicament

- Luați acest medicament pe gură.
- Înghițiți capsulele întregi, cu apă, lapte degresat sau cu conținut redus în grăsimi, suc, ceai sau cafea.
- Nu sfărâmați sau mestecați capsulele.
- Este important pentru adulți ca în timpul tratamentului cu CRIXIVAN să bea cel puțin 1,5 litri de lichid în fiecare zi. Aceasta va ajuta la scăderea riscului de apariție a pietrelor la rinichi.
- Nu luați CRIXIVAN împreună cu alimente bogate în calorii, grăsimi și proteine. Aceasta deoarece aceste alimente opresc capacitatea organismului dumneavoastră de a absorbi cât mai mult CRIXIVAN și acesta nu va acționa la fel de bine.

Când să luați

- Luați cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după masă.
- Dacă nu puteți lua CRIXIVAN pe nemâncate, atunci administrați-l împreună cu o masă ușoară, cu conținut redus de grăsimi. Aceasta poate fi pâine prăjită cu gem sau fulgi de cereale cu lapte degresat sau cu conținut redus în grăsimi și zahăr.
- Dacă luați și ritonavir, atunci puteți lua CRIXIVAN în orice moment al zilei împreună cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult CRIXIVAN decât trebuie

Dacă luați mai mult CRIXIVAN decât trebuie, adresați-vă cât mai repede medicului dumneavoastră. Pot apărea următoarele reacții adverse:

- greață
- vărsături
- diaree
- dureri de spate
- sânge în urină.

Dacă uitați să luați CRIXIVAN

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă ați uitat să luați o doză, nu o luați mai târziu în cursul zilei. Continuați pur și simplu să urmați schema obișnuită de tratament.

Dacă încetați să luați CRIXIVAN

Este important să luați CRIXIVAN exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră - el sau ea vă va spune cât timp trebuie să luați medicamentul dumneavoastră.

- Nu încetați să luați CRIXIVAN fără a discuta cu medicul dumneavoastră.
- Aceasta deoarece reducerea sau omiterea dozelor va crește riscul ca HIV să devină rezistent la CRIXIVAN.
- Dacă se întâmplă aceasta, tratamentul dumneavoastră nu va mai funcționa.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse au fost raportate de către pacienții care au luat CRIXIVAN:

Mergeți imediat la medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- reacții alergice – semnele includ mâncărimea pielii, înroșirea pielii, „umflături” sau „urticarie”, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului și dificultăți în respirație. Nu se cunoaște cât de des se poate întâmpla asta (nu poate fi estimat din datele disponibile), dar reacția poate fi uneori severă și poate include șoc

De asemenea, puteți prezenta alte reacții adverse în timpul tratamentului cu acest medicament, cum sunt sângerări crescute la hemofilici, probleme cu mușchii, semne de infecție și afecțiuni ale naselor. Vă rugăm să vedeți „Atenționări și precauții” de la pct. 2 de mai sus.

Reacțiile adverse suplimentare includ:

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere de cap
- erupție trecătoare pe piele sau uscăciune a pielii
- greață
- vărsături
- senzații de modificare a gustului
- indigestie sau diaree

- durere de stomac sau balonare
- senzație de amețală, slăbiciune sau oboseală.

Frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 persoane):

- balonare
- mâncărime
- uscăciune a gurii
- reflux acid
- dureri musculare
- dureri la urinare
- dificultate la adormire
- senzație de amorțeală sau senzație neobișnuită la nivelul pielii.

De când medicamentul a fost folosit, au fost raportate de asemenea următoarele reacții adverse. Nu se cunoaște cât de des apar acestea:

- căderea excesivă a părului
- pancreas inflammat
- reacții severe pe piele
- închiderea la culoare a pielii
- senzație de amorțeală la nivelul gurii
- scăderea numărului de globule roșii din sânge
- unghii încarnate însoțite sau nu de infecție
- probleme cu ficatul cum sunt inflamație sau insuficiență hepatică
- probleme cu rinichii cum sunt infecții ale rinichilor, înrăutățirea sau pierderea funcției renale
- durere și dificultate la mișcarea umărului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CRUXIVAN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe flacon sau pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați CRUXIVAN în flaconul original și păstrați flaconul bine închis pentru a-l proteja de umiditate. Flaconul conține plicuri cu desicant care trebuie să rămână în flacon.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CRUXIVAN

- Substanța activă este indinavirul. Fiecare capsulă conține sulfat de indinavir echivalent cu indinavir 400 mg.

- Celelalte componente sunt lactoză anhidră, stearat de magneziu, gelatină și dioxid de titan (E 171).
- Capsulele sunt inscripționate cu cerneală de inscripționare care conține dioxid de titan (E 171), indigo carmin (E 132) și oxid de fier (E 172).

Cum arată CRIXIVAN și conținutul ambalajului

CRIXIVAN 400 mg capsule este disponibil în flacoane din PEÎD închise cu capac din polipropilenă și o folie de etanșare, conținând 90 sau 180 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Capsulele sunt de culoare albă, semitransparente și inscripționate cu verde cu „CRIXIVAN™ 400 mg”.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Olanda

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.