

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

CRIXIVAN 200 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje indinavirjev sulfat, ki ustreza 200 mg indinavirja.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 200 mg kapsula vsebuje 74,8 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsule so polprosojne, bele, z oznako 'CRIXIVAN™ 200 mg' modre barve.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CRIXIVAN je v kombinaciji s protiretrovirusnimi nukleozidnimi analogi indicirano za zdravljenje z virusom HIV-1 okuženih odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo CRIXIVAN mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV. Na podlagi trenutnih farmakodinamskih podatkov moramo indinavir uporabljati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Če se indinavir uporablja kot samostojno zdravilo, se hitro pojavijo rezistentni virusi (glejte poglavje 5.1).

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek indinavirja je 800 mg peroralno vsakih 8 ur.

Podatki iz objavljenih študij kažejo, da je lahko alternativni režim odmerjanja zdravila CRIXIVAN 400 mg peroralno dvakrat na dan v kombinaciji z ritonavirjem 100 mg peroralno dvakrat na dan. To temelji na omejenih objavljenih podatkih (glejte poglavje 5.2).

Pri sočasni uporabi itrakonazola ali ketokonazola je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka indinavirja na 600 mg vsakih 8 ur (glejte poglavje 4.5).

#### Posebne populacije bolnikov

##### *Jetрна okvara*

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro zaradi ciroze je treba odmerek indinavirja zmanjšati na 600 mg vsakih 8 ur. Priporočilo temelji na omejenih farmakokinetičnih podatkih (glejte poglavje 5.2). Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso opravili, zato zanje posebnega odmerjanja ne moremo priporočiti (glejte poglavje 4.4).

##### *Ledvična okvara*

Varnosti pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo niso preučevali, vendar se z urinom izloči manj kot 20 % indinavirja, nespremenjenega ali v obliki presnovkov (glejte poglavje 4.4).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila CRIXIVAN pri otrocih, mlajših od 4 let, nista bili dokazani (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Podatki, ki so trenutno na voljo za otroke, starejše od 4 let, so podani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

### Način uporabe

Trde kapsule je treba pogoltniti cele.

Ker je treba CRIXIVAN jemati v 8-urnih intervalih, je treba narediti načrt jemanja, ki je primeren za bolnika. Za optimalno absorpcijo se zdravila CRIXIVAN ne sme jemati s hrano, ampak z vodo eno uro pred obrokom ali dve uri po njem. Izjemoma se ga lahko jemlje skupaj z lahkim obrokom z malo maščobami.

Če se zdravilo CRIXIVAN uporablja sočasno z ritonavirjem, ga lahko bolnik zaužije s hrano ali brez.

Za zagotovitev zadostne količine vode v telesu priporočamo, da odrasel bolnik v 24-ih urah popije vsaj 1,5 l tekočine.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Indinavir se v kombinaciji z ritonavirjem ali brez njega ne sme dajati sočasno z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati CYP3A4. Inhibicija CYP3A4 z zdravilom CRIXIVAN in ritonavirjem lahko povzroči povečano koncentracijo teh zdravil v plazmi, kar lahko povzroči resne smrtno nevarne reakcije (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo CRIXIVAN se v kombinaciji z ritonavirjem ali brez njega ne sme dajati sočasno z amiodaronom, terfenadinom, cisapridom, astemizolom, kvetiapihom, alprazolamom, triazolamom, peroralnim midazolamom (za previdnost pri parenteralnem midazolamu glejte poglavje 4.5), pimozidom, derivati rženega rožička, simvastatinom ali lovastatinom (glejte poglavje 4.4).

Kombinacija rifampicina in zdravila CRIXIVAN skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja ali brez njega je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5). Sočasno jemanje indinavirja in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) je kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

Poleg tega se indinavir v kombinaciji z ritonavirjem ne sme dajati skupaj z alfuzosinom, meperidinom, piroksikamom, propoksifenom, bepridilom, enkainidom, flekanidom, propafenom, kinidinom, fusidno kislino, klozapinom, klorazepatom, diazepamom, estazolamom in flurazepamom.

Indinavir se v kombinaciji z ritonavirjem ne sme dajati bolnikom z dekompenzirano jetrno boleznijo, saj se ritonavir večinoma presnavlja in izloča v jetrih (glejte poglavje 4.4).

Kadar se zdravilo CRIXIVAN uporablja skupaj z ritonavirjem, glejte Povzetek glavnih značilnosti ritonavirja za dodatne kontraindikacije.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Ledvični kamni in tubulointersticijski nefritis

Pri uporabi indinavirja so se pri odraslih bolnikih pojavili ledvični kamni s skupno pogostnostjo pojavljanja 12,4 % (razpon med posameznimi študijami: 4,7 % do 34,4 %). Skupna pogostnost pojavljanja ledvičnih kamnov se poveča s povečano uporabo zdravila CRIXIVAN, vendar s časom postane tveganje relativno stalno. V nekaterih primerih so bili ledvični kamni povezani z ledvično okvaro ali akutno ledvično odpovedjo; v večini teh primerov sta bili ledvična okvara in akutna ledvična odpoved reverzibilni. Če se pojavijo znaki in simptomi ledvičnih kamnov, vključno z

bolečinami v ledvenem predelu in s hematurijo (vključno z mikrohematurijo) ali brez nje, lahko razmislimo o začasni prekinitvi zdravljenja (npr. za 1–3 dni) med akutnimi napadi zaradi ledvičnih kamnov ali o prenehanju zdravljenja. Pregled lahko vključuje analizo urina, določitev dušika sečnine v krvi in kreatinina v serumu ter ultrazvok mehurja in ledvic. Pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z indinavirjem, priporočamo zadostno oskrbo s tekočino (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Bolnikom z enim ali več napadi ledvičnih kamnov je treba zagotoviti dovolj tekočine. Med akutnimi napadi zaradi ledvičnih kamnov lahko zdravljenje začasno prekinemo (npr. za 1 do 3 dni) ali z njim celo prenehamo.

Pri bolnikih s hudo asimptomatsko levkociturijo (>100 celic/ vidno polje mikroskopa pri veliki povečavi) so opazili primere intersticijskega nefritisa s kalcifikacijo medule in atrofijo korteksa. Pri bolj ogroženih bolnikih so potrebne preiskave urina. V primeru odkritja persistentne resne levkociturijske morajo biti zagotovljene nadaljnje preiskave.

#### Medsebojna delovanja z drugimi zdravili

Indinavir je treba uporabljati previdno skupaj z drugimi zdravili, ki so močni induktorji CYP3A4. Pri sočasnem jemanju lahko pride do zmanjšanja plazemskih koncentracij indinavirja in posledično do zvečanja tveganja za suboptimalno zdravljenje in lažjega razvoja rezistence (glejte poglavje 4.5).

V primeru sočasnega jemanja indinavirja in ritonavirja je povečana verjetnost pojava interakcij med zdraviloma. Treba je upoštevati informacije o možnem medsebojnem delovanju zdravil, ki jih najdemo v poglavju o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili v Prilozku glavnih značilnosti zdravila za ritonavir.

Atazanavir kot tudi indinavir sta povezana z indirektno (nelonjigirano) hiperbilirubinemijo zaradi inhibicije UDP-glukuronoziltransferaze (UGT). Kombinacij atazanavirja z ritonavirjem ali brez skupaj z zdravilom Crixivan niso preučevali. Sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva zaradi nevarnosti poslabšanja teh neželenih učinkov.

Sočasne uporabe indinavirja z lovastatinom ali simvastatinom ne priporočamo zaradi zvečanega tveganja za mioopatijo vključno z rhabdomiolizo. Glede na študijo medsebojnega delovanja lopinavirja in ritonavirja kombinacija rosuvastatina in zaviralcev proteaze ni priporočljiva. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi indinavirja in atorvastatina. Medsebojno delovanje indinavirja ali indinavirja/ritonavirja s pravastatinom ali fluvastatinom ni znano (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi zdravila CRIXIVAN in sildenafil, tadalafil in vardenafil (zaviralcev PDE5) pričakujemo znatno povečanje plazemskih koncentracij teh snovi, kar lahko povzroči več z zaviralci PDE5 povezanih neželenih učinkov, vključno s hipotenzijo, spremembami vida in priapizmom (glejte poglavje 4.5).

#### Prenos virusa HIV

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

#### Akutna hemolitična anemija

Poročali so o akutni hemolitični anemiji, ki je bila v nekaterih primerih huda in je hitro napredovala. Ko je diagnoza postavljena, je treba uvesti ustrezne ukrepe za zdravljenje hemolitične anemije in, če je treba, celo prekiniti z jemanjem indinavirja.

#### Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim

zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

### Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost indinavirja pri bolnikih s pomembnimi, že obstoječimi motnjami v delovanju jeter ni bila dokazana. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki so zdravljeni s kombinirano protiretrovirusno terapijo, obstaja povečano tveganje za resne in potencialno smrtne jetrne neželene učinke. V primeru sočasnega zdravljenja hepatitisa B ali C z drugimi protivirusnimi zdravili, prosimo, preberite ustrezno navodilo za uporabo teh zdravil.

Pri bolnikih s predhodnimi motnjami delovanja jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, je pogostnost funkcijskih nepravilnosti jeter med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem večja in jih je treba spremljati skladno z ustaljeno prakso. Če pri takih bolnikih pride do dokazanega poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali dokončni prekinitvi zdravljenja.

Pri bolnikih z že obstoječimi motnjami v delovanju jeter so opazili povečano pojavnost ledvičnih kamnov, ko so bili zdravljeni z indinavirjem.

### Sindrom imunske reaktivacije:

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni renitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je potrebno obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Poročali so tudi o pojavu avtoimunih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis) ob imunske reaktivaciji. Vendar pa je čas do razvoja bolezni različen, pri čemer se le te lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja.

### Bolniki s sočasnimi bolezenskimi stanji

Pri zdravljenju s PI so pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B poročali o večjem pojavu krvavitev, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in krvavitvami v sklepe. Nekateri bolniki so dodatno dobivali faktor VIII. V več kot polovici poročenih primerov so zdravljenje s PI nadaljevali ali ponovno uvedli, če je bilo zdravljenje prekinjeno. Verjetno obstaja vzročna povezava, čeprav mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolnike s hemofilijo je zato treba seznaniti z možnostjo povečanja pojava krvavitev.

Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro zaradi ciroze je treba zmanjšati odmerek indinavirja zaradi zmanjšane presnove indinavirja (glejte poglavje 4.2). Raziskav pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso opravili, zato je potrebna previdnost, saj se lahko pri njih pojavijo povečane koncentracije indinavirja.

Varnost uporabe pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo niso preučili, vendar se z urinom izloči manj kot 20 % indinavirja, nespremenjenega ali v obliki presnovkov (glejte poglavje 4.2).

### Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

### Laktoza

Vsak 800 mg odmerek (največji enkratni odmerek) zdravila vsebuje 299,2 mg laktoze.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnova indinavirja poteka preko encima CYP3A4 citokromskega sistema P450. Tako lahko snovi, ki se presnavljajo preko te presnovne poti ali kako drugače vplivajo na aktivnost CYP3A4, vplivajo na farmakokinetiko indinavirja. Podobno lahko tudi indinavir vpliva na farmakokinetiko drugih učinkovin, ki se presnavljajo po omenjeni poti. Okrepljeni indinavir (indinavir in ritonavir) ima lahko dodatne farmakokinetične učinke na snovi, ki se presnavljajo preko CYP3A4, saj ritonavir in indinavir zavirata encim CYP3A4 citokroma P450.

Indinavir se v kombinaciji z ritonavirjem ali brez njega ne sme dajati sočasno z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati CYP3A4. Inhibicija CYP3A4 z zdravilom CRIXIVAN in ritonavirjem lahko povzroči povečano koncentracijo teh zdravil v plazmi, kar lahko povzroči resne življenjsko nevarne reakcije. Zdravilo CRIXIVAN se v kombinaciji z ritonavirjem ali brez njega ne sme dajati sočasno z amiodaronom, terfenadinom, cisapridom, astemizolom, kvetianinom, alprazolamom, triazolamom, peroralnim midazolamom (za previdnost pri parenteralnem midazolamu glejte tabeli 1 in 2), pimozidom, derivati rženega rožička, simvastatinom ali lovastatinom. Poleg tega se indinavir v kombinaciji z ritonavirjem ne sme dajati skupaj z alfuzosinom, meperidinom, piroksikamom, propoksifenom, bepridilom, enkalmidom, flekanidom, propafenom, kinidinom, fusidno kislino, klopazinom, klorazepatom, diazepamom, estazolamom in flurazepamom.

Sočasno jemanje indinavirja in rifampicina ali zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) je kontraindicirano.

Zgornja zdravila niso ponovno navedena v tabelah 1 in 2, razen če so na razpolago posebni podatki o medsebojnem delovanju.

Prosimo preberite tudi poglavji 4.2 ter 4.3

#### **Tabela 1: Medsebojno delovanje in priporočeni odmerki z drugimi zdravili – NEOKREPLJEN INDINAVIR (brez ritonavirja)**

Medsebojno delovanje indinavirja in drugih zdravil je navedeno v spodnjih tabelah (povečanje je označeno kot "↑", zmanjšanje kot "↓", brez spremembe ( $\leq \pm 20\%$ ) kot "↔", enkratni odmerek kot "SD", enkrat na dan kot "QD", dvakrat na dan kot "BID", trikrat na dan kot "TID" in štirikrat na dan kot "QID").

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>PROTIRETROVIJSKA ZDRAVILA</b>		
<b>Protiretrovirusna zdravila</b>		
<b>NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze)</b>		
Didanozin Formulacija s pufrom	Uradnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Za optimalno absorpcijo indinavirja bo morda potreben pH normalne (kislinske) želodčne kisline, pri čemer kislina hitro razgradi didanozin, ki se uporablja v formulaciji s pufrom za povečanje pH. Kadar so didanozin dajali tri ure po zdravljenju z indinavirjem, je bila protiretrovirusna dejavnost nespremenjena.	Formulacije indinavirja in didanozina, ki vsebujejo pufere, je treba dajati v razmiku vsaj ene ure, na prazen želodec.
Gastrorezistentni didanozin 400 mg SD (indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (glede na samostojno uporabljen 800 mg SD) Didanozin: ↔	Glede na čas uporabe ali hrano se lahko uporablja brez omejitev.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
Stavudin 40 mg BID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↔ C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)  AUC stavudina: ↑ 21% C <sub>min</sub> stavudina: niso ocenili	Indinavir in zaviralci NRT se lahko uporabljajo sočasno brez prilagajanja odmerka.
Zidovudin 200 mg TID (indinavir 1000 mg TID)	AUC indinavirja: ↔ C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 1000 mg TID)  AUC zidovudina: ↔ C <sub>min</sub> zidovudina: ↑ 51 %	
Zidovudin/lamivudin 200/150 mg TID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↔ C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)  AUC zidovudina: ↑ 39 % C <sub>min</sub> zidovudina: ↔  AUC lamivudina: ↔ C <sub>min</sub> lamivudina: ↔	
<b>NNRTI (nenukleozidni zaviralni reverzne transkriptaze)</b>		
Delavirdin 400 mg TID (indinavir 600 mg TID)	AUC indinavirja: ↑ 53 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 298 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)	Treba je razmisliti o zmanjšanju odmerka zdravila CRIXIVAN na 400–600 mg na vsakih 8 ur.
Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	AUC indinavirja: ↔ C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 118 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)  Delavirdin: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (indinavir 1000 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 46 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↓ 57 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID) Povečan odmerek indinavirja (1000 mg TID) ne izniči indukcijskega učinka efavirenza.	Ni posebnih priporočil za odmerjanje.
Efavirenz 200 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 31 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↓ 40 %  AUC efavirenza: ↔	
Nevirapin 200 mg BID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 28 % Nevirapin: ↔ (indukcija CYP3A)	Če se indinavir daje skupaj z nevirapinom, je treba razmisliti o povečanju odmerka indinavirja na 1.000 mg na vsakih 8 ur.
<b>PI (zaviralci proteaze)</b>		
Amprenavir 1200 mg BID (indinavir 1200 mg BID)	AUC amprenavirja: ↑ 90 % Indinavir: ↔	Ustrezni odmerki za to kombinacijo glede na učinkovitost in varnost niso ugotovili.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
Atazanavir	Medsebojnega delovanja niso preučevali.	Kombinacija atazanavirja z ritonavirjem ali brez skupaj z zdravilom Crixivan ni priporočljiva zaradi povečane nevarnosti hiperbilirubinemije (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet



Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
Ritonavir 100 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC <sub>24h</sub> indinavirja: ↑ 178 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 11-krat (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID*) AUC ritonavirja: ↑ 72 % C <sub>min</sub> ritonavirja: ↑ 62 %	Ustreznih odmerkov za to kombinacijo glede na učinkovitost in varnost niso ugotovili. Preliminarni klinični podatki kažejo, da je lahko alternativni režim odmerjanja zdravilo CRIXIVAN 400 mg peroralno dvakrat na dan v kombinaciji z ritonavirjem 100 mg peroralno dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2). Okrepljeni odmerek 800 mg indinavirja s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan povzroči povečano tveganje neželenih učinkov.
Ritonavir 200 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC <sub>24h</sub> indinavirja: ↑ 266 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 24-krat (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID*) AUC ritonavirja: ↑ 96 % C <sub>min</sub> ritonavirja: ↑ 371 %	
Ritonavir 400 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC <sub>24h</sub> indinavirja: ↑ 220 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 24-krat (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID*) AUC <sub>24h</sub> ritonavirja: ↔	
Ritonavir 400 mg BID (indinavir 400 mg BID)	AUC <sub>24h</sub> indinavirja: ↑ 68 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 10-krat (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID*) AUC <sub>24h</sub> ritonavirja: ↔	
Ritonavir 100 mg BID (indinavir 400 mg BID)	AUC in C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID*)  (* Iz preteklih kontrolnih raziskav.	
Sakvinavir 600 mg SD (formulacija kapsule s trdim gelom) (indinavir 800 mg TID)	AUC sakvinavirja: ↑ 500 % C <sub>min</sub> sakvinavirja: ↑ 190 % (glede na samostojni sakvinavir 600 mg SD (formulacija s trdim gelom))	Ustreznih odmerkov za to kombinacijo glede na učinkovitost in varnost niso ugotovili.
Sakvinavir 800 mg SD (formulacija kapsule z mehkim gelom) (indinavir 800 mg TID)	AUC sakvinavirja: ↑ 620 % C <sub>min</sub> sakvinavirja: ↑ 450 % (glede na samostojni sakvinavir 800 mg SD (formulacija z mehkim gelom))	
Sakvinavir 1200 mg SD (formulacija kapsule z mehkim gelom) (indinavir 800 mg TID)	AUC sakvinavirja: ↑ 360 % C <sub>min</sub> sakvinavirja: ↑ 450 % (glede na samostojni sakvinavir 1200 mg (formulacija z mehkim gelom))  Oblika študije ne omogoča natančne ocene učinka sakvinavirja na indinavir, vendar pa kaže, da se med sočasnim dajanjem s sakvinavirjem pojavi manj kot dvakratno povečanje AUC <sub>8h</sub> indinavirja.	

