

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CRIXIVAN 200 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje indinavirsulfát zodpovedajúci 200 mg indinaviru.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 200 mg kapsula obsahuje 74,8 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Kapsuly sú polopriesvitné, biele, s modrým označením 'CRIXIVANTM 200 mg'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CRIXIVAN je v kombinácii s antiretrovirusovými nukleozidovými analógmi indikovaný na liečbu dospelých infikovaných HIV-1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

CRIXIVAN majú podávať lekári skúsení v liečbe infekcie HIV. Na základe súčasných farmakodynamických údajov sa musí indinavir používať v kombinácii s inými antiretrovirusovými látkami. Ak sa podáva indinavir ako monoterapia, rýchlo vznikajú rezistentné vírusy (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka indinaviru je 800 mg perorálne každých 8 hodín.

Údaje z publikovaných štúdií naznačujú, že alternatívnym dávkovacím režimom môže byť CRIXIVAN 400 mg v kombinácii so 100 mg ritonaviru, oba podávané perorálne dvakrát denne. Tento názor je založený na obmedzených publikovaných údajoch (pozri časť 5.2).

Ak sa indinavir podáva súbežne s itraconazolom alebo ketokonazolom, má sa zvážiť zníženie dávky na 600 mg každých 8 hodín (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene z dôvodu cirhózy sa má dávka indinaviru znížiť na 600 mg každých 8 hodín. Odporúčanie sa zakladá na obmedzených farmakokinetických údajoch (pozri časť 5.2). Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa neskúmali; preto nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa bezpečnosť neskúmala; do moču sa však vylučuje menej ako 20 % indinaviru vo forme nezmeneného liečiva alebo metabolitov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť CRIXIVANU u detí mladších ako 4 roky neboli stanovené (pozri časť 5.1 a 5.2). V súčasnosti dostupné údaje u detí mladších ako 4 roky sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Tvrdé kapsuly sa majú prehltnúť celé.

Keďže sa CRIXIVAN musí užívať v 8-hodinových intervaloch, má sa použiť schéma pohodlná pre pacienta. Kvôli optimálnej absorpcii sa má CRIXIVAN podať bez jedla, len s vodou 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle. Alternatívne sa CRIXIVAN môže podať aj s nízkoúčinným ľahkým jedlom.

Ak sa CRIXIVAN podáva súbežne s ritonavírom, môže sa podať s jedlom alebo bez jedla.

Na zabezpečenie dostatočnej hydratácie sa odporúča, aby dospelí pacienti vypili aspoň 1,5 l tekutín v priebehu 24 hodín.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Indinavir spolu s ritonavírom alebo bez ritonaviru sa nemá podávať súbežne s liekmi, ktoré majú úzku terapeutickú šírku a sú substrátmi CYP3A4. Inhibícia CYP3A4 CRIXIVANOM aj ritonavírom môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liečiv, čo môže spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce reakcie (pozri časť 4.5).

CRIXIVAN sa spolu s ritonavírom alebo bez ritonaviru nemá podávať súbežne s amiodarónom, terfenadínom, cisapridom, astemizolom, kvetiapínom, alprazolamom, triazolamom, perorálne podávaným midazolamom (upozornenie o parentálne podávanom midazolame pozri v časti 4.5), pimozidom, derivátmi námeľových alkaloidov, simvastatínom alebo lovastatínom (pozri časť 4.4).

Kombinácia rifampicínu s CRIXIVANOM so súbežným podávaním alebo bez súbežného podávania ritonaviru v nízkych dávkach je kontraindikovaná (pozri časť 4.5). Súbežné použitie indinaviru s rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) je kontraindikované (pozri časť 4.5).

Ďalej sa indinavir spolu s ritonavírom nesmie podávať s alfuzosínom, meperidínom, piroxikamom, propoxyfénom, buprípínom, enkainidom, flekainidom, propafenónom, chinidínom, kyselinou fusidovou, klozapínom, klorazepátom, diazepamom, estazolamom a flurazepamom.

Indinavir sa nesmie podávať s ritonavírom pacientom s dekompenzovaným ochorením pečene, keďže sa ritonavir primárne metabolizuje a eliminuje pečeňou (pozri časť 4.4).

Keď sa CRIXIVAN používa s ritonavírom, ďalšie kontraindikácie si pozrite v súhrne charakteristických vlastností ritonaviru.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nefrolitiáza a tubulointersticiálna nefritída

Pri liečbe indinavírom sa u dospelých pacientov vyskytla nefrolitiáza s kumulatívnou frekvenciou výskytu 12,4 % (v rámci jednotlivých štúdií sa pohybovala v rozmedzí: 4,7 % až 34,4 %).

Kumulatívna frekvencia príhod nefrolitiázy sa zvyšuje so zvyšujúcou sa expozíciou CRIXIVANU; avšak v priebehu času zostáva riziko relatívne konštantné. V niektorých prípadoch bola nefrolitiáza spojená s renálnou insuficienciou alebo akútnym zlyhaním obličiek. Vo väčšine týchto prípadov bola renálna insuficiencia a akútne zlyhanie obličiek reverzibilné. Ak sa objavia prejavy a príznaky

nefrolitiázy vrátane bolesti v boku s hematúriou alebo bez hematúrie (vrátane mikroskopickej hematúrie), možno zvážiť dočasné prerušenie liečby (napr. na 1-3 dni) počas akútnej epizódy nefrolitiázy alebo ukončenie liečby. Vyšetrenie môže pozostávať z analýzy moču, vyšetrenia dusíka močoviny a kreatinínu v sére a ultrazvuku močového mechúra a obličiek. U všetkých pacientov liečených indinavirom sa odporúča dostatočná hydratácia (pozri časti 4.2 a 4.8).

Pri liečbe pacientov s jednou alebo viacerými epizódami nefrolitiázy sa musí dbať na primeranú hydratáciu a počas akútneho výskytu nefrolitiázy sa môže liečba dočasne prerušiť (napr. na 1 až 3 dni) alebo úplne vysadiť.

U pacientov s asymptomatickou ťažkou leukocytúriou (> 100 buniek/vysokoenergetické pole) sa zaznamenali prípady intersticiálnej nefritídy s medulárnou kalcifikáciou a kortikálnou atrofiou. U pacientov so zvýšeným rizikom sa má zvážiť skríning moču. Ak sa zistí pretrvávajúca ťažká leukocytúria, má sa zabezpečiť ďalšie vyšetrenie.

Liekové interakcie

Užívanie indinaviru s inými liekmi, ktoré sú silnými induktormi CYP3A4, si vyžaduje opatrnosť. Ich súčasné podávanie môže viesť k poklesu plazmatických koncentrácií indinaviru a v dôsledku toho k zvýšenému riziku suboptimálnej liečby a uľahčeniu vzniku rezistencie (pozri časť 4.5).

Ak sa indinavir podáva s ritonavírom, potenciálne interakcie sa môžu zvýšiť. Kvôli informáciám o potenciálnych interakciách sa má konzultovať aj časť o interakciách SPC ritonaviru.

Atazanavir ako aj indinavir sú spojené s nepriamou (nekonjugovanou) hyperbilirubinémiou z dôvodu inhibície UDP-glukuronozyltransferázy (UGT). Kombinácie atazanaviru s ritonavírom alebo bez ritonaviru a CRIVANU sa neskúmali a z dôvodu rizika zhoršenia týchto nežiaducich reakcií sa súbežné podávanie týchto liekov neodporúča.

Súčasné užívanie indinaviru s lovastatínom alebo simvastatínom sa neodporúča vzhľadom na zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Na základe interakčnej štúdie s lopinavirom/ritonavírom sa kombinácia rosuvastatínu a proteázových inhibítorov neodporúča. Opatrnosť je nutná, aj keď sa indinavir užíva súčasne s atorvastatínom. Interakcia indinaviru alebo indinaviru/ritonaviru s pravastatínom alebo fluvastatínom nie je známa (pozri časť 4.5).

Predpokladá sa, že súbežné podávanie CRIVANU so sildenafilom, tadalafilom a vardenafilom (inhibítory PDE5) výrazne zvýši plazmatické koncentrácie týchto liečiv a môže mať za následok zvýšenie nežiaducich účinkov spojených s inhibítormi PDE5 vrátane hypotenzie, zmien videnia a priapizmu (pozri časť 4.5).

Prenos HIV

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej liečbe značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Akútna hemolytická anémia

Bola hlásená akútna hemolytická anémia, ktorá bola v niektorých prípadoch ťažká a rýchlo progredujúca. Pri zistení tejto diagnózy je potrebné zaviesť príslušnú liečbu hemolytickej anémie vrátane možného ukončenia podávania indinaviru.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť indinaviru neboli stanovené u pacientov, ktorí mali ako základné ochorenie signifikantnú poruchu pečene. Pacienti s chronickou hepatítidou B alebo C liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou majú zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa treba oboznámiť aj s príslušnými informáciami o predpisovaní týchto liekov.

Pacienti s preexistujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy majú vyšší výskyt pečenej funkčnej abnormalít počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie a majú byť monitorovaní podľa štandardnej praxe. Ak sa u takýchto pacientov zistí zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

U pacientov, ktorí mali ako základné ochorenie poruchu pečene, sa pri liečbe indinavirom pozorovala zvýšená incidencia nefrolitiázy.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie („Combination Antiretroviral Therapy“, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po nasadení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek príznaky zápalu sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Pacienti so súbežnými ochoreniami

U pacientov s hemofiliou typu A a B liečených PI sa vyskytli prípady zvýšeného krvácania vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartroz. Niektorí pacienti dostali pridaný faktor VIII. U viac než polovice týchto prípadov sa pokračovalo v liečbe PI alebo sa liečba znovu zaviedla, ak bola predtým prerušená. Predpokladá sa kauzálny vzťah, hoci sa mechanizmus účinku neobjasnil. Hemofilických pacientov je preto potrebné upozorniť na možnosť zvýšeného krvácania.

U pacientov s miernou až stredne závažnou insuficienciou pečene v dôsledku cirhózy bude potrebná redukcia dávky indinaviru pre jeho znížený metabolizmus (pozri časť 4.2). Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nesledovali. Vzhľadom na absenciu takýchto štúdií je potrebná opatrnosť, pretože sa môžu vyskytnúť zvýšené hladiny indinaviru.

Bezpečnosť u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neskúmala. Do moču sa však vylučuje menej ako 20 % indinaviru vo forme nezmeneného lieku alebo metabolitov (pozri časť 4.2).

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie („Combination Antiretroviral Therapy“, CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Laktóza

Tento liek obsahuje 299,2 mg laktózy v každej 800 mg dávke (maximálna jednorazová dávka).

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus indinaviru je sprostredkovaný enzýmom cytochrómu P450 CYP3A4. Preto iné látky, ktoré sú buď metabolizované touto dráhou alebo modifikujú aktivitu CYP3A4, môžu ovplyvniť farmakokinetiku indinaviru. Podobne aj indinavir môže modifikovať farmakokinetiku iných látok, s ktorými má spoločnú túto metabolickú dráhu. Zosilnený indinavir (indinavir s ritonavírom) môže mať ďalšie farmakokinetické účinky na látky zdieľajúce dráhu CYP3A4, keďže ritonavir aj indinavir inhibujú enzým CYP3A4 cytochrómu P450.

Indinavir spolu s ritonavírom alebo bez ritonaviru sa nemá podávať súbežne s liekmi, ktoré majú užšiu terapeutickú šírku a sú substrátmi CYP3A4. Inhibícia CYP3A4 CRIVANOM aj ritonavírom môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liečiv, čo môže spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce reakcie. CRIVAN sa spolu s ritonavírom alebo bez ritonaviru nemá podávať súbežne s amiodarónom, terfenadínom, cisapridom, astemizolom, kvetiapiénom, alprazolamom, triazolamom, perorálne podávaným midazolamom (upozornenie o parenterálne podávanom midazolame pozri v tabuľke 1 a 2 nižšie), pimoizidom, derivátmi námeľových alkaloidov, simvastatínom alebo lovastatínom. Ďalej sa indinavir spolu s ritonavírom nemá podávať s alfuzosínom, meperidínom, piroxikamom, propoxyfénom, bepridilom, enkainidom, flekainidom, propafenónom, chinidínom, kyselinou fusidovou, klopazínom, klorazepátom, diazepamom, estazolamom a flurazepamom.

Súbežné použitie indinaviru s rifampicínom alebo rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) je kontraindikované (pozri časť 4.5).

Vyššie uvedené liečivá sa v tabuľke 1 a 2 neopakujú, pokiaľ nie sú dostupné osobitné údaje o interakcii.

Pozri tiež časti 4.2 a 4.3.

Tabuľka 1. Interakcie a dávkovacie odporúčania s inými liekmi – NEZOSILNENÝ INDINAVIR

V tabuľkách nižšie sú uvedené interakcie medzi indinavirom a inými liekmi (zvýšenie je naznačené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ($\leq \pm 20\%$) ako „↔“, jednotlivá dávka ako „JD“, raz denne ako „QD“, dvakrát denne ako „BID“, trikrát denne ako „TID“ a štyrikrát denne ako „QID“).

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIINFECTIVA		
Antiretrovirotiká		
NRTI		
didanozín lieková forma s pufrom	Neuskutočnila sa žiadna formálna interakčná štúdia. Na optimálnu absorpciu indinaviru môže byť potrebné normálne (kyslé) pH žalúdka, zatiaľ čo kyslé prostredie rýchlo rozkladá didanozín, ktorý je dostupný v liekovej forme s pufrom na zvýšenie pH. Antiretrovírusová aktivita nebola ovplyvnená, keď sa didanozín podal 3 hodiny po liečbe indinavirom.	Indinavir a liekové formy didanozínu obsahujúce pufer sa majú podávať s odstupom minimálne jednej hodiny na prázdny žalúdok.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
didanozín enterosolventý 400 mg JD (indinavir 800 mg JD)	indinavir: ↔ (oproti JD samotného indinaviru 800 mg) didanozín: ↔	Môže sa podávať bez obmedzení vzhľadom na čas podania alebo potravy.
stavudín 40 mg BID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↔ C _{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) AUC stavudínu: ↑ 21 % C _{min} stavudínu: nehodnotila sa	Indinavir a NRTI sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
zidovudín 200 mg TID (indinavir 1 000 mg TID)	AUC indinaviru: ↔ C _{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 1 000 mg TID) AUC zidovudínu: ↔ C _{min} zidovudínu: ↑ 51 %	
zidovudíne/lamivudín 200/150 mg TID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↔ C _{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) AUC zidovudínu: ↑ 39 % C _{min} zidovudínu: ↔ AUC lamivudínu: ↔ C _{min} lamivudínu: ↔	
NNRTI		
delavirdín 400 mg TID (indinavir 600 mg TID)	AUC indinaviru: ↑ 53 % C _{min} indinaviru: ↑ 298 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID)	Má sa zväžiť zníženie dávky CRIVANU na 400-600 mg každých 8 hodín.
delavirdín 400 mg TID (indinavir 400 mg TID)	AUC indinaviru: ↔ C _{min} indinaviru: ↑ 118 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) delavirdín: ↔	
efavirenz 600 mg QD (indinavir 1 000 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 46 % C _{min} indinaviru: ↓ 57 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) Zvýšená dávka indinaviru (1 000 mg TID) nevyvažuje indukčný vplyv efavirenu.	Nie je možné stanoviť osobitné dávkovacie odporúčanie.
efavirenz 200 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 31 % C _{min} indinaviru: ↓ 40 % AUC efavirenu: ↔	

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
nevirapín 200 mg BID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 28 % nevirapín: ↔ (indukcia CYP3A)	Ak sa podáva s nevirapínom, má sa zvážiť zvýšenie dávky indinaviru na 1 000 mg každých 8 hodín.
PI		
amprenavir 1 200 mg BID (indinavir 1 200 mg BID)	AUC amprenaviru: ↑ 90 % indinavir: ↔	Vhodné dávky, čo sa týka účinnosti a bezpečnosti, neboli pre túto kombináciu stanovené.
atazanavir	Interakcia sa neskúmala.	Kombinácia atazanaviru s ritonavírom alebo bez ritonaviru a CRIVIANU sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika hyperbilirubinémie (pozri časť 5.4).
ritonavir 100 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC _{24h} indinaviru: ↑ 178 % C _{min} indinaviru: ↑ 11-násobne (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID*) AUC ritonaviru: ↑ 72 % C _{min} ritonaviru: ↑ 62 %	Vhodné dávky, čo sa týka účinnosti a bezpečnosti, neboli pre túto kombináciu stanovené. Predbežné klinické údaje naznačujú, že CRIVIAN 400 mg v kombinácii so 100 mg ritonaviru, oba užívané perorálne dvakrát denne, môže byť alternatívnym dávkovacím režimom (pozri časť 5.2). Zosilnená dávka 800 mg indinaviru/100 mg ritonaviru dvakrát denne má za následok zvýšené riziko nežiaducich účinkov.
ritonavir 200 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC _{24h} indinaviru: ↑ 266 % C _{min} indinaviru: ↑ 24-násobne (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID*) AUC ritonaviru: ↑ 96 % C _{min} ritonaviru: ↑ 371 %	
ritonavir 400 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC indinaviru _{24h} : ↑ 220 % C _{min} indinaviru: ↑ 24-násobne (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID*) AUC _{24h} ritonaviru: ↔	
ritonavir 400 mg BID (indinavir 400 mg BID)	AUC _{24h} indinaviru: ↑ 68 % C _{min} indinaviru: ↑ 10-násobne (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID*) AUC _{24h} ritonaviru: ↔	
ritonavir 100 mg BID (indinavir 400 mg BID)	AUC a C _{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID*)	
(*)historické kontroly		

