

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

CRIVAN[®]
(indinavir sulfate, MSD)

100 mg



MERCK SHARP & DOHME IDEA INC.*

Търговско представителство - София
бул. Евлоги Георгиев 51, София 1000
тел.: (359 2) 963 10 76
факс:(359 2) 963 11 74

* Филиал на MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. Търговско име на лекарствения продукт**

CRIXIVAN®† 100 mg твърди капсули

(КРИКСИВАН)

2. Количествен и качествен състав

Една капсула съдържа 125 mg indinavir sulphate, отговарящ на 100 mg indinavir (виж раздел 6.1).

За пълния списък на помощните вещества виж раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Твърди капсули.

Капсулите са полу-прозрачни бели и кодирани с CRIXIVAN 100 mg в зелено.

4. Клинични данни**4.1. Показания**

CRIXIVAN е показан в комбинация с антиретровирусни нуклеозидни аналози за лечение на инфектирани с HIV -1 възрастни, подрастващи и деца (>4 годишна възраст). При подрастващи и деца трябва особено да се прецени ползата от лечението с indinavir срещу увеличения риск от нефролитиоза(виж раздел 4.4)

4.2. Дозировка и начин на употреба

CRIXIVAN трябва да се предписва от лекари, които имат опит в лечението на HIV-1 инфекцията. На базата на настоящите фармакодинамични данни, indinavir трябва да бъде използван в комбинация с други антиретровирусни агенти. Когато indinavir се приема като монотерапия, бързо се развиват резистентни вируси (виж раздел 5.1).

Възрастни

Препоръчваната доза на CRIXIVAN е 800 mg перорално на всеки 8 часа.

Деца и подрастващи (от 4 до 17 годишна възраст)

Препоръчваната доза CRIXIVAN за пациенти от 4 до 17 годишна възраст е 500 mg/m² (дозата е адаптирана от изчислената площ на телесна повърхност [BSA] на базата на височината и теглото) перорално на всеки 8 часа (виж таблицата по-долу). Тази доза не трябва да превишава еквивалентната доза при възрастни от 800 mg на всеки 8 часа. CRIXIVAN капсули трябва да се дават на деца, които могат да поглъщат капсули. CRIXIVAN не е проучван при деца под 4 годишна възраст (виж раздел 5.1 и 5.2).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 11-147121/15.08.06

100/08.08.06 *[Signature]*

† Запазена марка на MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



Педиатричната доза (500 mg/m^2) трябва да се приема на всеки 8 часа

Площ на телесна повърхност(m^2)	Доза на CRIXIVAN на всеки 8 часа (mg)
0.50	300
0.75	400
1.00	500
1.25	600
1.50	800

Общи препоръки за начина на приложение

Твърдите капсули трябва да се поглъщат цели.

Тъй като CRIXIVAN трябва да се приема през интервали от 8 часа, следва да се разработи схема, подходяща за пациента. За оптимална резорбция, CRIXIVAN трябва да се прилага без храна, но с вода 1 час преди или 2 часа след хранене. CRIXIVAN може да се прилага алтернативно с лека храна с ниско съдържание на масти.

За да се осигури адекватно оводняване, е препоръчително по време на курса на лечение пациентът да изпива най-малко 1.5 литра течности за 24 часа. Препоръчително е още за деца, кито тежат по-малко от 20 kg да пият течности най-малко 75 ml/kg/ден и деца, които имат тегло от 20 до 40 kg да пият най-малко 50 ml/kg/ден.

Медикаментозното лечение на пациенти с един или повече епизоди на нефролитиаза, трябва да включва адекватно оводняване и може да включва временно прекъсване на терапията (напр. 1-3 дни) по време на острия епизод на нефролитиаза или спиране на лечението (виж раздел 4.4).

Специални препоръки за дозиране при възрастни

Поради това, че се увеличава плазмената концентрация на rifabutin и намалява плазмената концентрация на indinavir, когато двата препарата се приемат едновременно, препоръчва се намаляване на дозата на rifabutin на половина от стандартната (консултирайте се с листовката на производителя на rifabutin) и увеличаване на дозата на CRIXIVAN до 1000-1200 mg на 8 часа. При дозировка от 1000 mg, използвайте капсулите от 333 mg, а за всички останали дозировки, използвайте капсулите от 100 mg, 200 mg и 400 mg. Този дозов режим не е бил потвърден в клинични проучвания и би могъл да доведе до клинично значимо увеличаване на плазмената концентрация на rifabutin.

Дозата на CRIXIVAN следва да се намали на 600 mg на всеки 8 часа, когато се прилага едновременно с itraconazole, тъй като плазмените концентрации на CRIXIVAN се повишават (виж раздел 4.5.).

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, дължащо се на цироза, дозите на CRIXIVAN следва да се намалят на 600 mg на всеки 8 часа. Тази препоръка е основана на ограничени фармакокинетични данни (вж раздел 5.2). Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност не са проучвани, следователно не могат да бъдат направени препоръки за дозиране (виж раздел 4.4)

Безопасността при пациентите с увредена бъбречна функция не е изследвана, обаче, по-малко от 20% от indinavir се екскретира в урината като непроменено лекарство или метаболити (виж раздел 4.4).



4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните съставки на този продукт.

Indinavir не трябва да се прилага съвместно с медикаменти с малка терапевтична ширина и субстрати на CYP3A4. CRIXIVAN не трябва да се приема едновременно с terfenadine, cisapride, astemizole, alprazolam, triazolam, midazolam, pimoziide или ерготаминови деривати. Инхибирането на CYP3A4 от CRIXIVAN би могло да доведе до увеличаване на плазмените концентрации на тези лекарства, вероятно причиняващи сериозни или живото-застрашаващи реакции.

Indinavir не трябва да се приема едновременно с rifampicin, поради 90% намаляване на плазмената концентрация на indinavir при едновременната им употреба.

Растителни продукти, съдържащи билката жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) не трябва да се използват от пациенти, приемащи CRIXIVAN, тъй като едновременната им употреба съществено намалява плазмените концентрации на indinavir. Това може да доведе до намаляване на клиничния ефект на CRIXIVAN (виж раздел 4.5).