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>Antibiotiki</b>		
Sulfametoksazol/trimetoprim 800 mg/160 mg BID (indinavir 400 mg QID)	AUC in $C_{min}$ indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 400 mg QID) AUC in $C_{min}$ sulfametoksazola: ↔	Indinavir in sulfametoksazol/trimetoprim se lahko uporabljajo sočasno brez prilagajanja odmerka.
<b>Antimikotiki</b>		
Flukonazol 400 mg QD (indinavir 1000 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 24 % $C_{min}$ indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 1000 mg TID)	Indinavir in flukonazol se lahko uporabljata sočasno brez prilagajanja odmerka.
Itrakonazol 200 mg BID (indinavir 600 mg TID)	AUC indinavirja: ↔ $C_{min}$ indinavirja: ↑ 49 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)	Pri sočasni uporabi z itrakonazolom se priporoča zmanjšanje odmerka zdravila CRIVAN na 600 mg na vsakih 8 ur.
Ketokonazol 400 mg QD (indinavir 600 mg TID)  Ketokonazol 400 mg QD (indinavir 400 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 20 % $C_{min}$ indinavirja: ↑ 29 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)  AUC indinavirja: ↓ 56 % $C_{min}$ indinavirja: ↓ 27 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka zdravila CRIVAN na 600 mg na vsakih 8 ur.
<b>Antimikobakterijska zdravila</b>		
Isoniazid 300 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC in $C_{min}$ indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID) AUC in $C_{min}$ izoniazida: ↔	Indinavir in izoniazid se lahko uporabljata sočasno brez prilagajanja odmerka.
Rifabutin 300 mg QD (indinavir 800 mg TID)         Rifabutin 150 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 34 % $C_{min}$ indinavirja: ↓ 39 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)  AUC rifabutina: ↑ 173 % $C_{min}$ rifabutina: ↑ 244 % (glede na samostojni rifabutin 300 mg QD)  AUC indinavirja: ↓ 32 % $C_{min}$ indinavirja: ↓ 40 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)  AUC* rifabutina: ↑ 54 % $C_{min}$ * rifabutina: ↑ 99 % (* Glede na samostojni rifabutin 300 mg QD. Ni podatkov o primerjavi rifabutina 150 mg QD v kombinaciji z indinavirjem 800 mg TID in referenčnega odmerka samostojnega rifabutina 150 mg.)	Zmanjšanje odmerka rifabutina in povečanje odmerka zdravila Crixivan v kliničnih študijah ni bilo dokazano zato se sočasno jemanje ne priporoča. Če je potrebno zdravljenje z rifabutinom, je potrebno razmisliti o alternativni za zdravljenje okužbe s HIV.
Rifampicin 600 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 92 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID) Ta učinek je posledica indukcije CYP3A4, ki jo povzroča rifampicin.	Uporaba rifampicina skupaj z indinavirjem je kontraindicirana.
<b>ANALGETIKI</b>		
Metadon 20–60 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↔ (glede na predhodne kontrole indinavirja 800 mg TID) AUC in $C_{min}$ metadona: ↔	Indinavir in metadon se lahko uporabljata sočasno brez prilagajanja odmerka.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>ANTIARITMIKI</b>		
Kinidin 200 mg SD (indinavir 400 mg SD)	AUC in C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na indinavir 400 mg SD) ↑ pričakovana koncentracija kinidina (inhibicija CYP3A4, ki jo povzroča indinavir)	Kadar se kinidin daje sočasno z zdravilom CRIXIVAN, je treba biti previden in spremljati terapevtsko koncentracijo. Uporaba indinavirja/ritonavirja skupaj s kinidinom je kontraindicirana.
<b>ANTIASTMATIKI</b>		
Teofilin 250 mg SD (indinavir 800 mg TID)	AUC in C <sub>min</sub> teofilina: ↔	Indinavir in teofilin se lahko uporabljata sočasno brez prilagajanja odmerka.
<b>ANTIKOAGULANT</b>		
Varfarin	Niso preučevali. Kombinirana uporaba lahko povzroči zvišane ravni varfarina.	Morda bo potrebna prilagoditev odmerka varfarina.
<b>ANTI KONVULZIVI</b>		
Karbamazepin, fenobarbital fenitoin	Indinavir zavira CYP3A4, zato se pričakuje, da bo povečal koncentracije teh antikonvulzivov v plazmi. Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo CYP3A4, kot so karbamazepin, fenobarbital in fenitoin, lahko zmanjša koncentracijo indinavirja v plazmi.	Kadar se ta zdravila uporabljajo sočasno z indinavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
Venlafaksin 50 mg TID (indinavir 800 mg SD)	AUC indinavirja: ↓ 28 % (glede na samostojno uporabo 800 mg SD) Venlafaksin in aktivni presnovek O-dezmetilvenlafaksin: ↔	Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.
<b>ANTIPSIHOTIKI</b>		
Kvetiapin	Niso preučevali. Ker indinavir zavira CYP3A, se pričakuje povečanje koncentracije kvetiapina.	Pri sočasni uporabi indinavirja in kvetiapina se lahko povečajo plazemske koncentracije kvetiapina, ki vodijo do s kvetiapiinom povezane toksičnosti, vključno s komo. Sočasna uporaba kvetiapina z indinavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>BLOKATORJI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
Dihidropiridin, na primer felodipin, nifedipin, nicardipin.	↑ koncentracija blokatorja kalcijevih kanalčkov, dihidropiridinskega tipa  Blokatorji kalcijevih kanalčkov se presnavljajo s CYP3A4, ki ga indinavir zavira.	Priporočata se previdnost in klinično spremljanje bolnikov.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>ZELIŠČNI PRIPRAVKI</b>		
Šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> ) 300 mg TID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 54 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↓ 81 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID) Zmanjšanje koncentracij indinavirja zaradi indukcije beljakovin za presnovo zdravila in/ali transportnih beljakovin, ki jo povzroča šentjanževka.	Pri zdravilu Crixivan so zeliščni pripravki s šentjanževko kontraindicirani. Če bolnik že jemlje šentjanževko, naj jo preneha jemati. Preverite ravni virusov in, če je mogoče, ravni indinavirja. Če prenehate jemati šentjanževko, se lahko ravni indinavirja zvišajo, zato bo morda treba prilagoditi odmere. Induktivni učinek lahko traja do dva tedna po prenehanju jemanja šentjanževke.
<b>ANTAGONIST H<sub>2</sub></b>		
Cimetidin 600 mg BID (indinavir 400 mg SD)	AUC in C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 400 mg SD)	Indinavir in cimetidin se lahko uporabljata sočasno brez prilagajanja odmerka.
<b>ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA</b>		
Lovastatin, simvastatin	Indinavir zavira CYP3A4, zato se pričakuje, da bo precej povečal koncentracije teh zaviralcev reduktaze HMG-CoA v plazmi, ki so zelo odvisne od presnove CYP3A4.	Kombinacija je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za miopatijo, vključno z rabdomiolizo.
Rosuvastatin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Študija o medsebojnem delovanju med lopinavirjem/ritonavirjem in rosuvastatinom: AUC rosuvastatina ↑ 2,08-krat; C <sub>max</sub> rosuvastatina ↑ 4,66-krat. (Mehanizem ni znan.)	Kombinacija ni priporočljiva.
Atorvastatin	↑ koncentracija atorvastatina Presnova atorvastatina je manj odvisna od CYP3A4 kot presnova pri lovastatinu ali simvastatinu.	Uporabite najmanjši mogoči odmerek atorvastatina in skrbno spremljajte. Potrebna je previdnost.
Pravastatin, fluvastatin	Interakcije niso preučevali. Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A4. Interakcije preko učinkov na transportne beljakovine ne moremo izključiti.	Interakcija ni znana. Če drugo zdravljenje ni na voljo, skrbno spremljajte potek.
<b>IMUNOSUPRESIVNA ZDRAVILA</b>		
Ciklosporin A	Ravni ciklosporina A (CsA) se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce proteaze, vključno z indinavirjem, znatno zvišajo.	Ravni CsA zahtevajo postopno prilagajanje odmerka ob spremljanju terapevtskih učinkov zdravila.
<b>PERORALNI KONTRACEPTIVI</b>		
Noretindron/etinilestradiol 1/35 1 mikrogramov QD (indinavir 800 mg TID)	AUC noretindrona: ↑ 26 % C <sub>min</sub> noretindrona: ↑ 44 %	Indinavir in noretindron/etinilestradiol 1/35 se lahko dajejo sočasno brez prilagajanja odmerka.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>ZAVIRALEC PDE5</b>		
Sildenafil 25 mg SD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↑ 11 % AUC sildenafilu ↑ 340 %  Verjetno je, da bo sočasna uporaba zdravila CRIXIVAN in sildenafilu povzročila povečanje ravni sildenafilu zaradi kompetitivnega zaviranja presnove.	Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo indinavir, odmerek sildenafilu v 48-ih urah ne sme preseči maksimalnega odmerka 25 mg.
Vardenafil 10 mg SD (indinavir 800 mg TID)	AUC vardenafilu: ↑ 16-krat  Verjetno je, da bo sočasna uporaba zdravila CRIXIVAN in vardenafilu povzročila povečanje ravni vardenafilu zaradi kompetitivnega zaviranja presnove.	Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo indinavir, odmerek vardenafilu v 24-ih urah ne sme preseči maksimalnega odmerka 2,5 mg.
Tadalafil	Interakcije niso preučevali.  Verjetno je, da bo sočasna uporaba zdravila CRIXIVAN in tadalafilu povzročila povečanje ravni tadalafilu zaradi kompetitivnega zaviranja presnove.	Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo indinavir, odmerek tadalafilu v 72-ih urah ne sme preseči maksimalnega odmerka 10 mg.
<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		
Midazolam (parenteralni)	Niso preučevali. Pričakuje se, da kombinirana uporaba pomembno poveča koncentracije midazolama, predvsem kadar se midazolam daje peroralno.  Midazolam se obsežno presnavlja s CYP3A4.	Zdravilo CRIXIVAN in peroralni midazolam se ne smeta dajati sočasno (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zdravila CRIXIVAN in parenteralnega midazolama je treba biti previden. Če se zdravilo CRIXIVAN daje sočasno s parenteralnim midazolamom, je treba to opraviti na oddelku za intenzivno nego, ob natančnem kliničnem spremljanju morebitne respiratorne depresije in/ali dolgotrajne sedacije. Pri midazolamu je treba razmisliti o prilagajanju odmerka, predvsem če se da več kot enkratni odmerek midazolama.
<b>STEROIDI</b>		
Deksametazon	Medsebojnega delovanja niso preučevali. ↑ pričakovana izpostavljenost deksametazonu (inhibicija CYP3A) Pričakujejo se lahko ↓ koncentracije indinavirja v plazmi (indukcija CYP3A).	Kadar se deksametazon uporablja sočasno z indinavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.

**Tabela 2: Medsebojno delovanje in priporočeni odmerki z drugimi zdravili – INDINAVIR, OKREPLJEN Z RITONAVIRJEM. Posebnih študij medsebojnega delovanja z indinavirjem 400 mg, okrepjenim z ritonavirjem 100 mg, niso opravili.**

Medsebojno delovanje indinavirja/ritonavirja in drugih zdravil je navedeno v spodnjih tabelah (povečanje je označeno kot "↑", zmanjšanje kot "↓", brez spremembe ( $\leq \pm 20\%$ ) kot " $\leftrightarrow$ ", enkratni odmerek kot "SD", enkrat na dan kot "QD", dvakrat na dan kot "BID", trikrat na dan kot "TID" in štirikrat na dan kot "QID").

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>PROTIINFEKCIJSKA ZDRAVILA</b>		
<b>Protiretrovirusna zdravila</b>		
Amprenavir	AUC amprenavirja 1200 mg BID ↑ 90 % s samostojnim indinavirjem 800 mg TID (glejte tabelo 1). AUC amprenavirja 600 mg BID ↑ 64 % s samostojnim ritonavirjem 100 mg BID (glede na samostojni amprenavir 1200 mg BID). Ritonavir zviša raven amprenavirja, kar je posledica inhibicije CYP3A4. Podatkov o medsebojnem delovanju pri sočasni uporabi indinavirja/ritonavirja in amprenavirja ni.	Ustreznih odmerkov za to kombinacijo glede na učinkovitost in varnost niso ugotovili. Peroralna raztopina ritonavir in peroralna raztopina amprenavirja se ne smeta sočasno dajati otrokom, saj obstaja tveganje toksičnosti zaradi pomožnih snovi v teh dveh formulacijah.
Efavirenz 600 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC indinavirja: ↓ 25 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↓ 50 % (glede na samostojni indinavir/ritonavir 800/100 BID)  AUC ritonavirja ↓ 36 % C <sub>min</sub> ritonavirja: ↓ 19 %  AUC in C <sub>min</sub> efavirenza: ↔	Povečanja odmerka indinavirja/ritonavirja v kombinaciji z efavirenzom niso preučevali.
<b>Antimikobakterijska zdravila</b>		
Rifabutin	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Pričakujejo se zmanjšane koncentracije indinavirja in povečane koncentracije rifabutina.	Pri kombinaciji indinavirja/ritonavirja in rifabutina ni mogoče dati priporočil za odmerjanje, zato ta kombinacija ni priporočljiva. Če je potrebno zdravljenje z rifabutinom, je treba izbrati alternativna zdravila za zdravljenje okužbe s HIV.
Rifampicin	Rifampicin je močan induktor CYP3A4. Dokazano je bilo, da se vrednost AUC indinavirja zmanjša za 92 %. Posledica tega je lahko upad protivirusnega delovanja in razvoj rezistence. Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti z zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostosti jetrnih neželenih učinkov.	Kombinacija rifampicina in zdravila CRXIVAN skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>Druga protiinfekcijska zdravila</b>		
Atovakon	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Ritonavir inducira glukuronidacijo, zato se pričakuje zmanjšana koncentracija atovakona v plazmi.	Kadar se atovakon uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Eritromicin, itraconazol	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje povečana koncentracija eritromicina in itraconazola v plazmi.	Kadar se eritromicin in itraconazol uporabljata sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Ketokonazol	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje, da bosta povečala koncentracije ketokonazola v plazmi. Sočasna uporaba ritonavirja in ketokonazola je povzročila povečano incidenco gastrointestinalnih in jetrnih neželenih učinkov.	Kadar se ketokonazol uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov. Pri sočasnem dajanju z indinavirjem/ritonavirjem je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ketokonazola.
<b>ANALGETIKI</b>		
Fentanil	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje povečana koncentracija fentanila v plazmi.	Kadar se fentanil uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Metadon	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali.  Pomenibnega učinka neokrepljenega indinavirja na AUC metadona ni (glejte zgornjo tabelo 1).  Pri zaviralcih proteaze, okrepljenih z ritonavirjem, so opazili zmanjšanje AUC metadona. Ritonavir lahko inducira glukuronidacijo metadona.	Morda bo treba povečati odmerek metadona, kadar se daje sočasno z indinavirjem/ritonavirjem. O prilagoditvi odmerka je treba razmisliti glede na bolnikov klinični odziv na zdravljenje z metadonom.
Morfin	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Ravni morfina se lahko znižajo zaradi indukcije glukuronidacije, ki jo povzroča sočasno uporabljen ritonavir.	Kadar se morfin uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>ANTIARITMIKI</b>		
Digoksin 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. AUC digoksina: ↑ 22 %	Ritonavir lahko zviša ravni digoksina zaradi spremembe sproščanja digoksina, ki ga povzroča P-glikoprotein. Kadar se digoksin uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje ravni digoksina.

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>ANTIKOAGULANT</b>		
Varfarin Ritonavir 400 mg BID	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Ravni R-varfarina se lahko znižajo, kar povzroči zmanjšano antikoagulacijo zaradi indukcije CYP1A2 in CYP2C9, ki jo povzroča ritonavir.	Kadar se varfarin uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, je treba spremljati antikoagulacijske parametre.
<b>ANTI-KONVULZIVI</b>		
Karbamazepin	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje povečana koncentracija karbamazepina v plazmi.	Kadar se karbamazepin uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Divalproeks, lamotrigin, fenitoin	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Ritonavir inducira oksidacijo, ki jo povzroča CYP2C9, in glukuronidacijo, zato se pričakuje zmanjšanje koncentracij antikonvulzivov v plazmi.	Kadar se ta zdravila uporabljajo sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje ravni v serumu ali terapevtskih učinkov. Fenitoin lahko zniža ravni ritonavirja v serumu.
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
Trazodon 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. AUC trazodona: ↑ 2,4-krat Pri sočasnem dajanju z ritonavirjem so ugotovili povečano incidenco neželenih učinkov, povezanih s trazodonom.	Kombinacijo trazodona in indinavirja/ritonavirja je treba uporabljati previdno, pri čemer je treba terapijo s trazodonom začeti z najmanjšim odmerkom ter spremljati klinični odziv in toleranco.
<b>ANIHISTAMINI</b>		
Feksofenadin	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Ritonavir lahko ob sočasnem dajanju spremeni izlivi feksofenadina, ki ga povzroča P-glikoprotein, kar povzroča povečane koncentracije feksofenadina.	Kadar se feksofenadin uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Loratidin	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje povečana koncentracija loratidina v plazmi.	Kadar se loratidin uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>BLOKATORJI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
Diltiazem 120 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC <sub>0-24h</sub> diltiazema: ↑ 43 % AUC <sub>S</sub> indinavirja/ritonavirja: ↔	Kadar se blokatorji kalcijevih kanalčkov dajejo sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, je treba razmisliti o spremembi njihovega odmerka, saj lahko povečajo odziv.
Amlodipin 5 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC <sub>0-24h</sub> amlodipina: ↑ 80 % AUC <sub>S</sub> indinavirja/ritonavirja: ↔	



Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA</b>		Enaka priporočila kot pri indinavirju, ki ni okrepljen z ritonavirjem (glejte tabelo 1).
<b>IMUNOSUPRESIVNA ZDRAVILA</b>		
Ciklosporin A (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Po začetku dajanja indinavirja/ritonavirja 800/100 BID ali lopinavirja/ritonavirja 400/100 BID so morali v eni študiji odmerek ciklosporina A zmanjšati za 5–20 %, da se je raven ciklosporina A vzdrževala v terapevtskem razponu.	Odmerek ciklosporina A je treba prilagoditi glede na najnižje izmerjene ravni ciklosporina A v krvi.
Takrolimus	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje povečana koncentracija takrolimusa v plazmi.	Kadar se takrolimus uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>ZAVIRALEC PDE5</b>		
Sildenafil, tadalafil	Medsebojnega delovanja niso preučevali.	Pri sildenafilu in tadalafilu veljajo enaka priporočila kot pri indinavirju, ki ni okrepljen z ritonavirjem (glejte tabelo 1).
Vardenafil	Medsebojnega delovanja niso preučevali.	Kadar se vardenafil daje skupaj z okrepljenim zaviralcem proteaze, njegov odmerek v 72-ih urah ne sme preseči maksimalnega odmerka 2,5 mg.
<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		
Buspiron	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje povečana koncentracija buspirona v plazmi.	Kadar se buspiron uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Midazolam (parenteralni)	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Pričakuje se, da kombinirana uporaba pomembno poveča koncentracije midazolama, predvsem kadar se daje peroralno (inhibicija CYP3A4).	Zdravilo CRIXIVAN z ritonavirjem in peroralni midazolam se ne smeta dajati sočasno (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zdravila CRIXIVAN z ritonavirjem in parenteralnega midazolama je treba biti previden. Če se zdravilo CRIXIVAN z ritonavirjem daje sočasno s parenteralnim midazolamom, je treba to opraviti na oddelku za intenzivno nego, ob natančnem kliničnem spremljanju morebitne respiratorne depresije in/ali dolgotrajne sedacije. Pri midazolamu je treba razmisliti o prilagajanju odmerka, predvsem če se da več kot enkratni odmerek midazolama.

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>STEROIDI</b>		
Deksametazon	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. ↑ pričakovana izpostavljenost deksametazonu (inhibicija CYP3A). Pričakujejo se lahko ↓ koncentracije indinavirja v plazmi (indukcija CYP3A).	Kadar se deksametazon uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.

(Za informacije glede diete ali vpliva hrane na absorpcijo indinavirja glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ustreznih in dobro kontroliranih raziskav na nosečih ženskah ni. Indinavir lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če njegova možna korist upraviči možno tveganje za plod. Glede na to, da so v majhni raziskavi nosečih žensk, okuženih s HIV, opazovali znatno manjšo predporočeno izpostavljenost, in glede na omejene podatke pri tej populaciji bolnic, uporabe indinavirja pri nosečih ženskah, okuženih s HIV, ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

Hiperbilirubinemija, o kateri so poročali večinoma kot o zvišani koncentraciji indirektnega bilirubina, se je med zdravljenjem z indinavirjem pojavila pri 14 % bolnikov. Ker ni znano, če indinavir poslabša fiziološko hiperbilirubinemijo pri novorojenčkih, je treba skrbno pretehtati uporabo indinavirja pri nosečnicah v času poroda (glejte poglavje 4.8).

Pri opicah Rhesus je uporaba indinavirja pri mladičih povzročila blago poslabšanje prehodne fiziološke hiperbilirubinemije, opazne pri tej živalski vrsti po porodu. Uporaba indinavirja v obdobju tretjega trimesečja brejosti pri mladičih opic Rhesus ni povzročila podobnega poslabšanja; prišlo je le do omejenega prehoda indinavirja preko posteljice.

##### Dojenje

Priporočeno je, naj ženske okužene z virusom HIV nikakor ne dojijo, da bi se izognile prenosu virusa HIV na novorojenčka. Ni znano, ali se indinavir izloča v materino mleko. Materam je treba naročiti, naj v času zdravljenja prekinemo z dojenjem.

##### Plodnost

Ni podatkov o potencialnih učinkih zdravljenja z zdravilom CRIXIVAN na plodnost pri moških ali ženskah.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Nimamo podatkov, ki bi nakazovali, da indinavir vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike pa je treba opozoriti na to, da so med zdravljenjem z indinavirjem poročali o omotici in zamegljenem vidu.

#### 4.8 Neželeni učinki

V združeni analizi nadzorovanih kliničnih preskušanj so se ledvični kamni pojavili pri približno 10 % bolnikov, zdravljenih s priporočenim (neokrepljenim) odmerkom zdravila Crixivan (glejte tudi spodnjo preglednico in poglavje 4.4).

Spodaj so naštetih klinični neželeni učinki, o katerih so raziskovalci poročali kot o možno, verjetno ali zagotovo povezanih z zdravilom CRIXIVAN pri  $\geq 5\%$  bolnikov (n=309), ki so se 24 tednov zdravili z zdravilom CRIXIVAN samim ali v kombinaciji z NRTI. Za veliko teh neželenih učinkov so ugotovili, da so ali pogosta že obstoječa stanja ali pogosta obolenja te populacije. Ti neželeni učinki so bili: navzea (35,3 %), glavobol (25,2 %), driska (24,6 %), občutek šibkosti/utrujenosti (24,3 %), izpuščaj (19,1 %), motnje okušanja (19,1 %), suha koža (16,2 %), bolečine v trebuhu (14,6 %),

bruhanje (11,0 %), omotica (10,7 %). Z izjemo suhe kože, izpuščaja in motenj okušanja je bila pojavnost vseh teh kliničnih neželenih učinkov pri bolnikih, ki so se zdravili s primerjalnimi protiretrovirusnimi nukleozidnimi analogi, podobna ali višja kot pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CRIXIVAN samim ali v kombinaciji z NRTI. Ta celotni varnostni profil je ostal enak pri 107-ih bolnikih, ki so se do 48 tednov zdravili z zdravilom CRIXIVAN samim ali v kombinaciji z NRTI. Neželeni učinki, vključno z ledvičnimi kamni, lahko privedejo do prekinitve zdravljenja.

V kontroliranih kliničnih raziskavah po vsem svetu so uporabljali indinavir sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (zidovudinom, didanozinom, stavudinom in/ali lamivudinom) pri približno 2.000 bolnikih, med katerimi je bila večina moških belcev (15 % žensk).

Uporaba indinavirja ni spremenila tipa, pogostnosti ali resnosti znanih glavnih neželenih učinkov, povezanih z uporabo zidovudina, didanozina ali lamivudina.