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
sachinavir 600 mg JD (lieková forma tvrdá želatínová kapsula) (indinavir 800 mg TID)	AUC sachinaviru: ↑ 500 % C_{min} sachinaviru: ↑ 190 % (oproti JD samotného sachinaviru 600 mg (lieková forma tvrdá želatínová kapsula))	Vhodné dávky, čo sa týka účinnosti a bezpečnosti, neboli pre túto kombináciu stanovené.
sachinavir 800 mg JD (lieková forma mäkká želatínová kapsula) (indinavir 800 mg TID)	AUC sachinaviru: ↑ 620 % C_{min} sachinaviru: ↑ 450 % (oproti JD samotného sachinaviru 800 mg (lieková forma mäkká želatínová kapsula))	
sachinavir 1 200 mg JD (lieková forma mäkká želatínová kapsula) (indinavir 800 mg TID)	AUC sachinaviru: ↑ 360 % C_{min} sachinaviru: ↑ 450 % (oproti sachinaviru 1 200 mg (lieková forma mäkká želatínová kapsula)) Dizajn štúdie nedovoľuje definitívne vyhodnotenie vplyvu sachinaviru na indinavir, ale naznačuje prítomnosť menej ako 2-násobného zvýšenia AUC_{8h} indinaviru počas súbežného podávania so sachinavirom.	
Antibiotiká		
sulfametoxazol/trimetoprim 800 mg/160 mg BID (indinavir 400 mg QID)	AUC a C_{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 400 mg QID) AUC a C_{min} sulfametoxazolu: ↔	Indinavir a sulfametoxazol/trimetoprim sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
Antimykotiká		
flukonazole 400 mg QD (indinavir 1 000 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 24 % C_{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 1 000 mg TID)	Indinavir a flukonazol sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
itrakonazol 200 mg BID (indinavir 600 mg TID)	AUC indinaviru: ↔ C_{min} indinaviru: ↑ 49 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID)	Pri súbežnom podávaní s itrakonazolom sa odporúča zníženie dávky CRIXIVANU na 600 mg každých 8 hodín.
ketokonazol 400 mg QD (indinavir 600 mg TID) ketokonazole 400 mg QD (indinavir 400 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 20 % C_{min} indinaviru: ↑ 29 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) AUC indinaviru ↓ 56 % C_{min} indinaviru ↓ 27 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID)	Má sa zvážiť zníženie dávky CRIXIVANU na 600 mg každých 8 hodín.
Antituberkulotiká		
izoniazid 300 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC a C_{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) AUC a C_{min} izoniazidu: ↔	Indinavir a izoniazid sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
rifabutin 300 mg QD (indinavir 800 mg TID) rifabutin 150 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru ↓ 34 % C_{min} indinaviru: ↓ 39 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) AUC rifabutínu: ↑ 173 % C_{min} rifabutínu: ↑ 244 % (oproti samotnému rifabutínu 300 mg QD) AUC indinaviru: ↓ 32 % C_{min} indinaviru: ↓ 40 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) AUC rifabutínu*: ↑ 54 % C_{min} rifabutínu*: ↑ 99 % (*Oproti samotnému rifabutínu 300 mg QD. Porovnaním 150 mg rifabutín QD v kombinácii s 800 mg indinaviru TID oproti referenčnej dávke 150 mg samotného rifabutínu sa nezískali žiadne údaje.)	Zníženie dávky rifabutínu a zvýšenie dávky CRIVANU nebolo potvrdené v klinických štúdiách. Súbežné podávanie sa preto neodporúča. Ak sa vyžaduje liečba rifabutinom, majú sa vyhľadať alternatívne liečivá na liečbu infekcie HIV.
rifampicin 600 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 92 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) Tento účinok je spôsobený indukciou CYP3A4 rifampicínom.	Použitie rifampicínu s indinavirom je kontraindikované.
ANALGETIKÁ		
metadon 20-60 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↔ (oproti historickým kontrolám 800 mg indinaviru TID) AUC a C_{min} metadónu: ↔	Indinavir a metadon sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
ANTIARYTMIKÁ		
chinidín 200 mg JD (indinavir 400 mg JD)	AUC a C_{min} indinaviru: ↔ (oproti JD indinaviru 400 mg) očakáva sa ↑ koncentrácia chinidínu (inhibícia CYP3A4 indinavirom)	Keď sa podáva chinidín súbežne s CRIVANOM, je potrebná opatrnosť a odporúča sa monitorovanie terapeutických koncentrácií chinidínu. Použitie indinaviru/ritonaviru s chinidínom je kontraindikované.
ANTIASTMATIKÁ		
teofylín 250 mg JD (indinavir 800 mg TID)	AUC a C _{min} teofylínu: ↔	Indinavir a teofylín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
ANTIKOAGULANCIA		
warfarín	Neskúmalo sa, kombinované podanie môže viesť k zvýšeným hladinám warfarínu.	Môže byť potrebná úprava dávky warfarínu.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIKONVULZÍVA		
karbamazepín, fenobarbital, fenytoín	Indinavir inhibuje CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií týchto antikonvulzív. Súbežné použitie liekov, ktoré sú induktormi CYP3A4, ako je karbamazepín, fenobarbital a fenytoín, môže znížiť plazmatické koncentrácie indinaviru.	Ak sa tieto liečivá podávajú súbežne s indinavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
ANTIDEPRESÍVA		
venlafaxín 50 mg TID (indinavir 800 mg JD)	AUC indinaviru: ↓ 28 % (oproti JD samotného indinaviru 800 mg) venlafaxín a aktívny metabolit O-desmetylvenlafaxín: ↔	Klinický význam tohto zistenia nie je známy.
ANTIPSYCHOTIKÁ		
kvetiapín	Neskúmala sa. Z dôvodu inhibície CYP3A indinavirom sa očakáva zvýšenie koncentrácií kvetiapínu.	Súbežné podávanie indinaviru a kvetiapínu môže zvýšiť plazmatické koncentrácie kvetiapínu vedúce k toxicite spojenej s kvetiapínom, vrátane kómy. Súbežné podávanie kvetiapínu s indinavirom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
BLOKÁTOR Y KALCIOVÉHO KANÁLA		
dihydropyridíny: napr. felodipín, nifedipín, nikardipín	↑ koncentrácie dihydropyridínových blokátorov kalciového kanála Blokátory kalciového kanála sa metabolizujú CYP3A4, ktorý je inhibovaný indinavirom.	Je potrebná opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie pacientov.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
RASTLINNÉ PRÍPRAVKY		
ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 54 % C _{min} indinaviru: ↓ 81 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) Zníženie koncentrácií indinaviru z dôvodu indukcie proteínov metabolizujúcich a/alebo transportujúcich liečivá ľubovníkom bodkovaným.	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sú kontraindikované spolu s CRIVANOM. Ak už pacient užíva ľubovník bodkovaný, ukončite jeho užívanie, skontrolujte hladiny vírusu a ak je to možné aj hladiny indinaviru. Hladiny indinaviru sa môžu zvýšiť po ukončení užívania ľubovníka bodkovaného a dávka CRIVANU si môže vyžadovať úpravu. Indukujúci účinok môže pretrvávať až do 2 týždňov po ukončení liečby ľubovníkom bodkovaným.
H₂ ANTAGONISTI HISTAMÍNU		
cimetidín 600 mg BID (indinavir 400 mg JD)	AUC a C _{min} indinaviru: → (oproti JD samotného indinaviru 400 mg)	Indinavir a cimetidín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
INHIBÍTORE HMG-CoA REDUKTÁZY		
lovastatín, simvastatín	Indinavir inhibuje CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva výrazné zvýšenie plazmatických koncentrácií týchto inhibítorov HMG-CoA reductázy, ktoré sú značne závislé na metabolizme CYP3A4.	Kombinácia je kontraindikovaná z dôvodu zvýšeného rizika myopatie vrátane rabdomyolózy.
rosuvastatín	Interakcia sa neštudovala. Interakčná štúdia s lopinavirom/ritonavirom + rosuvastatínom: AUC rosuvastatínu: ↑ 2,08-násobne C _{max} rosuvastatínu: ↑ 4,66-násobne (mechanizmus neznámy)	Kombinácia sa neodporúča.
atorvastatín	↑ koncentrácie atorvastatínu Atorvastatín je menej závislý na metabolizácii CYP3A4 ako lovastatín alebo simvastatín.	Použite najnižšiu možnú dávku atorvastatínu so starostlivým sledovaním. Odporúča sa opatrnosť.
pravastatín, fluvastatín	Interakcia sa neštudovala. Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nie je závislý na CYP3A4. Nedá sa vylúčiť interakcia vplyvom natransportné proteíny.	Interakcia nie je známa. Ak nie je dostupná žiadna alternatívna liečba, použite so starostlivým sledovaním.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
IMUNOSUPRESÍVA		
cyklosporín A	U pacientov užívajúcich PI vrátane indinaviru výrazne stúpajú hladiny cyklosporínu A (CsA).	Hladiny CsA vyžadujú progresívnu úpravu dávky s použitím monitorovania terapeutických hladín liečiva.
PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA		
noretindrón/etinylestradiol 1/35 1 mcg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC noretindrónu: ↑ 26 % C _{min} noretindrónu: ↑ 44 %	Indinavir a noretindrón/etinylestradiol 1/35 sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
INHIBÍTOR Y PDE5		
sildenafil 25 mg JD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↑ 11 % AUC sildenafilu ↑ 340 % Je pravdepodobné, že súbežné podanie CRIVIANU so sildenafilom bude mať za následok zvýšenie hladín sildenafilu kompetitívnou inhibíciou metabolizmu.	U pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu indinavirom nemá dávka sildenafilu prekročiť maximum 25 mg počas 48-hodinového obdobia.
vardenafil 10 mg JD (indinavir 800 mg TID)	AUC vardenafilu: ↑ 16-násobne Je pravdepodobné, že súbežné podanie CRIVIANU s vardenafilom bude mať za následok zvýšenie hladín vardenafilu kompetitívnou inhibíciou metabolizmu.	U pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu indinavirom nemá dávka vardenafilu prekročiť maximum 2,5 mg počas 24-hodinového obdobia.
tadalafil	Interakcia sa neshodovala. Je pravdepodobné, že súbežné podanie CRIVIANU s tadalafilom bude mať za následok zvýšenie hladín tadalafilu kompetitívnou inhibíciou metabolizmu.	U pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu indinavirom nemá dávka tadalafilu prekročiť maximum 10 mg počas 72-hodinového obdobia.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
SEDATÍVA/HYPNOTIKA		
midazolam (parenterálny)	Neštudovalo sa; očakáva sa, že kombinované podanie významne zvýši koncentrácie midazolamu, zvlášť keď sa midazolam podá perorálne. Midazolam sa extenzívne metabolizuje CYP3A4.	CRIXIVAN sa nemá súbežne podávať s perorálnym midazolamom (pozri časť 4.3). Pri súbežnom podaní CRIXIVANU a parenterálneho midazolamu je potrebná opatrnosť. Ak sa CRIXIVAN podáva súbežne s parenterálnym midazolamom, má sa tak spraviť na jednotke intenzívnej starostlivosti s dôkladným klinickým sledovaním pre prípad dýchovej depresie a/alebo predĺženého účtumu. Má sa zvážiť úprava dávky midazolamu, zvlášť ak sa podáva viac ako jednorazová dávka midazolamu.
STEROIDY		
dexametazón	Interakcia sa neštudovala. Očakáva sa ↑ expozícia dexametazónu (inhibícia CYP3A). Môže sa očakávať ↓ plazmatických koncentrácií indinaviru (indukcia CYP3A).	Keď sa dexametazón podáva súbežne s indinavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.

Tabuľka 2. Interakcie a dávkovacie odporúčania s inými liekmi – INDINAVIR ZOSILNENÝ RITONAVIROM. S dávkou 400 mg indinaviru zosilnenou 100 mg ritonaviru sa nevykonali žiadne osobitné interakčné štúdie.

V tabuľkách nižšie sú uvedené interakcie medzi indinavirom/ritonavikom a inými liekmi (zvýšenie je naznačené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ($\leq \pm 20\%$) ako „↔“, jednotlivá dávka ako „JD“, raz denne ako „QD“, dvakrát denne ako „BID“, trikrát denne ako „TID“ a štyrikrát denne ako „QID“).

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIINFECTÍVA		
Antiretrovirotiká		
amprenavir	Amprenavir 1 200 mg BID AUC ↑ 90 % so samotným indinavirom 800 mg TID (pozri tabuľku 1). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64 % so samotným ritonavikom 100 mg BID (oproti samotnému amprenaviru 1 200 mg BID). Ritonavir zvyšuje sérové hladiny amprenaviru v dôsledku inhibície CYP3A4. O súbežnom podaní indinaviru/ritonaviru a amprenaviru nie sú k dispozícii žiadne údaje.	Vhodné dávky, čo sa týka účinnosti a bezpečnosti, neboli pre túto kombináciu stanovené. Deťom sa nemá podávať perorálny roztok ritonaviru súbežne s perorálnym roztokom amprenaviru z dôvodu rizika toxicity pomocných látok v týchto dvoch liekových formách.
efavirenz 600 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC indinaviru: ↓ 25 % C _{min} indinaviru: ↓ 50% (oproti samotnému indinaviru/ritonaviru 800/100 BID) AUC ritonaviru: ↓ 36 % C _{min} ritonaviru: ↓ 39 % AUC a C _{min} efavirenu:	Zvýšenie dávok indinaviru/ritonaviru, keď sa podávajú v kombinácii s efavirenzom, sa neštudovali.
Antituberkulotiká		
rifabutín	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Očakávajú sa znížené koncentrácie indinaviru a zvýšené koncentrácie rifabutínu.	Nie je možné stanoviť dávkovacie odporúčanie pre indinavir/ritonavir s rifabutínom, preto sa táto kombinácia neodporúča. Ak sa vyžaduje liečba rifabutínom, majú sa vyhľadať alternatívne liečivá na liečbu infekcie HIV.
rifampicín	Rifampicín je silný induktor CYP3A4 a preukázalo sa, že spôsobuje 92 % pokles AUC indinaviru, čo môže mať za následok virologické zlyhanie a vznik rezistencie. Počas snáh prekonať zníženu expozíciu zvýšením dávky iných inhibítorov proteázy pomocou ritonaviru sa pozorovala vysoká frekvencia pečenevých reakcií.	Kombinácia rifampicínu a CRIVANU so súbežným ritonavikom v nízkych dávkach je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
Iné antiinfektíva		
atovakvón	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Ritonavir indukuje glukuronidáciu a ako výsledok sa očakáva zníženie koncentrácií atovakvónu.	Keď sa atovakvón podáva súbežne s indinavirom/ritonavikom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
erytromycín, itraconazol	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií erytromycínu a itraconazolu.	Keď sa erytromycín alebo itraconazol podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
ketokonazol	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií ketokonazolu. Súbežné podávanie ritonaviru a ketokonazolu spôsobilo zvýšenú incidencia gastrointestinálnych a hepatálnych nežiaducich účinkov.	Keď sa ketokonazol podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov. Ak sa podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, má sa zväčšiť zníženie dávky ketokonazolu.
ANALGETIKÁ		
fentanyl	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií fentanylu.	Keď sa fentanyl podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
metadón	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. Nezosilnený indinavir nemá významný vplyv na AUC metadónu (pozri tabuľku 1 vyššie). S iným inhibítorom proteázy zosilneným ritonavirom sa pozorovali zníženia AUC metadónu. Ritonavir môže indukovať glukuronidáciu metadónu.	Ak sa podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, môže byť potrebná zvýšená dávka metadónu. Úprava dávky sa má posúdiť na základe pacientovej klinickej odpovede na liečbu metadónom.
morfin	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. Z dôvodu indukcie glukuronidácie súbežne podávaným ritonavirom môžu byť hladiny morfinu znížené.	Keď sa morfin podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
ANTIARYTMIKÁ		
digoxín 0,4 mg JD ritonavir 200 mg BID	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. AUC digoxínu: ↑ 22 %	Z dôvodu pozmenenia P-glykoproteínom sprostredkovaného efluxu digoxínu môže ritonavir zvýšiť hladiny digoxínu. Keď sa digoxín podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie hladín digoxínu.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIKOAGULANCIA		
warfarín ritonavir 400 mg BID	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Z dôvodu indukcie CYP1A2 a CYP2C9 ritonavikom môžu byť znížené hladiny R-warfarínu, čo môže viesť k zníženej antikoagulačnej aktivite.	Keď sa warfarín podáva súbežne s indinavirom/ritonavikom, majú sa sledovať antikoagulačné parametre.
ANTI KONVULZIVA		
karbamazepín	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií karbamazepínu.	Keď sa karbamazepín podáva súbežne s indinavirom/ritonavikom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
divalproex, lamotrigín, fenytoín	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Ritonavir indukuje oxidáciu prostredníctvom CYP2C9 a glukuronidáciu a ako výsledok sa očakáva zníženie plazmatických koncentrácií antikonvulzív.	Keď sa tieto liečivá podávajú súbežne s indinavirom/ritonavikom, odporúča sa starostlivé sledovanie sérových hladín alebo terapeutických účinkov. Fenytoín môže znížiť sérové hladiny ritonaviru.
ANTIDEPRESÍVA		
trazodón 50 mg JD ritonavir 200 mg BID	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. AUC trazodónu: ↑ 24-násobne Pri súbežnom podávaní s ritonavikom sa zaznamenal nárast v incidencii nežiaducich účinkov súvisiacich s trazodónom.	Kombinácia trazodónu s indinavirom/ritonavikom sa má používať s opatnosťou, liečba trazodónom sa má nasadiť v najnižšej dávke a má sa sledovať klinická odpoveď a tolerabilita.
ANTI HISTAMINIKÁ		
fexofenadín	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Pri súbežnom podávaní môže ritonavir meniť P-glykoproteínom sprostredkovaný eflux fexofendínu, čo môže mať za následok zvýšené koncentrácie fexofenadínu.	Keď sa fexofenadín podáva súbežne s indinavirom/ritonavikom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
loratadín	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií loratadínu.	Keď sa loratadín podáva súbežne s indinavirom/ritonavikom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLA		
diltiazem 120 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC _{0-24h} diltiazemu: ↑ 43 % AUC indinaviru/AUC ritonaviru: ↔	Keď sa podáva súbežne s indinavirom/ritonavikom, má sa zvážiť úprava dávky

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
amlodipín 5 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC _{0-24h} amlodipínu: ↑ 80 % AUC indinaviru/AUC ritonaviru: ↔	blokátora kalciového kanála, keďže výsledkom môže byť zvýšená odozva.
INHIBÍTORE HMG-CoA REDUKTÁZY		Rovnaké odporúčania ako pre indinavir nezosilnený ritonavírom (pozri tabuľku 1).
IMUNOSUPRESÍVA		
cyklosporín A (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Aby sa hladiny cyklosporínu A udržali v terapeutickom rozsahu, bolo v jednej štúdii po nasadení indinaviru/ritonaviru 800/100 BID alebo lopinaviru/ritonaviru 400/100 BID potrebné znížiť dávku cyklosporínu A na 5-20 % predchádzajúcej dávky.	Upravy dávky cyklosporínu A sa majú urobiť podľa nameraných minimálnych hladín cyklosporínu A v krvi.
takrolimus	Interakcia s indinavirom/ritonavírom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií takrolimu.	Keď sa takrolimus podáva súbežne s indinavirom/ritonavírom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
INHIBÍTORE PDE5		
sildenafil, tadalafil	Interakcia sa neštudovala.	Pre sildenafil a tadalafil sú rovnaké odporúčania ako pre indinavir nezosilnený ritonavírom (pozri tabuľku 1).
vardenafil	Interakcia sa neštudovala.	Dávka vardenafilu nemá prekročiť maximum 2,5 mg počas 72-hodinového obdobia, ak sa podáva so zosilneným proteázovým inhibítorom.
SEDATÍVA/HYPNOTIKA		
bupirón	Interakcia s indinavirom/ritonavírom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií bupirónu.	Keď sa bupirón podáva súbežne s indinavirom/ritonavírom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
midazolam (parenterálmy)	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala, pri kombinovaných podaniach sa očakáva výrazný vzostup koncentrácií midazolamu, zvlášť keď sa midazolam podáva perorálne (inhibícia CYP3A4).	CRIXIVAN s ritonavirom sa nemajú súbežne podávať s perorálnym midazolamom (pozri časť 4.3). Pri súbežnom podaní CRIXIVANU s ritonavirom a parenterálneho midazolamu je potrebná opatrnosť. Ak sa CRIXIVAN s ritonavirom podávajú súbežne s parenterálnym midazolamom, má sa tak spraviť na jednotke intenzívnej starostlivosti s dôkladným klinickým sledovaním pre prípad dýchovej depresie a/alebo predĺženého útlmu. Má sa zvážiť úprava dávky midazolamu, zvlášť ak sa podáva viac ako jednorazová dávka midazolamu.
STEROIDY		
dexametazón	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. Očakáva sa ↑ expozícia dexametazónu (inhibícia CYP3A). Môže sa očakávať ↓ plazmatických koncentrácií indinaviru (indukcia CYP3A).	Keď sa dexametazón podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.

Informácie o diéte alebo účinku jedla na absorpciu indinaviru (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolované štúdie u gravidných pacientok. Indinavir sa má v gravidite používať len vtedy, ak potenciálny prínos vyváži potenciálne riziko pre plod. Vzhľadom na podstatne nižšie expozície pred pôrodom pozorované v malej štúdii gravidných pacientok infikovaných HIV a obmedzené údaje v tejto patientskej populácii sa užívanie indinaviru u gravidných pacientok infikovaných HIV neodporúča (pozri časť 5.2).

Počas liečby indinavirom sa u 14 % pacientov objavila hyperbilirubinémia, prevažne vo forme zvýšenej koncentrácie nepriameho bilirubínu. Pretože nie je známe, či indinavir bude exacerbovať fyziologickú hyperbilirubinémiu u novorodencov, použitie indinaviru u gravidných žien v čase pôrodu sa musí starostlivo zvážiť (pozri časť 4.8).

U opíc Rhesus spôsobilo podanie indinaviru novorodencom miernu exacerbáciu prechodnej fyziologickej hyperbilirubinémie, ktorá sa vyskytuje u tohto druhu po narodení. Podávanie indinaviru

gravidným opíciám Rhesus počas tretieho trimestra nespôsobilo podobnú exacerbáciu u novorodencov, došlo však len k obmedzenému prechodu indinaviru placentou.

Dojčenie

Odporúča sa, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV. Nie je známe, či sa indinavir vylučuje do ľudského mlieka. Matky majú byť poučené, aby počas liečby nedojčili.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa možných účinkov liečby CRIXIVANOM na fertilitu mužov a žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nie sú žiadne údaje o tom, že by indinavir ovplyvňoval schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však majú byť informovaní, že počas liečby indinavirom sa vyskytli prípady závratu a nejasného videnia.

4.8 Nežiaduce účinky

V združenej analýze kontrolovaných klinických skúšok sa u približne 10 % pacientov liečených odporúčanou (nezosilnenou) dávkou CRIXIVANU vyskytla nefrolitiáza (pozri tiež tabuľku nižšie a časť 4.4).

Klinické nežiaduce reakcie, ktoré hlásili skúšajúci ako možno, pravdepodobne alebo definitívne súvisiace s CRIXIVANOM u ≥ 5 % pacientov liečených CRIXIVANOM samotným alebo v kombinácii s NRTI (n=309) počas 24 týždňov, sú uvedené nižšie. Mnohé z týchto nežiaducich reakcií sa tiež identifikovali ako bežne preexistujúce alebo často sa vyskytujúce poruchy v tejto populácii. Boli to tieto nežiaduce reakcie: nauzea (35,3 %), bolesť hlavy (25,2 %), hnačka (24,6 %), slabosť/únava (24,3 %), vyrážka (19,1 %), porucha chuti (19,1 %), suchá koža (16,2 %), bolesť brucha (14,6 %), vracanie (11,0 %), závrat (10,7 %). Okrem suchej kože, vyrážky a poruchy chuti bola incidencia klinických nežiaducich reakcií medzi pacientmi kontrolných skupín liečených antiretrovírusovými nukleozidovými analógmi podobná alebo vyššia než medzi pacientmi liečenými CRIXIVANOM samotným alebo v kombinácii s NRTI. Tento celkový bezpečnostný profil zostal podobný u 107 pacientov liečených CRIXIVANOM samotným alebo v kombinácii s NRTI počas 48 týždňov. Nežiaduce reakcie vrátane nefrolitiázy môžu viesť k prerušeniu liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaní uskutočnených na celom svete sa indinavir podával samotný alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami (zidovudín, didanozín, stavudín a/alebo lamivudín) asi 2 000 pacientom, z ktorých väčšinu tvorili dospelí muži bielej rasy (15 % žien).

Indinavir nezmenil typ, frekvenciu alebo závažnosť známych hlavných nežiaducich reakcií spojených s užívaním zidovudínu, didanozínu alebo lamivudínu.

Pre CRIXIVAN samotný a/alebo CRIXIVAN s kombinovanou antiretrovírusovou terapiou (CART) boli počas klinických štúdií u dospelých a/alebo po uvedení lieku na trh hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie.