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Нефролитиаза и тубулоинтерстициален нефрит

Нефролитиаза е настъпвала по време на лечение с indinavir при възрастни и деца. Честотата на нефролитиазата е по-висока при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни. В някои случаи, нефролитиазата е била свързана с бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност; в болшинството от тези случаи бъбречната недостатъчност и острата бъбречна недостатъчност са били възвратими. Ако се появят признаци и симптоми на нефролитиаза, включващи слабична болка, с или без хематурия (вкл. микроскопска хематурия), може да бъде обсъдено временно прекъсване на терапията (напр. 1-3 дни) по време на острия епизод на нефролитиаза или спиране на лечението. Педиатрични пациенти, които са имали болка в хълбока трябва да се изследват за нефролитиаза. Изследването може да включва анализ на урината, серумната урея и креатинин, и ултразвуково изследване на пикочния мехур и бъбреците. Дълготрайните ефекти на нефролитиазата при педиатрични пациенти са неизвестни. Адекватна хидратация се препоръчва при всички пациенти на indinavir (виж раздел 4.2 и 4.8)

Наблюдавани са случаи на интерстициален нефрит с медуларна калцификация и кортикална атрофия при пациенти с безсимптомна тежка левкоцитурия (над 100 клетки на поле). При пациенти с повишен риск, като например деца, следва да се има предвид скрининг на урината. Ако е налице персистираща левкоцитурия, може да са наложат по-задълбочени изследвания.

Лекарствени взаимодействия

Indinavir би трябвало да се използва предпазливо с други лекарства, които са възможни индуктори на CYP3A4. Едновременното приемане може да доведе до намаляване на плазмената концентрация на indinavir и като следствие, увеличаване риска от субоптимално лечение и улесняване развитието на резистентност (Виж раздел 4.5).

Ако indinavir се дава заедно с ritonavir, може да се увеличи вероятността от лекарствени взаимодействия. Относно потенциалните лекарствени взаимодействия



също така следва да се направи справка с раздела за лекарствени взаимодействия от кратката характеристика на ritonavir.

Едновременният прием на indinavir с lovastatin или simvastatin не се препоръчва поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Indinavir трябва да се прилага с голямо внимание, ако се използва в комбинация с atorvastatin. (виж раздел 4.5).

Едновременният прием на CRIXIVAN със sildenafil се очаква съществено да увеличи плазмените концентрации на sildenafil и може да доведе до увеличаване на свързаните със sildenafil нежелани лекарствени реакции, включващи хипотония, промени в зрението, и приапизъм. (Виж раздел 4.5)

Остра хемолитична анемия

Докладвана е остра хемолитична анемия, която в някои случаи е била тежка и бързо прогресираща. В случай, че диагнозата е несъмнена, трябва да се предприемат адекватни мерки за лечение на хемолитичната анемия, които могат да включат спиране на indinavir.

Хипергликемия

Докладван е новопоявил се захарен диабет, хипергликемия, обостряне на съществуващ захарен диабет при пациенти, получаващи протеазни инхибитори (PI). В някои от тези случаи, хипергликемията е била тежка и при някои също така, свързана с кетоацидоза. Много пациенти са имали съпътстващи състояния, някои от които са изисквали терапия с агенти, които са свързани с развитие на захарен диабет или хипергликемия.

Преразпределение на мазнините

При пациенти с HIV, комбинираната антиретровирусна терапия е била асоциирана с преразпределение на мазнините в тялото (липодистрофия). Дългосрочните последици от тези събития понастоящем не са известни. Данните относно механизма са непълни. Предложена е хипотеза за връзка между висцералната липоматоза и PI (ПИ) и липоатрофията и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI). По-висок риск от липодистрофия е асоцииран както с индивидуални фактори, като по-напреднала възраст, така и с фактори от страна на лекарствените продукти, като по-продължителна антиретровирусна терапия и свързаните с нея метаболитни нарушения. Клиничното изследване трябва да включва оценка на физикалните признаци на преразпределение на мазнините в тялото. Трябва да се има предвид измерването на серумните липиди и кръвна глюкоза на гладно. Нарушенията в липидния метаболизъм следва да са третират според както е подходящо от клинична гледна точка. (виж раздел 4.8)

Чернодробно заболяване

Ефективността и безопасността на indinavir не са установени при пациенти със значителни съпътстващи чернодробни нарушения. При пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, съществува повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани лекарствени реакции. В случаи на едновременна противовирусна терапия за хепатит В или С, моля също вижте съответната лекарствена информация за тези лекарствени продукти.

Пациенти с предшестващи нарушения на чернодробната функция, като такива с хроничен активен хепатит, имат по-висока честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и следва да бъдат мониторираны според стандартната практиката. При данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъди временно прекъсване или спиране на терапията.



По-висока честота на нефролитиаза е наблюдавана при пациенти със съпътстващи чернодробни нарушения, лекувани с indinavir.

Синдром на имунно реактивиране

При HIV инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ (CART)), може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини сериозни заболявания или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започване на КАРТ. Примери за такива реакции са възпаление на ретината предизвикано от цитомегаловирус, генерализирани и/или локализиращи микобактериални инфекции и пневмония предизвикана от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат преценявани и когато е необходимо да се назначи лечение.

Пациенти с придружаващи патологични състояния

Съществуват доклади за увеличена склонност към кървене, включваща спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при хемофилици тип А и Б, лекувани с PI (ПИ). При някои пациенти е даван допълнително фактор VIII. При повече от половината от докладваните случаи, лечението с PI (ПИ) е било продължено или възстановено след спирането. Установена е причинно-следствена връзка, въпреки че механизмите на действие не са били разяснени. Следователно, би трябвало да се информират хемофилиците за възможността от увеличаване на склонността към кървене.

Пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, дължаща се на цироза, ще изискват намаляване дозата на indinavir, поради намален метаболизъм на indinavir (виж раздел 4.2). Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност не са изследвани. Заради липсата на такива изследвания, трябва да се подхожда внимателно, тъй като могат да се появят повишени нива на indinavir.

Не е изследвана безопасността при пациенти с увредена бъбречна функция; обаче в урината се екскретира по-малко от 20% indinavir като непроменено лекарство или метаболити (виж раздел 4.2).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа 299.2 mg лактоза във всяка доза от 800 mg (максимална еднократна доза). Това количество вероятно не е достатъчно да предизвика симптоми на лактозна непоносимост (млечна непоносимост)

Всяка капсула от 100 mg съдържа 37.4 mg лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром, не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Проучвания за лекарствени взаимодействия са проведени само при възрастни. Съответствието на резултатите от тези проучвания при педиатрични пациенти е неизвестно.

Метаболизмът на indinavir се медира чрез ензима cytochrome P450 CYP3A4. Поради това, лекарства, които или използват този метаболитен път, или променят активността на CYP3A4, могат да повлияят фармакокинетиката на indinavir. По същия начин, indinavir може да повлияе фармакокинетиката на други лекарства, които преминават през този метаболитен път.



Обърнете се също така към раздела 4.3 Противопоказания. 4.2 Дозировка и начин на употреба.

Проведени са специфични изследвания на лекарствените взаимодействия на indinavir със следните медикаменти: zidovudine, zidovudine/lamivudine, stavudine, trimethoprim/sulfamethoxazole, fluconazole, isoniazid, clarithromycin, quinidine, cimetidine, theophylline, methadone и орални контрацептиви (norethindrone/ethinyl estradiol 1/35). С тези медикаменти не са открити клинически значими взаимодействия. По-долу са описани клинично значимите взаимодействия с други медикаменти.

Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия между indinavir и warfarin. Комбинираното лечение може да доведе до увеличаване на нивата на warfarin.

Калциеви антагонисти

Калциевите антагонисти се метаболизират от CYP 3A4, който се инхибира от indinavir. Съвместното приложение на калциеви антагонисти с CRIVAN може да доведе до увеличаване на плазмените им концентрации и по този начин удължаване на терапевтичните ефекти и нежеланите реакции.

Rifabutin

Приложението на indinavir в дози от 800 mg на всеки 8 часа с rifabutin в дози от 300 mg един път дневно или 150 mg един път дневно, беше оценено в две отделни клинични проучвания. Резултатите от тези проучвания показаха намаляване на AUC на indinavir (34% и 33%, съответно, срещу indinavir 800 mg на всеки 8 часа самостоятелно) и увеличаване на AUC на rifabutin (173% и 55%, съответно, срещу rifabutin 300 mg един път дневно самостоятелно). Това повишение на плазмените концентрации на rifabutin, по всяка вероятност е свързано с потискане на метаболитизма от CYP3A4 на rifabutin от indinavir. Увеличаване на дозата на indinavir и намаляване на дозата на rifabutin е наложително, когато indinavir и rifabutin се прилагат съвместно (виж раздел 4.2).

Ketoconazole

Едновременната употреба на indinavir и ketoconazole може да доведе в известна степен до увеличаване на нивата на indinavir. Не се очаква това съществено да повлияе профила на безопасност на indinavir, поради което не се препоръчва намаляване на основната доза.

Itraconazole

Приложението на indinavir 600 mg на всеки 8 часа с itraconazole 200 mg два пъти дневно, инхибитор на CYP3A4, води до AUC на indinavir, подобно на това, наблюдавано по време на приема на indinavir 800 mg на всеки 8 часа самостоятелно (виж раздел 4.2).

Nevirapine

Приложението на nevirapine 200 mg два пъти дневно, индуктор на CYP3A4, с indinavir 800 mg на всеки 8 часа води до 28% средно намаляване на AUC на indinavir. Indinavir не е показал ефект върху фармакокинетиката на nevirapine. Увеличаване на дозата на indinavir до 1000 mg на всеки 8 часа трябва да се има предвид, ако се дава с nevirapine. Не са налични съответни данни за безопасност и ефикасност на тази комбинация.

Delavirdine

Приложението на delavirdine 400 mg три пъти дневно, инхибитор на CYP3A4, с единична доза от 400 mg indinavir води до 14% намаляване на AUC на indinavir в сравнение с наблюдаваната при прилагане на indinavir 800 mg на всеки 8 часа самостоятелно. Едновременното прилагане на delavirdine с доза от 600 mg indinavir води до приблизително 40% по-голяма AUC на indinavir в сравнение с наблюдаваната при прилагане на indinavir 800 mg на всеки 8 часа самостоятелно. Indinavir не е показал



ефект върху фармакокинетиката на delavirdine. Намаляване на дозата на indinavir до 400-600 mg на всеки 8 часа трябва да се има предвид, ако се дава с delavirdine. Не са налични съответни данни за безопасност и ефикасност на тази комбинация.

Efavirenz

Когато indinavir (800 mg на всеки 8 часа) беше даван с efavirenz (200 mg еднократно дневно) AUC на indinavir и C_{trough} бяха намалени с приблизително 31% и 40%, съответно. Когато по-високи дози indinavir (1,000 mg на всеки 8 часа) е прилаган заедно с efavirenz (600 mg еднократно дневно) на незаразени доброволци, AUC и C_{trough} на indinavir са намалели средно с 33-46% и 39-57%, съответно, спрямо когато са прилагани стардартни дози (800 mg на всеки 8 часа). Подобни разлики в AUC и C_{trough} на indinavir са наблюдавани и при инфектирани с HIV пациенти, получавали indinavir (1,000 mg на всеки 8 часа) заедно с efavirenz (600 mg еднократно дневно) спрямо самостоятелно пролаган indinavir (800 mg на всеки 8 часа). Докато клиничната значимост на намалените нива на indinavir не е установена, при избора на схема за съвместно приложение на efavirenz и indinavir големината на наблюдаваното фармакокинетично взаимодействие следва да се има предвид. Не се налага корекция на дозата на efavirenz, когато се дава с indinavir.

Инхибитори на HMG-CoA редуктазата

HMG-CoA редуктазните инхибитори, като simvastatin и lovastatin, чието метаболизиране значително зависи от CYP3A4, се очаква да имат съществено повишени плазмени нива, когато се прилагат съвместно с indinavir. Тъй като повишените плазмени нива на HMG-CoA редуктазните инхибитори могат да причинят миопатия, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с indinavir не се препоръчва. Метаболизирането на atorvastatin е по-малко зависимо от CYP3A4. Не са налични клинични данни за комбинирането на indinavir с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, които не се метаболлизират предимно чрез CYP3A4 метаболитната верига. Метаболизирането на pravastatin и fluvastatin не зависи от CYP3A4 и не се очакват взаимодействия с PI (ПИ). Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори, се препоръчва употребата на pravastatin или fluvastatin.

Билката жълт кантарион (Hypericum perforatum)

Плазмените нива на indinavir са показали съществено намаляване при едновременната употреба на растителни продукти, съдържащи билката жълт кантарион (Hypericum perforatum) до около 20% от тези при самостоятелната употреба на indinavir. Това се дължи на индуциране от билката жълт кантарион на метаболизма на лекарството и/или транспортните протеини. Поради това, растителните продукти, съдържащи билката жълт кантарион не трябва да се прилагат съвместно с CRIXIVAN. Ако пациентът приема вече билката жълт кантарион, спрете тази билка, проверете нивото на вирусното натоварване и ако е възможно нивата на indinavir. Нивата на indinavir може да се увеличат при спиране на билката жълт кантарион, и дозата на CRIXIVAN може да изисква коригиране. Индуциращият ефект може да персистира до две седмици след спиране на лечението с билката жълт кантарион. (виж раздел 4.3).

Pimozide

Pimozide не трябва да се използва заедно с indinavir. Инхибирането на CYP3A4 от indinavir би могло да доведе до повишаване на плазмените концентрации на pimozide, което вероятно може да доведе до удължаване на QT интервала и свързани с това камерни аритмии.

Rifampicin

Rifampicin не трябва да се използва едновременно с indinavir. Употребата на rifampicin при пациенти, получаващи indinavir драматично намалява плазмените нива на indinavir до 1/10 от тези при самостоятелна употреба на indinavir. Този ефект се дължи на индукцията на CYP3A4 от rifampicin (виж раздел 4.3).



Ritonavir

Двукратният дневен прием на indinavir (800 mg) при доброволци едновременно с ritonavir (100, 200, или 400 mg) по време на хранене за две седмици доведе до увеличаване на AUC_{24h} на indinavir с 178 %, 266 %, и 220 %, съответно, в сравнение със стойностите на AUC_{24h} на indinavir при пациенти, които са получавали CRIXIVAN 800 mg на всеки 8 часа самостоятелно. В добавка, двукратният дневен прием на indinavir (400 mg) едновременно с ritonavir (400 mg) води до увеличаване на AUC_{24h} на indinavir с 68 %. В същото проучване, двукратният дневен прием на indinavir (800 mg) с ritonavir (100 или 200 mg) води до увеличаване на AUC_{24h} на ritonavir с 72 %, и 96 %, съответно, в сравнение със същите дози ritonavir, приложени самостоятелно. Обратно на това, двукратният дневен прием на indinavir (800 или 400 mg) едновременно с ritonavir (400 mg) имаше незначителен ефект (7 % и 7% намаление, респективно) върху AUC_{24h} на ritonavir. Понастоящем, няма налични данни за безопасност и ефикасност при използването на тази комбинация при пациенти. В случаи на едновременна употреба на ritonavir и indinavir (в доза от 800 mg два пъти дневно), трябва да се прилага повишено внимание, поради възможността от увеличен риск от нефролитиаза. Препоръчва се адекватно оводняване. Ако дозата на indinavir е намалена, поради проблеми с поносимостта, мониториране на плазмените нива на лекарството е от полза. Няма достатъчно данни в подкрепа на дефинитивната връзка между плазмените нива на indinavir и ефективността, и настъпването на нефролитиаза (виж раздел 4.4).

Saquinavir

Едновременният прием на indinavir със saquinavir (600-mg твърди капсули или 800-mg меки капсули или 1,200-mg меки капсули в единична доза) при здрави индивиди доведе до 500 %, 620 %, и 360 % увеличаване на плазмената AUC_{24h} на saquinavir, съответно. Не са налични съответни данни за безопасност и ефикасност при тази комбинация. Дизайнът на проучването не позволява дефинитивна оценка на ефекта на saquinavir върху indinavir, но внушава, че има по-малко от два пъти увеличаване на AUC_{24h} на indinavir по време на едновременния прием със saquinavir.

Didanosine

Не е проведено официално проучване за лекарствено взаимодействие между indinavir и didanosine. Обаче нормалното (кисело) pH на стомаха може да е необходимо за оптималната абсорбция на indinavir, докато киселината бързо понижава абсорбцията на didanosine, който е свързан с буферизиращи агенти за увеличаване на pH. Indinavir и didanosine трябва да се прилагат през интервал най-малко от един час, на гладно (да се провери в лекарствената информация на производителя на didanosine). В едно клинично изследване, антиретровирусната активност не е била променена, когато didanosine е бил приложен три часа след третирането с indinavir.

Sildenafil

Тъй като indinavir е инхибитор на цитохром P-450 3A4, едновременният прием на CRIXIVAN със sildenafil вероятно би довел до увеличаване на плазмената концентрация на sildenafil посредством конкурентно инхибиране на метаболизма. В едно публикувано проучване при HIV-заразени мъже, хронично лекувани с 800 mg indinavir, приемът на единична доза от 25 mg sildenafil нямаше значителен ефект върху AUC на indinavir, но доведе до 340 % увеличаване на AUC на sildenafil в сравнение с контролните фармакокинетични данни за sildenafil доза-нормализиран до 25 mg. Начална доза от 25 mg sildenafil трябва да се обсъди, ако indinavir и sildenafil се използват едновременно (виж пълната лекарствена информация на производителя за sildenafil).

Venlafaxine

Едно фармакокинетично изпитване с venlafaxine е показало 28% намаление на AUC и 36% намаление на C_{max} за indinavir. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Indinavir не е повлиял фармакокинетиката на venlafaxine или на активния метаболит O-desmethyl-venlafaxine.



Други

Едновременната употреба с други лекарства, които са индуктори на CYP3A4, като phenobarbital, phenitoin, dexamethasone и carbamazepine, може да намали плазмените концентрации на indinavir.

За информация относно диетата или ефекта на храната върху абсорбцията на indinavir, виж раздел 4.2 и 5.2)

4.6 Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания при бременни жени. Indinavir следва да се използва само когато потенциалната полза превишава потенциалния риск за плода. Като се има предвид наблюдението от едно малко проучване, върху значително малък брой инфектирани с HIV бременни жени подложени преди раждане на лечение с медикамента, както и малкото данни които има при тази популация, indinavir не се препоръчва при заразени с HIV бременни пациентки. (виж раздел 5.2)

Хипербилирубинемия, докладвана предимно като повишен индиректен билирубин, се появила в 14% от пациентите, по време на лечението с indinavir. Тъй като не е известно дали indinavir ще утежни физиологичната хипербилирубинемия при новороденото, трябва да се направи внимателна преценка за употребата на indinavir при бременни жени по времето на раждане (виж раздел 4.8) .

При Rhesus маймуни, приемането на indinavir от новородени причинява леко обостряне на преходната физиологична хипербилирубинемия, наблюдавана при тези видове след раждане. Приемът на indinavir от бременни Rhesus маймуни по време на третия триместер не причини подобно обостряне при новородени; обаче, е наблюдавано само ограничено преминаване на indinavir през плацентата.

Употреба по време на кърмене

Препоръчва се жените, инфектирани с HIV да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаване на HIV. Не е известно, дали indinavir се екскретира в човешкото мляко.. Майките следва да бъдат инструктирани да прекъснат кърменето по време на лечението.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Няма данни, които да дават основания да се предполага, че indinavir повлиява способността за шофиране и работа с машини. Обаче пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението с indinavir са докладвани световъртеж и замъглено виждане.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Клиничен опит

В контролирани клинични проучвания, проведени в целия свят, indinavir е прилаган самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни агенти (zidovudine, didanosine, stavudine и/или lamivudine) на приблизително 2 000 пациента, по-голямата част от които са били бели мъже (15% жени).

Indinavir не е променил типа, честотата или тежестта на познатите главни нежелани ефекти, свързани с употребата на zidovudine, didanosine и lamivudine



Нежеланите лекарствени реакции, докладвани от изследователите като възможно, вероятно или дефинитивно свързани с медикамента при 5% и повече от пациентите, лекувани с CRIXIVAN самостоятелно или в комбинация (n=309) за 24 седмици са описани по-долу. Повечето от тези нежелани явления са определени, също така, като обикновено предшествуващи или често възникващи медицински състояния в тази популация. Тези нежелани явления са: гадене (35.3%), главоболие (25.2%), диария (24.6%), астения/уморяемост (24.3%), обрив (19.1%), извратен вкус (19.1%), суха кожа (16.2%), коремна болка (14.6%), повръщане (11.0%), световъртеж (10.7%). С изключение на сухата кожа, обрива и на извратения вкус, случаите на нежелани лекарствени реакции са били подобни или по-високи между пациентите, лекувани контролно с антиретровирусни нуклеозидни аналози, отколкото между пациентите, лекувани с CRIXIVAN самостоятелно или в комбинация. Целият този профил на безопасност остава подобен за 107 пациенти, лекувани с CRIXIVAN самостоятелно или в комбинация до 48 седмици. Нежелани лекарствени реакции, включващи нефролитиаза, могат да доведат до прекъсване на лечението.

Много чести (> 10 %)

Разстройства на нервната система: главоболие, замаяност.

Стомашно-чревни разстройства: гадене, повръщане; диария; диспепсия.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани: обрив; суха кожа.

Разстройства на бъбреците и уринарния тракт: нефролитиаза при педиатрични пациенти на 3 години и по-големи.

Общи нарушения и състояния, свързани с начина на приемане: астения/умора; извратен вкус; коремна болка.

Чести (5 – 10 %)

Разстройства на нервната система: безсъние; хипоестезия; парестезия.

Стомашно-чревни разстройства: метеоризъм; сухота в устата; киселинна регургитация.

Нарушения на кожа и подкожни тъкани: сърбеж.

Нарушения на опорно-двигателния апарат и съединителната тъкан: миалгия.

Разстройства на бъбреците и уринарния тракт: нефролитиаза при възрастни; дизурия.

Докладвано е за нефролитиаза, включваща болка в слабините с или без хематурия (вкл. микроскопска хематурия) при приблизително 10% (252/2577) от пациентите, получаващи CRIXIVAN при клиничните изпитвания в препоръчваната доза в сравнение с 2.2% при контролните групи. Принципно, тези епизоди не са свързани с бъбречна недостатъчност и се възстановяват с хидратация и временно прекъсване на лечението (пр. 1-3 дни).

При клинични проучвания на педиатрични пациенти на възраст 3 години и по-големи, профилът на нежеланите лекарствени реакции беше подобен на този при възрастни пациенти, с изключение на по-високата честота на нефролитиаза в 29 % (20/70) при педиатричните пациенти, лекувани с CRIXIVAN в препоръчваната доза от 500 mg/m² на всеки 8 часа.

Резултати от лабораторните тестове

Лабораторните отклонения, докладвани от изследователите като възможно, вероятно или дефинитивно свързани с медикамента, при 10% и повече от пациентите, лекувани с CRIXIVAN самостоятелно или в комбинация били:

Много чести (> 10 %)



Разстройства на кръвната и лимфната система: увеличение на MCV, намаление на неутрофилите.

Разстройства на бъбреците и уринарния тракт: хематурия, протеинурия, кристалурия, пиурия при пациенти на 3 годишна възраст и по-големи.

Хепато-билиарни разстройства: изолирана асимптомна хипербилирубинемия (общ билирубин равен или над 2.5 mg/dl, 43 μ mol/l), докладвана предимно като повишен индиректен билирубин и рядко свързана с увеличение на ALT, AST или алкалната фосфатаза, се появила при приблизително 14% от пациентите, лекувани с CRXIVAN самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни агенти. Повечето пациенти са продължили лечението с CRXIVAN, без намаляване на дозата и нивата на билирубина постепенно се върнали към изходните стойности. Хипербилирубинемията е възниквала по-често при дози, надхвърлящи 2.4 g/дневно, в сравнение с дози по-малки от 2.4 g/дневно. Увеличение на ALT и AST.

При клинични проучвания с CRXIVAN при педиатрични пациенти на възраст 3 години и по-големи, асимптоматична пиурия с неизвестна етиология беше забелязана в 10.9 % (6/55) от пациентите, получаващи CRXIVAN в препоръчаната доза от 500 mg/m² на всеки 8 часа. Някои от тези събития бяха придружени с умерено покачване на серумния креатинин.

Опит след пускане на медикамента на пазара

Следните допълнителни нежелани лекарствени реакции са докладвани след пускане на медикамента на пазара; те произхождат от спонтанни доклади, чиято честота не може да бъде определена:

Разстройства на кръвната и лимфната система: увеличени спонтанни кръвотечения при пациенти с хемофилия; анемия, включително остра хемолитична анемия, тромбоцитопения (виж раздел 4.4).

Разстройства на имунната система: анафилактоидни реакции.

Ендокринни разстройства: отключване на захарен диабет или хипергликемия, или обостряне на преди това съществуващ захарен диабет (виж раздел 4.4).

Разстройства на нервната система: орална парестезия

Гастроинтестинални разстройства: хепатит, включващ доклади за чернодробна недостатъчност; панкреатит.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани: обрив, включващ еритема мултиформе и синдром на Stevens Johnson; хиперсензитивен васкулит; алопеция, хиперпигментация; уртикария; липса на растеж на ноктите на краката и/или паронихия.

Нарушения на опорно-двигателния апарат и съединителната тъкан: миалгия, миозит; рабдомиолиза.

Разстройства на бъбреците и уринарния тракт: нефролитиаза, при някои случаи с бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност; интерстициален нефрит, понякога свързан с отлагане на кристали indinavir. При някои пациенти не настъпва обратно развитие на интерстициалния нефрит след спиране на терапията с indinavir; левкоцитурия (виж раздел 4.4).

Общи нарушения и състояния, свързани с начина на приемане: Комбинираната антиретровирусна терапия е била асоциирана с преразпределение на мазнините в тялото (липодистрофия) при пациенти с HIV, включващо загубата на периферна и фациална подкожна мастна тъкан, увеличаване на вътрекоремната и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и дорзоцервикално натрупване на мастна тъкан (мастна гърбица).

Комбинираната антиретровирусна терапия е била асоциирана с метаболитни нарушения, като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (виж раздел 4.4)

При HIV- заразени пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ (CART)), може да



възникне възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции (виж раздел 4.4)

Находки от лабораторните тестове

Следните допълнителни лабораторни аномалии са докладвани по време на постмакретинговия период; те произлизат от спонтанни доклади, чиято честота не може да се определи стриктно:

Метаболитни разстройства и нарушения на храненето: увеличени серумни триглицериди, увеличен серумен холестерол.

Хепато-билиарни разстройства: нарушения на чернодробната функция.

Нарушения на опорно-двигателния апарат и съединителната тъкан: увеличена СРК.

4.9. Предозиране

Има данни за случаи на предозиране на CRIXIVAN при хора. Най-често докладваните симптоми са били стомашно-чревните (напр. гадене, повръщане, диария) и бъбречните (напр., нефролитиаза, болка в кръста, хематурия).

Не е известно дали е възможно indinavir да бъде диализиран чрез перитонеална или хемодиализа.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: протеазен инхибитор, АТС код JO5AE02

Механизъм на действие

Indinavir потиска рекомбинантната HIV-1 и HIV-2 протеаза, с приблизително десетократна селективност за HIV-1, отколкото за HIV-2. Indinavir се свързва обратимо с активното място на протеазата и потиска конкурентно ензима, предотвратявайки по този начин нацелването на полипротеините на вирусния прекурсор, което се извършва по време на съзряването на новоформираните вирусни частици. Получаващите се незрели частици не са инфекциозни и не са в състояние да причинят нови цикли на инфекция. Indinavir не инхибира сигнификантно еукариотните протеази човешки ренин, човешки катепсин D, човешка еластаза и човешки фактор Ха.

Микробиология

Indinavir, в концентрации от 50 до 100 nM, предизвиква 95% потискане (IC95) на вирусното разпространение (сравнено с нелекувани контроли, инфектирани с вируса) в човешки Т- лимфоцитни клетъчни култури и първични човешки моноцити/макрофаги, заразени със съответно HIV-1 варианти LAI, MN и RF и с макрофаго-тропичен вариант SF-162. В концентрации от 25 до 100 nM indinavir води също така до 95% потискане на вирусното разпространение в култури на митоген-активирани човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв, заразени с различни, първични клинични изолати на HIV-1, включващи изолати, резистентни на zidovudine и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI). Открита е синергична антиретровирусна активност, когато човешки -лимфоцитни клетки, инфектирани с LAI-варианта на HIV-1, били инкубирани с indinavir и или с zidovudine, didanosine, или с не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI).

Лекарствена резистентност



При някои пациенти е наблюдавана липса на супресия на нивата на вирусна РНК; обаче, броят на CD4 клетките бил често поддържан над нивата преди лечението. Когато възниквала липса на супресия на вирусната РНК, това било свързано със замяна на циркулиращия чувствителен вирус с резистентни вирусни варианти. Резистентността корелирала с натрупването на мутации във вирусния геном, което води до експресия на замествания на аминокиселини във вирусната протеаза.

Индентифицирани са най-малко единадесет аминокиселинни позиции в протеазата, свързани с резистентността към indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84, и L90. Базата на техния принос за резистентността, обаче, е комплексна. Нито едно от тези замествания не е било или необходимо, или достатъчно за появата на резистентност. Например, няма единично или двойно заместване, което да бъде способно да предизвика измерима (над или равна на четири пъти) резистентност към indinavir, и нивото на резистентност беше зависимо от начина, чрез който са комбинирани многократни замествания. Основно, обаче, по-високите нива на резистентност произхождаха от едновременната експресия на по-голям брой замествания на единадесетте идентични позиции. Сред пациентите, претърпели възвръщане на вирусната РНК по време на монотерапията с indinavir 800 мг на 8 часа, беше наблюдавано заместване на само три от тези места при повечето пациенти: V82 (до A или F), M46 (до I или L), и L10 (от I или R). Други замествания се наблюдаваха по-рядко. Наблюдаваните аминокиселинни замествания изглеждат се натрупват последователно и не в стриктен ред, вероятно като резултат на продължаваща вирусна репликация.

Следва да бъде отбелязано, че по-слаба супресия на нивата на вирусна РНК е наблюдавана по-често, когато лечението с indinavir било започнато с по-ниски дози от препоръчаната перорална доза от 2.4 g/дневно. **Заради това, лечението с indinavir трябва да бъде започнато с препоръчаната доза, за да се увеличи супресията на вирусната репликация и по този начин да се намали появата на резистентни вируси.**

Едновременната употреба на indinavir с нуклеозидни аналози (които пациентът не е взимал), може да намали риска от развитие на резистентност, както към indinavir, така и към нуклеозидните аналози. В един сравнителен опит, комбинираната терапия с нуклеозидни аналози (тройна терапия с zidovudine плюс didanosine) създава защита срещу селекцията на вируси с експресия на най-малко едно свързано с резистентността аминокиселинно заместване при indinavir (от 13/24 до 2/20 през 24 седмица на терапията) и при нуклеозидни аналози (от 10/16 до 0/20 през 24 седмица на терапията).

Кръстосана резистентност

HIV-1 изолати на пациенти с понижена чувствителност към indinavir, проявяват различни видове и степени на кръстосана резистентност към серии от разнообразни HIV-1 PI (ПИ), включително ritonavir и saquinavir. Пълна кръстосана резистентност е описана между indinavir и ritonavir; обаче кръстосаната резистентност към saquinavir се променя при отделните хора. Докладвано е, че много от заместванията в протеазните аминокиселини, свързани с резистентност към ritonavir и saquinavir, също били свързани с резистентност към indinavir.

Фармакодинамични ефекти

Възрастни

Досега е било документирано, че лечението с indinavir самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни агенти (напр. нуклеозидни аналози) намалява вирусното натоварване и увеличава CD4 лимфоцитите при пациенти с брой на CD4 клетките под 500 клетки/mm³.



Indinavir самостоятелно или в комбинация с нуклеозидни аналози (zidovudine/stavudine и lamivudine) е показал забавяне на скоростта на клинична прогресия в сравнение с нуклеозидните аналози и има продължителен ефект върху вирусното натоварване и броя на CD4-клетките.

При лекувани със zidovudine пациенти, комбинацията от indinavir, zidovudine и lamivudine в комбинация, сравнена с lamivudine, добавен към zidovudine, намалява вероятността от заболяемост или смърт, свързана с AIDS (ADID) на 48-та седмица от 13% на 7%. Подобно, при пациенти, нелекувани с антиретровирусни средства, indinavir със или без zidovudine, сравнен със zidovudine самостоятелно, намалява вероятността от ADID на 48-та седмица от 15% със zidovudine самостоятелно на приблизително 6% с indinavir самостоятелно или в комбинация със zidovudine.

Ефектите върху вирусното натоварване бяха съществено по-изразени при пациентите, лекувани с indinavir в комбинация с нуклеозидни аналози, но процентът на пациентите със серумна вирусна РНК под границата на количествена преценка (500 копия/милилитър) варираше при проучванията от 40% до повече от 80% на 24-та седмица. Този процент проявява тенденция за стабилност за продължителен период на проследяване. Подобно, ефектите върху броя на CD4-клетките, са с тенденция да бъдат по-изразени при пациенти, лекувани с indinavir в комбинация с нуклеозидни аналози, в сравнение с indinavir самостоятелно. В рамките на проучванията, този ефект е траен също така след продължителен период на проследяване.

Педиатрични пациенти

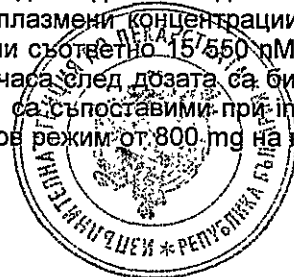
Две продължаващи клинични проучвания при 41 педиатрични пациенти (4 до 15 годишна възраст) бяха с предварително зададен дизайн да характеризират безопасността, антивирусната активност, и фармакокинетиката на indinavir в комбинация със stavudine и lamivudine. В едно проучване, на 24-та седмица, пропорцията от пациенти с плазмено ниво на вирусната РНК под 400 копия/ml беше 60%; средното увеличение на CD4 клетъчния брой беше 242 клетки/mm³, и средното увеличение на процента на CD4 клетъчния брой беше 4.2%. На 60-тата седмица пропорцията от пациенти с плазмено ниво на вирусната РНК под 400 копия/ml беше 59%. В друго проучване, на 16-тата седмица, пропорцията от пациенти с плазмено ниво на вирусната РНК под 400 копия/ml беше 59%; средното увеличение на CD4 клетъчния брой беше 73 клетки/mm³, и средното увеличение на процента на CD4 клетъчния брой беше 1.2%. На 24-тата седмица, пропорцията от пациенти с плазмено ниво на вирусната РНК под 400 копия/ml беше 60%.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Indinavir се абсорбира бързо на гладно с време на достигане на пикова плазмена концентрация от 0.8 часа \pm 0.3 часа (средно \pm S.D.). По-голямо увеличение на плазмените концентрации на indinavir от дозопропорционалното е наблюдавано в границите 200-800 mg дозов режим. При нива на дозиране между 800 mg и 1000 mg, отклоненията от дозовата пропорционалност са по-слабо изразени. В резултат на краткото време на полуживот, 1.8 \pm 0.4 часа, се появява само минимално увеличение в плазмените концентрации след многократните дози. Бионаличността на единичната доза от 800 mg indinavir беше приблизително 65% (90% CI, 58-72%).

Данните от проучване на равновесното състояние при здрави доброволци показват, че фармакокинетиката на indinavir се изменя в хода на деня. Следвайки дозов режим от 800 mg на всеки 8 часа, измерените пикови плазмени концентрации (C_{max}) след сутрешната, следобедната и вечерната доза са били съответно 15 550 nM, 8 720 nM, и 8 880 nM. Съответните плазмени концентрации 8 часа след дозата са били 220 nM, 210 nM и 370 nM. Не е известно доколко тези данни са съпоставими при indinavir, подсилен с ritonavir. При равновесно състояние, след дозов режим от 800 mg на всеки 8



часа, HIV-серопозитивните пациенти в едно изследване достигнали средно-геометрични стойности на AUC_{0-8h} от 27813 $nM \cdot h$ (90% доверителен интервал = 22185, 34869), пикови плазмени концентрации 11144 nM (90% доверителен интервал = 9192, 13512) и плазмени концентрации на 8 час след дозата 211 nM (90% доверителен интервал = 163, 274).

При равновесно състояние след дозов режим от 800 mg/100 mg от indinavir/ritonavir всеки 12 часа с храна с ниско съдържание на мазнини, здрави доброволци в едно изпитване са достигнали средно-геометрични: AUC_{0-12h} 116067 $nM \cdot h$ (90% доверителен интервал = 101680, 132490), пикови плазмени концентрации 19001 nM (90% доверителен интервал = 17538, 20588), и плазмени концентрации на 12 час след дозата 2274 nM (90% доверителен интервал = 1701, 3042). Не е наблюдавана значима разлика в експозицията, когато дозовият режим се е прилагал с храна с високо съдържание на мазнини.

При HIV-инфектирани педиатрични пациенти, дозов режим на indinavir капсули, 500 mg/m² на всеки 8 часа, предизвика стойности на AUC_{0-8hr} от 27412 $nM \cdot h$, пикови плазмени концентрации от 12182 nM , и плазмени концентрации на 8 час след дозата от 122 nM . AUC и пиковите плазмени концентрации бяха в основни линии подобни на тези, наблюдавани преди при HIV-инфектирани възрастни пациенти, получаващи препоръчаната доза от 800 mg на всеки 8 часа; трябва да се отбележи, че плазмените концентрации бяха по-ниски 8 часа след приема на дозата.

По време на бременност е демонстрирано, че системното излагане към indinavir е съответно намалено (PACTG 358. Crivivan 800 mg на всеки 8 часа + zidovudine 200 mg на всеки 8 часа и lamivudine 150 mg два пъти дневно). Средната плазмена концентрация на indinavir AUC_{0-8h} през 30-32 седмици на бременността (n=11) беше 9231 $nM \cdot hr$, което е със 74% (95% CI 50%, 86%) по-ниско от наблюдаваното 6 седмици след раждането. Шест от тези 11 (55%) пациентки са имали 8 часа след приемане на дозата средна плазмена концентрация на indinavir (C_{min}) под допустимия праг за точно количествено определяне по прилагания метод. Фармакокинетиката на indinavir при тези 11 пациентки на шестата седмица след раждането беше в по-голямата си част сходна с тази наблюдавана при не бременни пациентки от друго проучване (виж раздел 4.6)

Приложението на indinavir с висококалорична храна, богата на мазнини и белтъци, води до затруднена и намалена резорбция, с приблизително 80% намаление на AUC и 86% намаление на C_{max} . Приложението с лека храна (напр. сух препечен хляб с мармалад или консервирани плодове, ябълков сок и кафе с обезмаслено или бедно на мазнини мляко и захар или corn flakes, обезмаслено или бедно на мазнини мляко и захар) води до плазмени концентрации, сравними със съответните стойности на гладно.

Фармакокинетиката на indinavir, приет като indinavir sulfate сол (от отворена капсула) смесена с ябълков мус беше като цяло сравнима с фармакокинетиката на indinavir, приет като капсули на гладно. При HIV-инфектирани педиатрични пациенти, фармакокинетичните параметри на indinavir в ябълков мус бяха: AUC_{0-8hr} 26980 $nM \cdot h$; пикова плазмена концентрация от 13711 nM ; и плазмена концентрация на 8 час след дозовия прием 146 nM .

Разпределение

Indinavir не се свързва във висока степен с плазмените белтъци (39% несвързан).

Няма данни, доказващи, че indinavir преминава в централната нервна система при хора.

Биотрансформация



Открити са седем главни метаболита и метаболитните процеси са идентифицирани като глюкуронизация до пиридин-азот, пиридин-N-оксидация с и без 3'-хидроксилиране на индановия пръстен, 3'-хидроксилиране на индана, р-хидроксилиране на фенолметил функционални групи и N-депиридометилиране с и без 3'-хидроксилиране. In vitro изследвания с човешки чернодробни микросоми показват, че цитохром CYP 3A4 е единственият P 450 изоензим, който играе основна роля в оксидиране на indinavir. Анализът на плазма и урина, получени от лица, получаващи indinavir, показват, че метаболитите му имат слаба инхибираща активност върху протеиназата.

Елиминирание

При дози в рамките на 200 до 1000 mg, прилагани и на доброволци, и на заразени с HIV-1 пациенти, уринната наличност на indinavir се е повишавала малко повече, отколкото е съответствало на нарастването на дозите. Бъбречният клирънс (116 ml/min) на indinavir е независим от концентрацията в границата на клинично дозиране. По-малко от 20% от indinavir се отделят през бъбреците. Средната екскреция на непроменен медикамент в урината, след приложението на единична доза на гладно, е 10.4% след доза от 700 mg и 12.0% след доза от 1000 mg. Indinavir бързо се елиминира, с време на полуживот от 1.8 часа.

Характерни особености на пациента

Не е установено фармакокинетиката на indinavir да се повлиява от расата.

Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на indinavir при HIV серопозитивни жени, сравнени с HIV серопозитивни мъже.

Има данни за намален метаболизъм на indinavir при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност и клиника на цироза, водещ до приблизително 60% по-високи средни AUC след доза от 400 mg. Средното време на полуживот на indinavir се увеличава на приблизително 2.8 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Видяни са кристали в урината на плъхове, една маймуна и едно куче. Появата им не се свързва с причинено от медикамента бъбречно увреждане. Увеличаване на теглото на щитовидната жлеза и хиперплазия на тиреоидните фоликулни клетки, дължащи се на повишен тироксинов клирънс, са наблюдавани при плъхове, третирани с indinavir в дози от или над 160 mg/kg/дневно. Настъпи увеличаване на теглото на черния дроб при плъхове, лекувани с indinavir в дози от или над 40 mg/kg/дневно, съпътствувано от хепатоцелуларна хипертрофия при дози от или над 320 mg/kg/дневно.

Максималната нелетална перорална доза на indinavir е поне 5000 mg/kg за плъхове и мишки, най-високата доза, тествана в изследвания за остра токсичност.

Изследвания при плъхове показват, че поемането в мозъчната тъкан е ограничено, разпределението в и извън лимфната система е бързо и отделянето в млякото на кърмещи плъхове е екстензивно. Разпределението на indinavir през плацентарната бариера е значително при плъхове, но ограничено при зайци.

Мутагенност

При изследвания indinavir няма мутагенна или генотоксична активност с или без метаболитна активация.

Карциногенност

Не е забелязана карциногенност при мишки при максималната толерирана доза, която съответства на системна експозиция, приблизително 2 до 3 пъти по-висока от тази при клинични условия. При плъхове, при същите нива на експозиция, е



наблюдавано увеличаване на честотата на тироидни аденоми, вероятно свързано с увеличаване на освобождаването на тиреостимулиращ хормон (TSH) вследствие на увеличаването на клирънса на тироксина. Вероятно е ограничено значението на находките при хора.

Токсичност на развитието

Токсикологични изследвания за ефект върху развитието бяха проведени при плъхове, зайци и кучета (в дози, които предизвикваха системно експозиране, сравнимо с или малко по-голямо от човешкото) и не разкриха доказателства за тератогенност. Не са наблюдавани външни или органични промени при плъхове, обаче, са наблюдавани увеличения на случаите на допълнителни ребра и на шийните ребра. При зайци или кучета не са открити външни, органични или скелетни промени. При плъхове и зайци не са наблюдавани ефекти върху преживяемостта на зародиша/плода или върху телото на плода. При кучета, е наблюдавано леко увеличаване на резорбциите; обаче, всички фетуси при третираните животни бяха жизнеспособни, и броят на живите фетуси при третираните животни бяха сравними с тези от контролната група.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

- anhydrous lactose
- magnesium stearate.

Обвивка на капсулата:

- gelatine,
- titanium dioxide,
- silicon dioxide
- sodium lauryl sulphate.
- Печатно мастило: titanium dioxide (E 171) и indigo carmine (E 132) и iron oxide (E172).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма приложение

6.3. Срок на годност

3 години)

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Да се затваря плътно след всяка употреба, за да се пази от влага.

6.5. Данни за опаковката

CRIXIVAN 100 mg твърди капсули се доставя в HDPE бутилки, с полипропиленова капачка и фолиево покритие, съдържащи 180 капсули.

6.6 Препоръки при употреба

Бутилката съдържа абсорбиращо вещество (сушител), който трябва да остане в опаковката. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не погълнат абсорбиращото вещество.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme IDEA INC.



Schathouserstrsse 136
8152 Glattbrugg
Switzerland

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗПАХМ

20010487

9. Дата на първо разрешение за употреба на лекарствения продукт

18.05.2001

10. Дата на (частична) актуализация на текста
Октомври 2005 година.