Med kliničnimi študijami pri odraslih in/ali pri uporabi v obdobju trženja so pri zdravilu CRIXIVAN samem in/ali zdravilu CRIXIVAN ob kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju (CART) poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). O neželenih učinkih so poročali tudi v obdobju trženja\*. Ker gre za spontano poročane neželene učinke, se pogostosti ne da določiti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki CRIXIVAN
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti neznana*	zvišanje MCV, zmanjšanje števila nevtrofilcev povečanje pojava spontanah krvavitav pri bolnikih s hemofilijo, anemija vključno z akutno hemolitično anemijo, trombocitopenija (glejte poglavje 4.4).
Bolezni imunskega sistema	neznana*	anafilaktoidne reakcije
Presnovne in prehranske motnje	neznana*	pojav sladkorne bolezni ali hiperglikemije ali poslabšanje že obstoječe sladkorne bolezni, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija
Bolezni živčevja	zelo pogosti pogosti neznana*	glavobol, omotica nespečnost, hipestezija, parestezija oralna parestezija
Bolezni prebavnih	zelo pogosti pogosti neznana*	navzea, bruhanje, diareja, dispepsija flatulenca, suha usta, refluks kisline hepatitis, vključno s poročili o jetrni odpovedi, pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti neznana*	izolirana asimptomatična hiperbilirubinemija, povečani ALT in AST nenormalno delovanje jeter

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki CRIXIVAN
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj, suha koža
	pogosti	pruritus
	neznana*	izpuščaj, vključno z multiformnim eritemom in Stevens-Johnsonovim sindromom, hipersenzitivni vaskulitis, alopecija, hiperpigmentacija, urtikarija, vraščeni nohti na nožnih prstih in/ali paronihija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija
	neznana*	miozitis, rabdomioliza, povišan CPK, osteonekroza (glejte poglavje 4.4), periartritis
Bolezni sečil	zelo pogosti	hematurija, proteinurija, kristalurija
	pogosti	ledvični kamni, disurija
	neznana*	ledvični kamni, v nekaterih primerih z ledvično okvaro ali akutno ledvično odpovedjo, pielonefritis, intersticijski nefritis, včasih povezan z nalaganjem kristalov indinavirja. Pri nekaterih bolnikih se intersticijski nefritis po prenehanju zdravljenja z indinavirjem ni popravil, ledvična insuficienca; odpoved ledvic; levkociturija (glejte poglavje 4.4)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	irritacija/šibkost, motnje okušanja, bolečine v trebuhu

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo se lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis). Vendar pa je čas do razvoja bolezni različen, pri čemer se le te lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Ledvični kamni*

O ledvičnih kamnih, vključno z bolečino v ledvenem predelu in s hematurijo (vključno z mikrohematurijo) ali brez nje, so poročali pri približno 10 % bolnikov (252/2.577), ki so v kliničnih preskušanjih prejeli zdravilo CRIXIVAN v priporočenih odmerkih, v primerjavi z 2,2 % bolnikov iz kontrolne skupine. Na splošno ti dogodki niso bili povezani z motnjami delovanja ledvic.

Izboljšanje so dosegli z zadostno preskrbo s tekočino in začasno prekinitvijo zdravljenja (npr. za 1-3 dni).

##### *Hiperbilirubinemija*

Do izolirane asimptomatične hiperbilirubinemije (koncentracija skupnega bilirubina  $\geq 2,5$  mg/dl, 43  $\mu\text{mol/l}$ ), o kateri so večinoma poročali kot o zvišani koncentraciji indirektnega bilirubina in, ki je bila redko povezana s povečanjem vrednosti ALT, AST ali alkalne fosfataze, je prišlo pri približno 14 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom CRIXIVAN samim ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Večina bolnikov je nadaljevala z zdravljenjem z zdravilom CRIXIVAN, ne da bi jim zmanjšali odmerek, koncentracija bilirubina pa se je počasi zmanjševala proti osnovni

vrednosti. Do hiperbilirubinemije je pogosteje prišlo pri odmerkih, višjih od 2,4 g na dan, kot pa pri odmerkih, manjših od 2,4 g na dan.

#### Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih ( $\geq 3$  leta) je bil profil neželenih učinkov podoben kot pri odraslih bolnikih, z izjemo večje pogostnosti ledvičnih kamnov pri pediatričnih bolnikih (29 % (20/70)), ki so prejeli zdravilo CRIXIVAN. Asimptomatsko piurijo neznanega izvora so opazili pri 10,9 % (6/55) pediatričnih bolnikov, ki so prejeli zdravilo CRIXIVAN. Nekaj teh dogodkov je bilo povezanih z rahlim zvišanjem serumskega kreatinina.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o prevelikem odmerjanju zdravila CRIXIVAN pri človeku. Simptomi, o katerih so najpogosteje poročali, so bili prebavni (npr. navzea, bruhanje, driska) in ledvični (npr. ledvični kamni, bolečina v ledvenem predelu, hematurija).

Ni znano, ali se indinavir dializira s peritonealno dializo ali hemodializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralec proteaze, Oznaka ATC: JO5AE02

#### Mehanizem delovanja

Indinavir zavira rekombinantno HIV-1 in HIV-2 proteazo; za prvo je približno desetkrat bolj selektiven kot za drugo. Indinavir se reverzibilno veže na aktivno mesto proteaze, kompetitivno zavira encim ter tako preprečuje cepitev virusnih prekurzorskih poliproteinov, do katere pride med zorenjem novega virusnega delca. Nastanejo nezreli virusni delci, ki niso kužni in ne morejo začeti novega kroga okužbe. Indinavir ni pomembno inhibiral evkariontskih proteaz: humanega renina, humanega katepsina B, humane elastaze in humanega faktorja Xa.

#### Mikrobiologija

Indinavir je v koncentracijah od 50 do 100 nM povzročil 95 % inhibicijo ( $IC_{95}$ ) virusnega širjenja (relativno glede na z virusom okuženo nezdravljeno kontrolo) v kulturah človeških T-limfoidnih celic in primarnih človeških monocitih/makrofagih, okuženih s HIV-1 različicami LAI, MN, RF oz. makrofagotropično različico SF-162. Indinavir je v koncentracijah od 25 do 100 nM povzročil 95 % inhibicijo virusnega širjenja v kulturah z mitogenom aktiviranih človeških perifernih krvnih enocitoidnih celic, okuženih z različnimi, primarno kliničnimi izolati HIV-1, vključno z izolati, odpornimi na zidovudin in nenukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NNRTI – "non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor"). Človeške T-limfoidne celice, okužene z LAI različico HIV-1, so inkubirali z indinavirjem v kombinaciji z zidovudinom, didanozinom ali NNRTI-ji in opazili sinergistično protiretrovirusno delovanje.

#### Rezistenca na zdravilo

Pri nekaterih bolnikih je prišlo do izgube supresije ravni virusne RNA, vendar pa je število CD4 celic pogosto ostalo višje, kot je bilo pred zdravljenjem. Kadar je prišlo do izgube supresije virusne RNA, je bilo to ponavadi povezano z zamenjavo cirkulirajočega občutljivega virusa z rezistentno

virusno različico. Rezistenca je bila povezana s kopičenjem mutacij v virusnem genomu, kar je povzročilo ekspresijo aminokislinskih substitucij v virusni proteazi.

Odkrili so najmanj enajst aminokislinskih mest na proteazi, ki so povezana z rezistenco na indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 in L90. Vendar pa je osnova za njihov prispevek k rezistenci kompleksna. Nobena od teh substitucij ni bila ne nujna ne zadostna za pojav rezistence. Na primer, nobena substitucija sama zase ali par substitucij ni bil sposoben povzročiti merljive ( $\geq$  štirikratne) rezistence na indinavir. Stopnja rezistence je bila odvisna od kombinacije mnogovrstnih substitucij. Na splošno je višjo stopnjo rezistence sprožila koekspresija večjega števila substitucij na enajstih ugotovljenih mestih. Med bolniki, ki so bili zdravljeni samo z 800 mg indinavirja vsakih 8 ur in je prišlo do ponovnega izbruha virusne RNA, so pri večini bolnikov substitucije opazili samo na treh mestih: V82 (na A ali F), M46 (na I ali L) in L10 (na I ali R). Ostale substitucije so opazili redkeje. Zdelo se je, da se aminokislinske substitucije kopičijo zaporedno in brez doslednega reda, verjetno zaradi stalno potekajočega virusnega podvajanja.

Treba je opozoriti še na to, da je do zmanjšanja supresije ravni virusne RNA prišlo pogosteje, kadar so zdravljenje z indinavirjem začeli z odmerki, nižjimi od priporočenega peroralnega odmerka 2,4 g na dan. **Zato je zdravljenje z indinavirjem treba začeti s priporočenim odmerkom, da bi se povečala supresija virusnega podvajanja in tako preprečil pojav rezistentnega virusa.**

Sočasna uporaba indinavirja in nukleozidnih analogov (s katerimi bolniki še niso bili zdravljeni) lahko zmanjša tveganje za razvoj rezistence tako proti indinavirju kot tudi proti nukleozidnim analogom. V primerjalni raziskavi je kombinirano zdravljenje z nukleozidnimi analogi (trojno zdravljenje z zidovudinom in didanozinom) potrdilo zaščito pred selekcijo virusa, ki ima izraženo vsaj eno aminokislinsko substitucijo, povezano z rezistenco na indinavir (od 13/24 do 2/20 v 24. tednu zdravljenja) in na nukleozidne analoge (od 10/16 do 0/20 v 24. tednu zdravljenja).

#### Navzkrižna rezistenca

Izolati bolnikov, okuženih s HIV-1, z zmanjšano občutljivostjo na indinavir, so kazali različne vzorce in stopnje navzkrižne rezistence na vrsto različnih zaviralcev HIV proteaze, vključno z ritonavirjem in sakvinavirom. Popolno navzkrižno rezistenco so ugotovili med indinavirjem in ritonavirjem; stopnja navzkrižne rezistence s sakvinavirom pa se je med izolati spreminjala. Veliko proteaznih aminokislinskih substitucij, o katerih so poročali, da so povezane z rezistenco na ritonavir in sakvinavir, je bilo povezanih tudi z rezistenco na indinavir.

#### Farmakodinamični učinki

##### Odrasli

Doslej so ugotovili, da zdravljenje z indinavirjem samim ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (npr. nukleozidnimi analogi) zmanjša virusno obremenitev in poveča število CD4 limfocitov pri bolnikih s številom CD4 celic, manjšim od 500 celic/mm<sup>3</sup>.

V eni objavljeni študiji so 20 bolnikom, okuženim z virusom HIV in nedoločljivo količino virusa v plazmi ( $< 200$  kopij/ml), ki so prejeli indinavir 800 mg na vsakih 8 ur, odprto, navzkrižno začeli dajati indinavir/ritonavir 400/100 mg na vsakih 12 ur. 18 bolnikov je študijo končalo do 48. tedna. Končna virusov po 48-ih tednih je bila pri vseh bolnikih še vedno  $< 200$  kopij/ml.

Druga objavljena študija je ocenila učinkovitost in varnost indinavirja/ritonavirja 400/100 mg na vsakih 12 ur pri 40-ih bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil. 48-tedensko zdravljenje je zaključilo trideset preizkušancev. V četrtem tednu je bil  $C_{min}$  indinavirja 500 ng/ml, pri čemer je najmanjša koncentracija pomembno nihala (razpon od 5 do 8100 ng/ml). Pri analizi populacije, ki so jo nameravali zdraviti, je imelo 65 % bolnikov HIV RNA  $< 400$  kopij/ml, 50 % pa virusno breme  $< 50$  kopij/ml; pri analizi zdravljene populacije je imelo 96 % bolnikov HIV RNA  $< 400$  kopij/ml, 74 % pa virusno breme  $< 50$  kopij/ml.

V tretjo objavljeno študijo so vključili 80 bolnikov, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. V tej odprti nerandomizirani študiji z eno skupino so bolnike zdravili s stavudinom in

lamivudinom v kombinaciji z indinavirjem/ritonavirjem 400/100 mg na vsakih 12 ur. Do 96. tedna je študijo končalo 62 bolnikov. V analizi populacije, ki so jo nameravali zdraviti, je imelo HIV RNA < 50 kopij/ml po 96. tednu 68,8 % bolnikov, v populaciji, ki se je zdravila, pa 88,7 % bolnikov.

Pokazalo se je, da indinavir sam ali v kombinaciji z nukleozidnimi analogi (zidovudin/stavudin in lamivudin) v primerjavi z nukleozidnimi analogi povzroči zakasnitev stopnje kliničnega napredovanja bolezni ter zagotovi trajni učinek na virusno obremenitev in število CD4.

Pri bolnikih, zdravljenih z zidovudinom, je kombinacija indinavirja, zidovudina in lamivudina v primerjavi z lamivudinom dodanim zidovudinu zmanjšala verjetnost določitve bolezni AIDS ali smrti (ADID) po 48 tednih s 13 % na 7 %. Podobno je pri bolnikih, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, indinavir z ali brez zidovudina v primerjavi s samim zidovudinom zmanjšal verjetnost ADID po 48 tednih s 15 % pri zidovudinu samem na približno 6 % pri indinavirju samem ali v kombinaciji z zidovudinom.

Učinki na virusno obremenitev so bili pri bolnikih, zdravljenih z indinavirjem v kombinaciji z nukleozidnimi analogi, dosledno bolj izraziti, vendar je delež bolnikov s serumsko virusno RNA pod mejo določitve (500 kopij/ml) med raziskavami v 24. tednu nihalo od 40 % do več kot 80 %. Po daljšem obdobju spremljanja ta delež stremi k stalni vrednosti. Podobno so pri bolnikih, zdravljenih z indinavirjem v kombinaciji z nukleozidnimi analogi, v primerjavi s samim indinavirjem, učinki na število CD4 celic bolj izraziti. Znotraj raziskav se ta učinek ohrani tudi po daljšem obdobju spremljanja.

#### Pediatrična populacija

Da bi označili varnost, protiretrovirusno aktivnost in farmakokinetiko indinavirja v kombinaciji s stavudinom in lamivudinom pri pediatričnih bolnikih, so oblikovali dve klinični raziskavi, ki vključujeta 41 pediatričnih bolnikov (starih 4 do 15 let). V eni raziskavi je bil v 24. tednu delež bolnikov z vrednostjo virusne RNA v plazmi pod 400 kopij/ml 60 %, povprečno povečanje števila CD4 celic 242 celic/mm<sup>3</sup> ter povprečno povečanje odstotka števila CD4 celic 4,2 %. V 60. tednu je bil delež bolnikov z vrednostjo virusne RNA v plazmi pod 400 kopij/ml 59 %, povprečno povečanje števila CD4 celic 73 celic/mm<sup>3</sup> ter povprečno povečanje odstotka števila CD4 celic 1,2 %. V 24. tednu je bil delež bolnikov z vrednostjo virusne RNA v plazmi pod 400 kopij/ml 60 %.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Indinavir se, če se vzame na tešče, hitro absorbira. Najvišjo plazemsko koncentracijo doseže po 0,8 ure ± 0,3 ure (povprečje ± S.D.). Pri odmerkih med 200 in 800 mg so opazili večje plazemske koncentracije, kot bi bilo to sorazmerno z odmerkom. Ta odklon od sorazmerja plazemske koncentracije z odmerkom je pri odmerkih med 800 in 1000 mg manj izrazit. Zaradi kratkega razpolovnega časa ( $1,8 \pm 0,4$  ure) je po večkratnem odmerjanju prišlo le do minimalnega porasta plazemske koncentracije. Biološka uporabnost enkratnega 800 mg odmerka indinavirja je bila približno 65 % (90 % CI – "confidential interval", 58–72 %).

Podatki iz raziskave pri zdravih prostovoljcih v stanju dinamičnega ravnovesja kažejo na to, da prihaja do dnevni sprememb v farmakokinetiki indinavirja. Po jemanju 800 mg odmerkov vsakih 8 ur so najvišje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) znašale 15.550 nM po jutranjem, 8.720 nM po popoldanskem in 8.880 nM po večernem odmerku. Osem ur po vsakem odmerku pa so bile odgovarjajoče plazemske koncentracije 220 nM, 210 nM in 370 nM. Pomembnost teh dognanj z vidika učinka ritonavirja na povišanje koncentracije indinavirja ni znana. V stanju dinamičnega ravnovesja po jemanju 800 mg odmerkov vsakih 8 ur so bile v raziskavi pri HIV-seropozitivnih bolnikih dosežene naslednje geometrične srednje vrednosti:  $AUC_{0-8h}$  27.813 nM\*h (90 % interval zaupanja = 22.185, 34.869), najvišje plazemske koncentracije 11.144 nM (90 % interval zaupanja = 9.192, 13.512) in plazemske koncentracije 8 ur po zaužitju zdravila 211 nM (90 % interval zaupanja = 163, 274).

### Učinek hrane

V raziskavi pri zdravih prostovoljcih so bile v stanju dinamičnega ravnovesja, po jemanju odmerkov 800 mg/100 mg indinavirja/ritonavirja vsakih 12 ur z obroki z nizko vsebnostjo maščob, dosežene naslednje geometrične srednje vrednosti:  $AUC_{0-12h}$  116.067 nM\*h (90 % interval zaupanja = 101.680, 132.490), najvišje plazemske koncentracije 19.001 nM (90 % interval zaupanja = 17.538, 20.588), in plazemske koncentracije 12 ur po zaužitju zdravila 2.274 nM (90 % interval zaupanja = 1.701, 3.042). Nobenih pomembnih razlik v izpostavljenosti ni bilo opaziti pri dajanju zdravila z obroki z visoko vsebnostjo maščob.

Režim z okrepljenim indinavirjem. Podatki o farmakokinetiki indinavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja so omejeni. Farmakokinetiko indinavirja (400 mg) v kombinaciji z ritonavirjem (100 mg) dvakrat na dan so preučevali v dveh študijah. Analizo farmakokinetike v eni študiji so opravili pri 19-ih bolnikih, pri katerih je bila mediana (razpon)  $AUC_{0-12h}$  indinavirja 25421 nM\*h (21489–36236 nM\*h),  $C_{max}$  5758 nM (5056–6742 nM) in  $C_{min}$  239 (169–421 nM). Parametri farmakokinetike v drugi študiji so bili primerljivi.

Pri s HIV okuženih pediatričnih bolnikih so bile pri jemanju trdih kapsul indinavirja v odmerkih 500 mg/m<sup>2</sup> vsakih 8 ur  $AUC_{0-8h}$  vrednosti 27.412 nM\*h, najvišje plazemske koncentracije 12.182 nM, plazemske koncentracije 8 ur po odmerku pa 122 nM.  $AUC$  in najvišje plazemske koncentracije so bile večinoma podobne tistim pri s HIV okuženih odraslih, ki so prejeli priporočen odmerek 800 mg vsakih 8 ur. Plazemske koncentracije 8 ur po odmerku so bile nižje.

Dokazano je, da je med nosečnostjo sistemska izpostavljenost indinavirja ustrezno znižana (PACTG 358. CRIVAN, 800 mg vsakih 8 ur + zidovudin 200 mg vsakih 8 ur in lamivudin 150 mg dvakrat na dan). Povprečna plazemska  $AUC_{0-8hr}$  indinavirja je v 30. do 32. tednu gestacije (n=11) znašala 9231 nM\*h, kar je 74 % (95 % CI: 50%, 86 %) manj kot 6 tednov po porodu. Šest preiskovank med temi 11 (55 %) je imelo povprečno plazemsko koncentracijo indinavirja 8 ur po odmerku ( $C_{min}$ ) nižjo od praga zanesljive kvantitativne določitve pri testu. Farmakokinetika indinavirja pri teh 11 bolnicah je bila 6 tednov po porodu na splošno podobna kot pri ne nosečih bolnicah v drugi raziskavi (glejte poglavje 4.6).

Pri jemanju indinavirja skupaj z visokokaloričnim obrokom hrane z veliko maščobami in beljakovinami je prišlo do upočasnjene in zmanjšane absorpcije z okrog 80 % zmanjšanjem  $AUC$  in 86 % zmanjšanjem  $C_{max}$ . Pri jemanju skupaj z lahkim obrokom (npr. prepečenec z marmelado ali konzerviranim sadjem, jabolčni sok in kava s posnetim mlekom ali mlekom brez maščobe in sladkor; koruzni kosmiči, posneto mleko ali mleko brez maščobe in sladkor) so bile plazemske koncentracije primerljive s tistimi po zaužitju na tešče.

Farmakokinetika indinavirja, vzetega v obliki indinavirjevega sulfata (iz odprte trde kapsule), zmešanega z jabolčnim sokom, je bila na splošno primerljiva s farmakokinetiko indinavirja vzetega v obliki trdih kapsul na tešče. Pri s HIV okuženih pediatričnih bolnikih so bili farmakokinetični parametri indinavirja v jabolčnem soku naslednji:  $AUC_{0-8h}$  26.980 nM\*h, najvišja plazemska koncentracija 13.711 nM, plazemska koncentracija 8 ur po odmerku pa 146 nM.

### Porazdelitev

Indinavir se ni močno vezal na plazemske beljakovine (39 % nevezanega).

Glede prehoda indinavirja v centralni živčni sistem pri človeku ni podatkov.

### Biotransformacija

Odkritih je bilo sedem glavnih presnovkov in poti presnove, kot so: glukuronidacija na piridinskem dušiku, oksidacija piridinskega dušika s hidrosilacijo na mestu 3' indanskega obroča ali brez nje, hidrosilacija indana na mestu 3', hidrosilacija fenilmetilne skupine na mestu para in demetilacija piridinskega dušika s hidrosilacijo na mestu 3' ali brez nje. *In vitro* raziskave s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da je CYP3A4 edini P450 izoencim, ki igra pomembno vlogo v oksidativnem metabolizmu indinavirja. Analize vzorcev plazme in urina oseb, ki so prejemale indinavir, so pokazale, da imajo presnovki indinavirja malenkosten inhibitorni učinek na proteinazo.



### Izločanje

Pri odmerkih med 200 in 1000 mg je tako pri prostovoljcih kot tudi pri s HIV okuženih bolnikih prišlo do izločanja indinavirja v urinu v koncentracijah, ki so bile rahlo višje, kot bi to bilo sorazmerno z odmerkom. Ledvični očistek indinavirja (116 ml/min) je v kliničnem odmernem območju neodvisen od koncentracije. Manj kot 20 % indinavirja se izloča preko ledvic. Povprečen delež izločanja nespremenjenega zdravila v urinu po enkratnem odmerku na tešče je znašal 10,4 % po 700 mg in 12,0 % po 1000 mg odmerku. Indinavir se je izločal hitro z razpolovnim časom 1,8 ure.