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). Nežiaduce reakcie boli tiež hlásené počas skúseností po uvedení lieku na trh*. Keďže sa získali zo spontánnych hlásení, ich incidencia sa nedá stanoviť.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie CRIXIVAN
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté neznáme*	zvýšenie MCV, pokles neutrofilov zvýšenie spontánneho krvácania u pacientov s hemofiliou, anémia vrátane akútnej hemolytickej anémie, trombocytopenia (pozri časť 4.4)
Poruchy imunitného systému	neznáme*	anafylaktoidné reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	neznáme*	novozistený diabetes mellitus alebo hyperglykémia alebo exacerbácia preexistujúceho diabetes mellitus, hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia
Poruchy nervového systému	veľmi časté časté neznáme*	bolesť hlavy, závrat insomnia, hypestézia, parestézia orálna parestézia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté časté neznáme*	nauzea, vracanie, hnačka, dyspepsia flatulencia, sucho v ústach, regurgitácia žalúdočnej kyseliny hepatitída vrátane hlásení hepatálneho zlyhania, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi časté neznáme*	izolovaná asymptomatická hyperbilirubinémia, zvýšenie ALT a AST abnormality pečenej funkcie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté časté neznáme*	vyrážka, suchá koža pruritus vyrážka vrátane erythema multiforme a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, hypersenzitívna vaskulitída, alopecia, hyperpigmentácia, urtikária, vrastené nechty na nohách a/alebo paronychia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté neznáme*	myalgia myozitída, rabdomyolýza, zvýšenie CPK, osteonekróza (pozri časť 4.4), periartitída
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi časté časté neznáme*	hematúria, proteinúria, kryštálie nefrolitiáza, dyzúria nefrolitiáza, v niektorých prípadoch s renálnou insuficienciou alebo akútnym renálnym zlyhaním; pyelonefritída, intersticiálna nefritída, niekedy spojená s depozitmi kryštálov indinaviru. U niektorých pacientov po prerušení liečby indinavirom intersticiálna nefritída neustúpila. Renálna insuficiencia, renálne zlyhanie, leukocytúria (pozri časť 4.4).
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	slabosť/únava, porucha chuti, bolesť brucha

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nefrolitiáza

U približne 10 % pacientov (252/2 577), ktorí dostávali CRIXIVAN v klinických skúšaniach v odporúčanej dávke, bola, v porovnaní s 2,2 % v kontrolných ramenách, hlásená nefrolitiáza vrátane bolesti v boku s hematúriou (aj mikroskopickou) alebo bez nej. Všeobecne neboli tieto príhody spojené s poruchou funkcie obličiek a upravili sa po hydratácii a dočasnom prerušení liečby (napr. na 1-3 dni).

Hyperbilirubinémia

U približne 14 % pacientov liečených CRIXIVANOM samotným alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami sa objavila izolovaná asymptomatická hyperbilirubinémia (celkový bilirubín $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l), hlásená prevažne ako zvýšený nepriamy bilirubín a zriedkavo spojená so zvýšením ALT, AST alebo alkalickéj fosfatázy. Väčšina pacientov pokračovala v liečbe CRIXIVANOM bez redukcie dávky a hodnoty bilirubínu sa postupne znížili k východiskovej úrovni. Hyperbilirubinémia sa vyskytla častejšie pri dávkach presahujúcich 2,4 g/deň než pri dávkach nižších ako 2,4 g/deň.

Pediatrická populácia

V klinických skúšaniach u pediatrických pacientov (≥ 3 roky) bol profil nežiaducich reakcií podobný ako u dospelých pacientov, okrem častejšieho výskytu nefrolitiázy u 29 % pediatrických pacientov (20/70), ktorí boli liečení CRIXIVANOM. U 10,9 % pediatrických pacientov (6/55), ktorí dostávali CRIXIVAN, bola zaznamenaná asymptomatická pyúria neznámej etiológie. Niektoré z týchto prípadov boli spojené s miernym zvýšením sérového kreatinínu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené prípady predávkovania CRIXIVANOM u ľudí. Najčastejšie sa vyskytovali príznaky gastrointestinálne (napr. nauzea, vracanie, hnačka) a renálne (napr. nefrolitiáza, bolesti v boku, hematúria).

Nie je známe, či je indinavir dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, inhibítor proteázy, ATC kód J05AE02

Mechanizmus účinku

Indinavir inhibuje rekombinantnú proteázu HIV-1 a HIV-2 s približne desaťkrát väčšou selektivitou pre HIV-1 než pre HIV-2 proteínázu. Indinavir sa reverzibilne viaže na aktívne miesto proteázy a kompetitívne inhibuje enzým, čím bráni štiepeniu prekursorových polyproteínov vírusu, ku ktorému dochádza počas dozrievania novotvorenej vírusovej častice. Výsledné nezrelé častice nie sú infekčné a nie sú schopné vyvolať nový cyklus infekcie. Indinavir významne neinhiboval eukaryotické proteázy ľudského renínu, ľudského katepsínu D, ľudskej elastázy a ľudského faktora Xa.

Mikrobiológia

Indinavir v koncentráciách 50 až 100 nM sprostredkoval 95 % inhibíciu (IC_{95}) šírenia vírusu (pri porovnaní s neliečenou kontrolou infikovanou vírusom) v kultúrach ľudských T-lymfoidných buniek a primárnych ľudských monocytov/makrofágov infikovaných HIV-1 variantmi LAI, MN, RF a makrofágotropným variantom SF-162. Indinavir v koncentráciách 25 až 100 nM sprostredkoval 95 %-nú inhibíciu šírenia vírusu v kultúrach mitogénom aktivovaných ľudských mononukleárov z periférnej krvi infikovaných rôznymi primárnymi klinickými izolátmi HIV-1 vrátane izolátov rezistentných na zidovudín a nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (NNRTI). Pozorovala sa synergická antiretrovírusová aktivita, keď sa ľudské T-lymfoidné bunky infikované LAI variantom HIV-1 inkubovali s indinavirom v kombinácii buď so zidovudínom, didanozínom alebo NNRTI.

Rezistencia na liek

U niektorých pacientov došlo ku strate supresie hladín vírusovej RNA, počet CD4 buniek sa však často udržal na vyššej úrovni než pred liečbou. Strata supresie vírusovej RNA bola typicky spojená s nahradením citlivého vírusu v cirkulácii rezistentnými variantmi vírusu. Rezistencia korelovala s kumuláciou mutácií vo vírusovom genóme, čo viedlo k expresii substitúcií aminokyselín vo vírusovej proteáze.

Najmenej jedenásť pozícií aminokyselín v proteáze je spojených s rezistenciou na indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 a L90. Základ ich podielu na rezistencii je však komplexný. Žiadna z týchto substitúcií nebola potrebná ani dostatočná na vznik rezistencie. Napríklad žiadna izolovaná substitúcia alebo dvojica substitúcií nebola schopná navodiť merateľnú ($\geq$ štvornásobnú) rezistenciu na indinavir a úroveň rezistencie závisela od spôsobu, akým sa viaceré substitúcie kombinovali. Vo všeobecnosti však bola vyššia úroveň rezistencie výsledkom súčasnej expresie väčšieho počtu substitúcií na jedenástich identifikovaných pozíciách. Medzi pacientmi, u ktorých došlo k rebound efektu vírusovej RNA počas monoterapie indinavirom v dávke 800 mg každých 8 hodín, sa väčšina pozorovali substitúcie iba na troch z uvedených pozícií: V82 (na A alebo F), M46 (na I alebo L) a L10 (na I alebo R). Iné substitúcie sa pozorovali menej často. Zdá sa, že pozorované substitúcie aminokyselín sa hromadili postupne, bez konzistentného poradia, pravdepodobne ako dôsledok pokračujúcej replikácie vírusu.

Treba poznamenať, že zníženie supresie hladín vírusovej RNA sa pozorovalo častejšie vtedy, keď sa liečba indinavirom začala nižšími dávkami, než je odporúčaná perorálna dávka 2,4 g/deň. **Preto sa má liečba indinavirom začať v odporúčanej dávke, aby sa zvýšila supresia replikácie vírusu, a tým inhiboval vznik rezistentného vírusu.**

Súčasné užívanie indinaviru s nukleozidovými analógmi (ktoré pacient predtým neužíval) môže znížiť riziko vzniku rezistencie aj na indinavir aj na nukleozidové analógy. V jednom porovnávacom skúšaní kombinovaná liečba s nukleozidovými analógmi (trojkombinácia so zidovudínom a didanozínom) chránila pred selekciou vírusu prejavujúcou sa substitúciou aspoň jednej aminokyseliny spojenej s rezistenciou na indinavir (z 13/24 na 2/20 v 24. týždni liečby) aj nukleozidové analógy (z 10/16 na 0/20 v 24. týždni liečby).

Skrížená rezistencia

Pacientske izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na indinavir mali rôzne druhy a stupne skríženej rezistencie na sériu rôznych HIV PI vrátane ritonaviru a sachinaviru. Medzi indinavirom a ritonavir sa pozorovala úplná skrížená rezistencia. Skrížená rezistencia na sachinavir však bola

medzi izolátmi rozdielna. Veľa substitúcií aminokyselín v proteáze, ktoré boli spojené s rezistenciou na ritonavir a sachinavir, bolo tiež spojených s rezistenciou na indinavir.

Farmakodynamické účinky

Dospelí

Preukázalo sa, že liečba indinavirom samotným alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami (t.j. nukleozidovými analógmi) znižuje vírusovú záťaž a zvyšuje CD4 lymfocyty u pacientov, ktorí majú počet CD4 buniek menší ako 500 buniek/mm³.

V jednej publikovanej štúdii bola 20 pacientom infikovaným HIV s nedetekovateľnou plazmatickou vírusovou záťažou (< 200 kópií/ml) užívajúcim 800 mg indinaviru každých 8 hodín zmenená liečba v otvorenom skríženom dizajne na indinavir/ritonavir 400/100 mg každých 12 hodín. Do 48. týždňa dokončilo štúdiu osemnásť pacientov. U všetkých pacientov zostala počas 48 týždňov vírusová záťaž < 200 kópií/ml.

Iná publikovaná štúdia hodnotila účinnosť a bezpečnosť indinaviru/ritonaviru 400/100 mg každých 12 hodín u 40 pacientov dovtedy neliečených antiretrovírotikami. 48 týždňov liečby dokončilo tridsať jedincov. V 4. týždni bola C_{min} indinaviru 500 ng/ml so značnou variabilitou minimálnej hodnoty (v rozsahu 5 až 8 100 ng/ml). V analýze podľa liečebného zámeru malo HIV RNA < 400 kópií/ml 65 % pacientov a vírusovú záťaž < 50 kópií/ml malo 50 % pacientov, v analýze všetkých liečených pacientov („on-treatment analysis“) malo HIV RNA < 400 kópií/ml 86 % pacientov a vírusovú záťaž < 50 kópií/ml malo 74 % pacientov.

Do tretej publikovanej štúdie vstúpilo osemdesiat pacientov dovtedy neliečených antiretrovírotikami. V tejto otvorenej nerandomizovanej jednoramennej štúdii boli pacienti liečení stavudínom a lamivudínom plus indinavirom/ritonavírom 400/100 mg každých 12 hodín. Do 96. týždňa dokončilo štúdiu šesťdesiatdva pacientov. V analýze podľa liečebného zámeru bol v 96. týždni podiel pacientov s HIV RNA < 50 kópií/ml 68,8 %, v analýze všetkých liečených pacientov („on-treatment analysis“) 88,7 %.

Zistilo sa, že indinavir samotný alebo v kombinácii s nukleozidovými analógmi (zidovudín/stavudín a lamivudín) spomaľuje rýchlosť klinickej progresie v porovnaní s nukleozidovými analógmi a má pretrvávajúci účinok na vírusovú záťaž a počet CD4 buniek.

U pacientov, ktorí predtým dostávali zidovudín, znížila kombinácia indinaviru, zidovudínu a lamivudínu pri porovnaní s kombináciou lamivudínu so zidovudínom pravdepodobnosť ochorenia AIDS alebo smrti v súvislosti s AIDS („AIDS defining illness or death“, ADID) po 48 týždňoch z 13 % na 7 %. Podobne u pacientov, ktorí predtým neužívali antiretrovírusovú liečbu, znížil indinavir so zidovudínom alebo bez neho v porovnaní so zidovudínom samotným pravdepodobnosť ADID po 48 týždňoch z 15 % so zidovudínom samotným na približne 6 % s indinavirom samotným alebo v kombinácii so zidovudínom.

Účinky na vírusovú záťaž boli vždy výraznejšie u pacientov liečených indinavirom v kombinácii s nukleozidovými analógmi, ale podiel pacientov s vírusovou RNA v sére pod hranicou kvantifikácie (500 kópií/ml) bol v jednotlivých štúdiách rozdielny, od 40 % po viac ako 80 % po 24 týždňoch. Tento podiel zostával stály počas ďalšieho dlhodobého sledovania. Podobne aj účinky na počet CD4 buniek boli výraznejšie u pacientov liečených indinavirom v kombinácii s nukleozidovými analógmi než indinavirom samotným. V klinických štúdiách sa tento účinok udržuje aj po dlhodobom sledovaní.

Pediatrická populácia

Dve klinické skúšania u 41 pediatrických pacientov (vo veku 4 až 15 rokov) boli dizajnované tak, aby sa určila bezpečnosť, antiretrovírusová aktivita a farmakokinetika indinaviru v kombinácii so stavudínom a lamivudínom. V jednej štúdii bol v 24. týždni podiel pacientov s plazmatickou vírusovou RNA pod 400 kópií/ml 60 %; priemerné zvýšenie počtu CD4 bolo 242 buniek/mm³

a priemerné zvýšenie počtu CD4 v percentách bolo 4,2 %. V 60. týždni bol podiel pacientov s plazmatickou vírusovou RNA pod 400 kópií/ml 59 %. V druhej štúdii v 16. týždni bol podiel pacientov s plazmatickou vírusovou RNA pod 400 kópií/ml 59 %; priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek bolo 73 buniek/mm³ a priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek v percentách bolo 1,2 %. V 24. týždni bol podiel pacientov s plazmatickou vírusovou RNA pod 400 kópií/ml 60 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Indinavir sa rýchlo absorbuje nalačno, čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie je 0,8 hodín ± 0,3 hodiny (priemer ± SD). Väčšie zvýšenie plazmatických koncentrácií indinaviru než by bolo úmerné dávke, sa pozorovalo v rozmedzí dávok 200-800 mg. Medzi dávkami 800 mg a 1 000 mg je odchýlka od úmernosti dávke menej výrazná. V dôsledku krátkeho polčasu, $1,8 \pm 0,4$ hodiny, dochádzalo po viacnásobnom podávaní len k minimálnemu zvýšeniu plazmatických koncentrácií. Biologická dostupnosť jednorazovej 800 mg dávky indinaviru bola približne 65 % (90% interval spoľahlivosti=58-72 %).

Údaje zo štúdie rovnovážneho stavu u zdravých dobrovoľníkov poukazujú na diurnálne zmeny vo farmakokinetike indinaviru. Po dávkovom režime 800 mg každých 8 hodín namerane maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) po rannej, popoludňajšej a večernej dávke boli 15 550 nM, 8 720 nM a 8 880 nM. Korešpondujúce plazmatické koncentrácie 8 hodín po podaní boli 220 nM, 210 nM a 370 nM. Relevantnosť týchto zistení pre ritonavir so zosilneným indinavir nie je známa. V rovnovážnom stave po dávkovom režime 800 mg každých 8 hodín dosiahli HIV-séropozitívni dospelí pacienti v jednej štúdii tieto geometrické priemery: AUC_{0-8h} 27 813 nM*h (90% interval spoľahlivosti=22 185, 34 869), maximálne plazmatické koncentrácie 11 144 nM (90% interval spoľahlivosti=9 192, 13 512) a plazmatické koncentrácie 8 hodín po dávke 211 nM (90% interval spoľahlivosti=163, 274).

Vplyv potravy

V rovnovážnom stave po dávkovom režime 800 mg/100 mg indinaviru/ritonaviru každých 12 hodín s nízkoenergetickým jedlom, zdraví dobrovoľníci v jednej štúdii dosiahli tieto geometrické priemery: AUC_{0-12h} 116 067 nM*h (90% interval spoľahlivosti=101 680, 132 490), maximálne plazmatické koncentrácie 19 001 nM (90% interval spoľahlivosti=17 538, 20 588) a plazmatické koncentrácie 12 hodín po dávke 2 274 nM (90% interval spoľahlivosti=1 701, 3 042). Žiadny významný rozdiel v expozícii sa nezistil, keď bol tento režim podaný s vysokotučným jedlom.

Režim so zosilneným indinavir. O farmakokinetike indinaviru v spojení s nízkou dávkou ritonaviru sú k dispozícii obmedzené údaje. Farmakokinetika indinaviru (400 mg) s ritonavir (100 mg) podávaných dvakrát denne sa skúmala v dvoch štúdiách. Farmakokinetická analýza sa v jednej štúdii vykonala na deväťnástich pacientoch s mediánom (rozsahom) AUC_{0-12h} indinaviru 25 421 nM*h (21 489-36 236 nM*h), C_{max} 5 758 nM (5 056-6 742 nM) a C_{min} 239 nM (169-421 nM). Farmakokinetické parametre v druhej štúdii boli porovnateľné.

U pediatrických pacientov infikovaných HIV viedol dávkový režim indinaviru tvrdé kapsuly 500 mg/m² každých 8 hodín k hodnotám AUC_{0-8h} 27 412 nM*h, maximálne plazmatické koncentrácie boli 12 182 nM a plazmatické koncentrácie 8 hodín po dávke 122 nM. AUC a maximálne plazmatické koncentrácie boli vo všeobecnosti podobné tým, ktoré sa predtým pozorovali u dospelých pacientov infikovaných HIV užívajúcich odporúčanú dávku 800 mg každých 8 hodín. Treba si všimnúť, že plazmatické koncentrácie 8 hodín po podaní boli nižšie.

Zistilo sa, že systémová expozícia indinaviru je podstatne znížená počas gravidity (PACTG 358. Crixivan, 800 mg každých 8 hodín + zidovudín 200 mg každých 8 hodín a lamivudín 150 mg dvakrát denne). Priemerná plazmatická AUC_{0-8h} indinaviru v 30.-32. týždni gravidity (n=11) bola 9 231 nM*h, čo je o 74 % (95% interval spoľahlivosti: 50 %, 86 %) menej ako hodnota pozorovaná 6 týždňov po pôrode. Šesť z týchto 11 (55 %) pacientok malo priemerné plazmatické koncentrácie indinaviru 8 hodín po podaní (C_{min}) pod stanoveným prahom spoľahlivej kvantifikácie. Farmakokinetika indinaviru

u týchto 11 pacientok 6 týždňov po pôrode bola vo všeobecnosti podobná farmakokinetike pozorovanej u negravidných pacientok v inej štúdii (pozri časť 4.6).

Podávanie indinaviru s jedlom bohatým na kalórie, tuky a bielkoviny malo za následok spomalenú a zníženú absorpciu s približne 80 % redukciou AUC a 86 % redukciou C_{max} . Pri podávaní s ľahkými jedlami (napr. suchý toast s džemom alebo konzervovaným ovocím, jablkový džús a káva s odstredeným alebo odtučeným mliekom a cukrom alebo kukuričné vločky, odstredeného alebo odtučeného mlieka a cukor) boli plazmatické koncentrácie porovnateľné s príslušnými hodnotami nalačno.

Farmakokinetika indinaviru užívaného ako soľ indinavirsulfátu (z otvorených tvrdých kapsúl) vmiešaný do jablkového pretlaku bola vo všeobecnosti porovnateľná s farmakokinetikou indinaviru užívaného vo forme tvrdých kapsúl nalačno. U pediatrických pacientov infikovaných HIV boli farmakokinetické parametre indinaviru vmiešaného do jablkového pretlaku nasledovné: AUC_{0-8h} 26 980 nM*h, maximálna plazmatická koncentrácia 13 711 nM a plazmatická koncentrácia 8 hodín po dávke 146 nM.

Distribúcia

Indinavir sa neviazal významne na bielkoviny ľudskej plazmy (39 % neviazaný).

Nie sú žiadne údaje o penetrácii indinaviru do centrálného nervového systému u ľudí.

Biotransformácia

Identifikovalo sa sedem hlavných metabolitov a metabolické dráhy ako glukuronidácia na pyridínovom dusíku, pyridín-N-oxidácia s 3'-hydroxyláciou na indanovom kruhu a bez nej, 3'-hydroxylácia indanu, p-hydroxylácia fenylmetylovej časti a N-depyridometylácia s 3'-hydroxyláciou a bez nej. *In vitro* štúdie s mikrozómami ľudskej pečene ukázali, že CYP3A4 je jediný izozým P450, ktorý hrá hlavnú úlohu v oxidačnom metabolizme indinaviru. Analýza vzoriek plazmy a moču od jedincov, ktorí dostávali indinavir, ukázala, že metabolity indinaviru majú slabú inhibičnú aktivitu na proteinázu.

Eliminácia

V rozmedzí dávok 200-1 000 mg podávaných zdravým dobrovoľníkom a pacientom infikovaným HIV bolo vylučovanie indinaviru do moču mierne vyššie, než by bolo úmerné dávke. V rozmedzí klinických dávok renálny klírens indinaviru (116 ml/min) nezávisí od koncentrácie. Obličkami sa vylučuje menej ako 20 % indinaviru. Priemerné vylučovanie nezmeneného lieku do moču po jednorazovom podaní nalačno bolo 10,4 % po dávke 700 mg a 12,0 % po dávke 1 000 mg. Indinavir bol rýchlo eliminovaný, s polčasom 1,8 hodiny.

Charakteristiky pacientov

Rasa pravdepodobne neovplyvňuje farmakokinetiku indinaviru.

Vo farmakokinetike indinaviru u HIV séropozitívnych žien v porovnaní s HIV séropozitívnymi mužmi nie sú klinicky významné rozdiely.

Pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a klinicky preukázanou cirhózou mali znížený metabolizmus indinaviru, čo sa prejavilo približne o 60 % vyšším priemerom AUC po dávke 400 mg. Priemerný polčas indinaviru sa zvýšil približne na 2,8 hodiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V moči potkanov, jednej opice a jedného psa sa pozorovali kryštály. Kryštály neboli spojené s liekovým poškodením obličiek. U potkanov liečených indinavirom v dávkach ≥ 160 mg/kg/deň sa pozorovalo zvýšenie hmotnosti štítnej žľazy a hyperplázia folikulárnych buniek štítnej žľazy v dôsledku zvýšenia klírensu tyroxínu. U potkanov liečených indinavirom v dávkach ≥ 40 mg/kg/deň

došlo k zvýšeniu hmotnosti pečene, ktoré bolo pri dávkach ≥ 320 mg/kg/deň sprevádzané hepatocelulárnou hypertrofiou.

Maximálna neletálna perorálna dávka indinaviru bola najmenej 5 000 mg/kg u potkanov a myší, čo bola najvyššia testovaná dávka v štúdiách akútnej toxicity.

Štúdie na potkanoch ukázali, že vychytávanie do mozgového tkaniva bolo obmedzené, distribúcia do lymfatického systému a z neho von bola rýchla a vylučovanie do mlieka potkanov počas laktácie bolo extenzívne. Distribúcia indinaviru cez placentárnu bariéru bola významná u potkanov, ale obmedzená u králikov.

Mutagenita

Indinavir nemal žiadnu mutagénnu alebo genotoxickú aktivitu v štúdiách s metabolickou aktiváciou alebo bez nej.

Karcinogenita

Žiadna karcinogenita sa nepozorovala u myší pri maximálne tolerovanej dávke, ktorá zodpovedala systémovej expozícii približne 2 až 3-násobne vyššej, než je klinická expozícia. U potkanov sa pri podobnej expozícii pozoroval zvýšený výskyt adenómov štítnej žľazy, pravdepodobne v súvislosti so zvýšeným uvoľňovaním tyreoidu stimulujúceho hormónu sekundárne po zvýšení klirensu tyroxínu. Relevantnosť týchto zistení pre ľudí je pravdepodobne obmedzená.

Vývojová toxicita

Štúdie vývojovej toxicity sa vykonali na potkanoch, králikoch a psoch (v dávkach, ktoré vyvolali systémovú expozíciu porovnateľnú s expozíciou u ľudí alebo mierne vyššiu) a nepreukázali žiadnu teratogenitu. U potkanov sa nenašli žiadne vonkajšie alebo viscerálne zmeny, pozorovala sa však zvýšená incidencia nadpočetných rebier a krčných rebier. Žiadne vonkajšie, viscerálne alebo skeletálne zmeny sa nepozorovali u králikov alebo psov. U potkanov a králikov sa nepozorovali žiadne účinky na prežívanie embryí/plodov alebo na hmotnosť plodov. U psov sa pozorovalo mierne zvýšenie resorpcií, ale všetky plody liečených zvierat boli životaschopné a incidencia živých plodov u liečených zvierat bola porovnateľná s kontrolami.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly
bezvodá laktóza
magnéziumstearát

Obal kapsuly:
želatína
oxid titaničitý (E171)
atrament potlače: indigokarmín (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnej fľaši. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša s polypropylénovým viečkom a viečkom z ochrannej fólie obsahujúce 180, 270 alebo 360 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Fľaše obsahujú nádobku s vysúšadlom, ktorá má zostať v obale.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. október 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. júl 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.emea.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

CRIXIVAN 400 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje indinavirsulfát zodpovedajúci 400 mg indinaviru.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 400 mg kapsula obsahuje 149,6 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Kapsuly sú polopriesvitné, biele, so zeleným označením 'CRIXIVANTM 400 mg'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CRIXIVAN je v kombinácii s antiretrovirusovými nukleozidovými analógmi indikovaný na liečbu dospelých infikovaných HIV-1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

CRIXIVAN majú podávať lekári skúsení v liečbe infekcie HIV. Na základe súčasných farmakodynamických údajov sa musí indinavir používať v kombinácii s inými antiretrovirusovými látkami. Ak sa podáva indinavir ako monoterapia, rýchlo vznikajú rezistentné vírusy (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka indinaviru je 800 mg perorálne každých 8 hodín.

Údaje z publikovaných štúdií naznačujú, že alternatívnym dávkovacím režimom môže byť CRIXIVAN 400 mg v kombinácii so 100 mg ritonaviru, oba podávané perorálne dvakrát denne. Tento názor je založený na obmedzených publikovaných údajoch (pozri časť 5.2).

Ak sa indinavir podáva súbežne s itrakonazolom alebo ketokonazolom, má sa zvážiť zníženie dávky na 600 mg každých 8 hodín (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene z dôvodu cirhózy sa má dávka indinaviru znížiť na 600 mg každých 8 hodín. Odporúčanie sa zakladá na obmedzených farmakokinetických údajoch (pozri časť 5.2). Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa neskúmali; preto nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa bezpečnosť neskúmala; do moču sa však vylučuje menej ako 20 % indinaviru vo forme nezmeneného liečiva alebo metabolitov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť CRIXIVANU u detí mladších ako 4 roky neboli stanovené (pozri časť 5.1 a 5.2). V súčasnosti dostupné údaje u detí mladších ako 4 roky sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Tvrde kapsuly sa majú prehltnúť celé.

Keďže sa CRIXIVAN musí užívať v 8-hodinových intervaloch, má sa použiť schéma pohodlná pre pacienta. Kvôli optimálnej absorpcii sa má CRIXIVAN podať bez jedla, len s vodou 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle. Alternatívne sa CRIXIVAN môže podať aj s nízkotučným ľahkým jedlom.

Ak sa CRIXIVAN podáva súbežne s ritonavírom, môže sa podať s jedlom alebo bez jedla.

Na zabezpečenie dostatočnej hydratácie sa odporúča, aby dospelí pacienti vypili aspoň 1,5 litra tekutín v priebehu 24 hodín.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Indinavir spolu s ritonavírom alebo bez ritonaviru sa nemá podávať súbežne s liekmi, ktoré majú úzku terapeutickú šírku a sú substrátmi CYP3A4. Inhibícia CYP3A4 CRIXIVANOM aj ritonavírom môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liečiv, čo môže spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce reakcie (pozri časť 4.5).

CRIXIVAN sa spolu s ritonavírom alebo bez ritonaviru nemá podávať súbežne s amiodarónom, terfenadínom, cisapridom, astemizolom, kvetiapiénom, alprazolamom, triazolamom, perorálne podávaným midazolamom (upozornenie o parenterálne podávanom midazolame pozri v časti 4.5), pimozidom, derivátmi námeľových alkaloidov, simvastatínom alebo lovastatínom (pozri časť 4.4).

Kombinácia rifampicínu s CRIXIVANOM so súbežným podávaním alebo bez súbežného podávania ritonaviru v nízkych dávkach je kontraindikovaná (pozri časť 4.5). Súbežné použitie indinaviru s rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) je kontraindikované (pozri časť 4.5).

Ďalej sa indinavir spolu s ritonavírom nesmie podávať s alfuzosínom, meperidínom, piroxikamom, propoxyfénom, bepriidínom, enkainidom, flekainidom, propafenónom, chinidínom, kyselinou fusidovou, klozapínom, klorazepátom, diazepamom, estazolamom a flurazepamom.

Indinavir sa nesmie podávať s ritonavírom pacientom s dekompenzovaným ochorením pečene, keďže sa ritonavir primárne metabolizuje a eliminuje pečeňou (pozri časť 4.4).

Keď sa CRIXIVAN používa s ritonavírom, ďalšie kontraindikácie si pozrite v súhrne charakteristických vlastností ritonaviru.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nefrolitiáza a tubulointersticiálna nefritída

Pri liečbe indinavírom sa u dospelých pacientov vyskytla nefrolitiáza s kumulatívnou frekvenciou výskytu 12,4 % (v rámci jednotlivých štúdií sa pohybovala v rozmedzí: 4,7 % až 34,4 %).

Kumulatívna frekvencia príhod nefrolitiázy sa zvyšuje so zvyšujúcou sa expozíciou CRIXIVANU; avšak v priebehu času zostáva riziko relatívne konštantné. V niektorých prípadoch bola nefrolitiáza spojená s renálnou insuficienciou alebo akútnym zlyhaním obličiek. Vo väčšine týchto prípadov bola renálna insuficiencia a akútne zlyhanie obličiek reverzibilné. Ak sa objavia prejavy a príznaky nefrolitiázy vrátane bolesti v boku s hematúriou alebo bez hematúrie (vrátane mikroskopickej

hematúrie), možno zvážiť dočasné prerušenie liečby (napr. na 1-3 dni) počas akútnej epizódy nefrolitiázy alebo ukončenie liečby. Vyšetrenie môže pozostávať z analýzy moču, vyšetrenia dusíka močoviny a kreatinínu v sére a ultrazvuku močového mechúra a obličiek. U všetkých pacientov liečených indinavirom sa odporúča dostatočná hydratácia (pozri časti 4.2 a 4.8).

Pri liečbe pacientov s jednou alebo viacerými epizódami nefrolitiázy sa musí dbať na primeranú hydratáciu a počas akútneho výskytu nefrolitiázy sa môže liečba dočasne prerušiť (napr. na 1 až 3 dni) alebo úplne vysadiť.

U pacientov s asymptomatickou ťažkou leukocytúriou (> 100 buniek/vysokoenergetické pole) sa zaznamenali prípady intersticiálnej nefritídy s medulárnou kalcifikáciou a kortikálnou atrofiou. U pacientov so zvýšeným rizikom sa má zvážiť skríning moču. Ak sa zistí pretrvávajúca ťažká leukocytúria, má sa zabezpečiť ďalšie vyšetrenie.

Liekové interakcie

Užívanie indinaviru s inými liekmi, ktoré sú silnými induktormi CYP3A4, si vyžaduje opatrnosť. Ich súčasné podávanie môže viesť k poklesu plazmatických koncentrácií indinaviru a v dôsledku toho k zvýšenému riziku suboptimálnej liečby a uľahčeniu vzniku rezistencie (pozri časť 4.5).

Ak sa indinavir podáva s ritonavírom, potenciálne interakcie sa môžu zvýšiť. Kvôli informáciám o potenciálnych interakciách sa má konzultovať aj časť o interakciách SPC ritonaviru.

Atazanavir ako aj indinavir sú spojené s nepriamou (nekonjugovanou) hyperbilirubinémiou z dôvodu inhibície UDP-glukuronozyltransferázy (UGT). Kombinácie atazanaviru s ritonavírom alebo bez ritonaviru a CRIVANU sa neskúmali a z dôvodu rizika zhoršenia týchto nežiaducich reakcií sa súbežné podávanie týchto liekov neodporúča.

Súčasné užívanie indinaviru s lovastatínom alebo simvastatínom sa neodporúča vzhľadom na zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Na základe interakčnej štúdie s lopinavirom/ritonavírom sa kombinácia rosuvastatínu a proteázových inhibítorov neodporúča. Opatrnosť je nutná, aj keď sa indinavir užíva súčasne s atorvastatínom. Interakcia indinaviru alebo indinaviru/ritonaviru s pravastatínom alebo fluvastatínom nie je známa (pozri časť 4.5).

Predpokladá sa, že súbežné podávanie CRIVANU so sildenafilom, tadalafilom a vardenafilom (inhibítory PDE5) výrazne zvýši plazmatické koncentrácie týchto liečiv a môže mať za následok zvýšenie nežiaducich účinkov spojených s inhibítormi PDE5 vrátane hypotenzie, zmien videnia a priapizmu (pozri časť 4.5).

Prenos HIV

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej liečbe značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Akútna hemolytická anémia

Bola hlásená akútna hemolytická anémia, ktorá bola v niektorých prípadoch ťažká a rýchlo progredujúca. Pri zistení tejto diagnózy je potrebné zaviesť príslušnú liečbu hemolytickej anémie vrátane možného ukončenia podávania indinaviru.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť indinaviru neboli stanovené u pacientov, ktorí mali ako základné ochorenie signifikantnú poruchu pečene. Pacienti s chronickou hepatítidou B alebo C liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou majú zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej antivírusovej liečby hepatítidy B alebo C sa treba oboznámiť aj s príslušnými informáciami o predpisovaní týchto liekov.

Pacienti s preexistujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatítidy majú vyšší výskyt pečenej funkčnej abnormalít počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie a majú byť monitorovaní podľa štandardnej praxe. Ak sa u takýchto pacientov zistí zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

U pacientov, ktorí mali ako základné ochorenie poruchu pečene, sa pri liečbe indinavirom pozorovala zvýšená incidencia nefrolitiázy.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie („Combination Antiretroviral Therapy“, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po nasadení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek príznaky zápalu sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Pacienti so súbežnými ochoreniami

U pacientov s hemofiliou typu A a B liečených PI sa vyskytli prípady zvýšeného krvácania vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartróz. Niektorí pacienti dostali pridaný faktor VIII. U viac než polovice týchto prípadov sa pokračovalo v liečbe PI alebo sa liečba znovu zaviedla, ak bola predtým prerušená. Predpokladal sa kauzálny vzťah, hoci sa mechanizmus účinku neobjasnil. Hemofilických pacientov je preto potrebné upozorniť na možnosť zvýšeného krvácania.

U pacientov s miernou až stredne závažnou insuficienciou pečene v dôsledku cirhózy bude potrebná redukcia dávky indinaviru pre jeho znížený metabolizmus (pozri časť 4.2). Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nesledujú. Vzhľadom na absenciu takýchto štúdií je potrebná opatrnosť, pretože sa môžu vyskytnúť zvýšené hladiny indinaviru.

Bezpečnosť u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neskúmala. Do moču sa však vylučuje menej ako 20 % indinaviru vo forme nezmeneného lieku alebo metabolitov (pozri časť 4.2).

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za multifaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie („Combination Antiretroviral Therapy“, CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Laktóza

Tento liek obsahuje 299,2 mg laktózy v každej 800 mg dávke (maximálna jednorazová dávka).

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus indinaviru je sprostredkovaný enzýmom cytochrómu P450 CYP3A4. Preto iné látky, ktoré sú buď metabolizované touto dráhou alebo modifikujú aktivitu CYP3A4, môžu ovplyvniť farmakokinetiku indinaviru. Podobne aj indinavir môže modifikovať farmakokinetiku iných látok, s ktorými má spoločnú túto metabolickú dráhu. Zosilnený indinavir (indinavir s ritonavikom) môže mať ďalšie farmakokinetické účinky na látky zdieľajúce dráhu CYP3A4, keďže ritonavir aj indinavir inhibujú enzým CYP3A4 cytochrómu P450.

Indinavir spolu s ritonavikom alebo bez ritonaviru sa nemá podávať súbežne s liekmi, ktoré majú úzku terapeutickú šírku a sú substrátmi CYP3A4. Inhibícia CYP3A4 CRIVANOM aj ritonavikom môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liečiv, čo môže spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce reakcie. CRIVAN sa spolu s ritonavikom alebo bez ritonaviru nemá podávať súbežne s amiodarónom, terfenadínom, cisapridom, astemizolom, kvetiapiénom, alprazolamom, triazolamom, perorálne podávaným midazolamom (upozornenie o parenterálne podávanom midazolame pozri v tabuľke 1 a 2 nižšie), pimozidom, derivátmi námeľových alkaloidov, simvastatínom alebo lovastatínom. Ďalej sa indinavir spolu s ritonavikom nemá podávať s alfuzosínom, meperidínom, piroxikamom, propoxyfénom, bepridilom, enkainidom, flekainidom, propafenónom, chinidínom, kyselinou fusidovou, klobazepamom, klorazepátom, diazepamom, estazolamom a flurazepamom.

Súbežné použitie indinaviru s rifampicínom alebo rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) je kontraindikované (pozri časť 4.5).

Vyššie uvedené liečivá sa v tabuľke 1 a 2 neopakujú, pokiaľ nie sú dostupné osobitné údaje o interakcii.

Pozri tiež časti 4.2 a 4.3.

Tabuľka 1. Interakcie a dávkovacie odporúčania s inými liekmi – NEZOSILNENÝ INDINAVIR

V tabuľkách nižšie sú uvedené interakcie medzi indinavirom a inými liekmi (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ($\pm$ +/- 20 %) ako „↔“, jednotlivá dávka ako „JD“, raz denne ako „QD“, dvakrát denne ako „BID“, trikrát denne ako „TID“ a štyrikrát denne ako „QID“).

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIINFECTIVA		
Antiretrovirovika		
NRTI		
didanozín lieková forma s pufrom	Neuskutočnila sa žiadna formálna interakčná štúdia. Na optimálnu absorpciu indinaviru môže byť potrebné normálne (kyslé) pH žalúdka, zatiaľ čo kyslé prostredie rýchlo rozkladá didanozín, ktorý je dostupný v liekovej forme s pufrom na zvýšenie pH. Antiretrovírusová aktivita nebola ovplyvnená, keď sa didanozín podal 3 hodiny po liečbe indinavirom.	Indinavir a liekové formy didanozínu obsahujúce pufer sa majú podávať s odstupom minimálne jednej hodiny na prázdny žalúdok.
didanozín enterosolventný 400 mg JD (indinavir 800 mg JD)	indinavir: ↔ (oproti JD samotného indinaviru 800 mg) didanozín: ↔	Môže sa podávať bez obmedzení vzhľadom na čas podania alebo potravu.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
stavudín 40 mg BID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↔ C _{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) AUC stavudínu: ↑ 21 % C _{min} stavudínu: nehodnotila sa	Indinavir a NRTI sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
zidovudín 200 mg TID (indinavir 1 000 mg TID)	AUC indinaviru: ↔ C _{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 1 000 mg TID) AUC zidovudínu: ↔ C _{min} zidovudínu: ↑ 51 %	
zidovudíne/lamivudín 200/150 mg TID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↔ C _{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) AUC zidovudínu: ↑ 39 % C _{min} zidovudínu: ↔ AUC lamivudínu: ↔ C _{min} lamivudínu: ↔	
NNRTI		
delavirdín 400 mg TID (indinavir 600 mg TID)	AUC indinaviru: ↑ 53 % C _{min} indinaviru: ↑ 298 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID)	Má sa zvážiť zníženie dávky CRIVANU na 400-600 mg každých 8 hodín.
delavirdín 400 mg TID (indinavir 400 mg TID)	AUC indinaviru: ↔ C _{min} indinaviru: ↑ 118 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) delavirdín: ↔	
efavirenz 600 mg QD (indinavir 1 000 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 46 % C _{min} indinaviru: ↓ 57 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) Zvýšená dávka indinaviru (1 000 mg TID) nevyvažuje indukčný vplyv efavirenu.	Nie je možné stanoviť osobitné dávkovacie odporúčanie.
efavirenz 200 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 31 % C _{min} indinaviru: ↓ 40 % AUC efavirenu: ↔	
nevirapín 200 mg BID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 28 % nevirapín: ↔ (indukcia CYP3A)	Ak sa podáva s nevirapínom, má sa zvážiť zvýšenie dávky indinaviru na 1 000 mg každých 8 hodín.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
PI		
amprenavir 1 200 mg BID (indinavir 1 200 mg BID)	AUC amprenaviru: ↑ 90 % indinavir: ↔	Vhodné dávky, čo sa týka účinnosti a bezpečnosti, neboli pre túto kombináciu stanovené.
atazanavir	Interakcia sa neskúmala.	Kombinácia atazanaviru s ritonavírom alebo bez ritonaviru a CRIXIVANU sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika hyperbilirubinémie (pozri časť 4.4).
ritonavir 100 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC _{24h} indinaviru: ↑ 178 % C _{min} indinaviru: ↑ 11-násobne (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID*) AUC ritonaviru: ↑ 72 % C _{min} ritonaviru: ↑ 62 %	Vhodné dávky, čo sa týka účinnosti a bezpečnosti, neboli pre túto kombináciu stanovené. Predbežné klinické údaje naznačujú, že CRIXIVAN 400 mg v kombinácii so 100 mg ritonaviru, oba užívané perorálne dvakrát denne, môže byť alternatívnym dávkovacím režimom (pozri časť 5.2). Zosilnená dávka 800 mg indinaviru/100 mg ritonaviru dvakrát denne má za následok zvýšené riziko nežiaducich účinkov.
ritonavir 200 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC _{24h} indinaviru: ↑ 266 % C _{min} indinaviru: ↑ 24-násobne (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID*) AUC ritonaviru: ↑ 96 % C _{min} ritonaviru: ↑ 371 %	
ritonavir 400 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC indinaviru _{24h} : ↑ 220 % C _{min} indinaviru: ↑ 24-násobne (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID*) AUC _{24h} ritonaviru: ↔	
ritonavir 400 mg BID (indinavir 400 mg BID)	AUC _{24h} indinaviru: ↑ 68 % C _{min} indinaviru: ↑ 10-násobne (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID*) AUC _{24h} ritonaviru: ↔	
ritonavir 100 mg BID (indinavir 400 mg BID)	AUC a C _{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID*) (*historické kontroly	

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
sachinavir 600 mg JD (lieková forma tvrdá želatínová kapsula) (indinavir 800 mg TID)	AUC sachinaviru: ↑ 500 % C_{min} sachinaviru: ↑ 190 % (oproti JD samotného sachinaviru 600 mg (lieková forma tvrdá želatínová kapsula))	Vhodné dávky, čo sa týka účinnosti a bezpečnosti, neboli pre túto kombináciu stanovené.
sachinavir 800 mg JD (lieková forma mäkká želatínová kapsula) (indinavir 800 mg TID)	AUC sachinaviru: ↑ 620 % C_{min} sachinaviru: ↑ 450 % (oproti JD samotného sachinaviru 800 mg (lieková forma mäkká želatínová kapsula))	
sachinavir 1 200 mg JD (lieková forma mäkká želatínová kapsula) (indinavir 800 mg TID)	AUC sachinaviru: ↑ 360 % C_{min} sachinaviru: ↑ 450 % (oproti sachinaviru 1 200 mg (lieková forma mäkká želatínová kapsula)) Dizajn štúdie nedovoľuje definitívne vyhodnotenie vplyvu sachinaviru na indinavir, ale naznačuje prítomnosť menej ako 2-násobného zvýšenia AUC_{8h} indinaviru počas súbežného podávania so sachinavirom.	
Antibiotiká		
sulfametoxazol/trimetoprim 800 mg/160 mg BID (indinavir 400 mg QID)	AUC a C_{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 400 mg QID) AUC a C_{min} sulfametoxazolu: ↔	Indinavir a sulfametoxazol/trimetoprim sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
Antimykotiká		
flukonazol 400 mg QD (indinavir 1 000 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 24 % C_{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 1 000 mg TID)	Indinavir a flukonazol sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
itrakonazol 200 mg BID (indinavir 600 mg TID)	AUC indinaviru: ↔ C_{min} indinaviru: ↑ 49 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID)	Pri súbežnom podávaní s itrakonazolom sa odporúča zníženie dávky CRIXIVANU na 600 mg každých 8 hodín.
ketokonazol 400 mg QD (indinavir 600 mg TID) ketokonazol 400 mg QD (indinavir 400 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 20 % C_{min} indinaviru: ↑ 29 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) AUC indinaviru ↓ 56 % C_{min} indinaviru ↓ 27 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID)	Má sa zvážiť zníženie dávky CRIXIVANU na 600 mg každých 8 hodín.
Antituberkulotiká		
izoniazid 300 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC a C_{min} indinaviru: ↔ (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) AUC a C_{min} izoniazidu: ↔	Indinavir a izoniazid sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
rifabutin 300 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru ↓ 34 % C _{min} indinaviru: ↓ 39 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) AUC rifabutínu: ↑ 173 % C _{min} rifabutínu: ↑ 244 % (oproti samotnému rifabutínu 300 mg QD)	Zníženie dávky rifabutínu a zvýšenie dávky CRIVANU nebolo potvrdené v klinických štúdiách. Súbežné podávanie sa preto neodporúča. Ak sa vyžaduje liečba rifabutinom, majú sa vyhľadať alternatívne liečivá na liečbu infekcie HIV.
rifabutin 150 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 32 % C _{min} indinaviru: ↓ 40 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) AUC rifabutínu*: ↑ 54 % C _{min} rifabutínu*: ↑ 99 % (*Oproti samotnému rifabutínu 300 mg QD. Porovnaním 150 mg rifabutin QD v kombinácii s 800 mg indinaviru TID oproti referenčnej dávke 150 mg samotného rifabutínu sa nezískali žiadne údaje.)	
rifampicin 600 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 92 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) Tento účinok je spôsobený indukciou CYP3A4 rifampicínom.	Použitie rifampicínu s indinavirom je kontraindikované.
ANALGETIKÁ		
metadon 20-60 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↔ (oproti historickým kontrolám 800 mg indinaviru TID) AUC a C _{min} metadónu: ↔	Indinavir a metadon sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
ANTIARYTMIKÁ		
chinidín 200 mg JD (indinavir 400 mg JD)	AUC a C _{min} indinaviru: ↔ (oproti JD indinaviru 400 mg) očakáva sa ↑ koncentrácia chinidínu (inhibícia CYP3A4 indinavirom)	Keď sa podáva chinidín súbežne s CRIVANOM, je potrebná opatrnosť a odporúča sa monitorovanie terapeutických koncentrácií chinidínu. Použitie indinaviru/ritonaviru s chinidínom je kontraindikované.
ANTIASTMATIKÁ		
teofylín 250 mg JD (indinavir 800 mg TID)	AUC a C _{min} teofylínu: ↔	Indinavir a teofylín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
ANTIKOAGULANCIA		
warfarín	Neskúmalo sa, kombinované podanie môže viesť k zvýšeným hladinám warfarínu.	Môže byť potrebná úprava dávky warfarínu.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTI KONVULZÍVA		
karbamazepín, fenobarbital, fenytoín	Indinavir inhibuje CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií týchto antikonvulzív. Súbežné použitie liekov, ktoré sú induktormi CYP3A4, ako je karbamazepín, fenobarbital a fenytoín, môže znížiť plazmatické koncentrácie indinaviru.	Ak sa tieto liečivá podávajú súbežne s indinavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
ANTIDEPRESÍVA		
venlafaxín 50 mg TID (indinavir 800 mg JD)	AUC indinaviru: ↓ 28 % (oproti JD samotného indinaviru 800 mg) venlafaxín a aktívny metabolit O-desmetylvenlafaxín: ↔	Klinický význam tohto zistenia nie je známy.
ANTI PSYCHOTIKA		
kvetiapín	Neskúmala sa. Z dôvodu inhibície CYP3A indinavirom sa očakáva zvýšenie koncentrácií kvetiapínu.	Súbežné podávanie indinaviru a kvetiapínu môže zvýšiť plazmatické koncentrácie kvetiapínu vedúce k toxicite spojenej s kvetiapínom, vrátane kómy. Súbežné podávanie kvetiapínu s indinavirom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLA		
dihydropyridíny: napr. felodipín, nifedipín, nikardipín	↑ koncentrácie dihydropyridínových blokátorov kalciového kanála Blokátory kalciového kanála sa metabolizujú CYP3A4, ktorý je inhibovaný indinavirom.	Je potrebná opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie pacientov.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
RASTLINNÉ PRÍPRAVKY		
ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↓ 54 % C _{min} indinaviru: ↓ 81 % (oproti samotnému indinaviru 800 mg TID) Zníženie koncentrácií indinaviru z dôvodu indukcie proteínov metabolizujúcich a/alebo transportujúcich liečivá ľubovníkom bodkovaným.	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sú kontraindikované spolu s CRIVANOM. Ak už pacient užíva ľubovník bodkovaný, ukončíte jeho užívanie, skontrolujte hladiny vírusu a ak je to možné aj hladiny indinaviru. Hladiny indinaviru sa môžu zvýšiť po ukončení užívania ľubovníka bodkovaného a dávka CRIVANU si môže vyžadovať úpravu. Indukujúci účinok môže pretrvávať až do 2 týždňov po ukončení liečby ľubovníkom bodkovaným.
H₂ ANTAGONISTI HISTAMÍNU		
cimetidín 600 mg BID (indinavir 400 mg JD)	AUC a C _{min} indinaviru: → (oproti JD samotného indinaviru 400 mg)	Indinavir a cimetidín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
INHIBÍTORE HMG-CoA REDUKTÁZY		
lovastatín, simvastatín	Indinavir inhibuje CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva výrazné zvýšenie plazmatických koncentrácií týchto inhibítorov HMG-CoA reductázy, ktoré sú značne závislé na metabolizme CYP3A4.	Kombinácia je kontraindikovaná z dôvodu zvýšeného rizika myopatie vrátane rabdomyolózy.
rosuvastatín	Interakcia sa neštudovala. Interakčná štúdia s lopinavirom/ritonavirom + rosuvastatínom: AUC rosuvastatínu: ↑ 2,08-násobne C _{max} rosuvastatínu: ↑ 4,66-násobne (mechanizmus neznámy)	Kombinácia sa neodporúča.
atorvastatín	↑ koncentrácie atorvastatínu Atorvastatín je menej závislý na metabolizácii CYP3A4 ako lovastatín alebo simvastatín.	Použite najnižšiu možnú dávku atorvastatínu so starostlivým sledovaním. Odporúča sa opatrnosť.
pravastatín, fluvastatín	Interakcia sa neštudovala. Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nie je závislý na CYP3A4. Nedá sa vylúčiť interakcia vplyvom natransportné proteíny.	Interakcia nie je známa. Ak nie je dostupná žiadna alternatívna liečba, použite so starostlivým sledovaním.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
IMUNOSUPRESÍVA		
cyklosporín A	U pacientov užívajúcich PI vrátane indinaviru výrazne stúpajú hladiny cyklosporínu A (CsA).	Hladiny CsA vyžadujú progresívnu úpravu dávky s použitím monitorovania terapeutických hladín liečiva.
PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA		
noretindrón/etinylestradiol 1/35 1 mcg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC noretindrónu: ↑ 26 % C _{min} noretindrónu: ↑ 44 %	Indinavir a noretindrón/etinylestradiol 1/35 sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávok.
INHIBÍTOR Y PDE5		
sildenafil 25 mg JD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinaviru: ↑ 11 % AUC sildenafilu ↑ 340 % Je pravdepodobné, že súbežné podanie CRIVIANU so sildenafilom bude mať za následok zvýšenie hladín sildenafilu kompetitívnou inhibíciou metabolizmu.	U pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu indinavirom nemá dávka sildenafilu prekročiť maximum 25 mg počas 48-hodinového obdobia.
vardenafil 10 mg JD (indinavir 800 mg TID)	AUC vardenafilu: ↑ 16-násobne Je pravdepodobné, že súbežné podanie CRIVIANU s vardenafilom bude mať za následok zvýšenie hladín vardenafilu kompetitívnou inhibíciou metabolizmu.	U pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu indinavirom nemá dávka vardenafilu prekročiť maximum 2,5 mg počas 24-hodinového obdobia.
tadalafil	Interakcia sa neshodovala. Je pravdepodobné, že súbežné podanie CRIVIANU s tadalafilom bude mať za následok zvýšenie hladín tadalafilu kompetitívnou inhibíciou metabolizmu.	U pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu indinavirom nemá dávka tadalafilu prekročiť maximum 10 mg počas 72-hodinového obdobia.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
SEDATÍVA/HYPNOTIKA		
midazolam (parenterálny)	Neštudovalo sa; očakáva sa, že kombinované podanie významne zvýši koncentrácie midazolamu, zvlášť keď sa midazolam podá perorálne. Midazolam sa extenzívne metabolizuje CYP3A4.	CRIXIVAN sa nemá súbežne podávať s perorálnym midazolamom (pozri časť 4.3). Pri súbežnom podaní CRIXIVANU a parenterálneho midazolamu je potrebná opatrnosť. Ak sa CRIXIVAN podáva súbežne s parenterálnym midazolamom, má sa tak spraviť na jednotke intenzívnej starostlivosti s dôkladným klinickým sledovaním pre prípad dýchovej depresie a/alebo predĺženého účtumu. Má sa zvážiť úprava dávky midazolamu, zvlášť ak sa podáva viac ako jednorazová dávka midazolamu.
STEROIDY		
dexametazón	Interakcia sa neštudovala. Očakáva sa ↑ expozícia dexametazónu (inhibícia CYP3A). Môže sa očakávať ↓ plazmatických koncentrácií indinaviru (indukcia CYP3A).	Keď sa dexametazón podáva súbežne s indinavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.

Tabuľka 2. Interakcie a dávkovacie odporúčania s inými liekmi – INDINAVIR ZOSILNENÝ RITONAVIROM. S dávkou 400 mg indinaviru zosilnenou 100 mg ritonaviru sa nevykonali žiadne osobitné interakčné štúdie.

V tabuľkách nižšie sú uvedené interakcie medzi indinavirom/ritonavikom a inými liekmi (zvýšenie je naznačené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ($\leq \pm 20\%$) ako „↔“, jednotlivá dávka ako „JD“, raz denne ako „QD“, dvakrát denne ako „BID“, trikrát denne ako „TID“ a štyrikrát denne ako „QID“).

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIINFECTIVA		
Antiretrovirotiká		
amprenavir	Amprenavir 1 200 mg BID AUC ↑ 90 % so samotným indinavirom 800 mg TID (pozri tabuľku 1). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64 % so samotným ritonavikom 100 mg BID (oproti samotnému amprenaviru 1 200 mg BID). Ritonavir zvyšuje sérové hladiny amprenaviru v dôsledku inhibície CYP3A4. O súbežnom podaní indinaviru/ritonaviru a amprenaviru nie sú k dispozícii žiadne údaje.	Vhodné dávky, čo sa týka účinnosti a bezpečnosti, neboli pre túto kombináciu stanovené. Deťom sa nemá podávať perorálny roztok ritonaviru súbežne s perorálnym roztokom amprenaviru z dôvodu rizika toxicity pomocných látok v týchto dvoch liekových formách.
efavirenz 600 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC indinaviru: ↓ 25 % C _{min} indinaviru: ↓ 50% (oproti samotnému indinaviru/ritonaviru 800/100 BID) AUC ritonaviru: ↓ 36 % C _{min} ritonaviru: ↓ 39 % AUC a C _{min} efavirenu:	Zvýšenie dávok indinaviru/ritonaviru, keď sa podávajú v kombinácii s efavirenzom, sa neštudovali.
Antituberkulotiká		
rifabutín	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Očakávajú sa znížené koncentrácie indinaviru a zvýšené koncentrácie rifabutínu.	Nie je možné stanoviť dávkovacie odporúčanie pre indinavir/ritonavir s rifabutínom, preto sa táto kombinácia neodporúča. Ak sa vyžaduje liečba rifabutínom, majú sa vyhľadať alternatívne liečivá na liečbu infekcie HIV.
rifampicín	Rifampicín je silný induktor CYP3A4 a preukázalo sa, že spôsobuje 92 % pokles AUC indinaviru, čo môže mať za následok virologické zlyhanie a vznik rezistencie. Počas snáh prekonať zníženu expozíciu zvýšením dávky iných inhibítorov proteázy pomocou ritonaviru sa pozorovala vysoká frekvencia pečeneových reakcií.	Kombinácia rifampicínu a CRIVANU so súbežným ritonavikom v nízkych dávkach je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
Iné antiinfektíva		
atovakvón	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Ritonavir indukuje glukuronidáciu a ako výsledok sa očakáva zníženie koncentrácií atovakvónu.	Keď sa atovakvón podáva súbežne s indinavirom/ritonavikom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
erytromycín, itraconazol	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií erytromycínu a itraconazolu.	Keď sa erytromycín alebo itraconazol podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
ketokonazol	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií ketokonazolu. Súbežné podávanie ritonaviru a ketokonazolu spôsobilo zvýšenú incidencia gastrointestinálnych a hepatálnych nežiaducich účinkov.	Keď sa ketokonazol podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov. Ak sa podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, má sa zväziť zníženie dávky ketokonazolu.
ANALGETIKÁ		
fentanyl	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií fentanylu.	Keď sa fentanyl podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
metadón	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. Nezosilnený indinavir nemá významný vplyv na AUC metadónu (pozri tabuľku 1 vyššie). S iným inhibítorom proteázy zosilneným ritonavirom sa pozorovali zníženia AUC metadónu. Ritonavir môže indukovať glukuronidáciu metadónu.	Ak sa podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, môže byť potrebná zvýšená dávka metadónu. Úprava dávky sa má posúdiť na základe pacientovej klinickej odpovede na liečbu metadónom.
morfin	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. Z dôvodu indukcie glukuronidácie súbežne podávaným ritonavirom môžu byť hladiny morfinu znížené.	Keď sa morfin podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
ANTIARYTMIKÁ		
digoxín 0,4 mg JD ritonavir 200 mg BID	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. AUC digoxínu: ↑ 22 %	Z dôvodu pozmenenia P-glykoproteínom sprostredkovaného efluxu digoxínu môže ritonavir zvýšiť hladiny digoxínu. Keď sa digoxín podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie hladín digoxínu.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIKOAGULANCIA		
warfarín ritonavir 400 mg BID	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Z dôvodu indukcie CYP1A2 a CYP2C9 ritonavikom môžu byť znížené hladiny R-warfarínu, čo môže viesť k zníženej antikoagulačnej aktivite.	Keď sa warfarín podáva súbežne s indinavirom/ritonavikom, majú sa sledovať antikoagulačné parametre.
ANTI KONVULZIVA		
karbamazepín	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií karbamazepínu.	Keď sa karbamazepín podáva súbežne s indinavirom/ritonavikom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
divalproex, lamotrigín, fenytoín	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Ritonavir indukuje oxidáciu prostredníctvom CYP2C9 a glukuronidáciu a ako výsledok sa očakáva zníženie plazmatických koncentrácií antikonvulzív.	Keď sa tieto liečivá podávajú súbežne s indinavirom/ritonavikom, odporúča sa starostlivé sledovanie sérových hladín alebo terapeutických účinkov. Fenytoín môže znížiť sérové hladiny ritonaviru.
ANTIDEPRESÍVA		
trazodón 50 mg JD ritonavir 200 mg BID	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. AUC trazodónu: ↑ 24-násobne Pri súbežnom podávaní s ritonavikom sa zaznamenal nárast v incidencii nežiaducich účinkov súvisiacich s trazodónom.	Kombinácia trazodónu s indinavirom/ritonavikom sa má používať s opatnosťou, liečba trazodónom sa má nasadiť v najnižšej dávke a má sa sledovať klinická odpoveď a tolerabilita.
ANTI HISTAMINIKÁ		
fexofenadín	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Pri súbežnom podávaní môže ritonavir meniť P-glykoproteínom sprostredkovaný eflux fexofendínu, čo môže mať za následok zvýšené koncentrácie fexofenadínu.	Keď sa fexofenadín podáva súbežne s indinavirom/ritonavikom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
loratadín	Interakcia s indinavirom/ritonavikom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií loratadínu.	Keď sa loratadín podáva súbežne s indinavirom/ritonavikom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLA		
diltiazem 120 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC _{0-24h} diltiazemu: ↑ 43 % AUC indinaviru/AUC ritonaviru: ↔	Keď sa podáva súbežne s indinavirom/ritonavikom, má sa zvážiť úprava dávky

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
amlodipín 5 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC _{0-24h} amlodipínu: ↑ 80 % AUC indinaviru/AUC ritonaviru: ↔	blokátora kalciového kanála, keďže výsledkom môže byť zvýšená odozva.
INHIBÍTORE HMG-CoA REDUKTÁZY		Rovnaké odporúčania ako pre indinavir nezosilnený ritonavírom (pozri tabuľku 1).
IMUNOSUPRESÍVA		
cyklosporín A (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Aby sa hladiny cyklosporínu A udržali v terapeutickom rozsahu, bolo v jednej štúdii po nasadení indinaviru/ritonaviru 800/100 BID alebo lopinaviru/ritonaviru 400/100 BID potrebné znížiť dávku cyklosporínu A na 5-20 % predchádzajúcej dávky.	Upravy dávky cyklosporínu A sa majú urobiť podľa nameraných minimálnych hladín cyklosporínu A v krvi.
takrolimus	Interakcia s indinavirom/ritonavírom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií takrolimu.	Keď sa takrolimus podáva súbežne s indinavirom/ritonavírom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.
INHIBÍTORE PDE5		
sildenafil, tadalafil	Interakcia sa neštudovala.	Pre sildenafil a tadalafil sú rovnaké odporúčania ako pre indinavir nezosilnený ritonavírom (pozri tabuľku 1).
vardenafil	Interakcia sa neštudovala.	Dávka vardenafilu nemá prekročiť maximum 2,5 mg počas 72-hodinového obdobia, ak sa podáva so zosilneným proteázovým inhibítorom.
SEDATÍVA/HYPNOTIKA		
bupirón	Interakcia s indinavirom/ritonavírom sa neštudovala. Indinavir a ritonavir inhibujú CYP3A4 a ako výsledok sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií bupirónu.	Keď sa bupirón podáva súbežne s indinavirom/ritonavírom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
midazolam (parenterálmy)	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala, pri kombinovaných podaniach sa očakáva výrazný vzostup koncentrácií midazolamu, zvlášť keď sa midazolam podáva perorálne (inhibícia CYP3A4).	CRIXIVAN s ritonavirom sa nemajú súbežne podávať s perorálnym midazolamom (pozri časť 4.3). Pri súbežnom podaní CRIXIVANU s ritonavirom a parenterálneho midazolamu je potrebná opatrnosť. Ak sa CRIXIVAN s ritonavirom podávajú súbežne s parenterálnym midazolamom, má sa tak spraviť na jednotke intenzívnej starostlivosti s dôkladným klinickým sledovaním pre prípad dýchovej depresie a/alebo predĺženého útlmu. Má sa zvážiť úprava dávky midazolamu, zvlášť ak sa podáva viac ako jednorazová dávka midazolamu.
STEROIDY		
dexametazón	Interakcia s indinavirom/ritonavirom sa neštudovala. Očakáva sa ↑ expozícia dexametazónu (inhibícia CYP3A). Môže sa očakávať ↓ plazmatických koncentrácií indinaviru (indukcia CYP3A).	Keď sa dexametazón podáva súbežne s indinavirom/ritonavirom, odporúča sa starostlivé sledovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.

Informácie o diéte alebo účinku jedla na absorpciu indinaviru (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolované štúdie u gravidných pacientok. Indinavir sa má v gravidite používať len vtedy, ak potenciálny prínos vyváži potenciálne riziko pre plod. Vzhľadom na podstatne nižšie expozície pred pôrodom pozorované v malej štúdii gravidných pacientok infikovaných HIV a obmedzené údaje v tejto patientskej populácii sa užívanie indinaviru u gravidných pacientok infikovaných HIV neodporúča (pozri časť 5.2).

Počas liečby indinavirom sa u 14 % pacientov objavila hyperbilirubinémia, prevažne vo forme zvýšenej koncentrácie nepriameho bilirubínu. Pretože nie je známe, či indinavir bude exacerbovať fyziologickú hyperbilirubinémiu u novorodencov, použitie indinaviru u gravidných žien v čase pôrodu sa musí starostlivo zvážiť (pozri časť 4.8).