### Značilnosti pri bolnikih

Ni videti, da bi rasa vplivala na farmakokinetiko indinavirja.

V farmakokinetiki indinavirja pri HIV seropozitivnih ženskah in HIV seropozitivnih moških ni nobenih klinično pomembnih razlik.

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro in kliničnimi znaki ciroze je bila presnova indinavirja zmanjšana, kar je povzročilo približno 60 % višjo povprečno vrednost AUC po 400 mg odmerku. Povprečen razpolovni čas indinavirja je narasel na približno 2,8 ur.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V urinu podgan, ene opice in enega psa so našli kristale. Kristali niso bili povezani s poškodbo ledvic, povzročeno z zdravilom. Pri podganah, ki so jih zdravili z indinavirjem v odmerkih  $\geq 160$  mg/kg/dan, je zaradi povečanja očistka tiroksina prišlo do povečanja mase ščitnice in do hiperplazije folikularnih celic ščitnice. Pri podganah, ki so jih zdravili z indinavirjem v odmerkih  $\geq 40$  mg/kg/dan, je prišlo do povečanja mase jeter, pri odmerkih  $\geq 320$  mg/kg/dan pa tudi do hepatocelularne hipertrofije.

Največji peroralni odmerek indinavirja pri podganah in miših, ki ni povzročil smrti, je bil najmanj 5000 mg/kg, kar je tudi najvišji odmerek, ki so ga preizkusili v raziskavah akutne toksičnosti.

Raziskave pri podganah so pokazale omejen privzem v možgane, hitro porazdelitev v limfatični sistem in iz njega ter obsežno izločanje v mleko doječih podgan. Indinavir je znatno prehajal skozi posteljico podgan, toda omejeno skozi posteljico kuncev.

### Mutagenost

Indinavir ni imel nikakršne mutagene ali genotoksične aktivnosti v raziskavah s presnovno aktivacijo ali brez nje.

### Karcinogenost

Pri miših pri maksimalnem tolerabilnem odmerku, ki ustreza približno 2- do 3-krat višji sistemski izpostavljenosti, kot je klinična izpostavljenost, karcinogenosti niso opazili. Pri podganah so pri podobnih stopnjah izpostavljenosti opazili povečano pojavnost adenomov ščitnice, verjetno v povezavi s povečanim sproščanjem TSH kot posledici povečanega očistka tiroksina. Povezava teh odkritij s človekom je precej omejena.

### Toksični učinki na razvoj

Raziskave o toksičnih učinkih na razvoj so opravili na podganah, kuncih in psih (z odmerki, ki povzročijo sistemsko izpostavljenost, primerljivo ali rahlo večjo od izpostavljenosti pri človeku) in niso odkrili dokazov za teratogenost. Pri podganah niso opazili nobenih zunanjih ali visceralnih sprememb, čeprav so opazili povečanje pojavnosti nadštevilnih reber in vratnih reber. Pri kuncih in psih niso ugotovili nobenih zunanjih, visceralnih ali skeletnih sprememb. Pri podganah in kuncih niso opazili nobenih učinkov na embrionalno/fetalno preživetje ali na maso ploda. Pri psih so opazili rahlo povečanje resorpcije, vendar so bili vsi plodi zdravljenih živali sposobni za življenje in je bila pojavnost živih plodov zdravljenih živali primerljiva s tisto v kontrolni skupini.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule  
brezvodna laktoza  
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule  
želatina  
titanov dioksid (E 171)  
črnilo za potiskanje: indigo karmin (E 132)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni plastenki. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE plastenka s polipropilenskim zamaškom in zaščitno folijo. V eni plastenki je 180, 270 ali 360 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

V plastenki je sušilno sredstvo, ki mora v njej tudi ostati.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 04. oktober 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 18. julij 2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## 1. IME ZDRAVILA

CRIXIVAN 400 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje indinavirjev sulfat, ki ustreza 400 mg indinavirja.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 400 mg kapsula vsebuje 149,6 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsule so polprosojne, bele, z oznako 'CRIXIVAN™ 400 mg' zelene barve.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CRIXIVAN je v kombinaciji s protiretrovirusnimi nukleozidnimi analogi indicirano za zdravljenje z virusom HIV-1 okuženih odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo CRIXIVAN mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV. Na podlagi trenutnih farmakodinamskih podatkov moramo indinavir uporabljati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Če se indinavir uporablja kot samostojno zdravilo, se hitro pojavijo rezistentni virusi (glejte poglavje 5.1).

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek indinavirja je 800 mg peroralno vsakih 8 ur.

Podatki iz objavljenih študij kažejo, da je lahko alternativni režim odmerjanja zdravila CRIXIVAN 400 mg peroralno dvakrat na dan v kombinaciji z ritonavirjem 100 mg peroralno dvakrat na dan. To temelji na omejenih objavljenih podatkih (glejte poglavje 5.2).

Pri sočasni uporabi itrakonazola ali ketokonazola je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka indinavirja na 600 mg vsakih 8 ur (glejte poglavje 4.5).

#### Posebne populacije bolnikov

##### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro zaradi ciroze je treba odmerek indinavirja zmanjšati na 600 mg vsakih 8 ur. Priporočilo temelji na omejenih farmakokinetičnih podatkih (glejte poglavje 5.2). Študij pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso opravili, zato zanje posebnega odmerjanja ne moremo priporočiti (glejte poglavje 4.4).

##### *Ledvična okvara*

Varnosti pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo niso preučevali, vendar se z urinom izloči manj kot 20 % indinavirja, nespremenjenega ali v obliki presnovkov (glejte poglavje 4.4).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila CRIXIVAN pri otrocih, mlajših od 4 let, nista bili dokazani (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Podatki, ki so trenutno na voljo za otroke, starejše od 4 let, so podani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

### Način uporabe

Trde kapsule je treba pogoltniti cele.

Ker je treba CRIXIVAN jemati v 8-urnih intervalih, je treba narediti načrt jemanja, ki je primeren za bolnika. Za optimalno absorpcijo se zdravilo CRIXIVAN ne sme jemati s hrano, ampak z vodo eno uro pred obrokom ali dve uri po njem. Izjemoma se ga lahko jemlje skupaj z lahkim obrokom z malo maščobami.

Če se zdravilo CRIXIVAN uporablja sočasno z ritonavirjem, ga lahko bolnik zaužije s hrano ali brez.

Za zagotovitev zadostne količine vode v telesu priporočamo, da odrasel bolnik v 24-ih urah popije vsaj 1,5 l tekočine.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Indinavir se v kombinaciji z ritonavirjem ali brez njega ne sme dajati sočasno z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati CYP3A4. Inhibicija CYP3A4 z zdravilom CRIXIVAN in ritonavirjem lahko povzroči povečano koncentracijo teh zdravil v plazmi, kar lahko povzroči resne smrtno nevarne reakcije (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo CRIXIVAN se v kombinaciji z ritonavirjem ali brez njega ne sme dajati sočasno z amiodaronom, terfenadinom, cisapridom, astemizolom, kvetiapihom, alprazolamom, triazolamom, peroralnim midazolamom (za previdnost pri parenteralnem midazolamu glejte poglavje 4.5), pimozidom, derivati rženega rožička, simvastatinom ali lovastatinom (glejte poglavje 4.4).

Kombinacija rifampicina in zdravila CRIXIVAN skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja ali brez njega je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5). Sočasno jemanje indinavirja in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) je kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

Poleg tega se indinavir v kombinaciji z ritonavirjem ne sme dajati skupaj z alfuzosinom, meperidinom, piroksikamom, propoksifenom, bepridilom, enkainidom, flekanidom, propafenom, kinidinom, fusidno kislino, klozapinom, klorazepatom, diazepamom, estazolamom in flurazepamom.

Indinavir se v kombinaciji z ritonavirjem ne sme dajati bolnikom z dekompenzirano jetrno boleznijo, saj se ritonavir večinoma presnavlja in izloča v jetrih (glejte poglavje 4.4).

Kadar se zdravilo CRIXIVAN uporablja skupaj z ritonavirjem, glejte Povzetek glavnih značilnosti ritonavirja za dodatne kontraindikacije.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Ledvični kamni in tubulointersticijski nefritis

Pri uporabi indinavirja so se pri odraslih bolnikih pojavili ledvični kamni s skupno pogostnostjo pojavljanja 12,4 % (razpon med posameznimi študijami: 4,7 % do 34,4 %). Skupna pogostnost pojavljanja ledvičnih kamnov se poveča s povečano uporabo zdravila CRIXIVAN, vendar s časom postane tveganje relativno stalno. V nekaterih primerih so bili ledvični kamni povezani z ledvično okvaro ali akutno ledvično odpovedjo; v večini teh primerov sta bili ledvična okvara in akutna ledvična odpoved reverzibilni. Če se pojavijo znaki in simptomi ledvičnih kamnov, vključno z

bolečinami v ledvenem predelu in s hematurijo (vključno z mikrohematurijo) ali brez nje, lahko razmislimo o začasni prekinitvi zdravljenja (npr. za 1–3 dni) med akutnimi napadi zaradi ledvičnih kamnov ali o prenehanju zdravljenja. Pregled lahko vključuje analizo urina, določitev dušika sečnine v krvi in kreatinina v serumu ter ultrazvok mehurja in ledvic. Pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z indinavirjem, priporočamo zadostno oskrbo s tekočino (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Bolnikom z enim ali več napadi ledvičnih kamnov je treba zagotoviti dovolj tekočine. Med akutnimi napadi zaradi ledvičnih kamnov lahko zdravljenje začasno prekinemo (npr. za 1 do 3 dni) ali z njim celo prenehamo.

Pri bolnikih s hudo asimptomatsko levkociturijo (>100 celic/ vidno polje mikroskopa pri veliki povečavi) so opazili primere intersticijskega nefritisa s kalcifikacijo medule in atrofijo korteksa. Pri bolj ogroženih bolnikih so potrebne preiskave urina. V primeru odkritja persistentne resne levkociturijske morajo biti zagotovljene nadaljnje preiskave.

#### Medsebojna delovanja z drugimi zdravili

Indinavir je treba uporabljati previdno skupaj z drugimi zdravili, ki so močni induktorji CYP3A4. Pri sočasnem jemanju lahko pride do zmanjšanja plazemskih koncentracij indinavirja in posledično do zvečanja tveganja za suboptimalno zdravljenje in lažjega razvoja rezistence (glejte poglavje 4.5).

V primeru sočasnega jemanja indinavirja in ritonavirja je povečana verjetnost pojava interakcij med zdraviloma. Treba je upoštevati informacije o možnem medsebojnem delovanju zdravil, ki jih najdemo v poglavju o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili v Prilozku glavnih značilnosti zdravila za ritonavir.

Atazanavir kot tudi indinavir sta povezana z indirektno (nelonjigirano) hiperbilirubinemijo zaradi inhibicije UDP-glukuronoziltransferaze (UGT). Kombinacij atazanavirja z ritonavirjem ali brez skupaj z zdravilom Crixivan niso preučevali. Sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva zaradi nevarnosti poslabšanja teh neželenih učinkov.

Sočasne uporabe indinavirja z lovastatinom ali simvastatinom ne priporočamo zaradi zvečanega tveganja za mioopatijo vključno z rhabdomiolizo. Glede na študijo medsebojnega delovanja lopinavirja in ritonavirja kombinacija rosuvastatina in zaviralcev proteaze ni priporočljiva. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi indinavirja in atorvastatina. Medsebojno delovanje indinavirja ali indinavirja/ritonavirja s pravastatinom ali fluvastatinom ni znano (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi zdravila CRIXIVAN in sildenafil, tadalafil in vardenafil (zaviralcev PDE5) pričakujemo znatno povečanje plazemskih koncentracij teh snovi, kar lahko povzroči več z zaviralci PDE5 povezanih neželenih učinkov, vključno s hipotenzijo, spremembami vida in priapizmom (glejte poglavje 4.5).

#### Prenos virusa HIV

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

#### Akutna hemolitična anemija

Poročali so o akutni hemolitični anemiji, ki je bila v nekaterih primerih huda in je hitro napredovala. Ko je diagnoza postavljena, je treba uvesti ustrezne ukrepe za zdravljenje hemolitične anemije in, če je treba, celo prekiniti z jemanjem indinavirja.

#### Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim

zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

#### Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost indinavirja pri bolnikih s pomembnimi, že obstoječimi motnjami v delovanju jeter ni bila dokazana. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki so zdravljeni s kombinirano protiretrovirusno terapijo, obstaja povečano tveganje za resne in potencialno smrtne jetrne neželene učinke. V primeru sočasnega zdravljenja hepatitisa B ali C z drugimi protivirusnimi zdravili, prosimo, preberite ustrezno navodilo za uporabo teh zdravil.

Pri bolnikih s predhodnimi motnjami delovanja jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, je pogostnost funkcijskih nepravilnosti jeter med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem večja in jih je treba spremljati skladno z ustaljeno prakso. Če pri takih bolnikih pride do dokazanega poslabšanja jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni ali dokončni prekinitvi zdravljenja.

Pri bolnikih z že obstoječimi motnjami v delovanju jeter so opazili povečano pojavnost ledvičnih kamnov, ko so bili zdravljeni z indinavirjem.

#### Sindrom imunske reaktivacije:

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni renitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je potrebno obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Poročali so tudi o pojavu avtoimunih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis) ob imunski reaktivaciji. Vendar pa je čas do razvoja bolezni različen, pri čemer se le te lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja.

#### Bolniki s sočasnimi bolezenskimi stanji

Pri zdravljenju s PI so pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B poročali o večjem pojavu krvavitev, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in krvavitvami v sklepe. Nekateri bolniki so dodatno dobivali faktor VIII. V več kot polovici poročenih primerov so zdravljenje s PI nadaljevali ali ponovno uvedli, če je bilo zdravljenje prekinjeno. Verjetno obstaja vzročna povezava, čeprav mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolnike s hemofilijo je zato treba seznaniti z možnostjo povečanja pojava krvavitev.

Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro zaradi ciroze je treba zmanjšati odmerek indinavirja zaradi zmanjšane presnove indinavirja (glejte poglavje 4.2). Raziskav pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso opravili, zato je potrebna previdnost, saj se lahko pri njih pojavijo povečane koncentracije indinavirja.

Varnost uporabe pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo niso preučili, vendar se z urinom izloči manj kot 20 % indinavirja, nespremenjenega ali v obliki presnovkov (glejte poglavje 4.2).

#### Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

#### Laktoza

Vsak 800 mg odmerek (največji enkratni odmerek) zdravila vsebuje 299,2 mg laktoze.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnova indinavirja poteka preko encima CYP3A4 citokromskega sistema P450. Tako lahko snovi, ki se presnavljajo preko te presnovne poti ali kako drugače vplivajo na aktivnost CYP3A4, vplivajo na farmakokinetiko indinavirja. Podobno lahko tudi indinavir vpliva na farmakokinetiko drugih učinkovin, ki se presnavljajo po omenjeni poti. Okrepljeni indinavir (indinavir in ritonavir) ima lahko dodatne farmakokinetične učinke na snovi, ki se presnavljajo preko CYP3A4, saj ritonavir in indinavir zavirata encim CYP3A4 citokroma P450.

Indinavir se v kombinaciji z ritonavirjem ali brez njega ne sme dajati sočasno z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati CYP3A4. Inhibicija CYP3A4 z zdravilom CRIXIVAN in ritonavirjem lahko povzroči povečano koncentracijo teh zdravil v plazmi, kar lahko povzroči resne življenjsko nevarne reakcije. Zdravilo CRIXIVAN se v kombinaciji z ritonavirjem ali brez njega ne sme dajati sočasno z amiodaronom, terfenadinom, cisapridom, astemizolom, kvetiapiinom, alprazolamom, triazolamom, peroralnim midazolamom (za previdnost pri parenteralnem midazolamu glejte tabeli 1 in 2), pimozidom, derivati rženega rožička, simvastatinom ali lovastatinom. Poleg tega se indinavir v kombinaciji z ritonavirjem ne sme dajati skupaj z alfuzosinom, meperidinom, piroksikamom, propoksifenom, bepridilom, enkalmidom, flekanidom, propafenom, kinidinom, fusidno kislino, klopazinom, klorazepatom, diazepamom, estazolamom in flurazepamom.

Sočasno jemanje indinavirja in rifampicina ali zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) je kontraindicirano.

Zgornja zdravila niso ponovno navedena v tabelah 1 in 2, razen če so na razpolago posebni podatki o medsebojnem delovanju.

Prosimo preberite tudi poglavji 4.2 ter 4.3.

#### **Tabela 1: Medsebojno delovanje in priporočeni odmerki z drugimi zdravili – NEOKREPLJEN INDINAVIR (brez ritonavirja)**

Medsebojno delovanje indinavirja in drugih zdravil je navedeno v spodnjih tabelah (povečanje je označeno kot "↑", zmanjšanje kot "↓", brez spremembe ( $\leq \pm 20\%$ ) kot "↔", enkratni odmerek kot "SD", enkrat na dan kot "QD", dvakrat na dan kot "BID", trikrat na dan kot "TID" in štirikrat na dan kot "QID").

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>PROTIRETROVIJSKA ZDRAVILA</b>		
<b>Protiretrovirusna zdravila</b>		
<b>NRTI (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze)</b>		
Didanozin Formulacija s pufrom	Uradnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Za optimalno absorpcijo indinavirja bo morda potreben pH normalne (kislinske) želodčne kisline, pri čemer kislina hitro razgradi didanozin, ki se uporablja v formulaciji s pufrom za povečanje pH. Kadar so didanozin dajali tri ure po zdravljenju z indinavirjem, je bila protiretrovirusna dejavnost nespremenjena.	Formulacije indinavirja in didanozina, ki vsebujejo pufere, je treba dajati v razmiku vsaj ene ure, na prazen želodec.
Gastrorezistentni didanozin 400 mg SD (indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (glede na samostojno uporabljen 800 mg SD) Didanozin: ↔	Glede na čas uporabe ali hrano se lahko uporablja brez omejitev.



Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
Stavudin 40 mg BID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↔ C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)  AUC stavudina: ↑ 21% C <sub>min</sub> stavudina: niso ocenili	Indinavir in zaviralci NRT se lahko uporabljajo sočasno brez prilagajanja odmerka.
Zidovudin 200 mg TID (indinavir 1000 mg TID)	AUC indinavirja: ↔ C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 1000 mg TID)  AUC zidovudina: ↔ C <sub>min</sub> zidovudina: ↑ 51 %	
Zidovudin/lamivudin 200/150 mg TID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↔ C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)  AUC zidovudina: ↑ 39 % C <sub>min</sub> zidovudina: ↔  AUC lamivudina: ↔ C <sub>min</sub> lamivudina: ↔	
<b>NNRTI (nenukleozidni zaviralni reverzne transkriptaze)</b>		
Delavirdin 400 mg TID (indinavir 600 mg TID)	AUC indinavirja: ↑ 53 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 298 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)	Treba je razmisliti o zmanjšanju odmerka zdravila CRIVAN na 400–600 mg na vsakih 8 ur.
Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	AUC indinavirja: ↔ C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 118 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)  Delavirdin: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (indinavir 1000 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 46 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↓ 57 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID) Povečan odmerek indinavirja (1000 mg TID) ne izniči indukcijskega učinka efavirenza.	Ni posebnih priporočil za odmerjanje.
Efavirenz 200 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 31 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↓ 40 %  AUC efavirenza: ↔	
Nevirapin 200 mg BID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 28 % Nevirapin: ↔ (indukcija CYP3A)	Če se indinavir daje skupaj z nevirapinom, je treba razmisliti o povečanju odmerka indinavirja na 1.000 mg na vsakih 8 ur.
<b>PI (zaviralci proteaze)</b>		
Amprenavir 1200 mg BID (indinavir 1200 mg BID)	AUC amprenavirja: ↑ 90 % Indinavir: ↔	Ustrezni odmerki za to kombinacijo glede na učinkovitost in varnost niso ugotovili.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
Atazanavir	Medsebojnega delovanja niso preučevali.	Kombinacija atazanavirja z ritonavirjem ali brez skupaj z zdravilom Crixivan ni priporočljiva zaradi povečane nevarnosti hiperbilirubinemije (glejte poglavje 4.4).
Ritonavir 100 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC <sub>24h</sub> indinavirja: ↑ 178 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 11-krat (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID*) AUC ritonavirja: ↑ 72 % C <sub>min</sub> ritonavirja: ↑ 62 %	Ustreznih odmerkov za to kombinacijo glede na učinkovitost in varnost niso ugotovili. Preliminarni klinični podatki kažejo, da je lahko alternativni režim odmerjanja zdravila CRIXIVAN 400 mg peroralno dvakrat na dan v kombinaciji z ritonavirjem 100 mg peroralno dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2). Okrepljeni odmerek 800 mg indinavirja s 100 mg ritonavirja dvakrat na dan povzroči povečano tveganje neželenih učinkov.
Ritonavir 200 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC <sub>24h</sub> indinavirja: ↑ 266 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 24-krat (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID*) AUC ritonavirja: ↑ 96 % C <sub>min</sub> ritonavirja: ↑ 371 %	
Ritonavir 400 mg BID (indinavir 800 mg BID)	AUC <sub>24h</sub> indinavirja: ↑ 220 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 24-krat (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID*) AUC <sub>24h</sub> ritonavirja: ↔	
Ritonavir 400 mg BID (indinavir 400 mg BID)	AUC <sub>24h</sub> indinavirja: ↑ 68 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 10-krat (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID*) AUC <sub>24h</sub> ritonavirja: ↔	
Ritonavir 100 mg BID (indinavir 400 mg BID)	AUC in C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID*) (*) Iz preteklih kontrolnih raziskav.	

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
Sakvinavir 600 mg SD (formulacija kapsule s trdim gelom) (indinavir 800 mg TID)	AUC sakvinavirja: ↑ 500 % C <sub>min</sub> sakvinavirja: ↑ 190 % (glede na samostojni sakvinavir 600 mg SD (formulacija s trdim gelom))	Ustreznih odmerkov za to kombinacijo glede na učinkovitost in varnost niso ugotovili.
Sakvinavir 800 mg SD (formulacija kapsule z mehkim gelom) (indinavir 800 mg TID)	AUC sakvinavirja: ↑ 620 % C <sub>min</sub> sakvinavirja: ↑ 450 % (glede na samostojni sakvinavir 800 mg SD (formulacija z mehkim gelom))	
Sakvinavir 1200 mg SD (formulacija kapsule z mehkim gelom) (indinavir 800 mg TID)	AUC sakvinavirja: ↑ 360 % C <sub>min</sub> sakvinavirja: ↑ 450 % (glede na samostojni sakvinavir 1200 mg (formulacija z mehkim gelom))  Oblika študije ne omogoča natančne ocene učinka sakvinavirja na indinavir, vendar pa kaže, da se med sočasnim dajanjem s sakvinavirjem pojavi manj kot dvakratno povečanje AUC <sub>8h</sub> indinavirja.	
<b>Antibiotiki</b>		
Sulfametoksazol/trimetoprim 800 mg/160 mg BID (indinavir 400 mg QID)	AUC in C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 400 mg QID) AUC in C <sub>min</sub> sulfametoksazola: ↔	Indinavir in sulfametoksazol/trimetoprim se lahko uporabljata sočasno brez prilagajanja odmerka.
<b>Antimikotiki</b>		
Flukonazol 400 mg QD (indinavir 1000 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 24 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 1000 mg TID)	Indinavir in flukonazol se lahko uporabljata sočasno brez prilagajanja odmerka.
Itrakonazol 200 mg BID (indinavir 600 mg TID)	AUC indinavirja: ↔ C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 49 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)	Pri sočasni uporabi z itrakonazolom se priporoča zmanjšanje odmerka zdravila CRIXIVAN na 600 mg na vsakih 8 ur.
Ketokonazol 400 mg QD (indinavir 600 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 20 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↑ 29 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka zdravila CRIXIVAN na 600 mg na vsakih 8 ur.
Ketokonazol 400 mg QD (indinavir 400 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 56 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↓ 27 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)	
<b>Antimikobakterijska zdravila</b>		
Izoniazid 300 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC in C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID) AUC in C <sub>min</sub> izoniazida: ↔	Indinavir in izoniazid se lahko uporabljata sočasno brez prilagajanja odmerka.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
Rifabutin 300 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 34 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↓ 39 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)	Zmanjšanje odmerka rifabutina in povečanje odmerka zdravila Crixivan v kliničnih študijah ni bilo dokazano zato se sočasno jemanje ne priporoča. Če je potrebno zdravljenje z rifabutinom, je potrebno razmisliti o alternativni za zdravljenje okužbe s HIV.
Rifabutin 150 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC rifabutina: ↑ 173 % C <sub>min</sub> rifabutina: ↑ 244 % (glede na samostojen rifabutin 300 mg QD)	
	AUC indinavirja: ↓ 32 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↓ 40 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID)	
	AUC* rifabutina: ↑ 54 % C <sub>min</sub> * rifabutina: ↑ 99 % (* Glede na samostojen rifabutin 300 mg QD. Ni podatkov o primerjavi rifabutina 150 mg QD v kombinaciji z indinavirjem 800 mg TID in referenčnega odmerka samostojnega rifabutina 150 mg.)	
Rifampicin 600 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 92 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID) Ta učinek je posledica indukcije CYP3A4, ki jo povzroča rifampicin.	Uporaba rifampicina skupaj z indinavirjem je kontraindicirana.
<b>ANALGETIKI</b>		
Metadon 20–60 mg QD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↔ (glede na predhodne kontrole indinavirja 800 mg TID) AUC in C <sub>min</sub> metadona:	Indinavir in metadon se lahko uporabljata sočasno brez prilagajanja odmerka.
<b>ANTIARITMIKI</b>		
Kinidin 200 mg SD (indinavir 400 mg SD)	AUC in C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na indinavir 400 mg SD) ↑ pričakovana koncentracija kinidina (inhibicija CYP3A4, ki jo povzroča indinavir)	Kadar se kinidin daje sočasno z zdravilom CRIXIVAN, je treba biti previden in spremljati terapevtsko koncentracijo. Uporaba indinavirja/ritonavirja skupaj s kinidinom je kontraindicirana.
<b>ANTI-ASTMATIKI</b>		
Teofilin 250 mg SD (indinavir 800 mg TID)	AUC in C <sub>min</sub> teofilina: ↔	Indinavir in teofilin se lahko uporabljata sočasno brez prilagajanja odmerka.
<b>ANTI-KOAGULANT</b>		
Varfarin	Niso preučevali. Kombinirana uporaba lahko povzroči zvišane ravni varfarina.	Morda bo potrebna prilagoditev odmerka varfarina.
<b>ANTI-KONVULZIVI</b>		
Karbamazepin, fenobarbital fenitoin	Indinavir zavira CYP3A4, zato se pričakuje, da bo povečal koncentracije teh antikonvulzivov v plazmi. Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo CYP3A4, kot so karbamazepin, fenobarbital in fenitoin, lahko zmanjša koncentracijo indinavirja v plazmi.	Kadar se ta zdravila uporabljajo sočasno z indinavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
Venlafaksin 50 mg TID (indinavir 800 mg SD)	AUC indinavirja: ↓ 28 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg SD) Venlafaksin in aktivni presnovek O-dezmetil-venlafaksin: ↔	Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.
<b>ANTIPSIHOTIKI</b>		
Kvetiapin	Niso preučevali. Ker indinavir zavira CYP3A, se pričakuje povečanje koncentracije kvetiapina.	Pri sočasni uporabi indinavirja in kvetiapina se lahko povečajo plazemske koncentracije kvetiapina, ki vodijo do s kvetiapiinom povezane toksičnosti, vključno s komo. Sočasna uporaba kvetiapina z indinavirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>BLOKATORJI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
Dihidropiridin: na primer felodipin, nifedipin, nicardipin.	↑ koncentracija blokatorja kalcijevih kanalčkov, dihidropiridinskega tipa  Blokatorji kalcijevih kanalčkov se presnavljajo s CYP3A4, ki ga indinavir zavira.	Priporočata se previdnost in klinično spremljanje bolnikov.
<b>ZELIŠČNI PRIPRAVKI</b>		
Šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> ) 300 mg TID (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↓ 54 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↓ 81 % (glede na samostojno uporabljen 800 mg TID) Zmanjšanje koncentracij indinavirja zaradi indukcije beljakovin za presnovo zdravila in/ali transportnih beljakovin, ki jo povzroča šentjanževka.	Pri zdravilu Crixivan so zeliščni pripravki s šentjanževko kontraindicirani. Če bolnik že jemlje šentjanževko, naj jo preneha jemati. Preverite ravni virusov in, če je mogoče, ravni indinavirja. Če prenehate jemati šentjanževko, se lahko ravni indinavirja zvišajo, zato bo morda treba prilagoditi odmerke. Induktivni učinek lahko traja do dva tedna po prenehanju jemanja šentjanževke.
<b>ANTAGONISTI H<sub>2</sub></b>		
Cimetidin 600 mg BID (indinavir 400 mg SD)	AUC in C <sub>min</sub> indinavirja: ↔ (glede na samostojno uporabljen 400 mg SD)	Indinavir in cimetidin se lahko uporabljata sočasno brez prilagajanja odmerka.
<b>ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA</b>		
Lovastatin, simvastatin	Indinavir zavira CYP3A4, zato se pričakuje, da bo precej povečal koncentracije teh zaviralcev reduktaze HMG-CoA v plazmi, ki so zelo odvisne od presnove CYP3A4.	Kombinacija je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za miopatijo, vključno z rabdomiolizo.
Rosuvastatin	Medsebojnega delovanja niso preučevali. Študija o medsebojnem delovanju med lopinavirjem/ritonavirjem in rosuvastatinom: AUC rosuvastatina ↑ 2,08-krat; C <sub>max</sub> rosuvastatina ↑ 4,66-krat. (Mehanizem ni znan.)	Kombinacija ni priporočljiva.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
Atorvastatin	↑ koncentracija atorvastatina Presnova atorvastatina je manj odvisna od CYP3A4 kot presnova pri lovastatinu ali simvastatinu.	Uporabite najmanjši mogoči odmerek atorvastatina in skrbno spremljajte. Potrebna je previdnost.
Pravastatin, fluvastatin	Interakcije niso preučevali. Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A4. Interakcije preko učinkov na transportne beljakovine ne moremo izključiti.	Interakcija ni znana. Če drugo zdravljenje ni na voljo, skrbno spremljajte potek.
<b>IMUNOSUPRESIVNA ZDRAVILA</b>		
Ciklosporin A	Ravni ciklosporina A (CsA) se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce proteaze, vključno z indinavirjem, znatno zvišajo.	Ravni CsA zahtevajo postopno prilagajanje odmerka ob spremljanju terapevtskih učinkov zdravila.
<b>PERORALNI KONTRACEPTIVI</b>		
Noretindron/etinilestradiol 1/35 1 mikrogramov QD (indinavir 800 mg TID)	AUC noretindrona: ↑ 26 % C <sub>min</sub> noretindrona: ↑ 44 %	Indinavir in noretindron/etinilestradiol 1/35 se lahko dajejo sočasno brez prilagajanja odmerka.
<b>ZAVIRALEC PDE5</b>		
Sildenafil 25 mg SD (indinavir 800 mg TID)	AUC indinavirja: ↑ 11 % AUC sildenafilu ↑ 340 %  Verjetno je, da bo sočasna uporaba zdravila CRIXIVAN in sildenafilu povzročila povečanje ravni sildenafilu zaradi kompetitivnega zaviranja presnove.	Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo indinavir, odmerek sildenafilu v 48-ih urah ne sme preseči maksimalnega odmerka 25 mg.
Vardenafil 10 mg SD (indinavir 800 mg TID)	AUC vardenafilu: ↑ 16-krat  Verjetno je, da bo sočasna uporaba zdravila CRIXIVAN in vardenafilu povzročila povečanje ravni vardenafilu zaradi kompetitivnega zaviranja presnove.	Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo indinavir, odmerek vardenafilu v 24-ih urah ne sme preseči maksimalnega odmerka 2,5 mg.
Tadalafil	Interakcije niso preučevali.  Verjetno je, da bo sočasna uporaba zdravila CRIXIVAN in tadalafilu povzročila povečanje ravni tadalafilu zaradi kompetitivnega zaviranja presnove.	Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo indinavir, odmerek tadalafilu v 72-ih urah ne sme preseči maksimalnega odmerka 10 mg.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		
Midazolam (parenteralni)	Niso preučevali. Pričakuje se, da kombinirana uporaba pomembno poveča koncentracije midazolama, predvsem kadar se midazolam daje peroralno.  Midazolam se obsežno presnavlja s CYP3A4.	Zdravilo CRIXIVAN in peroralni midazolam se ne smeta dajati sočasno (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zdravila CRIXIVAN in parenteralnega midazolama je treba biti previden. Če se zdravilo CRIXIVAN daje sočasno s parenteralnim midazolamom, je treba to opraviti na oddelku za intenzivno nego, ob natančnem kliničnem spremljanju morebitne respiratorne depresije in/ali dolgotrajne sedacije. Pri midazolamu je treba razmisliti o prilagajanju odmerka, predvsem če se da več kot enkratni odmerek midazolama.
<b>STEROIDI</b>		
Deksametazon	Medsebojnega delovanja niso preučevali. ↑ pričakovana izpostavljenost deksametazonu (inhibicija CYP3A) Pričakujejo se lahko ↓ koncentracije indinavirja v plazmi (indukcija CYP3A).	Kadar se deksametazon uporablja sočasno z indinavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.

**Tabela 2: Medsebojno delovanje in priporočeni odmerki z drugimi zdravili – INDINAVIR, OKREPLJEN Z RITONAVIRJEM. Posebnih študij medsebojnega delovanja z indinavirjem 400 mg, okrepjenim z ritonavirjem 100 mg, niso opravili.**

Medsebojno delovanje indinavirja/ritonavirja in drugih zdravil je navedeno v spodnjih tabelah (povečanje je označeno kot "↑", zmanjšanje kot "↓", brez spremembe ( $\leq \pm 20\%$ ) kot "↔", enkratni odmerek kot "SD", enkrat na dan kot "QD", dvakrat na dan kot "BID", trikrat na dan kot "TID" in štirikrat na dan kot "QID").

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>PROTINEKSIJSKA ZDRAVILA</b>		
<b>Protiretrovirusna zdravila</b>		
Amprenavir	AUC amprenavirja 1200 mg BID ↑ 90 % s samostojnim indinavirjem 800 mg TID (glejte tabelo 1). AUC amprenavirja 600 mg BID ↑ 64 % s samostojnim ritonavirjem 100 mg BID (glede na samostojni amprenavir 1200 mg BID). Ritonavir zviša raven amprenavirja, kar je posledica inhibicije CYP3A4. Podatkov o medsebojnem delovanju pri sočasni uporabi indinavirja/ritonavirja in amprenavirja ni.	Ustreznih odmerkov za to kombinacijo glede na učinkovitost in varnost niso ugotovili. Peroralna raztopina ritonavir in peroralna raztopina amprenavirja se ne smeta sočasno dajati otrokom, saj obstaja tveganje toksičnosti zaradi pomožnih snovi v teh dveh formulacijah.

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje	Priporočila o sočasnem dajanju
Efavirenz 600 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC indinavirja: ↓ 25 % C <sub>min</sub> indinavirja: ↓ 50 % (glede na samostojni indinavir/ritonavir 800/100 BID)  AUC ritonavirja ↓ 36 % C <sub>min</sub> ritonavirja: ↓ 39 %  AUC in C <sub>min</sub> efavirenza: ↔	Povečanja odmerka indinavirja/ritonavirja v kombinaciji z efavirenzom niso preučevali.
<b>Antimikobakterijska zdravila</b>		
Rifabutin	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Pričakujejo se zmanjšane koncentracije indinavirja in povečane koncentracije rifabutina.	Pri kombinaciji indinavirja/ritonavirja in rifabutina ni mogoče dati priporočil za odmerjanje, zato ta kombinacija ni priporočljiva. Če je potrebno zdravljenje z rifabutinom, je treba izbrati alternativna zdravila za zdravljenje okužbe s HIV.
Rifampicin	Rifampicin je močan induktor CYP3A4. Dokazano je bilo, da se vrednost AUC indinavirja zmanjša za 92 %. Posledice tega je lahko upad protivirusnega delovanja in razvoj rezistence. Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti z zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov.	Kombinacija rifampicina in zdravila CRIXIVAN skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>Druga protiinfekcijska zdravila</b>		
Atovakon	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Ritonavir inducira glukuronidacijo, zato se pričakuje zmanjšana koncentracija atovakona v plazmi.	Kadar se atovakon uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Eritromicin, itraconazol	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje povečana koncentracija eritromicina in itraconazola v plazmi.	Kadar se eritromicin in itraconazol uporabljata sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Ketokonazol	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje, da bosta povečala koncentracije ketokonazola v plazmi. Sočasna uporaba ritonavirja in ketokonazola je povzročila povečano incidenco gastrointestinalnih in jetrnih neželenih učinkov.	Kadar se ketokonazol uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov. Pri sočasnem dajanju z indinavirjem/ritonavirjem je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ketokonazola.



Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>ANALGETIKI</b>		
Fentanil	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje povečana koncentracija fentanila v plazmi.	Kadar se fentanil uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Metadon	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali.  Pomembnega učinka neokrepljenega indinavirja na AUC metadona ni (glejte zgornjo tabelo 1).  Pri zaviralcih proteaze, okrepljenih z ritonavirjem, so opazili zmanjšanje AUC metadona. Ritonavir lahko inducira glukuronidacijo metadona.	Morda bo treba povečati odmerek metadona, kadar se daje sočasno z indinavirjem/ritonavirjem. O prilagoditvi odmerka je treba razmisliti glede na bolnikov klinični odziv na zdravljenje z metadonom.
Morfin	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Ravni morfina se lahko znižajo zaradi indukcije glukuronidacije, ki jo povzroča sočasno uporabljen ritonavir.	Kadar se morfin uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>ANTIARITMIKI</b>		
Digoksin 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. AUC digoksina: ↑ 22 %	Ritonavir lahko zviša ravni digoksina zaradi spremembe sproščanja digoksina, ki ga povzroča P-glikoprotein. Kadar se digoksin uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje ravni digoksina.
<b>ANTIKOAGULANT</b>		
Varfarin Ritonavir 400 mg BID	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Ravni R-varfarina se lahko znižajo, kar povzroči zmanjšano antikoagulacijo zaradi indukcije CYP1A2 in CYP2C9, ki jo povzroča ritonavir.	Kadar se varfarin uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, je treba spremljati antikoagulacijske parametre.
<b>ANTI KONVULZIVI</b>		
Karbamazepin	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje povečana koncentracija karbamazepina v plazmi.	Kadar se karbamazepin uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Divalproeks, lamotrigin, fenitoin	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Ritonavir inducira oksidacijo, ki jo povzroča CYP2C9, in glukuronidacijo, zato se pričakuje zmanjšanje koncentracij antikonvulzivov v plazmi.	Kadar se ta zdravila uporabljajo sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje ravni v serumu ali terapevtskih učinkov. Fenitoin lahko zniža ravni ritonavirja v serumu.

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
Trazodon 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. AUC trazodona: ↑ 2,4-krat Pri sočasnem dajanju z ritonavirjem so ugotovili povečano incidenco neželenih učinkov, povezanih s trazodonom.	Kombinacijo trazodona in indinavirja/ritonavirja je treba uporabljati previdno, pri čemer je treba terapijo s trazodonom začeti z najmanjšim odmerkom ter spremljati klinični odziv in toleranco.
<b>ANIHISTAMINIKI</b>		
Feksofenadin	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Ritonavir lahko ob sočasnem dajanju spremeni izliv feksofenadina, ki ga povzroča P-glikoprotein, kar povzroča povečane koncentracije feksofenadina.	Kadar se feksofenadin uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Loratidin	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje povečana koncentracija loratidina v plazmi.	Kadar se loratidin uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>BLOKATORJI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>		
Diltiazem 120 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC <sub>0-24h</sub> diltiazema: ↑ 43 % AUC <sub>S</sub> indinavirja/ritonavirja: ↔	Kadar se blokatorji kalcijevih kanalčkov dajejo sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, je treba razmisliti o spremembi njihovega odmerka, saj lahko povečajo odziv.
Amlodipin 5 mg QD (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC <sub>0-24h</sub> amlodipina: ↑ 80 % AUC <sub>S</sub> indinavirja/ritonavirja.	
<b>ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA</b>		Enaka priporočila kot pri indinavirju, ki ni okrepljen z ritonavirjem (glejte tabelo 1).
<b>IMUNOSUPRESIVNA ZDRAVILA</b>		
Ciklosporin A (indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Po začetku dajanja indinavirja/ritonavirja 800/100 BID ali lopinavirja/ritonavirja 400/100 BID so morali v eni študiji odmerek ciklosporina A zmanjšati za 5–20 %, da se je raven ciklosporina A vzdrževala v terapevtskem razponu.	Odmerek ciklosporina A je treba prilagoditi glede na najnižje izmerjene ravni ciklosporina A v krvi.
Takrolimus	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje povečana koncentracija takrolimusa v plazmi.	Kadar se takrolimus uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>ZAVIRALEC PDE5</b>		
Sildenafil, tadalafil	Medsebojnega delovanja niso preučevali.	Pri sildenafilu in tadalafilu veljajo enaka priporočila kot pri indinavirju, ki ni okrepljen z ritonavirjem (glejte tabelo 1).
Vardenafil	Medsebojnega delovanja niso preučevali.	Kadar se vardenafil daje skupaj z okrepljenim zaviralcem proteaze, njegov odmerek v 72-ih urah ne sme preseči maksimalnega odmerka 2,5 mg.

Zdravila po terapevtskih področjih	Medsebojno delovanje	Priporočila o sočasnem dajanju
<b>POMIRJEVALA/USPAVALA</b>		
Buspiron	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Indinavir in ritonavir zavirata CYP3A4, zato se pričakuje povečana koncentracija buspirona v plazmi.	Kadar se buspiron uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
Midazolam (parenteralni)	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. Pričakuje se, da kombinirana uporaba pomembno poveča koncentracije midazolama, predvsem kadar se daje peroralno (inhibicija CYP3A4).	Zdravilo CRIXIVAN z ritonavirjem in peroralni midazolam se ne smeta dajati sočasno (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zdravila CRIXIVAN z ritonavirjem in parenteralnega midazolama je treba biti previden. Če se zdravilo CRIXIVAN z ritonavirjem daje sočasno s parenteralnim midazolamom, je treba to opraviti na oddelku za intenzivno nego, ob natančnem kliničnem spremljanju morebitne respiratorne depresije in/ali dolgotrajne sedacije. Pri midazolamu je treba razmisliti o prilagajanju odmerka, predvsem če se da več kot enkratni odmerek midazolama.
<b>STEROIDI</b>		
Deksametazon	Medsebojnega delovanja z indinavirjem/ritonavirjem niso preučevali. ↑ pričakovana izpostavljenost deksametazonu (inhibicija CYP3A). Pričakujejo se lahko ↓ koncentracije indinavirja v plazmi (indukcija CYP3A).	Kadar se deksametazon uporablja sočasno z indinavirjem/ritonavirjem, se priporoča skrbno spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.

(Za informacije glede diete ali vpliva hrane na absorpcijo indinavirja glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ustreznih in dobro kontroliranih raziskav na nosečih ženskah ni. Indinavir lahko med nosečnostjo uporabljamo le, če njegova možna korist upraviči možno tveganje za plod. Glede na to, da so v majhnih raziskavi nosečih žensk, okuženih s HIV, opazovali znatno manjšo predporodno izpostavljenost, in glede na omejene podatke pri tej populaciji bolnic, uporabe indinavira pri nosečih ženskah, okuženih s HIV, ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

Hiperbilirubinemija, o kateri so poročali večinoma kot o zvišani koncentraciji indirektnega bilirubina, se je med zdravljenjem z indinavirjem pojavila pri 14 % bolnikov. Ker ni znano, če indinavir poslabša fiziološko hiperbilirubinemijo pri novorojenčkih, je treba skrbno pretehtati uporabo indinavirja pri nosečnicah v času poroda (glejte poglavje 4.8).

Pri opicah Rhesus je uporaba indinavirja pri mladičih povzročila blago poslabšanje prehodne fiziološke hiperbilirubinemije, opazne pri tej živalski vrsti po porodu. Uporaba indinavirja v obdobju

tretjega trimesečja brejosti pri mladičih opic Rhesus ni povzročila podobnega poslabšanja; prišlo je le do omejenega prehoda indinavirja preko posteljice.

#### Dojenje

Priporočeno je, naj ženske okužene z virusom HIV nikakor ne dojijo, da bi se izognile prenosu virusa HIV na novorojenčka. Ni znano, ali se indinavir izloča v materino mleko. Materam je treba naročiti, naj v času zdravljenja prekinejo z dojenjem.

#### Plodnost

Ni podatkov o potencialnih učinkih zdravljenja z zdravilom CRIXIVAN na plodnost pri moških ali ženskah.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Nimamo podatkov, ki bi nakazovali, da indinavir vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike pa je treba opozoriti na to, da so med zdravljenjem z indinavirjem poročali o omotici in zamegljenem vidu.

### **4.8 Neželeni učinki**

V združeni analizi nadzorovanih kliničnih preskušanj so se ledvični kamni pojavili pri približno 10 % bolnikov, zdravljenih s priporočenim (neokrepljenim) odmerkom zdravila Crixivan (glejte tudi spodnjo preglednico in poglavje 4.4).

Spodaj so naštetih kliničnih neželenih učinkov, o katerih so raziskovalci poročali kot o možno, verjetno ali zagotovo povezanih z zdravilom CRIXIVAN pri  $\geq 5\%$  bolnikov ( $n=309$ ), ki so se 24 tednov zdravili z zdravilom CRIXIVAN samim ali v kombinaciji z NRTI. Za veliko teh neželenih učinkov so ugotovili, da so ali pogosta že obstoječa stanja ali pogosta obolenja te populacije. Ti neželeni učinki so bili: navzea (35,3 %), glavobol (25,2 %), driska (24,6 %), občutek šibkosti/utrujenosti (24,3 %), izpuščaji (19,1 %), motnje okušanja (19,1 %), suha koža (16,2 %), bolečine v trebuhu (14,6 %), bruhanje (11,0 %), omotica (10,7 %). Z izjemo suhe kože, izpuščaja in motenj okušanja je bila pojavnost vseh teh kliničnih neželenih učinkov pri bolnikih, ki so se zdravili s primerjalnimi protiretrovirusnimi nukleozidnimi analozi, podobna ali višja kot pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CRIXIVAN samim ali v kombinaciji z NRTI. Ta celotni varnostni profil je ostal enak pri 107-ih bolnikih, ki so se do 48 tednov zdravili z zdravilom CRIXIVAN samim ali v kombinaciji z NRTI. Neželeni učinki, vključno z ledvičnimi kamni, lahko privedejo do prekinitve zdravljenja.

V kontroliranih kliničnih raziskavah po vsem svetu so uporabljali indinavir sam ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (zidovudinom, didanozinom, stavudinom in/ali lamivudinom) pri približno 2.000 bolnikih, med katerimi je bila večina moških belcev (15 % žensk).

Uporaba indinavirja ni spremenila tipa, pogostosti ali resnosti znanih glavnih neželenih učinkov, povezanih z uporabo zidovudina, didanozina ali lamivudina.

Med kliničnimi študijami pri odraslih in/ali pri uporabi v obdobju trženja so pri zdravilu CRIXIVAN samem in/ali zdravilu CRIXIVAN ob kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju (CART) poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). O neželenih učinkih so poročali tudi v obdobju trženja\*. Ker gre za spontano poročane neželene učinke, se pogostosti ne da določiti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki CRIXIVAN
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	zvišanje MCV, zmanjšanje števila nevtrofilcev
	neznana*	povečanje pojava spontanih krvavitev pri bolnikih s hemofilijo, anemija vključno z akutno hemolitično anemijo, trombocitopenija (glejte poglavje 4.4).
Bolezni imunskega sistema	neznana*	anafilaktoidne reakcije
Presnovne in prehranske motnje	neznana*	pojav sladkorne bolezni ali hiperglikemije ali poslabšanje že obstoječe sladkorne bolezni, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol, omotica
	pogosti	nespečnost, hipestezija, parestezija
	neznana*	oralna parestezija
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea, bruhanje, diareja, dispepsija
	pogosti	flatulenca, suha usta, refluks kisline
	neznana*	hepatitis, vključno s poročili o jetrni odpovedi, pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	izolirana asimptomatična hiperbilirubinemija, povečani ALP in AST
	neznana*	nenormalno delovanje jeter
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj, suha koža
	pogosti	pruritus
	neznana*	izpuščaj, vključno z multiformnim eritemom in Stevens-Johnsonovim sindromom, hipersenzitivni vaskulitis, alopecija, hiperpigmentacija, urtikarija, vraščeni nohti na nožnih prstih in/ali paronihija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija
	neznana*	miozitis, rabdomioliza, povišan CPK, osteonekroza (glejte poglavje 4.4), periartritis
Bolezni sečil	zelo pogosti	hematurija, proteinurija, kristalurija
	pogosti	ledvični kamni, disurija
	neznana*	ledvični kamni, v nekaterih primerih z ledvično okvaro ali akutno ledvično odpovedjo, pielonefritis, intersticijski nefritis, včasih povezan z nalaganjem kristalov indinavirja. Pri nekaterih bolnikih se intersticijski nefritis po prenehanju zdravljenja z indinavirjem ni popravil; ledvična insuficienca; odpoved ledvic; levkociturija (glejte poglavje 4.4)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost/šibkost, motnje okušanja, bolečine v trebuhu

### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo se lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis). Vendar pa je čas do razvoja bolezni različen, pri čemer se le te lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Ledvični kamni*

O ledvičnih kamnih, vključno z bolečino v ledvenem predelu in s hematurijo (vključno z mikrohematurijo) ali brez nje, so poročali pri približno 10 % bolnikov (252/2.577), ki so v kliničnih preskušanjih prejeli zdravilo CRIXIVAN v priporočenih odmerkih, v primerjavi z 2,2 % bolnikov iz kontrolne skupine. Na splošno ti dogodki niso bili povezani z motnjami delovanja ledvic. Izboljšanje so dosegli z zadostno preskrbo s tekočino in začasno prekinitvijo zdravljenja (npr. za 1-3 dni).

#### *Hiperbilirubinemija*

Do izolirane asimptomatične hiperbilirubinemije (koncentracija skupnega bilirubina  $\geq 2,5$  mg/dl, 43  $\mu$ mol/l), o kateri so večinoma poročali kot o zvišani koncentraciji indirektnega bilirubina in, ki je bila redko povezana s povečanjem vrednosti ALT, AST ali alkalne fosfataze, je prišlo pri približno 14 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom CRIXIVAN samim ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Večina bolnikov je nadaljevala z zdravljenjem z zdravilom CRIXIVAN, ne da bi jim zmanjšali odmerek, koncentracija bilirubina pa se je počasi zmanjševala proti osnovni vrednosti. Do hiperbilirubinemije je pogosteje prišlo pri odmerkih, višjih od 2,4 g na dan, kot pa pri odmerkih, manjših od 2,4 g na dan.

#### Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih ( $\geq 3$  leta) je bil profil neželenih učinkov podoben kot pri odraslih bolnikih, z izjemo večje pogostosti ledvičnih kamnov pri pediatričnih bolnikih (29 % (20/70)), ki so prejeli zdravilo CRIXIVAN. Asimptomatsko piurijo neznanega izvora so opazili pri 10,9 % (6/55) pediatričnih bolnikov, ki so prejeli zdravilo CRIXIVAN. Nekaj teh dogodkov je bilo povezanih z rahlim zvišanjem serumskega kreatinina.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o prevelikem odmerjanju zdravila CRIXIVAN pri človeku. Simptomi, o katerih so najpogosteje poročali, so bili prebavni (npr. navzea, bruhanje, driska) in ledvični (npr. ledvični kamni, bolečina v ledvenem predelu, hematurija).

Ni znano, ali se indinavir dializira s peritonealno dializo ali hemodializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralec proteaze, Oznaka ATC: JO5AE02

### Mehanizem delovanja

Indinavir zavira rekombinantno HIV-1 in HIV-2 proteazo; za prvo je približno desetkrat bolj selektiven kot za drugo. Indinavir se reverzibilno veže na aktivno mesto proteaze, kompetitivno zavira encim ter tako preprečuje cepitev virusnih prekursorov poliproteinov, do katere pride med zorenjem novega virusnega delca. Nastanejo nezreli virusni delci, ki niso kužni in ne morejo začeti novega kroga okužbe. Indinavir ni pomembno inhibiral evkariontskih proteaz: humanega renina, humanega katepsina D, humane elastaze in humanega faktorja Xa.

### Mikrobiologija

Indinavir je v koncentracijah od 50 do 100 nM povzročil 95 % inhibicijo (IC<sub>95</sub>) virusnega širjenja (relativno glede na z virusom okuženo nezdravljeno kontrolo) v kulturah človeških T-limfoidnih celic in primarnih človeških monocitih/makrofagih, okuženih s HIV-1 različicami LAI, MN, RF oz. makrofagotropično različico SF-162. Indinavir je v koncentracijah od 25 do 100 nM povzročil 95 % inhibicijo virusnega širjenja v kulturah z mitogenom aktiviranih človeških perifernih krvnih enojedrnih celic, okuženih z različnimi, primarno kliničnimi izolati HIV-1, vključno z izolati, odpornimi na zidovudin in nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*). Človeške T-limfoidne celice, okužene z LAI različico HIV-1, so inkubirali z indinavirjem v kombinaciji z zidovudinom, didanozinom ali NNRTI-ji in opazili sinergistično protiretrovirusno delovanje.

### Rezistenca na zdravlilo

Pri nekaterih bolnikih je prišlo do izgube supresije ravni virusne RNA, vendar pa je število CD4 celic pogosto ostalo višje, kot je bilo pred zdravljenjem. Kadar je prišlo do izgube supresije virusne RNA, je bilo to ponavadi povezano z zamenjavo cirkulirajočega občutljivega virusa z rezistentno virusno različico. Rezistenca je bila povezana s kopičenjem mutacij v virusnem genomu, kar je povzročilo ekspresijo aminokislinskih substitucij v virusni proteazi.

Odkrili so najmanj enajst aminokislinskih mest na proteazi, ki so povezana z rezistenco na indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 in L90. Vendar pa je osnova za njihov prispevek k rezistenci kompleksna. Nobena od teh substitucij ni bila ne nujna ne zadostna za pojav rezistence. Na primer, nobena substitucija sama zase ali par substitucij ni bil sposoben povzročiti merljive ( $\geq$  štirikratne) rezistence na indinavir. Stopnja rezistence je bila odvisna od kombinacije mnogovrstnih substitucij. Na splošno je višjo stopnjo rezistence sprožila koekspresija večjega števila substitucij na enajstih ugotovljenih mestih. Med bolniki, ki so bili zdravljeni samo z 800 mg indinavirja vsakih 8 ur in je prišlo do ponovnega izbruha virusne RNA, so pri večini bolnikov substitucije opazili samo na treh mestih: V82 (na A ali F), M46 (na I ali L) in L10 (na I ali R). Ostale substitucije so opazili redkeje. Zdelo se je, da se aminokislinske substitucije kopičijo zaporedno in brez doslednega reda, verjetno zaradi stalno potekajočega virusnega podvajanja.

Treba je opozoriti še na to, da je do zmanjšanja supresije ravni virusne RNA prišlo pogosteje, kadar so zdravljenje z indinavirjem začeli z odmerki, nižjimi od priporočenega peroralnega odmerka 2,4 g na dan. **Zato je zdravljenje z indinavirjem treba začeti s priporočenim odmerkom, da bi se povečala supresija virusnega podvajanja in tako preprečil pojav rezistentnega virusa.**

Sčasna uporaba indinavirja in nukleozidnih analogov (s katerimi bolniki še niso bili zdravljeni) lahko zmanjša tveganje za razvoj rezistence tako proti indinavirju kot tudi proti nukleozidnim analogom. V primerjalni raziskavi je kombinirano zdravljenje z nukleozidnimi analogi (trojno zdravljenje z zidovudinom in didanozinom) potrdilo zaščito pred selekcijo virusa, ki ima izraženo vsaj eno aminokislinsko substitucijo, povezano z rezistenco na indinavir (od 13/24 do 2/20 v 24. tednu zdravljenja) in na nukleozidne analoge (od 10/16 do 0/20 v 24. tednu zdravljenja).

### Navzkrižna rezistenca

Izolati bolnikov, okuženih s HIV-1, z zmanjšano občutljivostjo na indinavir, so kazali različne vzorce in stopnje navzkrižne rezistence na vrsto različnih zaviralcev HIV proteaze, vključno z ritonavirjem in sakvinavirom. Popolno navzkrižno rezistenco so ugotovili med indinavirjem in ritonavirjem; stopnja navzkrižne rezistence s sakvinavirom pa se je med izolati spreminjala. Veliko

proteaznih aminokislinskih substitucij, o katerih so poročali, da so povezane z rezistenco na ritonavir in sakvinavir, je bilo povezanih tudi z rezistenco na indinavir.

### Farmakodinamični učinki

#### Odrasli

Doslej so ugotovili, da zdravljenje z indinavirjem samim ali v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (npr. nukleozidnimi analogi) zmanjša virusno obremenitev in poveča število CD4 limfocitov pri bolnikih s številom CD4 celic, manjšim od 500 celic/mm<sup>3</sup>.

V eni objavljeni študiji so 20 bolnikom, okuženim z virusom HIV in nedoločljivo količino virusa v plazmi (< 200 kopij/ml), ki so prejeli indinavir 800 mg na vsakih 8 ur, odprto, navzkrižno začeli dajati indinavir/ritonavir 400/100 mg na vsakih 12 ur. 18 bolnikov je študijo končalo do 48. tedna. Količina virusov po 48-ih tednih je bila pri vseh bolnikih še vedno < 200 kopij/ml.

Druga objavljena študija je ocenila učinkovitost in varnost indinavirja/ritonavirja 400/100 mg na vsakih 12 ur pri 40-ih bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil. 48-tedensko zdravljenje je zaključilo trideset preizkušancev. V četrtem tednu je bil C<sub>min</sub> indinavirja 500 ng/ml, pri čemer je najmanjša koncentracija pomembno nihala (razpon od 5 do 8100 ng/ml). Pri analizi populacije, ki so jo nameravali zdraviti, je imelo 65 % bolnikov HIV RNA < 400 kopij/ml, 50 % pa virusno breme < 50 kopij/ml; pri analizi zdravljene populacije je imelo 96 % bolnikov HIV RNA < 400 kopij/ml, 74 % pa virusno breme < 50 kopij/ml.

V tretjo objavljeno študijo so vključili 80 bolnikov, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. V tej odprti nerandomizirani študiji z eno skupino so bolnike zdravili s stavudinom in lamivudinom v kombinaciji z indinavirjem/ritonavirjem 400/100 mg na vsakih 12 ur. Do 96. tedna je študijo končalo 62 bolnikov. V analizi populacije, ki so jo nameravali zdraviti, je imelo HIV RNA < 50 kopij/ml po 96. tednu 68,8 % bolnikov, v populaciji, ki se je zdravila, pa 88,7 % bolnikov.

Pokazalo se je, da indinavir sam ali v kombinaciji z nukleozidnimi analogi (zidovudin/stavudin in lamivudin) v primerjavi z nukleozidnimi analogi povzroči zakasnitev stopnje kliničnega napredovanja bolezni ter zagotovi trajni učinek na virusno obremenitev in število CD4.

Pri bolnikih, zdravljenih z zidovudinom, je kombinacija indinavirja, zidovudina in lamivudina v primerjavi z lamivudinom dodanim zidovudinu zmanjšala verjetnost določitve bolezni AIDS ali smrti (ADID) po 48 tednih s 13 % na 7 %. Podobno je pri bolnikih, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, indinavir z ali brez zidovudina v primerjavi s samim zidovudinom zmanjšal verjetnost ADID po 48 tednih s 15 % pri zidovudinu samem na približno 6 % pri indinavirju samem ali v kombinaciji z zidovudinom.

Učinki na virusno obremenitev so bili pri bolnikih, zdravljenih z indinavirjem v kombinaciji z nukleozidnimi analogi, dosledno bolj izraziti, vendar je delež bolnikov s serumsko virusno RNA pod mejo določitve (500 kopij/ml) med raziskavami v 24. tednu nihal od 40 % do več kot 80 %. Po daljšem obdobju spremljanja ta delež stremi k stalni vrednosti. Podobno so pri bolnikih, zdravljenih z indinavirjem v kombinaciji z nukleozidnimi analogi, v primerjavi s samim indinavirjem, učinki na število CD4 celic bolj izraziti. Znotraj raziskav se ta učinek ohrani tudi po daljšem obdobju spremljanja.

#### Pediatrična populacija

Da bi označili varnost, protiretrovirusno aktivnost in farmakokinetiko indinavirja v kombinaciji s stavudinom in lamivudinom pri pediatričnih bolnikih, so oblikovali dve klinični raziskavi, ki vključujeta 41 pediatričnih bolnikov (starih 4 do 15 let). V eni raziskavi je bil v 24. tednu delež bolnikov z vrednostjo virusne RNA v plazmi pod 400 kopij/ml 60 %, povprečno povečanje števila CD4 celic 242 celic/mm<sup>3</sup> ter povprečno povečanje odstotka števila CD4 celic 4,2 %. V 60. tednu je bil delež bolnikov z vrednostjo virusne RNA v plazmi pod 400 kopij/ml 59 %, povprečno povečanje števila CD4 celic 73 celic/mm<sup>3</sup> ter povprečno povečanje odstotka števila CD4 celic 1,2 %. V 24. tednu je bil delež bolnikov z vrednostjo virusne RNA v plazmi pod 400 kopij/ml 60 %.



## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Indinavir se, če se vzame na tešče, hitro absorbira. Najvišjo plazemsko koncentracijo doseže po 0,8 ure  $\pm$  0,3 ure (povprečje  $\pm$  S.D.). Pri odmerkih med 200 in 800 mg so opazili večje plazemske koncentracije, kot bi bilo to sorazmerno z odmerkom. Ta odklon od sorazmerja plazemske koncentracije z odmerkom je pri odmerkih med 800 in 1000 mg manj izrazit. Zaradi kratkega razpolovnega časa ( $1,8 \pm 0,4$  ure) je po večkratnem odmerjanju prišlo le do minimalnega porasta plazemske koncentracije. Biološka uporabnost enkratnega 800 mg odmerka indinavirja je bila približno 65 % (90 % CI – "confidential interval", 58–72 %).

Podatki iz raziskave pri zdravih prostovoljcih v stanju dinamičnega ravnovesja kažejo na to, da prihaja do dnevnih sprememb v farmakokinetiki indinavirja. Po jemanju 800 mg odmerkov vsakih 8 ur so najvišje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) znašale 15.550 nM po jutranjem, 8.720 nM po popoldanskem in 8.880 nM po večernem odmerku. Osem ur po vsakem odmerku pa so bile odgovarjajoče plazemske koncentracije 220 nM, 210 nM in 370 nM. Pomembnost teh doseganj z vidika učinka ritonavirja na povišanje koncentracije indinavirja ni znana. V stanju dinamičnega ravnovesja po jemanju 800 mg odmerkov vsakih 8 ur so bile v raziskavi pri HIV-seropozitivnih bolnikih dosežene naslednje geometrične srednje vrednosti:  $AUC_{0-8h}$  27.813 nM<sup>h</sup> (90 % interval zaupanja = 22.185, 34.869), najvišje plazemske koncentracije 11.144 nM (90 % interval zaupanja = 9.192, 13.512) in plazemske koncentracije 8 ur po zaužitju zdravila 211 nM (90 % interval zaupanja = 163, 274).

### Učinek hrane

V raziskavi pri zdravih prostovoljcih so bile v stanju dinamičnega ravnovesja, po jemanju odmerkov 800 mg/100 mg indinavirja/ritonavirja vsakih 12 ur z obroki z nizko vsebnostjo maščob, dosežene naslednje geometrične srednje vrednosti:  $AUC_{0-12h}$  116.067 nM<sup>h</sup> (90 % interval zaupanja = 101.680, 132.490), najvišje plazemske koncentracije 19.001 nM (90 % interval zaupanja = 17.538, 20.588), in plazemske koncentracije 12 ur po zaužitju zdravila 2.274 nM (90 % interval zaupanja = 1.701, 3.042). Nobenih pomembnih razlik v izpostavljenosti ni bilo opaziti pri dajanju zdravila z obroki z visoko vsebnostjo maščob.

Režim z okrepljenim indinavirjem. Podatki o farmakokinetiki indinavirja v kombinaciji z majhnim odmerkom ritonavirja so omejeni. Farmakokinetiko indinavirja (400 mg) v kombinaciji z ritonavirjem (100 mg) dvakrat na dan so preučevali v dveh študijah. Analizo farmakokinetike v eni študiji so opravili pri 19-ih bolnikih, pri katerih je bila mediana (razpon)  $AUC_{0-12h}$  indinavirja 25421 nM<sup>h</sup> (21489–36236 nM<sup>h</sup>),  $C_{max}$  5758 nM (5056–6742 nM) in  $C_{min}$  239 (169–421 nM). Parametri farmakokinetike v drugi študiji so bili primerljivi.

Pri s HIV okuženih pediatričnih bolnikih so bile pri jemanju trdih kapsul indinavirja v odmerkih 500 mg/m<sup>2</sup> vsakih 8 ur  $AUC_{0-8h}$  vrednosti 27.412 nM<sup>h</sup>, najvišje plazemske koncentracije 12.182 nM, plazemske koncentracije 8 ur po odmerku pa 122 nM.  $AUC$  in najvišje plazemske koncentracije so bile večinoma podobne tistim pri s HIV okuženih odraslih, ki so prejeli priložni oderek 800 mg vsakih 8 ur. Plazemske koncentracije 8 ur po odmerku so bile nižje.

Dokazano je, da je med nosečnostjo sistemska izpostavljenost indinavirja ustrezno znižana (FACTG 358. CRIXIVAN, 800 mg vsakih 8 ur + zidovudin 200 mg vsakih 8 ur in lamivudin 150 mg dvakrat na dan). Povprečna plazemska  $AUC_{0-8hr}$  indinavirja je v 30. do 32. tednu gestacije (n=11) znašala 9231 nM<sup>h</sup>, kar je 74 % (95 % CI: 50%, 86 %) manj kot 6 tednov po porodu. Šest preiskovank med temi 11 (55 %) je imelo povprečno plazemsko koncentracijo indinavirja 8 ur po odmerku ( $c_{min}$ ) nižjo od praga zanesljive kvantitativne določitve pri testu. Farmakokinetika indinavirja pri teh 11 bolnicah je bila 6 tednov po porodu na splošno podobna kot pri ne nosečih bolnicah v drugi raziskavi (glejte poglavje 4.6).

Pri jemanju indinavirja skupaj z visokokaloričnim obrokom hrane z veliko maščobami in beljakovinami je prišlo do upočasnjene in zmanjšane absorpcije z okrog 80 % zmanjšanjem  $AUC$  in

86 % zmanjšanjem  $C_{max}$ . Pri jemanju skupaj z lahkim obrokom (npr. prepečenec z marmelado ali konzerviranim sadjem, jabolčni sok in kava s posnetim mlekom ali mlekom brez maščobe in sladkor; koruzni kosmiči, posneto mleko ali mleko brez maščobe in sladkor) so bile plazemske koncentracije primerljive s tistimi po zaužitju na tešče.

Farmakokinetika indinavirja, vzetega v obliki indinavirjevega sulfata (iz odprte trde kapsule), zmešanega z jabolčnim sokom, je bila na splošno primerljiva s farmakokinetiko indinavirja vzetega v obliki trdih kapsul na tešče. Pri s HIV okuženih pediatričnih bolnikih so bili farmakokinetični parametri indinavirja v jabolčnem soku naslednji:  $AUC_{0-8h}$  26.980 nM\*h, najvišja plazemska koncentracija 13.711 nM, plazemska koncentracija 8 ur po odmerku pa 146 nM.

#### Porazdelitev

Indinavir se ni močno vezal na plazemske beljakovine (39 % nevezanega).

Glede prehoda indinavirja v centralni živčni sistem pri človeku ni podatkov.

#### Biotransformacija

Odkritih je bilo sedem glavnih presnovkov in poti presnove, kot so: glukuronidacija na piridinskem dušiku, oksidacija piridinskega dušika s hidrosilacijo na mestu 3' indanskega obroča ali brez nje, hidrosilacija indana na mestu 3', hidrosilacija fenilmetilne skupine na mestu para in demetilacija piridinskega dušika s hidrosilacijo na mestu 3' ali brez nje. *In vitro* raziskave s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da je CYP3A4 edini P450 izoencim, ki igra pomembno vlogo v oksidativnem metabolizmu indinavirja. Analize vzorcev plazme in urina oseb, ki so prejemale indinavir, so pokazale, da imajo presnovki indinavirja malenkosten inhibični učinek na proteinazo.

#### Izločanje

Pri odmerkih med 200 in 1000 mg je tako pri prostovoljcih kot tudi pri s HIV okuženih bolnikih prišlo do izločanja indinavirja v urinu v koncentracijah, ki so bile rahlo višje, kot bi to bilo sorazmerno z odmerkom. Ledvični očistek indinavirja (16 ml/min) je v kliničnem odmernem območju neodvisen od koncentracije. Manj kot 20 % indinavirja se izloča preko ledvic. Povprečen delež izločanja nespremenjenega zdravila v urinu po enkratnem odmerku na tešče je znašal 10,4 % po 700 mg in 12,0 % po 1000 mg odmerku. Indinavir se je izločal hitro z razpolovnim časom 1,8 ure.

#### Značilnosti pri bolnikih

Ni videti, da bi rasa vplivala na farmakokinetiko indinavirja.

V farmakokinetiki indinavirja pri HIV seropozitivnih ženskah in HIV seropozitivnih moških ni nobenih klinično pomembnih razlik.

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro in kliničnimi znaki ciroze je bila presnova indinavirja zmanjšana, kar je povzročilo približno 60 % višjo povprečno vrednost AUC po 400 mg odmerku. Povprečen razpolovni čas indinavirja je narasel na približno 2,8 ur.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V urinih podgan, ene opice in enega psa so našli kristale. Kristali niso bili povezani s poškodbo ledvic, povzročeno z zdravilom. Pri podganah, ki so jih zdravili z indinavirjem v odmerkih  $\geq 160$  mg/kg/dan, je zaradi povečanja očistka tiroksina prišlo do povečanja mase ščitnice in do hiperplazije folikularnih celic ščitnice. Pri podganah, ki so jih zdravili z indinavirjem v odmerkih  $\geq 40$  mg/kg/dan, je prišlo do povečanja mase jeter, pri odmerkih  $\geq 320$  mg/kg/dan pa tudi do hepatocelularne hipertrofije.

Največji peroralni odmerek indinavirja pri podganah in miših, ki ni povzročil smrti, je bil najmanj 5000 mg/kg, kar je tudi najvišji odmerek, ki so ga preizkusili v raziskavah akutne toksičnosti.

Raziskave pri podganah so pokazale omejen privzem v možgane, hitro porazdelitev v limfatični sistem in iz njega ter obsežno izločanje v mleko doječih podgan. Indinavir je znatno prehajal skozi posteljico podgan, toda omejeno skozi posteljico kuncev.

#### Mutagenost

Indinavir ni imel nikakršne mutagene ali genotoksične aktivnosti v raziskavah s presnovno aktivacijo ali brez nje.

#### Karcinogenost

Pri miših pri maksimalnem tolerabilnem odmerku, ki ustreza približno 2- do 3-krat višji sistemski izpostavljenosti, kot je klinična izpostavljenost, karcinogenosti niso opazili. Pri podganah so pri podobnih stopnjah izpostavljenosti opazili povečano pojavnost adenomov ščitnice, verjetno v povezavi s povečanim sproščanjem TSH kot posledici povečanega očistka tiroksina. Povezava teh odkritij s človekom je precej omejena.

#### Toksični učinki na razvoj

Raziskave o toksičnih učinkih na razvoj so opravili na podganah, kuncih in psih (z odmerki, ki povzročijo sistemsko izpostavljenost, primerljivo ali rahlo večjo od izpostavljenosti pri človeku) in niso odkrili dokazov za teratogenost. Pri podganah niso opazili nobenih zunanjih ali visceralnih sprememb, čeprav so opazili povečanje pojavnosti nadštevilnih reber in vratnih reber. Pri kuncih in psih niso ugotovili nobenih zunanjih, visceralnih ali skeletnih sprememb. Pri podganah in kuncih niso opazili nobenih učinkov na embrionalno/fetalno preživetje ali na maso ploda. Pri psih so opazili rahlo povečanje resorpcije, vendar so bili vsi plodi zdravljenih živali sposobni za življenje in je bila pojavnost živih plodov zdravljenih živali primerljiva s tisto v kontrolni skupini.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

brezvodna laktoza  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule

želatina  
titanov dioksid (E171)  
črnilo za potiskanje: titanov dioksid (E 171), indigo karmin (E 132) in železov oksid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta za HDPE plastenke z 90 in 180 trdimi kapsulami.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni plastenki. Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

HDPE plastenka s polipropilenskim zamaškom in zaščitno folijo. V eni plastenki je 90 ali 180 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

V plastenki je sušilno sredstvo, ki mora v njej tudi ostati.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/96/024/004

EU/1/96/024/005

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 04. oktober 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 18. julij 2011

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

#### A. OZNAČEVANJE



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**CRIXIVAN 200 mg – pakiranje po 180, 270 in 360 kapsul – škatla**

**1. IME ZDRAVILA**

CRIXIVAN 200 mg trde kapsule  
indinavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje indinavirjev sulfat, ki ustreza 200 mg indinavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Brezvodna laktoza. Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

180 trdih kapsul  
270 trdih kapsul  
360 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Trde kapsule je treba pogoltniti cele.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Sušilnega sredstva ne smete odstraniti iz vsebnika.  
Sušilnega sredstva ne smete pogoltniti.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni plastenki. Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/024/001 180 trdih kapsul  
EU/1/96/024/002 270 trdih kapsul  
EU/1/96/024/003 360 trdih kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CRIXIVAN 200 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****CRIXIVAN 200 mg – pakiranje po 180, 270 in 360 kapsul – nalepka na platenki****1. IME ZDRAVILA**

CRIXIVAN 200 mg trde kapsule  
indinavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje indinavirjev sulfat, ki ustreza 200 mg indinavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Brezvodna laktoza. Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

180 trdih kapsul  
270 trdih kapsul  
360 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
peroralna uporaba  
Trde kapsule je treba pogoltniti cele.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Sušilnega sredstva ne smete odstraniti iz vsebnika.  
Sušilnega sredstva ne smete pogoltniti.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni platenki. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/024/001 180 trdih kapsul  
EU/1/96/024/002 270 trdih kapsul  
EU/1/96/024/003 360 trdih kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**CRIXIVAN 400 mg – pakiranje po 90 in 180 kapsul – škatla**

**1. IME ZDRAVILA**

CRIXIVAN 400 mg trde kapsule  
indinavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje indinavirjev sulfat, ki ustreza 400 mg indinavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Brezvodna laktoza. Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 trdih kapsul  
180 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
peroralna uporaba  
Trde kapsule je treba pogoltniti cele.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Sušilnega sredstva ne smete odstraniti iz vsebnika.  
Sušilnega sredstva ne smete pogoltniti.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni plastenki. Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/024/004 90 trdih kapsul  
EU/1/96/024/005 180 trdih kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CRIXIVAN 400 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SZ:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**CRIXIVAN 400 mg – pakiranje po 90 in 180 kapsul– nalepka na plastenki**

**1. IME ZDRAVILA**

CRIXIVAN 400 mg trde kapsule  
indinavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje indinavirjev sulfat, ki ustreza 400 mg indinavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Brezvodna laktoza. Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 trdih kapsul  
180 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Trde kapsule je treba pogoltniti cele.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Sušilnega sredstva ne smete odstraniti iz vsebnika.  
Sušilnega sredstva ne smete pogoltniti.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni plastenki. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/96/024/004 90 trdih kapsul  
EU/1/96/024/005 180 trdih kapsul

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**



Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### CRIXIVAN 200 mg trde kapsule indinavir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CRIXIVAN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CRIXIVAN
3. Kako jemati zdravilo CRIXIVAN
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CRIXIVAN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo CRIXIVAN in za kaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo CRIXIVAN

Zdravilo CRIXIVAN vsebuje učinkovino, imenovano indinavir. Spada v razred zdravil, imenovanih 'zaviralci proteaz'.

##### Zakaj uporabljamo zdravilo CRIXIVAN

Zdravilo Crixivan se uporablja za zdravljenje okužbe s humanim imunodeficitnim virusom (HIV) pri odraslih. Zdravilo CRIXIVAN se uporablja istočasno z drugimi HIV zdravili (protiretrovirusnimi zdravili). To se imenuje kombinirano antiretrovirusno zdravljenje.

- Primer druge učinkovine, ki vam jo lahko predpišejo istočasno z zdravilom CRIXIVAN, je ritonavir.

##### Kako zdravilo CRIXIVAN deluje

Zdravilo CRIXIVAN zdravi okužbo s HIV in pomaga zmanjšati število HIV delcev v vaši krvi.

Zdravilo CRIXIVAN pomaga:

- zmanjšati tveganje za pojav bolezni, povezanih z virusom HIV,
- zmanjšati količino virusa HIV v telesu ('virusno obremenitev')
- povečati število CD4 (T) celic. CD4 celice so pomemben del vašega imunskega sistema. Glavna vloga vašega imunskega sistema je, da vas zaščiti pred okužbo.

Možno pa je, da zdravilo CRIXIVAN teh učinkov nima pri vseh bolnikih. Zdravnik bo spremljal, kako zdravilo deluje na vas.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CRIXIVAN

##### Ne jemljite zdravila CRIXIVAN:

- če ste alergični na indinavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če jemljete katero od zdravil:

- rifampicin – antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb
- cisaprid – uporablja se pri črevesnih težavah
- amiodaron – uporablja se pri težavah s srčnim ritmom
- pimozid – uporablja se pri nekaterih mentalnih zdravstvenih težavah
- lovastatin ali simvastatin – uporabljata se za zniževanje holesterola
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*) – rastlinski pripravek za zdravljenje depresije
- ergot tartramin (z ali brez kofeina) – uporablja se za migreno
- astemizol ali terfenadin – antihistaminika za zdravljenje senenega nahoda in drugih alergij
- kvetiapin – uporablja se za zdravljenje nekaterih duševnih bolezni, kot so shizofrenija, bipolarna motnja in huda depresivna motnja
- alprazolam, triazolam in midazolam (zaužiti skozi usta) – uporabljajo se za pomiritev in lažje spanje

Ne jemljite zdravila CRIXIVAN, če kar koli od naštetega velja za vas. Če niste prepričani, se pred začetkom jemanja zdravila CRIXIVAN posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Poleg tega, ko zdravilo CRIXIVAN jemljete istočasno kot zdravilo ritonavir:

**Ne jemljite niti zdravila CRIXIVAN niti ritonavirja:**

- če imate težave z jetri
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
  - fusidno kislino – antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb
  - piroksikam – uporablja se za zdravljenje artritisa
  - alfuzosim – uporablja se pri težavah s prostato
  - bepridil – uporablja se pri bolečinah v prsnem košu (angina pectoris)
  - klozapin – uporablja se pri nekaterih mentalnih zdravstvenih težavah
  - petidin ali propoksifen – uporabljata se pri bolečinah
  - estazolam ali flurazepam – uporabljata se za lažje spanje
  - klorazepat ali diazepam – uporabljata se za pomiritev
  - enkainid, flekanid, propafenon ali kinidin - uporabljajo se pri težavah z nerednim bitjem srca

Ne jemljite niti zdravila CRIXIVAN niti ritonavirja, če kar koli od naštetega velja za vas. Če niste prepričani, se pred začetkom jemanja zdravila CRIXIVAN posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila CRIXIVAN se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če ste kdaj imeli ali se pri vas pojavi kar koli od naštetega:

- **alergija**
- **težave z ledvicami** (vključno z vnetjem ledvic, ledvičnimi kamni ali bolečinami v hrbtu z ali brez krvi v urinu)
- **'hemofilija'** – zdravilo CRIXIVAN lahko povzroči večjo nagnjenost h krvavitvam. Če opazite krvavitve ali se počutite šibki, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- **težave z jetri** – ljudje s 'kroničnim hepatitisom B ali C' ali 'cirozo', ki se zdravijo z 'protiretrovirusnimi' zdravili, so bolj dovzetni za resne in potencialno smrtne neželene učinke na jetra. Mogoče boste morali narediti krvne teste, da bodo preverili delovanje vaših jeter.
- **huda bolečina, občutljivost ali šibkost v mišicah** – to je bolj verjetno, če jemljete zdravila za zniževanje holesterola, imenovana 'statini' (kot je simvastatin). V redkih primerih so težave z mišicami lahko resne (rabdomioliza). Če se pojavijo hude bolečine v mišicah ali mišična oslabeledlost, se takoj, ko je mogoče, posvetujte z zdravnikom.

- **simptomi okužbe** – to je lahko predhodna okužba, ki se ponovi, ko se začne zdravljenje proti HIV. To je lahko posledica tega, da se telo lahko spet začne boriti proti okužbam. To se zgodi pri nekaterih bolnikih z napredovano okužbo s HIV (AIDS), ki so že imeli okužbe, povezane s HIV. Če opazite kakršne koli znake okužbe, takoj obvestite zdravnika.
- **avtoimune bolezni** (stanje, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo) se lahko pojavijo po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Avtoimune bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so oslabele mišice, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu telesa, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, prosimo takoj obvestite zdravnika, ki bo poskrbel za primerno zdravljenje.
- **težave s kostmi** – znaki vključujejo togost sklepov, bolečnost in bolečine v sklepih, zlasti v kolku in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh znakov, se posvetujte z zdravnikom. Te težave lahko povzročijo bolezni kosti, imenovane 'osteonekroza' (odmiranje kosti zaradi nezadostne prekrvavitve kosti), ki se lahko pojavi več mesecev ali let po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV. Tveganje, da boste imeli težave s kostmi, je večja, če:
  - pijete alkohol
  - imate visok indeks telesne mase
  - imate zelo oslabil imunski sistem
  - ste prejeli kortikosteroide istočasno z zdravilom CRIXIVAN
  - ste dalj časa na kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se pred začetkom jemanja zdravila CRIXIVAN posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila CRIXIVAN pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti ni priporočljiva.

#### Druga zdravila in zdravilo CRIXIVAN

Obvestite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta in zdravila rastlinskega izvora.

Zdravilo CRIXIVAN lahko vpliva na delovanje drugih zdravil. Prav tako druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila CRIXIVAN.

#### Ritonavir

Ritonavir se uporablja za zvišanje zdravila CRIXIVAN v krvi, ali manj pogosto in pri višjih odmerkih, za zdravljenje okužb s HIV. Pogovorite se z zdravnikom, če boste jemali obe zdravili, CRIXIVAN in ritonavir. Prav tako poglejte navodilo za uporabo za ritonavir.

Prosimo, glejte podpoglavji '**Ne jemljite zdravila CRIXIVAN**' in '**Ne jemljite niti zdravila CRIXIVAN niti ritonavirja**' v poglavju 2 za pomemben seznam zdravil, ki jih ne smete kombinirati z zdravilom CRIXIVAN. Ne jemljite zdravila CRIXIVAN, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli od naštetih zdravil. Če niste prepričani, se pred začetkom jemanja zdravila CRIXIVAN posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

**Poleg tega se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo CRIXIVAN, če jemljete katero od naslednjih zdravil, saj vam bo zdravnik morda prilagodil odmere zdravil:**

- teofilin - za astmo
- varfarin - za redčenje krvi
- morfin, fentanil - za bolečine
- buspiron - za pomiritev
- flukonazol - za glivične okužbe

- venlafaksin, trazodon - za depresijo
- takrolimus, ciklosporin - večinoma se uporablja po presaditvi organa
- delavirdin, efavirenz, nevirapin - za okužbe s HIV
- amprenavir, sakvinavir, atazanavir - za okužbe s HIV
- sildenafil, vardenafil, tadalafil - za impotenco
- deksametazon - za preprečevanje otekanja (vnetja)
- itraconazol, ketokonazol - za zdravljenje glivičnih okužb
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin - za zniževanje holesterola
- feksofenadin, loratidin - antihistaminika za seneni nahod in ostale alergije
- zdravila za kontracepcijo ('tabletki'), ki vsebujejo noretindron ali etinilestradiol
- fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, divalproeks, lamotrigin za zdravljenje epileptičnih napadov
- midazolam (dan z injekcijo) - za zdravljenje akutnih napadov krčev in uspavanje bolnikov pred nekaterimi medicinskimi posegi
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nikardipin, digoksin, diltiazem - za zvišan krvni tlak in določene okvare srca
- kvetiapin – uporablja se za zdravljenje nekaterih duševnih bolezni, kot so shizofrenija, bipolarna motnja in huda depresivna motnja.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo CRIXIVAN.

#### **Zdravilo CRIXIVAN skupaj s hrano in pijačo**

Za informacije, kako jemati zdravilo CRIXIVAN, glejte poglavje 3. Se posebej je pomembno, da:

- ne jemljete zdravila CRIXIVAN s hrano, ki je visokokalorična, z veliko maščobami in proteini. Takšna hrana namreč zmanjšuje absorpcijo zdravila CRIXIVAN in s tem njegovo učinkovitost.

#### **Nosečnost in dojenje**

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, lahko zdravilo CRIXIVAN jemljete le, če zdravnik odloči, da je to nujno potrebno. Ni znano, ali je zdravilo CRIXIVAN, če ga jemlje noseča ženska, škodljivo za nerojenega otroka.
- Priporočeno je, naj ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo. S tem se prepreči prenos virusa HIV na otroka.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Med zdravljenjem z zdravilom CRIXIVAN so poročali o omotici in zamegljenem vidu. Če se to zgodi, ne vozite in ne upravljajte s stroji.

#### **Druge stvari, ki jih morate vedeti**

Zdravilo CRIXIVAN ne pozdravi okužbe z virusom HIV. Še vedno lahko dobite okužbe ali druge bolezni, povezane z virusom HIV. Zato je še vedno potrebno, da obiskujete zdravnika, medtem ko jemljete zdravilo CRIXIVAN.

Virus HIV se prenaša s krvjo ali s spolnim stikom z osebo, okuženo z virusom HIV. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

#### **Zdravilo CRIXIVAN vsebuje laktozo**

To zdravilo vsebuje laktozo (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem zdravila posvetujte z zdravnikom.

### 3. Kako jemati zdravilo CRIXIVAN

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Koliko zdravila vzeti

Priporočeni odmerek zdravila CRIXIVAN je:

- Štiri 200 mg kapsule (800 mg) - vzete trikrat na dan (vsakih 8 ur).  
To pomeni, da boste vzeli skupaj dvanajst 200 mg kapsul (2.400 mg) vsak dan.

Če jemljete tudi ritonavir, boste običajno vzeli manj zdravila CRIXIVAN. Priporočeni odmerki so:

- Zdravilo CRIXIVAN - dve 200 mg kapsuli (400 mg) - vzeti dvakrat na dan.  
To pomeni, da boste vzeli skupaj štiri 200 mg kapsule (800 mg) vsak dan.
- Ritonavir - 100 mg - vzeti dvakrat na dan.

#### Jemanje zdravila

- Vzemite skozi usta.
- Pogoltnite cele kapsule skupaj z vodo, posnetim mlekom ali mlekom z nizko vsebnostjo maščob, sokom, čajem ali kavo.
- Kapsul ne drobite ali žvečite.
- Za odrasle je pomembno, da med jemanjem zdravila CRIXIVAN vsak dan popijejo vsaj 1,5 litra tekočine. S tem se zmanjša možnost nastanka ledvičnih kamnov.
- Ne jemljite zdravila CRIXIVAN z visokokaloričnim obrokom, bogatim z maščobami in proteini, ker to zmanjšuje zmožnost absorpcije zdravila v telesu in s tem njegovo učinkovitost.

#### Kdaj vzeti

- Vzemite 1 uro pred ali 2 uri po obroku.
- Če zdravila CRIXIVAN ne morete vzeti brez hrane, potem ga vzemite z lahkim obrokom, ki ne vsebuje veliko maščob. To je na primer suhi kruh z marmelado ali koruzni kosmiči s posnetim ali nemastnim mlekom in sladkorjem.
- Če jemljete tudi ritonavir, lahko vzamete zdravilo CRIXIVAN kadar koli v dnevu z ali brez hrane.

#### Če ste vzeli večji odmerek zdravila CRIXIVAN, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila CRIXIVAN, kot bi smeli, se čimprej posvetujte z zdravnikom.

Pojavijo se lahko naslednji simptomi:

- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- driska
- bolečina v trebuhu
- kri v urinu

#### Če ste pozabili vzeti zdravilo CRIXIVAN

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če ste izpustili odmerek, ga ne vzemite kasneje, ampak nadaljujte z običajnim režimom jemanja zdravila.

#### Če ste prenehali jemati zdravilo CRIXIVAN

Pomembno je, da zdravilo CRIXIVAN jemljete natančno po zdravnikovih navodilih. Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo.

- Ne prenehajte z jemanjem zdravila CRIXIVAN, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.
- Z zmanjšanjem ali izpustitvijo odmerka se bo povečalo tveganje, da virus HIV postane odporen na zdravilo CRIXIVAN.
- V tem primeru bo zdravljenje s tem zdravilom postalo neučinkovito.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo CRIXIVAN, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

**Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom - morda boste potrebovali nujno zdravljenje:**

- alergijske reakcije - med znaki so srbeča koža, pordela koža, mehurji ali kopriknjica, otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela ter težko dihanje. Ni znano, kako pogosto se to lahko zgodi (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov), vendar je reakcija včasih lahko huda in vključuje tudi šok.

**Obstajajo tudi drugi neželeni učinki, ki jih lahko dobite v času jemanja zdravila, kot so povečano krvavljenje pri hemofilikih, težave z mišicami, znaki okužbe in težave s kostmi. Prosimo, glejte 'Opozorila in previdnostni ukrepi' v poglavju 2.**

**Drugi neželeni učinki so:**

**Zelo pogosti** (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- izpuščaj ali suha koža
- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- spremenjen okus
- prebavne težave ali driska
- bolečine v želodcu ali otekanje
- občutek vrtoглаvice, oslabeledost ali utrujenost

**Pogosti** (pojavijo se pri manj kot 1 od 10 bolnikov):

- vetrovi
- srbenje
- suha usta
- refluks kisline
- bolečine v mišicah
- boleče uriniranje
- težave s spanjem
- občutek odrevenelosti ali nenavaden občutek na koži

**V času, odkar je zdravilo v uporabi, so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih.**

Kako pogosto se pojavljajo, ni znano.

- izpadanje las
- vnetje trebušne slinavke
- hude kožne reakcije
- potemnitev kože
- odrevenelost ust
- nizko število rdečih krvnih celic

- vraščeni nohti na prstih nog z okužbo ali brez
- težave z jetri, kot so vnetje ali odpoved jeter
- težave z ledvicami, kot so vnetje, oslabiljeno delovanje ali prenehanje delovanja ledvic
- bolečina in težave pri premikanju rame

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila CRIXIVAN**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki ali škatli poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni plastenki, ki jo shranjujte tesno zaprto, za zagotovitev zaščite pred vlago. V plastenkah je sušilno sredstvo, ki mora ostati v plastenki.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjске odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo CRIXIVAN**

- Zdravilna učinkovina je indinavir. Ena trda kapsula vsebuje indinavirjev sulfat, kar ustreza 200 mg indinavirja.
- Druge sestavine zdravila so brezvodna laktoza, magnezijev stearat, želatina in titanov dioksid (E 171).
- Kapsule so potiskane s tiskarskim črnilom, ki vsebuje indigo karmin (E 132).

### **Izgled zdravila CRIXIVAN in vsebina pakiranja**

CRIXIVAN 200 mg trde kapsule so na voljo v HDPE plastenkah s polipropilenskim zamaškom in zaščitno folijo. V eni plastenki je 180, 270 ali 360 kapsul. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Kapsule so polprozorne, bele, z oznako na kapsuli 'CRIXIVAN™ 200 mg' v modri barvi.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska

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



Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
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  
Tel: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano****Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

## Navodilo za uporabo

### CRIXIVAN 400 mg trde kapsule indinavir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CRIXIVAN in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CRIXIVAN
3. Kako jemati zdravilo CRIXIVAN
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CRIXIVAN
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo CRIXIVAN in za kaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo CRIXIVAN

Zdravilo CRIXIVAN vsebuje učinkovino, imenovano indinavir. Spada v razred zdravil, imenovanih 'zaviralci proteaz'.

##### Zakaj uporabljamo zdravilo CRIXIVAN

Zdravilo Crixivan se uporablja za zdravljenje okužbe s humanim imunodeficitnim virusom (HIV) pri odraslih. Zdravilo CRIXIVAN se uporablja istočasno z drugimi HIV zdravili (protiretrovirusnimi zdravili). To se imenuje kombinirano antiretrovirusno zdravljenje.

- Primer druge učinkovine, ki vam jo lahko predpišejo istočasno z zdravilom CRIXIVAN, je ritonavir.

##### Kako zdravilo CRIXIVAN deluje

Zdravilo CRIXIVAN zdravi okužbo s HIV in pomaga zmanjšati število HIV delcev v vaši krvi.

Zdravilo CRIXIVAN pomaga:

- zmanjšati tveganje za pojav bolezni, povezanih z virusom HIV,
- zmanjšati količino virusa HIV v telesu ('virusno obremenitev')
- povečati število CD4 (T) celic. CD4 celice so pomemben del vašega imunskega sistema. Glavna vloga vašega imunskega sistema je, da vas zaščiti pred okužbo.

Možno pa je, da zdravilo CRIXIVAN teh učinkov nima pri vseh bolnikih. Zdravnik bo spremljal, kako zdravilo deluje na vas.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CRIXIVAN

##### Ne jemljite zdravila CRIXIVAN:

- če ste alergični na indinavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če jemljete katero od zdravil:

- rifampicin – antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb
- cisaprid – uporablja se pri črevesnih težavah
- amiodaron – uporablja se pri težavah s srčnim ritmom
- pimozid – uporablja se pri nekaterih mentalnih zdravstvenih težavah
- lovastatin ali simvastatin – uporabljata se za zniževanje holesterola
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*) – rastlinski pripravek za zdravljenje depresije
- ergot tartramin (z ali brez kofeina) – uporablja se za migreno
- astemizol ali terfenadin – antihistaminika za zdravljenje senenega nahoda in drugih alergij
- kvetiapin – uporablja se za zdravljenje nekaterih duševnih bolezni, kot so shizofrenija, bipolarna motnja in huda depresivna motnja
- alprazolam, triazolam in midazolam (zaužiti skozi usta) – uporabljajo se za pomiritev in lažje spanje

Ne jemljite zdravila CRIXIVAN, če kar koli od naštetega velja za vas. Če niste prepričani, se pred začetkom jemanja zdravila CRIXIVAN posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Poleg tega, ko zdravilo CRIXIVAN jemljete istočasno kot zdravilo ritonavir:

**Ne jemljite niti zdravila CRIXIVAN niti ritonavirja:**

- če imate težave z jetri
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
  - fusidno kislino – antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb
  - piroksikam – uporablja se za zdravljenje artritisa
  - alfuzosim – uporablja se pri težavah s prostato
  - bepridil – uporablja se pri bolečinah v prsnem košu (angina pectoris)
  - klopazin – uporablja se pri nekaterih mentalnih zdravstvenih težavah
  - petidin ali propoksifen – uporabljata se pri bolečinah
  - estazolam ali flurazepam – uporabljata se za lažje spanje
  - klorazepat ali diazepam – uporabljata se za pomiritev
  - enkainid, flekanid, propafenon ali kinidin - uporabljajo se pri težavah z nerednim bitjem srca

Ne jemljite niti zdravila CRIXIVAN niti ritonavirja, če kar koli od naštetega velja za vas. Če niste prepričani, se pred začetkom jemanja zdravila CRIXIVAN posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila CRIXIVAN se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če ste kdaj imeli ali se pri vas pojavi kar koli od naštetega:

- **alergija**
- **težave z ledvicami** (vključno z vnetjem ledvic, ledvičnimi kamni ali bolečinami v hrbtu z ali brez krvi v urinu)
- **'hemofilija'** – zdravilo CRIXIVAN lahko povzroči večjo nagnjenost h krvavitvam. Če opazite krvavitve ali se počutite šibki, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- **težave z jetri** – ljudje s 'kroničnim hepatitisom B ali C' ali 'cirozo', ki se zdravijo z 'protiretrovirusnimi' zdravili, so bolj dovzetni za resne in potencialno smrtne neželene učinke na jetra. Mogoče boste morali narediti krvne teste, da bodo preverili delovanje vaših jeter.
- **huda bolečina, občutljivost ali šibkost v mišicah** – to je bolj verjetno, če jemljete zdravila za zniževanje holesterola, imenovana 'statini' (kot je simvastatin). V redkih primerih so težave z mišicami lahko resne (rabdomioliza). Če se pojavijo hude bolečine v mišicah ali mišična oslabeledost, se takoj, ko je mogoče, posvetujte z zdravnikom.

- **simptomi okužbe** – to je lahko predhodna okužba, ki se ponovi, ko se začne zdravljenje proti HIV. To je lahko posledica tega, da se telo lahko spet začne boriti proti okužbam. To se zgodi pri nekaterih bolnikih z napredovano okužbo s HIV (AIDS), ki so že imeli okužbe, povezane s HIV. Če opazite kakršne koli znake okužbe, takoj obvestite zdravnika.
- **avtoimune bolezni** (stanje, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo) se lahko pojavijo po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Avtoimune bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, kot so oslabele mišice, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu telesa, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, prosimo takoj obvestite zdravnika, ki bo poskrbel za primerno zdravljenje.
- **težave s kostmi** – znaki vključujejo togost sklepov, bolečnost in bolečine v sklepih, zlasti v kolku in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh znakov, se posvetujte z zdravnikom. Te težave lahko povzročijo bolezen kosti, imenovana 'osteonekroza' (odmiranje kosti zaradi nezadostne prekrvavitve kosti), ki se lahko pojavi več mesecev ali let po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV. Tveganje, da boste imeli težave s kostmi, je večja, če:
  - pijete alkohol
  - imate visok indeks telesne mase
  - imate zelo oslabilen imunski sistem
  - ste prejeli kortikosteroide istočasno z zdravilom CRIXIVAN
  - ste dalj časa na kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se pred začetkom jemanja zdravila CRIXIVAN posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila CRIXIVAN pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti ni priporočljiva.

#### Druga zdravila in zdravilo CRIXIVAN

Obvestite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta in zdravila rastlinskega izvora.

Zdravilo CRIXIVAN lahko vpliva na delovanje drugih zdravil. Prav tako druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila CRIXIVAN.

#### Ritonavir

Ritonavir se uporablja za zvišanje zdravila CRIXIVAN v krvi, ali manj pogosto in pri višjih odmerkih, za zdravljenje okužb s HIV. Pogovorite se z zdravnikom, če boste jemali obe zdravili, CRIXIVAN in ritonavir. Prav tako poglejte navodilo za uporabo za ritonavir.

Prosimo, glejte podpoglavji '**Ne jemljite zdravila CRIXIVAN**' in '**Ne jemljite niti zdravila CRIXIVAN niti ritonavirja**' v poglavju 2 za pomemben seznam zdravil, ki jih ne smete kombinirati z zdravilom CRIXIVAN. Ne jemljite zdravila CRIXIVAN, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli od naštetih zdravil. Če niste prepričani, se pred začetkom jemanja zdravila CRIXIVAN posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

**Poleg tega se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo CRIXIVAN, če jemljete katero od naslednjih zdravil, saj vam bo zdravnik morda prilagodil odmere zdravil:**

- teofilin - za astmo
- varfarin - za redčenje krvi
- morfin, fentanil - za bolečine
- buspiron - za pomiritev
- flukonazol - za glivične okužbe

- venlafaksin, trazodon - za depresijo
- takrolimus, ciklosporin - večinoma se uporablja po presaditvi organa
- delavirdin, efavirenz, nevirapin - za okužbe s HIV
- amprenavir, sakvinavir, atazanavir - za okužbe s HIV
- sildenafil, vardenafil, tadalafil - za impotenco
- deksametazon - za preprečevanje otekanja (vnetja)
- itraconazol, ketokonazol - za zdravljenje glivičnih okužb
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin - za zniževanje holesterola
- feksofenadin, loratidin - antihistaminika za seneni nahod in ostale alergije
- zdravila za kontracepcijo ('tabletki'), ki vsebujejo noretindron ali etinilestradiol
- fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, divalproeks, lamotrigin za zdravljenje epileptičnih napadov
- midazolam (dan z injekcijo) - za zdravljenje akutnih napadov krčev in uspavanje bolnikov pred nekaterimi medicinskimi posegi
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nikardipin, digoksin, diltiazem - za zvišan krvni tlak in določene okvare srca
- kvetiapin – uporablja se za zdravljenje nekaterih duševnih bolezni, kot so shizofrenija, bipolarna motnja in huda depresivna motnja.

Če kar koli od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo CRIXIVAN.

#### **Zdravilo CRIXIVAN skupaj s hrano in pijačo**

Za informacije, kako jemati zdravilo CRIXIVAN, glejte poglavje 3. Se posebej je pomembno, da:

- ne jemljete zdravila CRIXIVAN s hrano, ki je visokokalorična, z veliko maščobami in proteini. Takšna hrana namreč zmanjšuje absorpcijo zdravila CRIXIVAN in s tem njegovo učinkovitost.

#### **Nosečnost in dojenje**

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, lahko zdravilo CRIXIVAN jemljete le, če zdravnik odloči, da je to nujno potrebno. Ni znano, ali je zdravilo CRIXIVAN, če ga jemlje noseča ženska, škodljivo za nerojenega otroka.
- Priporočeno je, naj ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo. S tem se prepreči prenos virusa HIV na otroka.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Med zdravljenjem z zdravilom CRIXIVAN so poročali o omotici in zamegljenem vidu. Če se to zgodi, ne vozite in ne upravljajte s stroji.

#### **Druge stvari, ki jih morate vedeti**

Zdravilo CRIXIVAN ne pozdravi okužbe z virusom HIV. Še vedno lahko dobite okužbe ali druge bolezni, povezane z virusom HIV. Zato je še vedno potrebno, da obiskujete zdravnika, medtem ko jemljete zdravilo CRIXIVAN.

Virus HIV se prenaša s krvjo ali s spolnim stikom z osebo, okuženo z virusom HIV. Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

#### **Zdravilo CRIXIVAN vsebuje laktozo**

To zdravilo vsebuje laktozo (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem zdravila posvetujte z zdravnikom.

### 3. Kako jemati zdravilo CRIXIVAN

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### Koliko zdravila vzeti

Priporočeni odmerek zdravila CRIXIVAN je:

- Dve 400 mg kapsuli (800 mg) - vzeti trikrat na dan (vsakih 8 ur).  
To pomeni, da boste vzeli skupaj šest 400 mg kapsul (2.400 mg) vsak dan.

Če jemljete tudi ritonavir, boste običajno vzeli manj zdravila CRIXIVAN. Priporočeni odmerki so:

- Zdravilo CRIXIVAN - ena 400 mg kapsula (400 mg) - vzeta dvakrat na dan.  
To pomeni, da boste vzeli skupaj dve 400 mg kapsuli (800 mg) vsak dan.
- Ritonavir - 100 mg - vzet dvakrat na dan.

#### Jemanje zdravila

- Vzemite skozi usta.
- Pogoltnite cele kapsule skupaj z vodo, posnetim mlekom ali mlekom z nizko vsebnostjo maščob, sokom, čajem ali kavo.
- Kapsul ne drobite ali žvečite.
- Za odrasle je pomembno, da med jemanjem zdravila CRIXIVAN vsak dan popijejo vsaj 1,5 litra tekočine. S tem se zmanjša možnost nastanka ledvičnih kamnov.
- Ne jemljite zdravila CRIXIVAN z visokokaloričnim obrokom, bogatim z maščobami in proteini, ker to zmanjšuje zmožnost absorpcije zdravila v telesu in s tem njegovo učinkovitost.

#### Kdaj vzeti

- Vzemite 1 uro pred ali 2 uri po obroku.
- Če zdravila CRIXIVAN ne morete vzeti brez hrane, potem ga vzemite z lahkim obrokom, ki ne vsebuje veliko maščob. To je na primer suhi kruh z marmelado ali koruzni kosmiči s posnetim ali nemastnim mlekom in sladkorjem.
- Če jemljete tudi ritonavir, lahko vzamete zdravilo CRIXIVAN kadar koli v dnevu z ali brez hrane.

#### Če ste vzeli večji odmerek zdravila CRIXIVAN, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila CRIXIVAN, kot bi smeli, se čimprej posvetujte z zdravnikom.

Pojavijo se lahko naslednji simptomi:

- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- driska
- bolečina v trebuhu
- kri v urinu

#### Če ste pozabili vzeti zdravilo CRIXIVAN

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če ste izpustili odmerek, ga ne vzemite kasneje, ampak nadaljujte z običajnim režimom jemanja zdravila.

#### Če ste prenehali jemati zdravilo CRIXIVAN

Pomembno je, da zdravilo CRIXIVAN jemljete natančno po zdravnikovih navodilih. Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo.

- Ne prenehajte z jemanjem zdravila CRIXIVAN, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.
- Z zmanjšanjem ali izpustitvijo odmerka se bo povečalo tveganje, da virus HIV postane odporen na zdravilo CRIXIVAN.
- V tem primeru bo zdravljenje s tem zdravilom postalo neučinkovito.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo CRIXIVAN, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

**Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom - morda boste potrebovali nujno zdravljenje:**

- alergijske reakcije - med znaki so srbeča koža, pordela koža, mehurji ali kopriknjica, otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela ter težko dihanje. Ni znano, kako pogosto se to lahko zgodi (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov), vendar je reakcija včasih lahko huda in vključuje tudi šok.

**Obstajajo tudi drugi neželeni učinki, ki jih lahko dobite v času jemanja zdravila, kot so povečano krvavljenje pri hemofilikih, težave z mišicami, znaki okužbe in težave s kostmi. Prosimo, glejte 'Opozorila in previdnostni ukrepi' v poglavju 2.**

**Drugi neželeni učinki so:**

**Zelo pogosti** (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- izpuščaj ali suha koža
- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- spremenjen okus
- prebavne težave ali driska
- bolečine v želodcu ali otekanje
- občutek vrtoглаvice, oslabeledost ali utrujenost

**Pogosti** (pojavijo se pri manj kot 1 od 10 bolnikov):

- vetrovi
- srbenje
- suha usta
- refluks kisline
- bolečine v mišicah
- boleče uriniranje
- težave s spanjem
- občutek odrevenelosti ali nenavaden občutek na koži

**V času, odkar je zdravilo v uporabi, so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih.**

Kako pogosto se pojavljajo, ni znano.

- izpadanje las
- vnetje trebušne slinavke
- hude kožne reakcije
- potemnitev kože
- odrevenelost ust
- nizko število rdečih krvnih celic



- vraščeni nohti na prstih nog z okužbo ali brez
- težave z jetri, kot so vnetje ali odpoved jeter
- težave z ledvicami, kot so vnetje, oslabiljeno delovanje ali prenehanje delovanja ledvic
- bolečina in težave pri premikanju rame

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila CRIXIVAN**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki ali škatli poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni plastenki, ki jo shranjujte tesno zaprto, za zagotovitev zaščite pred vlago. V plastenkah je sušilno sredstvo, ki mora ostati v plastenki.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo CRIXIVAN**

- Zdravilna učinkovina je indinavir. Ena trda kapsula vsebuje indinavirjev sulfat, kar ustreza 400 mg indinavirja.
- Druge sestavine zdravila so brezvodna laktoza, magnezijev stearat, želatina in titanov dioksid (E 171).
- Kapsule so potiskane s tiskarskim črnilom, ki vsebuje titanov dioksid (E 171), indigo karmin (E 132) in železov oksid (E 172).

### **Izgled zdravila CRIXIVAN in vsebina pakiranja**

CRIXIVAN 400 mg trde kapsule so na voljo v HDPE plastenkah s polipropilenskim zamaškom in zaščitno folijo. V eni plastenki je 90 ali 180 kapsul. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Kapsule so polprozorne, bele, z oznako na kapsuli 'CRIXIVAN™ 400 mg' v zeleni barvi.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
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  
Tel: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano****Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.