U opíc Rhesus spôsobilo podanie indinaviru novorodencom miernu exacerbáciu prechodnej fyziologickej hyperbilirubinémie, ktorá sa vyskytuje u tohto druhu po narodení. Podávanie indinaviru

gravidným opíciam Rhesus počas tretieho trimestra nespôsobilo podobnú exacerbáciu u novorodencov, došlo však len k obmedzenému prechodu indinaviru placentou.

Dojčenie

Odporúča sa, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV. Nie je známe, či sa indinavir vylučuje do ľudského mlieka. Matky majú byť poučené, aby počas liečby nedojčili.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa možných účinkov liečby CRIXIVANOM na fertilitu mužov a žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nie sú žiadne údaje o tom, že by indinavir ovplyvňoval schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však majú byť informovaní, že počas liečby indinavirom sa vyskytli prípady závratu a nejasného videnia.

4.8 Nežiaduce účinky

V združenej analýze kontrolovaných klinických skúšok sa u približne 10 % pacientov liečených odporúčanou (nezosilnenou) dávkou CRIXIVANU vyskytla nefrolitiáza (pozri tiež tabuľku nižšie a časť 4.4).

Klinické nežiaduce reakcie, ktoré hlásili skúšajúci ako možno, pravdepodobne alebo definitívne súvisiace s CRIXIVANOM u ≥ 5 % pacientov liečených CRIXIVANOM samotným alebo v kombinácii s NRTI (n=309) počas 24 týždňov, sú uvedené nižšie. Mnohé z týchto nežiaducich reakcií sa tiež identifikovali ako bežne preexistujúce alebo často sa vyskytujúce poruchy v tejto populácii. Boli to tieto nežiaduce reakcie: nauzea (35,3 %), bolesť hlavy (25,2 %), hnačka (24,6 %), slabosť/únava (24,3 %), vyrážka (19,1 %), porucha chuti (19,1 %), suchá koža (16,2 %), bolesť brucha (14,6 %), vracanie (11,0 %), závrat (10,7 %). Okrem suchej kože, vyrážky a poruchy chuti bola incidencia klinických nežiaducich reakcií medzi pacientmi kontrolných skupín liečených antiretrovírusovými nukleozidovými analógmi podobná alebo vyššia než medzi pacientmi liečenými CRIXIVANOM samotným alebo v kombinácii s NRTI. Tento celkový bezpečnostný profil zostal podobný u 107 pacientov liečených CRIXIVANOM samotným alebo v kombinácii s NRTI počas 48 týždňov. Nežiaduce reakcie vrátane nefrolitiázy môžu viesť k prerušeniu liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaní uskutočnených na celom svete sa indinavir podával samotný alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami (zidovudín, didanozín, stavudín a/alebo lamivudín) asi 2 000 pacientom, z ktorých väčšinu tvorili dospelí muži bielej rasy (15 % žien).

Indinavir nezmenil typ, frekvenciu alebo závažnosť známych hlavných nežiaducich reakcií spojených s užívaním zidovudínu, didanozínu alebo lamivudínu.

Pre CRIXIVAN samotný a/alebo CRIXIVAN s kombinovanou antiretrovírusovou terapiou (CART) boli počas klinických štúdií u dospelých a/alebo po uvedení lieku na trh hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie.

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). Nežiaduce reakcie boli tiež hlásené počas skúseností po uvedení lieku na trh*. Keďže sa získali zo spontánnych hlásení, ich incidencia sa nedá stanoviť.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie CRIXIVAN
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté neznáme*	zvýšenie MCV, pokles neutrofilov zvýšenie spontánneho krvácania u pacientov s hemofiliou, anémia vrátane akútnej hemolytickej anémie, trombocytopenia (pozri časť 4.4)
Poruchy imunitného systému	neznáme*	anafylaktoidné reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	neznáme*	novozistený diabetes mellitus alebo hyperglykémia alebo exacerbácia preexistujúceho diabetes mellitus, hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia
Poruchy nervového systému	veľmi časté časté neznáme*	bolesť hlavy, závrat insomnia, hypostézia, parestézia orálna parestézia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté časté neznáme*	nauzea, vracanie, hnačka, dyspepsia flatulencia, sucho v ústach, regurgitácia žalúdočnej kyseliny hepatitída vrátane hlásení hepatálneho zlyhania, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi časté neznáme*	izolovaná asymptomatická hyperbilirubinémia, zvýšenie ALT a AST abnormality pečenej funkcie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté časté neznáme*	vyrážka, suchá koža pruritus vyrážka vrátane erythema multiforme a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, hypersenzitívna vaskulitída, alopecia, hyperpigmentácia, urtikária, vrastené nechty na nohách a/alebo paronychia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté neznáme*	myalgia myozitída, rabdomyolýza, zvýšenie CPK, osteonekróza (pozri časť 4.4), periartitída
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi časté časté neznáme*	hematúria, proteinúria, kryštálie nefrolitiáza, dyzúria nefrolitiáza, v niektorých prípadoch s renálnou insuficienciou alebo akútnym renálnym zlyhaním; pyelonefritída, intersticiálna nefritída, niekedy spojená s depozitmi kryštálov indinaviru. U niektorých pacientov po prerušení liečby indinavirom intersticiálna nefritída neustúpila. Renálna insuficiencia, renálne zlyhanie, leukocytúria (pozri časť 4.4).
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	slabosť/únava, porucha chuti, bolesť brucha

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nefrolitiáza

U približne 10 % pacientov (252/2 577), ktorí dostávali CRIXIVAN v klinických skúšaniach v odporúčanej dávke, bola, v porovnaní s 2,2 % v kontrolných ramenách, hlásená nefrolitiáza vrátane bolesti v boku s hematúriou (aj mikroskopickou) alebo bez nej. Všeobecne neboli tieto príhody spojené s poruchou funkcie obličiek a upravili sa po hydratácii a dočasnom prerušení liečby (napr. na 1-3 dni).

Hyperbilirubinémia

U približne 14 % pacientov liečených CRIXIVANOM samotným alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami sa objavila izolovaná asymptomatická hyperbilirubinémia (celkový bilirubín $\geq 2,5$ mg/dl, 43 $\mu\text{mol/l}$), hlásená prevažne ako zvýšený nepriamy bilirubín a zriedkavo spojená so zvýšením ALT, AST alebo alkalickéj fosfatázy. Väčšina pacientov pokračovala v liečbe CRIXIVANOM bez reducie dávky a hodnoty bilirubínu sa postupne znížili k východiskovej úrovni. Hyperbilirubinémia sa vyskytla častejšie pri dávkach presahujúcich 2,4 g/deň než pri dávkach nižších ako 2,4 g/deň.

Pediatrická populácia

V klinických skúšaniach u pediatrických pacientov (≥ 3 roky) bol profil nežiaducich reakcií podobný ako u dospelých pacientov, okrem častejšieho výskytu nefrolitiázy u 29 % pediatrických pacientov (20/70), ktorí boli liečení CRIXIVANOM. U 10,9 % pediatrických pacientov (6/55), ktorí dostávali CRIXIVAN bola zaznamenaná asymptomatická pyúria neznámej etiológie. Niektoré z týchto prípadov boli spojené s miernym zvýšením sérového kreatinínu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené prípady predávkovania CRIXIVANOM u ľudí. Najčastejšie sa vyskytovali príznaky gastrointestinálne (napr. nauzea, vracanie, hnačka) a renálne (napr. nefrolitiáza, bolesti v boku, hematúria).

Nie je známe, či je indinavir dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, inhibítor proteázy, ATC kód J05AE02

Mechanizmus účinku

Indinavir inhibuje rekombinantnú proteázu HIV-1 a HIV-2 s približne desaťkrát väčšou selektivitou pre HIV-1 než pre HIV-2 proteínazu. Indinavir sa reverzibilne viaže na aktívne miesto proteázy a kompetitívne inhibuje enzým, čím bráni štiepeniu prekursorových polyproteínov vírusu, ku ktorému dochádza počas dozrievania novotvorenej vírusovej častice. Výsledné nezrelé častice nie sú infekčné a nie sú schopné vyvolať nový cyklus infekcie. Indinavir významne neinhiboval eukaryotické proteázy ľudského renínu, ľudského katepsínu D, ľudskej elastázy a ľudského faktora Xa.

Mikrobiológia

Indinavir v koncentráciách 50 až 100 nM sprostredkoval 95 % inhibíciu (IC_{95}) šírenia vírusu (pri porovnaní s neliečenou kontrolou infikovanou vírusom) v kultúrach ľudských T-lymfoidných buniek a primárnych ľudských monocytov/makrofágov infikovaných HIV-1 variantmi LAI, MN, RF a makrofágotropným variantom SF-162. Indinavir v koncentráciách 25 až 100 nM sprostredkoval 95 %-nú inhibíciu šírenia vírusu v kultúrach mitogénom aktivovaných ľudských mononukleárov z periférnej krvi infikovaných rôznymi primárnymi klinickými izolátmi HIV-1 vrátane izolátov rezistentných na zidovudín a nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (NNRTI). Pozorovala sa synergická antiretrovírusová aktivita, keď sa ľudské T-lymfoidné bunky infikované LAI variantom HIV-1 inkubovali s indinavirom v kombinácii buď so zidovudínom, didanozínom alebo NNRTI.

Rezistencia na liek

U niektorých pacientov došlo ku strate supresie hladín vírusovej RNA, počet CD4 buniek sa však často udržal na vyššej úrovni než pred liečbou. Strata supresie vírusovej RNA bola typicky spojená s nahradením citlivého vírusu v cirkulácii rezistentnými variantmi vírusu. Rezistencia korelovala s kumuláciou mutácií vo vírusovom genóme, čo viedlo k expresii substitúcií aminokyselín vo vírusovej proteáze.

Najmenej jedenásť pozícií aminokyselín v proteáze je spojených s rezistenciou na indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 a L90. Základ ich podielu na rezistencii je však komplexný. Žiadna z týchto substitúcií nebola potrebná ani dostatočná na vznik rezistencie. Napríklad žiadna izolovaná substitúcia alebo dvojica substitúcií nebola schopná navodiť merateľnú ($\geq$ štvornásobnú) rezistenciu na indinavir a úroveň rezistencie závisela od spôsobu, akým sa viaceré substitúcie kombinovali. Vo všeobecnosti však bola vyššia úroveň rezistencie výsledkom súčasnej expresie väčšieho počtu substitúcií na jedenástich identifikovaných pozíciách. Medzi pacientmi, u ktorých došlo k rebound efektu vírusovej RNA počas monoterapie indinavirom v dávke 800 mg každých 8 hodín, sa väčšinou pozorovali substitúcie iba na troch z uvedených pozícií: V82 (na A alebo F), M46 (na I alebo L) a L10 (na I alebo R). Iné substitúcie sa pozorovali menej často. Zdá sa, že pozorované substitúcie aminokyselín sa hromadili postupne, bez konzistentného poradia, pravdepodobne ako dôsledok pokračujúcej replikácie vírusu.

Treba poznamenať, že zníženie supresie hladín vírusovej RNA sa pozorovalo častejšie vtedy, keď sa liečba indinavirom začala nižšími dávkami, než je odporúčaná perorálna dávka 2,4 g/deň. **Preto sa má liečba indinavirom začať v odporúčanej dávke, aby sa zvýšila supresia replikácie vírusu, a tým inhiboval vznik rezistentného vírusu.**

Súčasné užívanie indinaviru s nukleozidovými analógmi (ktoré pacient predtým neužíval) môže znížiť riziko vzniku rezistencie aj na indinavir aj na nukleozidové analógy. V jednej porovnávacom skúšaní kombinovaná liečba s nukleozidovými analógmi (trojkombinácia so zidovudínom a didanozínom) chránila pred selekciou vírusu prejavujúcou sa substitúciou aspoň jednej aminokyseliny spojenej s rezistenciou na indinavir (z 13/24 na 2/20 v 24. týždni liečby) aj nukleozidové analógy (z 10/16 na 0/20 v 24. týždni liečby).

Skrížená rezistencia

Pacientske izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na indinavir mali rôzne druhy a stupne skríženej rezistencie na sériu rôznych HIV PI vrátane ritonaviru a sachinaviru. Medzi indinavirom a ritonavir sa pozorovala úplná skrížená rezistencia. Skrížená rezistencia na sachinavir však bola

medzi izolátmi rozdielna. Veľa substitúcií aminokyselín v proteáze, ktoré boli spojené s rezistenciou na ritonavir a sachinavir, bolo tiež spojených s rezistenciou na indinavir.

Farmakodynamické účinky

Dospelí

Preukázalo sa, že liečba indinavirom samotným alebo v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami (t.j. nukleozidovými analógmi) znižuje vírusovú záťaž a zvyšuje CD4 lymfocyty u pacientov, ktorí majú počet CD4 buniek menší ako 500 buniek/mm³.

V jednej publikovanej štúdii bola 20 pacientom infikovaným HIV s nedetekovateľnou plazmatickou vírusovou záťažou (< 200 kópií/ml) užívajúcim 800 mg indinaviru každých 8 hodín zmenená liečba v otvorenom skríženom dizajne na indinavir/ritonavir 400/100 mg každých 12 hodín. Do 48. týždňa dokončilo štúdiu osemnásť pacientov. U všetkých pacientov zostala počas 48 týždňov vírusová záťaž < 200 kópií/ml.

Iná publikovaná štúdia hodnotila účinnosť a bezpečnosť indinaviru/ritonaviru 400/100 mg každých 12 hodín u 40 pacientov dovtedy neliečených antiretrovirotikami. 48 týždňov liečby dokončilo tridsať jedincov. V 4. týždni bola C_{min} indinaviru 500 ng/ml so značnou variabilitou minimálnej hodnoty (v rozsahu 5 až 8 100 ng/ml). V analýze podľa liečebného zámeru malo HIV RNA < 400 kópií/ml 65 % pacientov a vírusovú záťaž < 50 kópií/ml malo 50 % pacientov, v analýze všetkých liečených pacientov („on-treatment analysis“) malo HIV RNA < 400 kópií/ml 86 % pacientov a vírusovú záťaž < 50 kópií/ml malo 74 % pacientov.

Do tretej publikovanej štúdie vstúpilo osemdesiat pacientov dovtedy neliečených antiretrovirotikami. V tejto otvorenej nerandomizovanej jednoramennej štúdii boli pacienti liečení stavudínom a lamivudínom plus indinavirom/ritonavírom 400/100 mg každých 12 hodín. Do 96. týždňa dokončilo štúdiu šesťdesiatdva pacientov. V analýze podľa liečebného zámeru bol v 96. týždni podiel pacientov s HIV RNA < 50 kópií/ml 68,8 %, v analýze všetkých liečených pacientov („on-treatment analysis“) 88,7 %.

Zistilo sa, že indinavir samotný alebo v kombinácii s nukleozidovými analógmi (zidovudín/stavudín a lamivudín) spomaľuje rýchlosť klinickej progresie v porovnaní s nukleozidovými analógmi a má pretrvávajúci účinok na vírusovú záťaž a počet CD4 buniek.

U pacientov, ktorí predtým dostávali zidovudín, znížila kombinácia indinaviru, zidovudínu a lamivudínu pri porovnaní s kombináciou lamivudínu so zidovudínom pravdepodobnosť ochorenia AIDS alebo smrti v súvislosti s AIDS („AIDS defining illness or death“, ADID) po 48 týždňoch z 13 % na 7 %. Podobne u pacientov, ktorí predtým neužívali antiretrovírusovú liečbu, znížil indinavir so zidovudínom alebo bez neho v porovnaní so zidovudínom samotným pravdepodobnosť ADID po 48 týždňoch z 15 % so zidovudínom samotným na približne 6 % s indinavirom samotným alebo v kombinácii so zidovudínom.

Účinky na vírusovú záťaž boli vždy výraznejšie u pacientov liečených indinavirom v kombinácii s nukleozidovými analógmi, ale podiel pacientov s vírusovou RNA v sére pod hranicou kvantifikácie (500 kópií/ml) bol v jednotlivých štúdiách rozdielny, od 40 % po viac ako 80 % po 24 týždňoch. Tento podiel zostával stály počas ďalšieho dlhodobého sledovania. Podobne aj účinky na počet CD4 buniek boli výraznejšie u pacientov liečených indinavirom v kombinácii s nukleozidovými analógmi než indinavirom samotným. V klinických štúdiách sa tento účinok udržuje aj po dlhodobom sledovaní.

Pediatrická populácia

Dve klinické skúšania u 41 pediatrických pacientov (vo veku 4 až 15 rokov) boli dizajnované tak, aby sa určila bezpečnosť, antiretrovírusová aktivita a farmakokinetika indinaviru v kombinácii so stavudínom a lamivudínom. V jednej štúdii bol v 24. týždni podiel pacientov s plazmatickou vírusovou RNA pod 400 kópií/ml 60 %; priemerné zvýšenie počtu CD4 bolo 242 buniek/mm³

a priemerné zvýšenie počtu CD4 v percentách bolo 4,2 %. V 60. týždni bol podiel pacientov s plazmatickou vírusovou RNA pod 400 kópií/ml 59 %. V druhej štúdii v 16. týždni bol podiel pacientov s plazmatickou vírusovou RNA pod 400 kópií/ml 59 %; priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek bolo 73 buniek/mm³ a priemerné zvýšenie počtu CD4 buniek v percentách bolo 1,2 %. V 24. týždni bol podiel pacientov s plazmatickou vírusovou RNA pod 400 kópií/ml 60 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Indinavir sa rýchlo absorbuje nalačno, čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie je 0,8 hodín ± 0,3 hodiny (priemer ± SD). Väčšie zvýšenie plazmatických koncentrácií indinaviru než by bolo úmerné dávke, sa pozorovalo v rozmedzí dávok 200-800 mg. Medzi dávkami 800 mg a 1 000 mg je odchýlka od úmernosti dávke menej výrazná. V dôsledku krátkeho polčasu, 1,8 ± 0,4 hodiny, dochádzalo po viacnásobnom podávaní len k minimálnemu zvýšeniu plazmatických koncentrácií. Biologická dostupnosť jednorazovej 800 mg dávky indinaviru bola približne 65 % (90% interval spoľahlivosti=58-72 %).

Údaje zo štúdie rovnovážneho stavu u zdravých dobrovoľníkov poukazujú na diurnálne zmeny vo farmakokinetike indinaviru. Po dávkovom režime 800 mg každých 8 hodín namerane maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) po rannej, popoludňajšej a večernej dávke boli 15 550 nM, 8 720 nM a 8 880 nM. Korešpondujúce plazmatické koncentrácie 8 hodín po podaní boli 220 nM, 210 nM a 370 nM. Relevantnosť týchto zistení pre ritonavir so zosilneným indinavir nie je známa. V rovnovážnom stave po dávkovom režime 800 mg každých 8 hodín dosiahli HIV-séropozitívni dospelí pacienti v jednej štúdii tieto geometrické priemery: AUC_{0-8h} 27 813 nM*h (90% interval spoľahlivosti=22 185, 34 869), maximálne plazmatické koncentrácie 11 144 nM (90% interval spoľahlivosti=9 192, 13 512) a plazmatické koncentrácie 8 hodín po dávke 211 nM (90% interval spoľahlivosti=163, 274).

Vplyv potravy

V rovnovážnom stave po dávkovom režime 800 mg/100 mg indinaviru/ritonaviru každých 12 hodín s nízkoenergetickým jedlom, zdraví dobrovoľníci v jednej štúdii dosiahli tieto geometrické priemery: AUC_{0-12h} 116 067 nM*h (90% interval spoľahlivosti=101 680, 132 490), maximálne plazmatické koncentrácie 19 001 nM (90% interval spoľahlivosti=17 538, 20 588) a plazmatické koncentrácie 12 hodín po dávke 2 274 nM (90% interval spoľahlivosti=1 701, 3 042). Žiadny významný rozdiel v expozícii sa nezistil, keď bol tento režim podaný s vysokotučným jedlom.

Režim so zosilneným indinavírom. O farmakokinetike indinaviru v spojení s nízkou dávkou ritonaviru sú k dispozícii obmedzené údaje. Farmakokinetika indinaviru (400 mg) s ritonavírom (100 mg) podávaných dvakrát denne sa skúmala v dvoch štúdiách. Farmakokinetická analýza sa v jednej štúdii vykonala na deväťnástich pacientoch s mediánom (rozsahom) AUC_{0-12h} indinaviru 25 421 nM*h (21 489-36 236 nM*h), C_{max} 5 758 nM (5 056-6 742 nM) a C_{min} 239 nM (169-421 nM). Farmakokinetické parametre v druhej štúdii boli porovnateľné.

U pediatrických pacientov infikovaných HIV viedol dávkový režim indinaviru tvrdé kapsuly 500 mg/m² každých 8 hodín k hodnotám AUC_{0-8h} 27 412 nM*h, maximálne plazmatické koncentrácie boli 12 182 nM a plazmatické koncentrácie 8 hodín po dávke 122 nM. AUC a maximálne plazmatické koncentrácie boli vo všeobecnosti podobné tým, ktoré sa predtým pozorovali u dospelých pacientov infikovaných HIV užívajúcich odporúčanú dávku 800 mg každých 8 hodín. Treba si všimnúť, že plazmatické koncentrácie 8 hodín po podaní boli nižšie.

Zistilo sa, že systémová expozícia indinaviru je podstatne znížená počas gravidity (PACTG 358. Crixivan, 800 mg každých 8 hodín + zidovudín 200 mg každých 8 hodín a lamivudín 150 mg dvakrát denne). Priemerná plazmatická AUC_{0-8h} indinaviru v 30.-32. týždni gravidity (n=11) bola 9 231 nM*h, čo je o 74 % (95% interval spoľahlivosti: 50 %, 86 %) menej ako hodnota pozorovaná 6 týždňov po pôrode. Šesť z týchto 11 (55 %) pacientok malo priemerné plazmatické koncentrácie indinaviru 8 hodín po podaní (C_{min}) pod stanoveným prahom spoľahlivej kvantifikácie. Farmakokinetika indinaviru

u týchto 11 pacientok 6 týždňov po pôrode bola vo všeobecnosti podobná farmakokinetike pozorovanej u negravidných pacientok v inej štúdii (pozri časť 4.6).

Podávanie indinaviru s jedlom bohatým na kalórie, tuky a bielkoviny malo za následok spomalenú a zníženú absorpciu s približne 80 % redukciou AUC a 86 % redukciou C_{max} . Pri podávaní s ľahkými jedlami (napr. suchý toast s džemom alebo konzervovaným ovocím, jablkový džús a káva s odstredeným alebo odtučeným mliekom a cukrom alebo kukuričné vločky, odstredeného alebo odtučeného mlieka a cukor) boli plazmatické koncentrácie porovnateľné s príslušnými hodnotami nalačno.

Farmakokinetika indinaviru užívaného ako soľ indinavirsulfát (z otvorených tvrdých kapsúl) vmiešaný do jablkového pretlaku bola vo všeobecnosti porovnateľná s farmakokinetikou indinaviru užívaného vo forme tvrdých kapsúl nalačno. U pediatrických pacientov infikovaných HIV boli farmakokinetické parametre indinaviru vmiešaného do jablkového pretlaku nasledovné: AUC_{0-8h} 26 980 nM*h, maximálna plazmatická koncentrácia 13 711 nM a plazmatická koncentrácia 8 hodín po dávke 146 nM.

Distribúcia

Indinavir sa neviazal významne na bielkoviny ľudskej plazmy (39 % neviazaný).

Nie sú žiadne údaje o penetrácii indinaviru do centrálného nervového systému u ľudí.

Biotransformácia

Identifikovalo sa sedem hlavných metabolitov a metabolické dráhy ako glukuronidácia na pyridínovom dusíku, pyridín-N-oxidácia s 3'-hydroxyláciou na indanovom kruhu a bez nej, 3'-hydroxylácia indanu, p-hydroxylácia fenylmetylovej časti a N-depyridometylácia s 3'-hydroxyláciou a bez nej. *In vitro* štúdie s mikrozómami ľudskej pečene ukázali, že CYP3A4 je jediný izozým P450, ktorý hrá hlavnú úlohu v oxidačnom metabolizme indinaviru. Analýza vzoriek plazmy a moču od jedincov, ktorí dostávali indinavir, ukázala, že metabolity indinaviru majú slabú inhibičnú aktivitu na proteinázu.

Eliminácia

V rozmedzí dávok 200-1 000 mg podávaných zdravým dobrovoľníkom i pacientom infikovaným HIV bolo vylučovanie indinaviru do moču mierne vyššie, než by bolo úmerné dávke. V rozmedzí klinických dávok renálny klírens indinaviru (116 ml/min) nezávisí od koncentrácie. Obličkami sa vylučuje menej ako 20 % indinaviru. Priemerné vylučovanie nezmeneného lieku do moču po jednorazovom podaní nalačno bolo 10,4 % po dávke 700 mg a 12,0 % po dávke 1 000 mg. Indinavir bol rýchlo eliminovaný, s polčasom 1,8 hodiny.

Charakteristiky pacientov

Rasa pravdepodobne neovplyvňuje farmakokinetiku indinaviru.

Vo farmakokinetike indinaviru u HIV séropozitívnych žien v porovnaní s HIV séropozitívnymi mužmi nie sú klinicky významné rozdiely.

Pacienti s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a klinicky preukázanou cirhózou mali znížený metabolizmus indinaviru, čo sa prejavilo približne o 60 % vyšším priemerom AUC po dávke 400 mg. Priemerný polčas indinaviru sa zvýšil približne na 2,8 hodiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V moči potkanov, jednej opice a jedného psa sa pozorovali kryštály. Kryštály neboli spojené s liekovým poškodením obličiek. U potkanov liečených indinavirom v dávkach ≥ 160 mg/kg/deň sa pozorovalo zvýšenie hmotnosti štítnej žľazy a hyperplázia folikulárnych buniek štítnej žľazy v dôsledku zvýšenia klírensu tyroxínu. U potkanov liečených indinavirom v dávkach ≥ 40 mg/kg/deň

došlo k zvýšeniu hmotnosti pečene, ktoré bolo pri dávkach ≥ 320 mg/kg/deň sprevádzané hepatocelulárnou hypertrofiou.

Maximálna neletálna perorálna dávka indinaviru bola najmenej 5 000 mg/kg u potkanov a myší, čo bola najvyššia testovaná dávka v štúdiách akútnej toxicity.

Štúdie na potkanoch ukázali, že vychytávanie do mozgového tkaniva bolo obmedzené, distribúcia do lymfatického systému a z neho von bola rýchla a vylučovanie do mlieka potkanov počas laktácie bolo extenzívne. Distribúcia indinaviru cez placentárnu bariéru bola významná u potkanov, ale obmedzená u králikov.

Mutagenita

Indinavir nemal žiadnu mutagénnu alebo genotoxickú aktivitu v štúdiách s metabolickou aktiváciou alebo bez nej.

Karcinogenita

Žiadna karcinogenita sa nepozorovala u myší pri maximálne tolerovanej dávke, ktorá zodpovedala systémovej expozícii približne 2 až 3-násobne vyššej, než je klinická expozícia. U potkanov sa pri podobnej expozícii pozoroval zvýšený výskyt adenómov štítnej žľazy, pravdepodobne v súvislosti so zvýšeným uvoľňovaním tyreoidu stimulujúceho hormónu sekundárne po zvýšení klirensu tyroxínu. Relevantnosť týchto zistení pre ľudí je pravdepodobne obmedzená.

Vývojová toxicita

Štúdie vývojovej toxicity sa vykonali na potkanoch, králikoch a psoch (v dávkach, ktoré vyvolali systémovú expozíciu porovnateľnú s expozíciou u ľudí alebo mierne vyššiu) a nepreukázali žiadnu teratogenitu. U potkanov sa nenašli žiadne vonkajšie alebo viscerálne zmeny, pozorovala sa však zvýšená incidencia nadpočetných rebier a krčných rebier. Žiadne vonkajšie, viscerálne alebo skeletálne zmeny sa nepozorovali u králikov alebo psov. U potkanov a králikov sa nepozorovali žiadne účinky na prežívanie embryí/plodov alebo na hmotnosť plodov. U psov sa pozorovalo mierne zvýšenie resorpcií, ale všetky plody liečených zvierat boli životaschopné a incidencia živých plodov u liečených zvierat bola porovnateľná s kontrolami.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly
bezvodá laktóza
magnéziumstearát

Obal kapsuly:
želatína
oxid titaničitý (E171)
atrament potlače: oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132) a oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky pre HDPE fľaše obsahujúce 90 a 180 tvrdých kapsúl.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnej fľaši. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaše s polypropylénovým viečkom a viečkom z ochrannej fólie obsahujúce 90 alebo 180 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Fľaše obsahujú nádobku s vysúšadlom, ktorá má zostať v obale.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. október 1996
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. júl 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE SARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

CRIXIVAN 200 mg – balenie po 180, 270 a 360 kapsúl – vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

CRIXIVAN 200 mg tvrdé kapsuly
Indinavir

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje indinavirsulfát zodpovedajúci 200 mg indinaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Bezvodá laktóza. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 tvrdých kapsúl
270 tvrdých kapsúl
360 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie.
Tvrdé kapsuly sa majú prehltnúť celé.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo sa nemá odstrániť z balenia.
Vysúšadlo sa nemá prehltnúť.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaši. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/96/024/001 180 tvrdých kapsúl
EU/1/96/024/002 270 tvrdých kapsúl
EU/1/96/024/003 360 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CRIXIVAN 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

CRIXIVAN 200 mg – balenie po 180, 270 a 360 kapsúl - štítok fľaše

1. NÁZOV LIEKU

CRIXIVAN 200 mg tvrdé kapsuly
Indinavir

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje indinavirsulfát zodpovedajúci 200 mg indinaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Bezvodá laktóza. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 tvrdých kapsúl
270 tvrdých kapsúl
360 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie.
Tvrdé kapsuly sa majú prehĺtnúť celé.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo sa nemá odstrániť z balenia.
Vysúšadlo sa nemá prehĺtnúť.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnej fľaši. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/96/024/001 180 tvrdých kapsúl
EU/1/96/024/002 270 tvrdých kapsúl
EU/1/96/024/003 360 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

CRIXIVAN 400 mg – balenia po 90 a 180 kapsúl – vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

CRIXIVAN 400 mg tvrdé kapsuly
Indinavir

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje indinavirsulfát zodpovedajúci 400 mg indinaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Bezvodá laktóza. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 tvrdých kapsúl
180 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie.
Tvrdé kapsuly sa majú prehltnúť celé.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo sa nemá odstrániť z balenia.
Vysúšadlo sa nemá prehltnúť.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnej fľaši. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/96/024/004 90 tvrdých kapsúl
EU/1/96/024/005 180 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME**

CRIXIVAN 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

CRIXIVAN 400 mg – balenia po 90 a 180 kapsúl - štítok fľaše

1. NÁZOV LIEKU

CRIXIVAN 400 mg tvrdé kapsuly
Indinavir

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje indinavirsulfát zodpovedajúci 400 mg indinaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Bezvodá laktóza. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 tvrdých kapsúl
180 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie.
Tvrdé kapsuly sa majú prehltnúť celé.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo sa nemá odstrániť z balenia.
Vysúšadlo sa nemá prehltnúť.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnej fľaši. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/96/024/004 90 tvrdých kapsúl
EU/1/96/024/005 180 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

CRIXIVAN 200 mg tvrdé kapsuly indinavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CRIXIVAN a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CRIXIVAN
3. Ako užívať CRIXIVAN
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CRIXIVAN
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CRIXIVAN a na čo sa používa

Čo je CRIXIVAN

CRIXIVAN obsahuje liečivo nazývané indinavir. To patrí do skupiny liečiv nazývaných „inhibitory proteázy“.

Na čo sa CRIXIVAN používa

CRIXIVAN sa používa na liečbu vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV) u dospelých. CRIXIVAN sa používa v rovnakom čase ako iné liečby HIV (antiretrovírusové liečivá). Toto sa nazýva kombinovaná antiretrovírusová liečba.

- Príkladom iného liečiva, ktoré vám môžu podávať v rovnakom čase ako CRIXIVAN, je ritonavir.

Ako CRIXIVAN účinkuje

CRIXIVAN lieči HIV a pomáha znižovať počet častíc HIV vo vašej krvi.

CRIXIVAN pomáha:

- znižovať riziko, že sa u vás objavia ochorenia súvisiace s HIV,
- znižovať množstvo HIV vo vašom tele (vašu „vírusovú záťaž“),
- zvyšovať počet CD4 (T) buniek. CD4 bunky sú dôležitou súčasťou vášho imunitného systému. Hlavnou úlohou imunitného systému je chrániť vás pred infekciami.

Tieto účinky CRIXIVANU sa nemusia prejaviť u všetkých pacientov. Váš lekár bude sledovať ako tento liek u vás účinkuje.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CRIXIVAN

Neužívajte CRIXIVAN

- ak ste alergický na indinavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv:
 - rifampicín – antibiotikum používané na liečbu infekcií,
 - cisaprid – používa sa pri črevných problémoch,
 - amiodarón – používa sa pri problémoch so srdcovým rytmom,
 - pimozid – používa sa pri niektorých problémoch duševného zdravia,
 - lovastatín alebo simvastatín – používajú sa na zníženie hladiny cholesterolu,
 - ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – rastlinný liek, ktorý sa používa pri depresii,
 - ergotamíniumtartarát (s kofeínom alebo bez neho) – používa sa pri migrénach,
 - astemizol alebo terfenadín – antihistaminiká, ktoré sa používajú pri sennej nádhe a iných alergiách,
 - kvetiapín – používa sa pri niektorých duševných ochoreniach ako sú schizofrénia, bipolárna porucha a veľká depresívna porucha,
 - alprazolam, triazolam a midazolam (užívané ústami) – používajú sa na upokojenie alebo na spanie.

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka, CRIXIVAN neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete CRIXIVAN.

Navyše, keď sa CRIXIVAN podáva v rovnakom čase ako liečivo ritonavir:

Neužívajte CRIXIVAN ani ritonavir:

- ak máte problémy s pečeňou,
- ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv:
 - kyselina fusidová – antibiotikum používané na liečbu infekcií,
 - piroxikam – používa sa pri artritíde,
 - alfuzosín – používa sa pri problémoch s prostatou,
 - bepridil – používa sa pri bolesti v hrudníku (angína),
 - klozapín – používa sa pri niektorých problémoch duševného zdravia,
 - petidín alebo propoxyfén – používajú sa pri bolesti,
 - estazolam alebo flurazepam – používajú sa na spanie,
 - klorazepát alebo diazepam – používajú sa na upokojenie,
 - enkainid, flekainid, propafenón alebo chinidín – používajú sa pri problémoch s nepravidelným tlkotom srdca.

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka, neužívajte CRIXIVAN ani ritonavir. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete CRIXIVAN.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať CRIXIVAN, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak ste mali alebo sa u vás objaví ktorékoľvek z nasledujúcich:

- **alergie,**
- **problémy s obličkami** (vrátane zápalu obličiek, obličkových kameňov alebo bolesti chrbta s krvou prítomnou v moči alebo bez nej),
- **„hemofília“** – CRIXIVAN môže u vás spôsobiť väčšiu pravdepodobnosť vzniku krvácania. Ak sa u vás objaví krvácanie alebo ak sa cítite slabo, okamžite sa porozprávajte so svojim lekárom.

- **problémy s pečeňou** – u ľudí s „chronickou hepatítidou B alebo C“ alebo s „cirhózou“, ktorí sa liečia „antiretrovírusovými“ liečivami, sa pri tomto lieku vyskytuje väčšia pravdepodobnosť vzniku závažných a potenciálne smrteľných vedľajších účinkov na pečeň. Na kontrolu činnosti vašej pečene môže byť potrebné, aby vám urobili vyšetrenia krvi.
- **silná bolesť, citlivosť alebo slabosť vo vašich svaloch** – k tomuto dochádza s väčšou pravdepodobnosťou v prípade, ak užívate liečivá na zníženie hladiny cholesterolu nazývané „statíny“ (ako je simvastatín). V zriedkavých prípadoch môžu byť svalové problémy závažné (rabdomyolýza). Ak sa u vás objaví silná bolesť alebo slabosť svalov, hneď ako to bude možné, informujte svojho lekára.
- **prejavy infekcie** – môže to byť predchádzajúca infekcia, ktorá sa vracia späť, krátko po začiatku liečby proti HIV. Môže to byť z toho dôvodu, že telo je opäť schopné bojovať proti infekciám. Dochádza k tomu u niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) a u pacientov, u ktorých sa predtým objavili infekcie súvisiace s HIV. Ak sa u vás objavia akékoľvek príznaky infekcie, prosím, okamžite informujte svojho lekára.
- **autoimunitné poruchy** (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo) sa môžu objaviť potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte. Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- **problémy s kosťami** – prejavy zahŕňajú stuhnuté kĺby, bolesti najmä bedra a ťažkosti s pohybom. Ak sa u vás objavia ktorékoľvek z týchto prejavov, porozprávajte sa so svojim lekárom. Tieto problémy môžu byť spôsobené ochorením kostí, ktoré sa nazýva „osteonekróza“ (strata zásobovania kosti krvou spôsobujúca smrť kostného tkaniva) a môžu sa vyskytnúť niekoľko mesiacov až rokov po začatí liečby proti HIV. Riziko, že budete mať problémy s kosťami, je vyššie, ak:
 - pijete alkohol,
 - máte vysoký index telesného tuku,
 - máte veľmi slabý imunitný systém,
 - ste v rovnakom čase ako CRIXIVAN užívali kortikosteroidy,
 - užívate kombinovanú antiretrovírusovú liečbu počas dlhého obdobia.

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete CRIXIVAN.

Deti a dospelávajúci

CRIXIVAN sa neodporúča u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a CRIXIVAN

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka tiež liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis vrátane rastlinných liekov.

CRIXIVAN môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré lieky. Takisto niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje CRIXIVAN.

Ritonavir

Ritonavir sa používa na zvýšenie hladín CRIXIVANU v krvi, alebo menej často a potom vo vyšších dávkach na liečbu HIV. Ak plánujete užívať CRIXIVAN aj ritonavir, porozprávajte sa so svojím lekárom. Pozrite si tiež písomnú informáciu pre používateľa ritonaviru.

Dôležitý zoznam liečiv, ktoré nesmiete kombinovať s CRIXIVANOM si, prosím, pozrite v „**Neužívajte CRIXIVAN**“ a „**Neužívajte CRIXIVAN ani ritonavir**“ v časti 2 vyššie. Ak užívate alebo ste v nedávnej minulosti užívali ktorékoľvek z týchto liečiv, CRIXIVAN neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užíjete CRIXIVAN.

Okrem toho, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užíjete CRIXIVAN, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, pretože váš lekár možno bude chcieť upraviť dávku vašich liekov:

- teofylín – používa sa pri astme,
- warfarín – používa sa na riedenie krvi,
- morfín, fentanyl – používajú sa pri bolesti,
- buspirón – používa sa na upokojenie,
- flukonazol – používa sa pri hubových infekciách,
- venlafaxín, trazodón – používajú sa pri depresii,
- takrolimus, cyklosporín – používajú sa najmä po transplantácii orgánu,
- delavirdín, efavirenz, nevirapín - používajú sa pri HIV,
- amprenavir, sachinavir, atazanavir – používajú sa pri HIV,
- sildenafil, vardenafil, tadalafil – používajú sa pri neschopnosti dosiahnuť erekciu,
- dexametazón – používa sa na zastavenie opuchu (zápalu),
- itrakonazol, ketokonazol – používajú sa na liečbu hubových infekcií,
- atorvastatín, rosuvastatín, pravastatín, fluvastatín – používajú sa na zníženie hladiny cholesterolu,
- fexofenadín, loratadín – antihistaminiká, ktoré sa používajú pri sennej nádche a pri iných alergických stavoch,
- antikoncepcia užívaná ústami (tabletky“), ktorá obsahuje noretindrón alebo etinylestradiol,
- fenobarbital, fenytoín, karbamazepín, divalproex, lamotrigín – liečivá, ktoré sa používajú na liečbu kŕčov (epilepsie),
- midazolam (injekčný) – používa sa pri náhle vzniknutých kŕčoch (záchvatoch) a na navodenie spánku pred niektorými lekáskymi výkonmi,
- amlodipín, felodipín, nifedipín, nikardipín, digoxín, diltiazem – používajú sa pri vysokom tlaku krvi a pri niektorých srdcových problémoch,
- kvetiapín – používa sa pri niektorých duševných ochoreniach ako sú schizofrénia, bipolárna porucha a veľká depresívna porucha.

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užíjete CRIXIVAN.

CRIXIVAN a jedlo a nápoje

Informácie o tom, ako užívať CRIXIVAN, si pozrite v časti 3 nižšie. Je však zvlášť dôležité, aby ste:

- neužívali CRIXIVAN s jedlom, ktoré obsahuje veľa kalórií, tuku a bielkovín. Je to kvôli tomu, že takéto jedlá znižujú schopnosť vášho organizmu dostatočne vstrebávať CRIXIVAN a CRIXIVAN nebude dostatočne účinkovať.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, užívajte CRIXIVAN len vtedy, ak lekár rozhodne, že je to bezpodmienečne nevyhnutné. Nie je známe, či je CRIXIVAN škodlivý pre nenarodené dieťa, keď ho užíva tehotná žena.

- Odporúča sa, aby ženy s HIV nedojčili. Je to kvôli tomu, aby sa zabránilo prenosu HIV na ich dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas liečby CRIXIVANOM sa vyskytol závrat a nejasné videnie. Ak toto nastane, neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Ďalšie veci, o ktorých máte vedieť

CRIXIVAN nevyvolie infekciu HIV. Stále sa môžu u vás objaviť infekcie alebo iné ochorenia spojené s infekciou HIV. Preto počas užívania CRIXIVANU bude stále potrebné, aby ste pokračovali v navštevovaní svojho lekára.

HIV sa šíri krvou alebo pohlavným stykom s osobou s HIV. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

CRIXIVAN obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje laktózu (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate alebo neviete stráviť niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať CRIXIVAN

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Koľko užiť

Odporúčaná dávka CRIXIVANU je:

- Štyri 200 mg kapsuly (800 mg) – užívané trikrát denne (každých 8 hodín).
To znamená, že budete užívať celkovo dvanásť 200 mg kapsúl (2 400 mg) každý deň.

Ak užívate aj ritonavir, zvyčajne užijete menej CRIXIVANU. Odporúčané dávky sú:

- CRIXIVAN – dve 200 mg kapsuly (400 mg) – užívané dvakrát denne.
To znamená, že budete užívať celkovo štyri 200 mg kapsuly (800 mg) každý deň.
- Ritonavir – 100 mg – užívaných dvakrát denne.

Užívanie tohto lieku

- Tento liek užívajte ústami.
- Kapsuly prehltnite celé a zapite vodou, odtučneným alebo nízkoťučným mliekom, džúsom, čajom alebo kávou.
- Kapsuly nedrvté ani nežujte.
- U dospelých je dôležité, aby vypili najmenej 1,5 litra tekutiny každý deň počas užívania CRIXIVANU. Pomôže to znížiť riziko, že sa u vás objavia obličkové kamene.
Neužívajte CRIXIVAN s jedlom, ktoré obsahuje veľa kalórií, tuku a bielkovín. Je to kvôli tomu, že takéto jedlá znižujú schopnosť vášho organizmu dostatočne vstrebávať CRIXIVAN a CRIXIVAN nebude dostatočne účinkovať.

Kedy užiť liek

- Užívajte 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle.
- Ak ho nemôžete užiť bez jedla, potom CRIXIVAN užite s ľahkým jedlom s nízkym obsahom tuku. Môže to byť suchý toast s džemom alebo kukuričné lupienky s odtučneným alebo nízkoťučným mliekom a cukrom.

- Ak užívate aj ritonavir, potom CRIXIVAN môžete užívať kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac CRIXIVANU, ako máte

Ak užijete viac CRIXIVANU, ako máte, čo najskôr sa porozprávajte so svojim lekárom. Môžu sa objaviť nasledujúce účinky:

- nevoľnosť,
- vracanie,
- hnačka,
- bolesť chrbta,
- krv vo vašom moči.

Ak zabudnete užiť CRIXIVAN

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak ste vynechali dávku, neužívajte ju neskôr počas dňa. Jednoducho pokračujte podľa svojej zvyčajnej schémy.

Ak prestanete užívať CRIXIVAN

Je dôležité, aby ste užívali CRIXIVAN presne tak, ako vám povedal váš lekár – povie vám ako dlho máte užívať svoj liek.

- Neprestaňte užívať CRIXIVAN bez toho, aby ste sa neporozprávali so svojim lekárom.
- Je to kvôli tomu, že zníženie alebo vynechanie dávok zvýši riziko, že sa HIV stane odolným voči CRIXIVANU.
- Ak toto nastane, vaša liečba prestane účinkovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. U pacientov užívajúcich CRIXIVAN sa hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite navštívte svojho lekára – môžete potrebovať okamžitú lekársku pomoc:

- alergické reakcie – prejavy zahŕňajú svrbiacu pokožku, sčervenanie pokožky, „pupence“ alebo „žihľavku“, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla a ťažkosti s dýchaním. Nie je známe, ako často sa toto môže vyskytnúť (z dostupných údajov sa nedá odhadnúť), ale reakcia môže byť niekedy závažná a môže zahŕňať šok.

Existujú tiež ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu u vás objaviť počas užívania tohto lieku, ako sú zvýšený výskyt krvácania u pacientov s hemofiliou, svalové problémy, prejavy infekcie a problémy s kosťami. Pozrite si, prosím, „Upozornenia a opatrenia“ v časti 2 vyššie.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy,
- vyrážka alebo suchá koža,
- nevoľnosť,

- vracanie,
- zmenené vnímanie chuti,
- ťažkosti s trávením alebo hnačka,
- bolesť žalúdka alebo nadutie,
- pocitovanie závratu, slabosť alebo únava.

Časté (postihujú menej ako 1 z 10 osôb):

- vetry,
- svrbenie,
- suché ústa,
- spätný tok kyseliny,
- bolesť svalov,
- bolesť pri močení,
- ťažkosti so zaspávaním,
- pocit znecitlivenia alebo nezvyčajný pocit na pokožke.

Od začiatku používania lieku boli hlásené tiež nasledujúce vedľajšie účinky. Nie je známe ako často sa vyskytujú:

- vypadávanie vlasov,
- zápal podžalúdkovej žľazy,
- závažné kožné reakcie,
- stmavnutie kože,
- znecitlivenie úst,
- nízky počet červených krviniek,
- vrastanie nechťov na prstoch nôh s infekciou alebo bez nej,
- problémy s pečeňou, ako sú zápal alebo zlyhanie pečene,
- problémy s obličkami, ako sú infekcia obličiek, zhoršenie alebo strata funkcie obličiek,
- bolesť a ťažkosti s pohybom ramena.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CRIXIVAN

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši alebo škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

CRIXIVAN uchovávajte v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Fľaša obsahuje nádoby s vysúšadlom, ktoré majú zostať vo fľaši.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CRIXIVAN obsahuje

- Liečivo je indinavir. Každá tvrdá kapsula obsahuje indinavirsulfát zodpovedajúci 200 mg indinaviru.
- Ďalšie zložky sú bezvodá laktóza, magnéziumstearát, želatína a oxid titaničitý (E 171).
- Kapsuly sú potlačené tlačiarenským atramentom obsahujúcim indigokarmín (E 132).

Ako vyzerá CRIXIVAN a obsah balenia

CRIXIVAN 200 mg tvrdé kapsuly sa dodávajú v HDPE fľašiach s polypropylénovým viečkom a viečkom z ochrannnej fólie s obsahom 180, 270 alebo 360 kapsúl. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Kapsuly sú polopriesvitné, biele, s modrým označením „CRIXIVAN™ 200 mg“.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holandsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

CRIXIVAN 400 mg tvrdé kapsuly indinavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CRIXIVAN a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CRIXIVAN
3. Ako užívať CRIXIVAN
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CRIXIVAN
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CRIXIVAN a na čo sa používa

Čo je CRIXIVAN

CRIXIVAN obsahuje liečivo nazývané indinavir. To patrí do skupiny liečiv nazývaných „inhibitory proteázy“.

Na čo sa CRIXIVAN používa

CRIXIVAN sa používa na liečbu vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV) u dospelých. CRIXIVAN sa používa v rovnakom čase ako iné liečby HIV (antiretrovírusové liečivá). Toto sa nazýva kombinovaná antiretrovírusová liečba.

- Príkladom iného liečiva, ktoré vám môžu podávať v rovnakom čase ako CRIXIVAN, je ritonavir.

Ako CRIXIVAN účinkuje

CRIXIVAN lieči HIV a pomáha znižovať počet častíc HIV vo vašej krvi.

CRIXIVAN pomáha:

- znižovať riziko, že sa u vás objavia ochorenia súvisiace s HIV,
- znižovať množstvo HIV vo vašom tele (vašu „vírusovú záťaž“),
- zvyšovať počet CD4 (T) buniek. CD4 bunky sú dôležitou súčasťou vášho imunitného systému. Hlavnou úlohou imunitného systému je chrániť vás pred infekciami.

Tieto účinky CRIXIVANU sa nemusia prejaviť u všetkých pacientov. Váš lekár bude sledovať ako tento liek u vás účinkuje.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CRIXIVAN

Neužívajte CRIXIVAN

- ak ste alergický na indinavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv:
 - rifampicín – antibiotikum používané na liečbu infekcií,
 - cisaprid – používa sa pri črevných problémoch,
 - amiodarón – používa sa pri problémoch so srdcovým rytmom,
 - pimozid – používa sa pri niektorých problémoch duševného zdravia,
 - lovastatín alebo simvastatín – používajú sa na zníženie hladiny cholesterolu,
 - ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – rastlinný liek, ktorý sa používa pri depresii,
 - ergotamíniumtartarát (s kofeínom alebo bez neho) – používa sa pri migrénach,
 - astemizol alebo terfenadín – antihistaminiká, ktoré sa používajú pri sennej nádche a iných alergiách,
 - kvetiapín – používa sa pri niektorých duševných ochoreniach ako sú schizofrénia, bipolárna porucha a veľká depresívna porucha,
 - alprazolam, triazolam a midazolam (užívané ústami) – používajú sa na upokojenie alebo na spanie.

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka, CRIXIVAN neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete CRIXIVAN.

Navyše, keď sa CRIXIVAN podáva v rovnakom čase ako liečivo ritonavir:

Neužívajte CRIXIVAN ani ritonavir:

- ak máte problémy s pečeňou,
- ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv:
 - kyselina fusidová – antibiotikum používané na liečbu infekcií,
 - piroxikam – používa sa pri artritíde,
 - alfuzosín – používa sa pri problémoch s prostatou,
 - bepridil – používa sa pri bolesti v hrudníku (angína),
 - klozapín – používa sa pri niektorých problémoch duševného zdravia,
 - petidín alebo propoxyfén – používajú sa pri bolesti,
 - estazolam alebo flurazepam – používajú sa na spanie,
 - klorazepát alebo diazepam – používajú sa na upokojenie,
 - enkainid, flekainid, propafenón alebo chinidín – používajú sa pri problémoch s nepravidelným tlkotom srdca.

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka, neužívajte CRIXIVAN ani ritonavir. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete CRIXIVAN.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať CRIXIVAN, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak ste mali alebo sa u vás objaví ktorékoľvek z nasledujúcich:

- **alergie,**
- **problémy s obličkami** (vrátane zápalu obličiek, obličkových kameňov alebo bolesti chrbta s krvou prítomnou v moči alebo bez nej),
- **„hemofília“** – CRIXIVAN môže u vás spôsobiť väčšiu pravdepodobnosť vzniku krvácania. Ak sa u vás objaví krvácanie alebo ak sa cítite slabo, okamžite sa porozprávajte so svojím lekárom.

- **problémy s pečeňou** – u ľudí s „chronickou hepatítidou B alebo C“ alebo s „cirhózou“, ktorí sa liečia „antiretrovírusovými“ liečivami, sa pri tomto lieku vyskytuje väčšia pravdepodobnosť vzniku závažných a potenciálne smrteľných vedľajších účinkov na pečeň. Na kontrolu činnosti vašej pečene môže byť potrebné, aby vám urobili vyšetrenia krvi.
- **silná bolesť, citlivosť alebo slabosť vo vašich svaloch** – k tomuto dochádza s väčšou pravdepodobnosťou v prípade, ak užívate liečivá na zníženie hladiny cholesterolu nazývané „statíny“ (ako je simvastatín). V zriedkavých prípadoch môžu byť svalové problémy závažné (rabdomyolýza). Ak sa u vás objaví silná bolesť alebo slabosť svalov, hneď ako to bude možné, informujte svojho lekára.
- **prejavy infekcie** – môže to byť predchádzajúca infekcia, ktorá sa vracia späť, krátko po začiatku liečby proti HIV. Môže to byť z toho dôvodu, že telo je opäť schopné bojovať proti infekciám. Dochádza k tomu u niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) a u pacientov, u ktorých sa predtým objavili infekcie súvisiace s HIV. Ak sa u vás objavia akékoľvek príznaky infekcie, prosím, okamžite informujte svojho lekára.
- **autoimunitné poruchy** (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo) sa môže objaviť potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte. Autoimunitné poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- **problémy s kosťami** – prejavy zahŕňajú stuhnuté kĺby, bolesti najmä bedra a ťažkosti s pohybom. Ak sa u vás objavia ktorékoľvek z týchto prejavov, porozprávajte sa so svojim lekárom. Tieto problémy môžu byť spôsobené ochorením kostí, ktoré sa nazýva „osteonekróza“ (strata zásobovania kosti krvou spôsobujúca smrť kostného tkaniva) a môžu sa vyskytnúť niekoľko mesiacov až rokov po začatí liečby proti HIV. Riziko, že budete mať problémy s kosťami, je vyššie, ak:
 - pijete alkohol,
 - máte vysoký index telesného tuku,
 - máte veľmi slabý imunitný systém,
 - ste v rovnakom čase ako CRIXIVAN užívali kortikosteroidy,
 - užívate kombinovanú antiretrovírusovú liečbu počas dlhého obdobia.

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užijete CRIXIVAN.

Deti a dospelí

CRIXIVAN sa neodporúča u detí a dospelých mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a CRIXIVAN

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka tiež liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis vrátane rastlinných liekov.

CRIXIVAN môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré lieky. Takisto niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje CRIXIVAN.

Ritonavir

Ritonavir sa používa na zvýšenie hladín CRIXIVANU v krvi, alebo menej často a potom vo vyšších dávkach na liečbu HIV. Ak plánujete užívať CRIXIVAN aj ritonavir, porozprávajte sa so svojím lekárom. Pozrite si tiež písomnú informáciu pre používateľa ritonaviru.

Dôležitý zoznam liečiv, ktoré nesmiete kombinovať s CRIXIVANOM si, prosím, pozrite v „**Neužívajte CRIXIVAN**“ a „**Neužívajte CRIXIVAN ani ritonavir**“ v časti 2 vyššie. Ak užívate alebo ste v nedávnej minulosti užívali ktorékoľvek z týchto liečiv, CRIXIVAN neužívajte. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užíjete CRIXIVAN.

Okrem toho, porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užíjete CRIXIVAN, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, pretože váš lekár možno bude chcieť upraviť dávku vašich liekov:

- teofylín – používa sa pri astme,
- warfarín – používa sa na riedenie krvi,
- morfín, fentanyl – používajú sa pri bolesti,
- buspirón – používa sa na upokojenie,
- flukonazol – používa sa pri hubových infekciách,
- venlafaxín, trazodón – používajú sa pri depresii,
- takrolimus, cyklosporín – používajú sa najmä po transplantácii orgánu,
- delavirdín, efavirenz, nevirapín - používajú sa pri HIV,
- amprenavir, sachinavir, atazanavir – používajú sa pri HIV,
- sildenafil, vardenafil, tadalafil – používajú sa pri neschopnosti dosiahnuť erekciu,
- dexametazón – používa sa na zastavenie opuchu (zápalu),
- itrakonazol, ketokonazol – používajú sa na liečbu hubových infekcií,
- atorvastatín, rosuvastatín, pravastatín, fluvastatín – používajú sa na zníženie hladiny cholesterolu,
- fexofenadín, loratadín – antihistaminiká, ktoré sa používajú pri sennej nádche a pri iných alergických stavoch,
- antikoncepcia užívaná ústami (tabletky“), ktorá obsahuje noretindrón alebo etinylestradiol,
- fenobarbital, fenytoín, karbamazepín, divalproex, lamotrigín – liečivá, ktoré sa používajú na liečbu kŕčov (epilepsie),
- midazolam (injekčný) – používa sa pri náhle vzniknutých kŕčoch (záchvatoch) a na navodenie spánku pred niektorými lekáskymi výkonmi,
- amlodipín, felodipín, nifedipín, nikardipín, digoxín, diltiazem – používajú sa pri vysokom tlaku krvi a pri niektorých srdcových problémoch,
- kvetiapín – používa sa pri niektorých duševných ochoreniach ako sú schizofrénia, bipolárna porucha a veľká depresívna porucha.

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), porozprávajte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako užíjete CRIXIVAN.

CRIXIVAN a jedlo a nápoje

Informácie o tom, ako užívať CRIXIVAN, si pozrite v časti 3 nižšie. Je však zvlášť dôležité, aby ste:

- neužívali CRIXIVAN s jedlom, ktoré obsahuje veľa kalórií, tuku a bielkovín. Je to kvôli tomu, že takéto jedlá znižujú schopnosť vášho organizmu dostatočne vstrebávať CRIXIVAN a CRIXIVAN nebude dostatočne účinkovať.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, užívajte CRIXIVAN len vtedy, ak lekár rozhodne, že je to bezpodmienečne nevyhnutné. Nie je známe, či je CRIXIVAN škodlivý pre nenarodené dieťa, keď ho užíva tehotná žena.

- Odporúča sa, aby ženy s HIV nedojčili. Je to kvôli tomu, aby sa zabránilo prenosu HIV na ich dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas liečby CRIXIVANOM sa vyskytol závrat a nejasné videnie. Ak toto nastane, neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Ďalšie veci, o ktorých máte vedieť

CRIXIVAN nevylieči infekciu HIV. Stále sa môžu u vás objaviť infekcie alebo iné ochorenia spojené s infekciou HIV. Preto počas užívania CRIXIVANU bude stále potrebné, aby ste pokračovali v navštevovaní svojho lekára.

HIV sa šíri krvou alebo pohlavným stykom s osobou s HIV. Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

CRIXIVAN obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje laktózu (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate alebo neviete stráviť niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať CRIXIVAN

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Koľko užiť

Odporúčaná dávka CRIXIVANU je:

- Dve 400 mg kapsuly (800 mg) – užívané trikrát denne (každých 8 hodín).
To znamená, že budete užívať celkovo šesť 400 mg kapsúl (2 400 mg) každý deň.

Ak užívate aj ritonavir, zvyčajne užíjete menej CRIXIVANU. Odporúčané dávky sú:

- CRIXIVAN – jedna 400 mg kapsula (400 mg) – užívaná dvakrát denne.
To znamená, že budete užívať celkovo dve 400 mg kapsuly (800 mg) každý deň.
- Ritonavir – 100 mg – užívaných dvakrát denne.

Užívanie tohto lieku

- Tento liek užívajte ústami.
- Kapsuly prehltajte celé a zapite vodou, odtučneným alebo nízkoťučným mliekom, džúsom, čajom alebo kávou.
- Kapsuly nedrviť ani nežúť.
- U dospelých je dôležité, aby vypili najmenej 1,5 litra tekutiny každý deň počas užívania CRIXIVANU. Pomôže to znížiť riziko, že sa u vás objavia obličkové kamene.
Neužívajte CRIXIVAN s jedlom, ktoré obsahuje veľa kalórií, tuku a bielkovín. Je to kvôli tomu, že takéto jedlá znižujú schopnosť vášho organizmu dostatočne vstrebávať CRIXIVAN a CRIXIVAN nebude dostatočne účinkovať.

Kedy užiť liek

- Užívajte 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle.
- Ak ho nemôžete užiť bez jedla, potom CRIXIVAN užite s ľahkým jedlom s nízkym obsahom tuku. Môže to byť suchý toast s džemom alebo kukuričné lupienky s odtučneným alebo nízkoťučným mliekom a cukrom.

- Ak užívate aj ritonavir, potom CRIXIVAN môžete užívať kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac CRIXIVANU, ako máte

Ak užijete viac CRIXIVANU, ako máte, čo najskôr sa porozprávajte so svojim lekárom. Môžu sa objaviť nasledujúce účinky:

- nevoľnosť,
- vracanie,
- hnačka,
- bolesť chrbta,
- krv vo vašom moči.

Ak zabudnete užiť CRIXIVAN

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak ste vynechali dávku, neberte ju neskôr počas dňa. Jednoducho pokračujte podľa svojej zvyčajnej schémy.

Ak prestanete užívať CRIXIVAN

Je dôležité, aby ste užívali CRIXIVAN presne tak, ako vám povedal váš lekár – povie vám ako dlho máte užívať svoj liek.

- Neprestaňte užívať CRIXIVAN bez toho, aby ste sa neporozprávali so svojim lekárom.
- Je to kvôli tomu, že zníženie alebo vynechanie dávok zvýši riziko, že sa HIV stane odolným voči CRIXIVANU.
- Ak toto nastane, vaša liečba prestane účinkovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. U pacientov užívajúcich CRIXIVAN sa hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, okamžite navštívte svojho lekára – môžete potrebovať okamžitú lekársku pomoc:

- alergické reakcie – prejavy zahŕňajú svrbiacu pokožku, sčervenanie pokožky, „pupence“ alebo „žihľavku“, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla a ťažkosti s dýchaním. Nie je známe, ako často sa toto môže vyskytnúť (z dostupných údajov sa nedá odhadnúť), ale reakcia môže byť niekedy závažná a môže zahŕňať šok.

Existujú tiež ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa môžu u vás objaviť počas užívania tohto lieku, ako sú zvýšený výskyt krvácania u pacientov s hemofiliou, svalové problémy, prejavy infekcie a problémy s kosťami. Pozrite si, prosím, „Upozornenia a opatrenia“ v časti 2 vyššie.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy,
- vyrážka alebo suchá koža,
- nevoľnosť,
- vracanie,

- zmenené vnímanie chuti,
- ťažkosti s trávením alebo hnačka,
- bolesť žalúdka alebo nadutie,
- pocitovanie závratu, slabosť alebo únava.

Časté (postihujú menej ako 1 z 10 osôb):

- vetry,
- svrbenie,
- suché ústa,
- spätný tok kyseliny,
- bolesť svalov,
- bolesť pri močení,
- ťažkosti so zaspávaním,
- pocit znecitlivenia alebo nezvyčajný pocit na pokožke.

Od začiatku používania lieku boli hlásené tiež nasledujúce vedľajšie účinky. Nie je známe ako často sa vyskytujú:

- vypadávanie vlasov,
- zápal podžalúdkovej žľazy,
- závažné kožné reakcie,
- stmavnutie kože,
- znecitlivenie úst,
- nízky počet červených krviniek,
- vrastanie nechtov na prstoch nôh s infekciou alebo bez nej
- problémy s pečeňou, ako sú zápal alebo zlyhanie pečene,
- problémy s obličkami, ako sú infekcia obličiek, zhoršenie alebo strata funkcie obličiek,
- bolesť a ťažkosti s pohybom ramena.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CRIXIVAN

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši alebo škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

CRIXIVAN uchovávať v pôvodnej fľaši a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou. Fľaša obsahuje nádobky s vysúšadlom, ktoré majú zostať vo fľaši.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CRIXIVAN obsahuje

- Liečivo je indinavir. Každá tvrdá kapsula obsahuje indinavirsulfát zodpovedajúci 400 mg indinaviru.
- Ďalšie zložky sú bezvodá laktóza, magnéziumstearát, želatína a oxid titaničitý (E 171).
- Kapsuly sú potlačené tlačiarenským atramentom obsahujúcim oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132) a oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá CRIXIVAN a obsah balenia

CRIXIVAN 400 mg tvrdé kapsuly sa dodávajú v HDPE fľašiach s polypropylénovým viečkom a viečkom z ochrannnej fólie s obsahom 90 alebo 180 kapsúl. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Kapsuly sú polopriesvitné, biele, so zeleným označením „CRIXIVAN™ 400 mg“.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holandsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 231 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie