

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CRIXIVAN[®]* 400 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 500 mg indinaviri sulfas, odpovídající 400 mg indinavirum.

Pomocné látky viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky.

Tobolky jsou částečně průhledné bílé se zeleným potiskem CRIXIVANTM 400 mg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

CRIXIVAN je indikován v kombinaci s antiretrovirovými nukleosidovými analogy pro léčbu dospělých, dospívajících a dětí ve věku 4 let a starších, infikovaných HIV-1. U dospívajících a u dětí je zvláště nutno posoudit přínos terapie indinavirem vůči zvýšenému riziku nefrolitiázy (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

CRIXIVAN musí podávat lékaři se zkušenostmi s léčbou infekce HIV. S ohledem na farmakodynamická data, která jsou v současnosti k dispozici, je nutno indinavir užívat v kombinaci s dalšími aniretrovirovými přípravky. Pokud se indinavir podává jako monoterapie, dochází k rychlému vývoji rezistentních virů (viz bod 5.1).

Dospělí

Doporučená dávka přípravku CRIXIVAN je 800 mg perorálně každých 8 hodin.

Děti a dospívající (4 až 17 let věku)

Doporučená dávka přípravku CRIXIVAN pro pacienty ve věku 4 až 17 let je 500 mg/m² (dávka upravena podle vypočítané plochy povrchu těla [body surface area, BSA] na základě tělesné výšky a hmotnosti) každých 8 hodin (viz tabulka dále). Tato dávka nesmí překročit ekvivalent dávky pro dospělého 800 mg každých 8 hodin. Tobolky s přípravkem CRIXIVAN lze podávat pouze dětem, které dokáží tobolky spolknout. CRIXIVAN nebyl zkoušen u dětí ve věku do 4 let (viz bod 5.1 a 5.2).

Dávka pro děti (500 mg/m²), kterou je nutno podávat každých 8 hodin

Plocha povrchu těla (m ²)	Dávka přípravku CRIXIVAN každých 8 hodin (mg)
0,50	300
0,75	400
1,00	500
1,25	600
1,50	800

Obecná doporučení pro podávání

Tvrdé tobolky je nutno polykat vcelku.

Protože CRIXIVAN je nutno užívat v intervalu po 8 hodinách, je třeba stanovit pro pacienta vhodný časový rozvrh užívání přípravku. Aby se dosáhlo optimální absorpce, je nutno CRIXIVAN podávat bez jídla, ale s vodou 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. CRIXIVAN lze případně užívat spolu s lehkým jídlem s nízkým obsahem tuku.

K zajištění dostatečné hydratace se doporučuje, aby dospělí vypili minimálně 1,5 litru tekutin za 24 hodin. Doporučuje se také, aby děti, které váží méně než 20 kg, vypily minimálně 75 ml/kg/den a aby děti s tělesnou hmotností 20–40 kg vypily minimálně 50 ml/kg/den.

Při farmakologické léčbě pacientů, kteří prodělali jednu nebo více epizod nefrolitiázy, je třeba zajistit dostatečnou hydrataci, případně lze léčbu během akutní epizody nefrolitiázy dočasně přerušit (např. na 1–3 dny) nebo ukončit (viz bod 4.4).

Speciální pokyny pro dávkování u dospělých

Pokud se spolu s přípravkem CRIXIVAN podává rifabutin, doporučuje se – vzhledem ke zvýšení plazmatických koncentrací rifabutinu a snížení plazmatických koncentrací indinaviru – snížit dávku rifabutinu na polovinu standardní dávky (přečtěte si příbalovou informaci pro rifabutin od výrobce) a zvýšit dávku přípravku CRIXIVAN na 1 000–1 200 mg každých 8 hodin. Při dávkování 1 000 mg použijte 333 mg tobolky, při každém jiném dávkování použijte tobolky 100 mg, 200 mg nebo 400 mg. Tento dávkovací režim zatím nebyl v klinických studiích ověřen a mohl by vést ke klinicky významnému zvýšení plazmatických hladin rifabutinu.

Při současném podávání itraconazolu je nutno zvážit snížení dávky přípravku CRIXIVAN na 600 mg každých 8 hodin (viz bod 4.5).

U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní poruchou v důsledku cirhózy je nutno dávku přípravku CRIXIVAN snížit na 600 mg každých 8 hodin. Doporučení je založeno na omezeném počtu farmakokinetických údajů (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou jaterní funkce se přípravek zatím nezkoušel, proto nelze vydávat žádná doporučení ohledně dávkování (viz bod 4.4).

Bezpečnost pacientů s poruchou renální funkce nebyla zjišťována, močí v nezměněné podobě nebo jako metabolity se však vylučuje méně než 20 % indinaviru (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na účinnou nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Indinavir se nesmí podávat současně s léky, které mají úzkou terapeutickou šíři a které jsou substráty CYP3A4. Přípravek CRIXIVAN se nesmí podávat současně s terfenadinem, cisapridem, astemizolem, alprazolamem, triazolamem, midazolamem, pimozidem ani s námelovými deriváty. Inhibice CYP3A4 přípravkem CRIXIVAN by mohla mít za následek zvýšení plazmatických koncentrací uvedených látek a potenciálně vyvolat závažné nebo život ohrožující reakce.

Indinavir se nesmí podávat současně s rifampicinem, protože současné podávání má za následek 90% snížení plazmatických koncentrací indinaviru.

Rostlinné přípravky obsahující třezalku (*Hypericum perforatum*) se nesmí užívat současně s přípravkem CRIXIVAN, protože jejich současné podávání podstatně snižuje plazmatické koncentrace indinaviru. Výsledkem by mohlo být snížení klinických účinků přípravku CRIXIVAN (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Nefrolitiáza a tubulointersticiální nefritida

Při léčbě dospělých a dětských pacientů indinavirem se vyskytla nefrolitiáza. Frekvence výskytu nefrolitiázy je u dětských pacientů vyšší než u dospělých nemocných. V některých případech se nefrolitiáza vyskytovala spolu s renální nedostatečností nebo s akutním renálním selháním; ve většině těchto případů byla renální nedostatečnost a akutní renální selhání reverzibilní. Pokud se vyskytnou známky a symptomy nefrolitiázy, včetně bolesti v boku s hematurií nebo bez ní (včetně mikroskopické hematurie), lze zvážit možnost dočasného přerušení terapie (např. na 1–3 dny) během akutní epizody nefrolitiázy nebo ukončení terapie. Dětské pacienty, u nichž se projevuje bolest v boku, je nutno vyšetřit z hlediska možné přítomnosti nefrolitiázy. Vyšetření může zahrnovat rozbor moči, sérové hodnoty BUN (blood urea nitrogen, močovinový dusík v krvi) a kreatininu, a ultrazvukové vyšetření močového měchýře a ledvin. Dlouhodobé účinky nefrolitiázy u dětských pacientů nejsou známy. U všech pacientů, kteří dostávají indinavir, se doporučuje zajistit dostatečnou hydrataci (viz bod 4.2 a 4.8).

U pacientů s těžkou asymptomatickou leukocyturií (> 100 buněk ve vysokoenergetickém poli) byly pozorovány případy intersticiální nefritidy s medulární kalcifikací a kortikální atrofii. U pacientů s vyšším rizikem, např. u dětí, by mělo být zváženo vyšetření moči. V případě nálezu těžké perzistentní leukocyturie by měla být provedena další vyšetření.

Lékové interakce

Indinavir je nutno užívat opatrně s jinými přípravky, které jsou účinnými induktory CYP3A4. Jejich současné podávání může mít za následek snížení plazmatických koncentrací indinaviru a v důsledku toho zvýšené riziko suboptimální léčby a snazší rozvoj rezistence (viz bod 4.5).

Současné užívání indinaviru s ritonavirem může zvýšit potenciální lékové interakce. Pro potenciální lékové interakce si přečtěte sekci Interakce v SPC ritonaviru.

Současné užívání indinaviru s lovastatinem nebo simvastatinem se nedoporučuje vzhledem k zvýšenému riziku myopatie včetně rhabdomyolýzy. Opatrnost je nutná při současném podávání indinaviru s atorvastatinem (viz bod 4.5).

Předpokládá se, že současné podávání přípravku CRIVAN se sildenafilem podstatně zvýší plazmatické koncentrace sildenafilu a může vést ke zvýšení výskytu nežádoucích příhod v souvislosti s podáním sildenafilu, včetně hypotenze, změn vízu a priapismu (viz bod 4.5).

Akutní hemolytická anémie

Byla popsána akutní hemolytická anémie, která byla v některých případech těžká a rychle progredovala. Jakmile je stanovena diagnóza, je nutno přijmout odpovídající opatření pro léčbu hemolytické anémie, mezi ně může patřit i vysazení indinaviru.

Hyperglykemie

U pacientů, kteří dostávají inhibitory proteáz (PI), byl popsán nově rozvinutý diabetes mellitus, hyperglykemie nebo exacerbace již přítomného diabetu. U některých z těchto nemocných byla hyperglykemie těžká a v některých případech se vyskytovala spolu s ketoacidózou. U mnoha pacientů byla přítomna onemocnění, z nichž některá vyžadovala terapii přípravky o nichž je známo, že v minulosti vyvolaly rozvoj diabetes mellitus nebo hyperglykemie.

Redistribuce tuku

Kombinační antiretrovirová léčba je spojována s redistribucí tělesného tuku (lipodystrofií) u pacientů s HIV. Dlouhodobé souvislosti mezi těmito jevy nejsou v současné době známy. Znalosti mechanismu jsou neúplné. Byla vyslovena hypotéza o spojitosti mezi viscerální lipomatózou a PI a lipoatrofií a nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI). Vyšší riziko vzniku lipodystrofie bylo spojováno s individuálními faktory, jako jsou starší věk, a faktory spojenými s léky, jako je delší

trvání antiretrovirové léčby a s tím spojenými metabolickými poruchami. Při klinickém vyšetření je nutno pátrat po fyzických známkách redistribuce tuku. Je nutno zvážit možnost měření hladin lipidů v séru a glukózy v krvi nalačno. Lipidové poruchy by měly být patřičně klinicky léčeny (viz bod 4.8).

Jaterní onemocnění

Bezpečnost a účinnost indinaviru nebyla u pacientů s významnými základními poruchami funkce jater zjištěna. U pacientů s chronickou hepatitidou typu B a C, léčených kombinací antiretrovirovou terapií, existuje zvýšené riziko těžkých a potenciálně fatálních nežádoucích hepatálních příhod. V případě souběžné antivirové terapie hepatitidy typu B nebo C je nutno si přečíst příslušné informace o daných přípravcích.

Pacienti s již přítomnou dysfunkcí jater včetně chronické aktivní hepatitidy vykazují během kombinací antiretrovirové terapie zvýšený výskyt poruch jaterních funkcí a je třeba je rutinně sledovat. Pokud se u těchto nemocných objeví příznaky zhoršení jaterního onemocnění, je třeba zvážit možnost přerušení nebo úplného vysazení léčby.

U pacientů se skrytými jaterními poruchami, léčených indinavirem, byla pozorována zvýšená incidence nefrolitiázy.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba.

Pacienti s přidruženými onemocněními

Objevily se zprávy o zvýšené krvácivosti, včetně spontánní tvorby kožních hematomů a hemarthros u pacientů s hemofilií typu A a B léčených inhibitory proteáz (PI). U některých pacientů byl dodatečně podáván faktor VIII. U více než poloviny popsanych případů léčba PI pokračovala nebo – pokud byla zastavena – došlo k jejímu obnovení. Příčinný vztah se nabízí, i když mechanismus účinku nebyl objasněn. Nemocné s hemofilií je proto nutno upozornit na možnost zvýšené krvácivosti.

U pacientů s mírně nebo středně těžkou jaterní nedostatečností v důsledku cirhózy bude nutno vzhledem ke sníženému metabolismu indinaviru snížit dávku indinaviru (viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater zatím nebyla provedena žádná studie. Proto je v tomto případě nutno postupovat opatrně, protože by mohlo dojít ke zvýšení hladin indinaviru.

Bezpečnost pacientů s poruchou renální funkce nebyla hodnocena; močí v nezměněné podobě nebo jako metabolity se však vylučuje méně než 20 % indinaviru (viz bod 4.2).

Laktosa

Tento léčivý přípravek obsahuje 299,2 mg laktosy v jedné 800mg dávce (maximální jednorázová dávka).

U tohoto množství se nepředpokládá, že by vyvolalo symptomy laktózové intolerance (nesnášenlivosti mléka).

Jedna 400mg tobolka obsahuje 149,6 mg laktosy.

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktosy, jako je Lappova laktázová deficiencie nebo glukoso-galaktosová malabsorpce, by neměli tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Všechny studie lékových interakcí se prováděly u dospělých jedinců. Platnost výsledků těchto studií pro dětské pacienty není známa.

Metabolismus indinaviru je zprostředkován enzymem CYP3A4 cytochromu P450. Proto léky, které buď mají stejnou metabolickou cestu nebo modifikují aktivitu CYP3A4, mohou ovlivňovat farmakokinetiku indinaviru. Podobně indinavir by také mohl pozměňovat farmakokinetiku jiných látek, které se metabolizují touto společnou cestou.

Viz též oddíl 4.3 Kontraindikace a 4.2 Dávkování a způsob podání.

Specifické studie lékových interakcí byly provedeny s indinavirem a následujícími látkami: zidovudinem, zidovudinem/lamivudinem, stavudinem, trimetoprimem/sulfametoxazolem, flukonazolem, isoniazidem, klaritromycinem, chinidinem, cimetidinem, teofylinem, metadonem a perorálním kontraceptivem (norethisteron/ethinylestradiol 1/35). U těchto látek nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce. Klinicky významné interakce s jinými léky jsou popsány dále.

Nebyla provedena žádná formální studie interakce mezi indinavirem a warfarinem. Kombinační léčba by mohla mít za následek zvýšení hladin warfarinu.

Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů jsou biotransformovány CYP3A4, který je inhibován indinavirem. Současné podávání přípravku CRIXIVAN může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací blokátorů kalciových kanálů, což by mohlo zvýšit nebo prodloužit terapeutické a nežádoucí účinky.

Rifabutin

Současné podávání indinaviru 800 mg každých 8 hodin s rifabutinem buď v dávce 300 mg jednou denně nebo 150 mg jednou denně bylo hodnoceno ve dvou samostatných klinických studiích. Výsledky těchto studií ukázaly snížení hodnoty AUC indinaviru (o 34 % a 33 %, v uvedeném pořadí dávek, vs samotný indinavir 800 mg každých 8 hodin) a zvýšení hodnoty AUC rifabutinu (o 173 % a 55 %, v uvedeném pořadí dávek, vs samotný rifabutin v dávce 300 mg jednou denně). Toto zvýšení plazmatických hladin rifabutinu nejspíše souvisí s inhibicí metabolismu rifabutinu, který je zprostředkován CYP3A4, indinavirem. Při současném podávání indinaviru a rifabutinu je třeba zvýšit dávku indinaviru a snížit dávku rifabutinu (viz bod 4.2).

Ketokonazol

Současné podávání indinaviru a ketokonazolu by mohlo vést k mírnému vzestupu hladin indinaviru. Nepředpokládá se, že by se tím podstatně ovlivnil profil bezpečnosti indinaviru, proto se žádné obecné snižování dávky nedoporučuje.

Itrakonazol

Podávání indinaviru v dávce 600 mg každých 8 hodin spolu s itrakonazolem, který je inhibitorem CYP3A4, v dávce 200 mg dvakrát denně mělo za následek dosažení hodnot AUC indinaviru podobných těm, které byly zjištěny při podávání samotného indinaviru v dávce 800 mg každých 8 hodin (viz bod 4.2).

Nevirapin

Podávání nevirapinu, induktoru CYP3A4, v dávce 200 mg dvakrát denně spolu s indinavirem v dávce 800 mg každých 8 hodin vedlo k průměrnému 28% snížení hodnoty AUC indinaviru. Na farmakokinetiku nevirapinu neměl indinavir žádný vliv. Při současném podávání s nevirapinem je nutno zvážit možnost zvýšení dávky indinaviru na 1 000 mg každých 8 hodin. Pro tuto kombinaci nejsou k dispozici žádná relevantní data o bezpečnosti a účinnosti.

Delavirdin

Podání delavirdinu, inhibitoru CYP3A4, v dávce 400 mg třikrát denně s jednorázovou dávkou 400 mg indinaviru mělo za následek snížení hodnot AUC indinaviru o 14 % ve srovnání s hodnotou, zjištěnou po podání samotného indinaviru v dávce 800 mg. Současné podání delavirdinu a indinaviru v dávce 600 mg mělo za následek přibližně 40% zvýšení hodnot AUC indinaviru ve srovnání s hodnotami, zjištěnými po podání samotného indinaviru v dávce 800 mg. Indinavir neměl na farmakokinetiku delavirdinu žádný vliv. Při současném podávání s delavirdinem je nutno zvážit snížení dávky indinaviru na 400–600 mg každých 8 hodin. Pro tuto kombinaci nejsou k dispozici žádná relevantní data o bezpečnosti a účinnosti.

Efavirenz

Pokud se indinavir (800 mg každých 8 hodin) podával současně s efavirenzem (200 mg jednou denně), došlo ke snížení AUC indinaviru přibližně o 31 % a C_{\min} přibližně o 40 %. Pokud se indinavir podával ve zvýšené dávce (1 000 mg každých 8 hodin) spolu s efavirenzem (600 mg jednou denně) dobrovolníkům bez infekce, snížily se hodnoty AUC indinaviru v průměru o 33–46 % a C_{\min} indinaviru v průměru o 39–57 % ve srovnání při podávání samotného indinaviru ve standardní dávce (800 mg každých 8 hodin). Podobné rozdíly v hodnotách AUC a C_{\min} byly pozorovány i u pacientů s infekcí HIV, jimž byl podáván indinavir (1 000 mg každých 8 hodin) s efavirenzem (600 mg jednou denně) ve srovnání s podáváním samotného indinaviru (800 mg každých 8 hodin). I když klinický význam snížených koncentrací indinaviru nebyl zjištěn, je nutno brát v úvahu rozsah pozorované farmakokinetické interakce při volbě režimu obsahujícího jak efavirenz, tak i indinavir. Dávku efavirenz není nutné při současném podávání s indinavirem nijak upravovat.

Inhibitory HMG-CoA reductázy

Předpokládá se, že inhibitory HMG-CoA reductázy, které jsou vysoce závislé na metabolismu cestou CYP3A4, jako lovastatin a simvastatin mají výrazně vyšší plazmatické koncentrace při současném podání s indinavirem. Protože zvýšené koncentrace inhibitorů HMG-CoA reductázy mohou způsobit myopatii včetně rhabdomyolýzy, kombinace těchto přípravků s indinavirem se nedoporučuje. Atorvastatin je na metabolismu cestou CYP3A4 méně závislý.

Klinická data o kombinaci indinaviru s inhibitory HMG-CoA reductázy, které nejsou metabolizovány převážně cestou CYP3A4, nejsou k dispozici. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu není závislý na metabolismu cestou CYP3A4 a interakce s inhibitory proteáz se neočekávají. Pokud je indikována léčba inhibitory HMG-CoA reductázy, doporučují se pravastatin nebo fluvastatin.

Třezalka (*Hypericum perforatum*)

Bylo jisté, že plazmatické hladiny indinaviru se podstatně snižují současným užíváním rostlinných přípravků obsahujících třezalku (*Hypericum perforatum*) na přibližně 20 % hodnoty dosahované při podávání samotného indinaviru. Je to důsledkem indukce lék metabolizujících a/nebo transportních proteinů třezalkou. Rostlinné přípravky obsahující třezalku se nesmí užívat současně s přípravkem CRIXIVAN. Pokud již pacient třezalku užívá, vysaďte ji, zkontrolujte hladiny viru a, pokud možno, koncentrace indinaviru. Po vysazení třezalky se mohou koncentrace indinaviru zvýšit a může vzniknout potřeba úpravy dávky přípravku CRIXIVAN. Indukční účinek může přetrvávat po dobu až 2 týdnů po ukončení léčby třezalkou (viz bod 4.3).

Pimozid

Pimozid se nesmí podávat současně s indinavirem. Inhibice CYP3A4 indinavirem by mohla vést ke zvýšení plazmatických koncentrací pimozidu, což by mohlo případně vést k prodloužení QT intervalu a s tím souvisejícím komorovým arytmiím.

Rifampicin

Rifampicin se nesmí užívat spolu s indinavirem. Použití rifampicinu u pacientů, kteří dostávají indinavir, velmi výrazně snižuje plazmatické hladiny indinaviru na 1/10 hodnot zjišťovaných při podávání samotného indinaviru. Tento účinek je důsledkem indukce CYP3A4 rifampicinem (viz bod 4.3).

Ritonavir

Současné podávání indinaviru (800 mg) a ritonaviru (100, 200 nebo 400 mg) dvakrát denně dobrovolníkům spolu s jídlem vedlo ke zvýšení hodnot AUC_{24h} indinaviru o 178 %, 266 % a 220 % (v uvedeném pořadí) ve srovnání s již dříve zjištěnými hodnotami AUC_{24h} indinaviru u nemocných, kteří dostávali samotný CRIXIVAN v dávce 800 mg každých 8 hodin. Kromě toho vedlo současné podávání indinaviru (400 mg) a ritonaviru (400 mg) dvakrát denně ke zvýšení hodnoty AUC_{24h} indinaviru o 68 %. Ve stejné studii vedlo současné podávání indinaviru (800 mg) a ritonaviru (100 nebo 200 mg) dvakrát denně ke zvýšení hodnoty AUC_{24h} ritonaviru o 72 % a 96 % (v uvedeném pořadí) ve srovnání se stejnými dávkami samotného ritonaviru. Naproti tomu současné podávání indinaviru (800 nebo 400 mg) a ritonaviru (400 mg) dvakrát denně mělo zanedbatelný účinek (snížení o 7 % a 7 %, v uvedeném pořadí) na hodnotu AUC_{24h} ritonaviru. V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti ani účinnosti této kombinace u pacientů. V případech současného podávání ritonaviru a indinaviru (v dávce 800 mg dvakrát denně) je třeba opatrnosti, protože se může zvýšit riziko nefrolitiázy. Doporučuje se dostatečná hydratace. Jestliže je snížena dávka indinaviru kvůli problémům se snášenlivostí, je vhodné sledovat plazmatické koncentrace léku. K dispozici není dostatek údajů, které by ukazovaly na jednoznačný vztah mezi plazmatickými koncentracemi indinaviru a účinností a výskytem nefrolitiázy (viz bod 4.4).

Saquinavir

Současné podávání indinaviru se saquinavirem (600 mg tvrdé tobolky nebo 800 mg měkké tobolky nebo 1 200 mg měkké tobolky v jednorázové dávce) zdravým jedincům vedlo k 500%, 620% a 360% zvýšení hodnoty plazmatické AUC_{24h} saquinaviru (v uvedeném pořadí). Relevantní údaje o bezpečnosti a účinnosti této kombinace nejsou k dispozici. Uspořádání studie neumožňuje jednoznačné posouzení účinku saquinaviru na indinavir, ale naznačuje, že při současném podávání se saquinavirem dochází k méně než dvojnásobnému zvýšení hodnoty AUC_{8h} indinaviru.

Didanosin

Formální studie lékových interakcí mezi indinavirem a didanosinem zatím nebyla provedena. Pro optimální absorpci indinaviru však je nutná normální (kyselá) hodnota pH v žaludku, přičemž didanosin, který obsahuje pufrovací látky pro zvýšení hodnoty pH, je kyselinami rychle rozkládán. Indinavir a didanosin je nutno podávat s minimálním odstupem jedné hodiny na prázdný žaludek (přečtěte si informace pro předepisování didanosinu od výrobce). V jedné klinické studii, pokud byl didanosin podán tři hodiny po indinaviru, nedošlo k žádné změně antiretrovirové aktivity.

Sildenafil

Protože indinavir je inhibitor CYP3A4, povede současné podávání přípravku CRIXIVAN se sildenafilem nejspíše ke zvýšení plazmatických hladin sildenafilu kompetitivní inhibicí metabolismu. V jedné publikované studii mužů infikovaných HIV a dlouhodobě léčených indinavirem v dávce 800 mg nemělo podání jedné 25 mg dávky sildenafilu žádný významný účinek na hodnotu AUC indinaviru, ale vedlo ke 340% zvýšení hodnoty AUC sildenafilu ve srovnání s dříve získanými kontrolními daty pro farmakokinetiku sildenafilu, normalizovanými na dávku 25 mg. Pokud se indinavir a sildenafil užívají současně, je vhodné podat sildenafil v počáteční dávce 25 mg (viz úplné informace pro předepisování sildenafilu od výrobce).

Venlafaxin

Farmakokinetická studie s venlafaxinem prokázala 28% snížení AUC a 36% snížení C_{max} indinaviru. Klinický význam této interakce není znám. Indinavir neovlivnil farmakokinetiku venlafaxinu nebo aktivního metabolitu desmethylvenlafaxinu.

Ostatní

Současné podávání jiných látek, které jsou induktory CYP3A4, jako je fenobarbital, fenytoin, dexamethason a karbamazepin, může snížit plazmatické koncentrace indinaviru.

Informace o stravě nebo účinku potravy na absorpci indinaviru (viz bod 4.2 a 5.2).

4.6 Těhotenství a kojení

Použití během těhotenství

U těhotných pacientek nejsou dostupné adekvátní a dobře kontrolované studie. Indinavir lze používat během těhotenství pouze v případech, kdy případný terapeutický zisk ospravedlňuje možné riziko pro plod. Vzhledem k tomu, že byly sledovány významně nižší předporodní expozice v malé studii u HIV-infikovaných těhotných pacientek a k dispozici jsou jen omezená data o této skupině pacientek, není použití indinaviru u HIV-infikovaných těhotných pacientek doporučeno (viz bod 5.2).

Hyperbilirubinemie, uváděná převážně jako zvýšení hladiny nepřímého bilirubinu, se během léčby indinavirem vyskytla u 14 % pacientů. Protože není známo, zda indinavir vede k exacerbaci fyziologické hyperbilirubinemie u novorozenců, je nutno pečlivě zvážit podávání indinaviru těhotným ženám v době porodu (viz bod 4.8).

U makaků vedlo podávání indinaviru novorozeným mláďatům k mírné exacerbaci přechodné fyziologické hyperbilirubinemie, pozorované u tohoto živočišného druhu po narození. Podávání indinaviru březím samicím makaků ve třetím trimestru podobnou exacerbaci nezpůsobovalo; docházelo však pouze k omezenému průniku indinaviru placentou.

Podávání během kojení

Doporučuje se, aby ženy infikované HIV za žádných okolností nekojily, aby nedošlo k přenosu HIV. Není známo, zda se indinavir vylučuje do mateřského mléka. Matky je nutno poučit, aby během léčby kojení přerušily.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

K dispozici nejsou žádné údaje, které by naznačovaly, že indinavir ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je však nutno informovat o tom, že byly zaznamenány zprávy o závratích a rozostřeném vidění během léčby indinavirem.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické zkušenosti

V kontrolovaných klinických studiích, které se prováděly po celém světě, byl indinavir podáván samotný nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky (zidovudinem, didanosinem, stavudinem a/nebo lamivudinem) celkem asi 2 000 nemocných, z nichž se v převážné většině jednalo o muže bílé pleti (15 % žen).

Indinavir neměnil typ, frekvenci ani závažnost známých hlavních nežádoucích účinků, vyskytujících se v souvislosti s podáváním zidovudinu, didanosinu nebo lamivudinu.

V následujícím textu jsou uvedeny klinické nežádoucí účinky, uváděné hodnotícími lékaři, které byly možná, pravděpodobně nebo zcela určitě v souvislosti s podáním přípravku u ≥ 5 % nemocných, léčených přípravkem CRIXIVAN samotným nebo v kombinaci ($n = 309$) po dobu 24 týdnů. Mnohé z těchto nežádoucích účinků byly také zjišťovány jako běžné, již přítomné nebo často se vyskytující stavy v uvedené populaci. Mezi tyto nežádoucí účinky patřily: nevolnost (35,3 %), bolesti hlavy (25,2 %), průjem (24,6 %), astenie/únava (24,3 %), vyrážky (19,1 %), poruchy chuťového vnímání (19,1 %), suchá kůže (16,2 %), bolesti břicha (14,6 %), zvracení (11,0 %), závratě (10,7 %). S výjimkou suché kůže, vyrážek a poruch vnímání chuti byla incidence klinických nežádoucích účinků podobná nebo vyšší u pacientů, léčených kontrolními antiretrovirovými nukleosidovými analogy, než u pacientů léčených přípravkem CRIXIVAN samotným nebo v kombinaci. U 107 nemocných, léčených přípravkem CRIXIVAN samotným nebo v kombinaci až 48 týdnů, zůstal tento celkový profil bezpečnosti podobný. Nežádoucí účinky, včetně nefrolitiázy, mohou vést k přerušení léčby.

Velmi časté (> 10 %)

Poruchy nervového systému: bolesti hlavy, závratě.

Gastrointestinální poruchy: nevolnost, zvracení, průjem, dyspepsie.

Poruchy kůže a podkoží: vyrážka, suchá kůže.

Poruchy ledvin a močových cest: nefrolitiáza u dětských pacientů ve věku 3 let a starších.

Celkové poruchy a lokální reakce po podání: slabost/únava, změny vnímání chuti, bolesti břicha.

Časté (5–10 %)

Poruchy nervového systému: nespavost, hypoestézie, parestézie.

Gastrointestinální poruchy: flatulence, sucho v ústech, kyselá regurgitace.

Poruchy kůže a podkoží: pruritus.

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně: myalgie.

Poruchy ledvin a močového systému: nefrolitiáza u dospělých, dysurie.

Nefrolitiáza, včetně bolesti v boku s hematurií nebo bez ní (včetně mikroskopické hematurie), byla uváděna přibližně u 10 % (252/2 577) pacientů, jimž byl v klinických studiích podáván CRIXIVAN v doporučené dávce, ve srovnání s 2,2 % pacientů v kontrolních skupinách. Obecně lze říci, že tyto projevy nesouvisely s renální dysfunkcí a po hydrataci a dočasném přerušení terapie (např. na 1–3 dny) odezněly.

V klinických studiích s dětskými pacienty ve věku 3 let a staršími byl profil nežádoucích účinků podobný jako u dospělých nemocných až na vyšší frekvenci výskytu nefrolitiázy s 29 % (20/70) u dětských pacientů, kteří byli léčeni přípravkem CRIXIVAN v doporučené dávce 500 mg/m² každých 8 hodin.

Laboratorní nálezy

Mezi abnormální laboratorní nálezy popisované hodnotícími lékaři, které byly možná, pravděpodobně nebo zcela určitě v souvislosti s podáním přípravku u ≥ 10 % nemocných léčených přípravkem CRIXIVAN samotným nebo v kombinaci, patřily:

Velmi časté (> 10 %)

Poruchy krve a lymfatického systému: zvýšení MCV; snížení počtu neutrofilů.

Poruchy ledvin a močových cest: hematurie, proteinurie, krystalurie, pyurie u dětských pacientů ve věku 3 let a starších.

Poruchy jater a žlučových cest: Izolovaná asymptomatická hyperbilirubinemie (celkový bilirubin ≥ 2,5 mg/dl, 43 μmol/l), uváděné převážně jako zvýšené hodnoty nepřímého bilirubinu a výjimečně v souvislosti se zvýšením hladin ALT, AST nebo alkalické fosfatázy, se vyskytla přibližně u 14 % pacientů, léčených přípravkem CRIXIVAN samotným nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky. Většina nemocných v léčbě přípravkem CRIXIVAN pokračovala bez snížení dávky a hladiny bilirubinu se postupně snižovaly směrem k výchozím hodnotám. Hyperbilirubinemie se vyskytla častěji při dávkách překračujících hodnotu 2,4 g/den na rozdíl od dávek do 2,4 g/den. Zvýšení ALT a AST.

V klinických studiích s přípravkem CRIXIVAN u dětských pacientů ve věku 3 roky a staršími byla asymptomatická pyurie neznámé etiologie zjištěna u 10,9 % (6/55) pacientů, kteří dostávali CRIXIVAN v doporučené dávce 500 mg/m² každých 8 hodin. Některé z těchto příhod byly spojeny s mírným zvýšením sérových hladin kreatininu.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení přípravku na trh byly popsány následující další nežádoucí účinky; jednalo se o spontánní zprávy, u nichž nelze přesně stanovit incidenci:

Poruchy krve a lymfatického systému: zvýšená spontánní krvácivost u pacientů s hemofilii, anemie včetně akutní hemolytické anemie, trombocytopenie (viz bod 4.4).

Poruchy imunitního systému: anafylaktoidní reakce.

Endokrinní poruchy: nově rozvinutý diabetes mellitus nebo hyperglykemie nebo zhoršení již přítomného diabetes mellitus (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému: parestezie úst.

Gastrointestinální poruchy: hepatitida, včetně zpráv o selhání jater, pankreatitida.

Poruchy kůže a podkoží: vyrážka včetně erythema multiforme a Stevens-Johnsonova syndromu; vaskulitida z precitlivělosti, alopecie, hyperpigmentace, kopřivka, zarůstání nehtů a/nebo paronychie.

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně: myalgie, myositida, rhabdomyolýza.

Poruchy ledvin a močových cest: nefrolitiáza, v některých případech s renální nedostatečností nebo akutním renálním selháním, intersticiální nefritida, někdy spolu s ukládáním krystalů indinaviru. U některých pacientů nedošlo po vysazení léčby indinavirem k ústupu intersticiální nefritidy; leukocyturie (viz bod 4.4).

Celkové poruchy a lokální reakce po podání: Kombinační antiretrovirová terapie vede u některých pacientů k redistribuci tělesného tuku (lipodystrofií), včetně úbytku periferního subkutánního tuku, zvýšení množství tuku v oblasti břicha a viscerálního tuku, hypertrofie prsů a hromadění tuku v dorsocervikální oblasti (buvolí hrb).

Kombinační antiretrovirová terapie je spojována s metabolickými abnormalitami, jako jsou hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, insulinová rezistence, hyperglykemie a zvýšená hladina laktátu (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce (viz bod 4.4).

Laboratorní nálezy:

V období po uvedení přípravku na trh byly popsány následující dodatečné laboratorní abnormality; jednalo se o spontánní zprávy, u nichž nelze přesně stanovit incidenci:

Poruchy metabolismu a výživy: zvýšené koncentrace triglyceridů v séru, zvýšené koncentrace cholesterolu v séru.

Poruchy jater a žlučových cest: abnormality jaterních funkcí.

Poruchy funkce muskuloskeletálního systému, pojiva a kostí: zvýšené koncentrace kreatinfosfokinázy.

4.9 Předávkování

Byly zaznamenány zprávy o předávkování přípravkem CRIXIVAN u lidí. Nejčastěji uváděnými symptomy byly gastrointestinální příznaky (např. nevolnost, zvracení, průjem) a renální příznaky (např. nefrolitiáza, bolesti v boku, hematurie).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitor proteáz, ATC kód: JO5AE02

Mechanismus účinku

Indinavir inhibuje rekombinantní proteázy HIV-1 a HIV-2 přibližně s desetinásobně vyšší selektivitou pro proteázy HIV-1 než proteázy HIV-2. Indinavir se reverzibilně váže na aktivní místo proteáz a kompetitivně inhibuje enzym a zabraňuje tak štěpení virových prekurzorů polyproteinů, k němuž dochází během zrání nově vznikající částice viru. Výsledné nezralé částice nejsou infekční a nedokáží zahajovat nové cykly infekce. Indinavir neinhiboval významně eukaryotické proteázy, lidský renin, lidský cathepsin D, lidskou elastázu a lidský faktor Xa.

Mikrobiologie

Při koncentracích 50–100 nM zprostředkoval indinavir 95% inhibici (IC₉₅) šíření virů (v poměru k neléčeným kontrolám infikovanými viry) v kulturách lidských T-lymfoidních buněk a v primárních

lidských monocytch/makrofázích, infikovaných HIV-1 variantami LAI, MN, RF a makrofágotropní variantou SF-162. V koncentracích 25–100 nM zprostředkoval indinavir 95% inhibici šíření virů v kulturách mitogeny aktivovaných mononukleárů lidské periferní krve, infikovaných různými, převážně klinickými izoláty HIV-1, včetně izolátů s rezistencí vůči zidovudin a nenukleosidovým inhibitorům reverzní transkriptázy (NNRTI). Synergní antiretrovirová aktivita byla pozorována v případech, kdy byly lidské T-lymfoidní buňky, infikované HIV-1 variantou LAI, inkubovány indinavirem a buď zidovudinem, didanosinem, nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy.

Rezistence vůči léku

U některých pacientů došlo ke ztrátě suprese hladin virové RNA; počty buněk CD4 však často zůstávaly na hodnotách vyšších než před zahájením léčby. Pokud došlo ke ztrátě suprese virové RNA, bylo možno pravidelně pozorovat náhradu cirkulujících vnímavých virů rezistentními variantami viru. Rezistence korelovala s hromaděním mutací v genomu viru s výslednou expresí substitucí aminokyselin v proteáze viru.

V souvislosti s rezistencí vůči indinaviru se uvádí minimálně 11 míst aminokyselin v proteáze: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 a L90. Podstata jejich příspěvku k rezistenci je však komplexní. Žádná z těchto substitucí nebyla ani nezbytná ani dostatečná k zajištění rezistence. Například žádná jediná substituce ani dvojice substitucí nedokázala zajistit měřitelnou (\geq čtyřnásobnou) rezistenci vůči indinaviru a výše rezistence závisela na způsobu, jímž byly vícečetné substituce zkombinovány. Obecně však platí, že vyšší hladina rezistence byla výsledkem současné exprese většího počtu substitucí na jedenácti výše uvedených pozicích. Z pacientů, u nichž došlo během monoterapie indinavirem v dávce 800 mg každých 8 hodin k opětovnému zvýšení hladin virové RNA („rebound“) byly u většiny pacientů pozorovány substituce pouze na třech místech: V82 (na A nebo F), M46 (na I nebo L) a L10 (na I nebo R). Jiné substituce byly pozorovány méně často. Zdá se, že se pozorované substituce aminokyselin hromadí sekvenčním způsobem a bez pravidelného pořadí, snad v důsledku probíhající replikace viru.

Je třeba poznamenat, že snížení suprese hladin virové RNA bylo pozorováno častěji při zahájení terapie indinavirem v dávkách nižších, než je doporučená perorální dávka 2,4 g/den. **Proto je nutno terapii indinavirem zahajovat v doporučené dávce, aby se dosáhlo zvýšené suprese replikace viru a zabránilo se tak vzniku rezistentních virů.**

Současné podávání indinaviru a nukleosidových analogů (které dosud nebyly pacientovi podávány) může snížit riziko rozvoje rezistence vůči indinaviru i nukleosidovým analogům. V jedné srovnávací studii zajistila kombinovaná terapie nukleosidovými analogy (trojitá terapie se zidovudinem plus didanosinem) ochranu proti selekci virů s expresí minimálně jedné substituce aminokyselin, související s rezistencí vůči indinaviru (ze 13/24 na 2/20 ve 24. týdnu léčby) a vůči nukleosidovým analogům (z 10/16 na 0/20 ve 24. týdnu léčby).

Zkřížená rezistence

Izolované vzorky HIV-1 se sníženou vnímavostí vůči indinaviru vykazovaly různé typy a stupně zkřížené rezistence vůči řadě různých inhibitorů HIV proteáz, včetně ritonaviru a saquinaviru. Úplná zkřížená rezistence byla zjištěna mezi indinavirem a ritonavirem; zkřížená rezistence vůči saquinaviru se však u jednotlivých izolátů lišila. Mnohé substituce aminokyselin proteáz, o nichž se uvádí, že souvisejí s rezistencí vůči ritonaviru a saquinaviru, znamenaly rezistenci i vůči indinaviru.

Farmakodynamické účinky

Dospělí

Zatím bylo prokázáno, že léčba indinavirem samotným nebo v kombinaci s jinými antiretrovirovými přípravky (např. nukleosidovými analogy) snižuje virovou zátěž a zvyšuje počty lymfocytů CD4 u pacientů s počty buněk CD4 pod 500 buněk/mm³.

Bylo zjištěno, že indinavir samotný nebo v kombinaci s nukleosidovými analogy (zidovudin/stavudin a lamivudin) zpomaluje ve srovnání s nukleosidovými analogy progresi klinického stavu a zajišťuje trvalý účinek na virovou zátěž a počty buněk CD4.

U pacientů již dříve léčených zidovudinem snížila kombinace indinavir, zidovudin a lamivudin – na rozdíl od lamivudinu přidaného k zidovudinu – pravděpodobnost rozvoje AIDS definujícího onemocnění nebo smrti (AIDS defining illness or death, ADID) po 48 týdnech ze 13 % na 7 %. Podobně u nemocných, jimž dosud nebyly podávány antiretrovirové přípravky, snížil indinavir se zidovudinem a bez něj – ve srovnání se samotným zidovudinem – pravděpodobnost rozvoje ADID po 48 týdnech z 15 % při samotném zidovudinu na přibližně 6 % při indinaviru samotném nebo v kombinaci se zidovudinem.

Účinky na virovou zátěž byly pravidelně výraznější u pacientů, léčených indinavirem v kombinaci s nukleosidovými analogy, avšak procenta nemocných s virovou RNA v séru pod hranicí kvantifikace (500 kopií/ml) se mezi studii lišila, od 40 % až po více než 80 % po 24 týdnech. Toto procento zůstává při dlouhodobém sledování stabilní. Podobně jsou účinky na počty buněk CD4 výraznější u pacientů, léčených – na rozdíl od samotného indinaviru – kombinací indinaviru s nukleosidovými analogy. Ve studiích tento účinek i při dlouhodobém sledování přetrvává.

Dětsí pacienti

Dvě právě probíhající klinické studie s 41 dětskými pacienty (4 až 15 let věku) byly navrženy s cílem stanovit bezpečnost, antiretrovirovou aktivitu a farmakokinetiku indinaviru v kombinaci se stavudinem a lamivudinem. V jedné studii po 24 týdnech dosahoval podíl pacientů s virovou RNA v plazmě pod hodnotou 400 kopií/ml 60 %; průměrné zvýšení počtu buněk CD4 činilo 242 buněk/mm³ a průměrné procentuální zvýšení počtu buněk CD4 bylo 4,2 %. Po 60 týdnech podíl nemocných s virovou RNA v plazmě pod hodnotou 400 kopií/ml dosahoval 59 %. Ve druhé studii po 16 týdnech podíl pacientů s virovou RNA v plazmě pod hodnotou 400 kopií/ml činil 59 %; průměrné zvýšení počtu buněk CD4 dosáhlo 73 buněk/mm³ a průměrné procentuální zvýšení počtu buněk CD4 činilo 1,2 %. Po 24 týdnech podíl pacientů s virovou RNA v plazmě pod hodnotou 400 kopií/ml dosáhl 60 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Indinavir podaný nalačno se rychle vstřebává, přičemž maximálních plazmatických hladin dosahuje za $0,8 \pm 0,3$ hodin (průměr \pm směrodatná odchylka). Vyšší než dávkou úměrné zvýšení plazmatických hladin indinaviru bylo pozorováno v dávkovém rozmezí 200–800 mg. Při dávkách v rozmezí 800 mg až 1000 mg je odchylka od úměrného vztahu k dávkě méně výrazná. V důsledku krátkého poločasu $1,8 \pm 0,4$ hodin dochází po opakovaném podání dávky pouze k minimálnímu zvýšení plazmatických koncentrací. Biologická dostupnost indinaviru po jednorázové dávce 800 mg byla přibližně 65 % (90 % interval spolehlivosti, 58–72 %).

Údaje ze studie v ustáleném stavu se zdravými dobrovolníky naznačují, že existuje diurnální měnlivost ve farmakokinetice indinaviru. Při dávkovacím režimu 800 mg každých 8 hodin byly naměřené maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) po ranní, odpolední a večerní dávce 15 550 nM, 8 720 nM a 8 880 nM. Korespondující plazmatické koncentrace 8 hodin po podání dávky byly 220 nM, 210 nM a 370 nM v uvedeném pořadí. Příslušnost těchto nálezů pro ritonavirem potencovaný indinavir není známa. Při ustáleném stavu po dávkovacím režimu 800 mg každých 8 hodin dosáhli HIV-séropozitivní dospělí pacienti v jedné studii geometrických průměrů hodnot AUC_{0-8h} 27 813 nM*h (90% interval spolehlivosti = 22 185, 34 869), maximálních plazmatických koncentrací 11 144 nM (90% interval spolehlivosti = 9 192, 13 512) a plazmatických koncentrací 8 hodin po podání dávky 211 nM (90% interval spolehlivosti = 163, 274).

V ustáleném stavu po dávkovacím režimu 800 mg indinaviru/100 mg ritonaviru každých 12 hodin spolu s nízkotučným jídlem dosáhli zdraví dobrovolníci následujících geometrických průměrných

hodnot: AUC_{0-12h} 116 067 nM*h (90% interval spolehlivosti = 101 680, 132 490); maximální plazmatické koncentrace 19 001 nM (90% interval spolehlivosti = 17 538, 20 588) a plazmatické koncentrace 12 hod. po podání dávky 2 274 nM (90% interval spolehlivosti = 1 701, 3 042). Při použití uvedeného dávkovacího režimu spolu s tučným jídlem nebyly pozorovány žádné statisticky významné odlišnosti v expozici.

U dětských pacientů infikovaných HIV zajistilo podávání tvrdých tobolek s indinavirem v dávce 500 mg/m² každých 8 hodin hodnoty AUC_{0-8h} ve výši 27 412 nM*h, maximální plazmatické koncentrace 12 182 nM a plazmatické koncentrace 8 hodin po podání dávky 122 nM. Hodnoty AUC a maximální plazmatické koncentrace byly obecně podobné hodnotám, pozorovaným u dospělých infikovaných HIV, kteří dostávali doporučenou dávku 800 mg každých 8 hodin; za povšimnutí stojí, že plazmatické koncentrace 8 hodin po podání dávky byly nižší.

Během těhotenství bylo prokázáno, že systémová expozice indinaviru se relevantně snížila (PACTG 358, Crixivan, 800 mg každých 8 hodin + zidovudin 200 mg každých 8 hodin a lamivudin 150 mg dvakrát denně). Střední plazmatická koncentrace indinaviru AUC_{0-8h} ve 30.–32. týdnu těhotenství (n = 11) byla 9 231 nM*h, což je o 74 % (95% CI: 50 %, 86 %) nižší, než bylo pozorováno v 6. týdnu po porodu. Šest z těchto 11 (55 %) pacientek mělo střední plazmatické koncentrace indinaviru 8 hodin po dávce (C_{min}) pod prahem spolehlivé měřitelnosti metody. Farmakokinetika indinaviru u těchto 11 pacientek 6 týdnů po porodu byla celkově podobná jako u netěhotných pacientek v jiné studii (viz bod 4.6).

Podávání indinaviru s vysokokalorickým jídlem, s vysokým obsahem tuků a bílkovin, vedlo k omezení a snížení absorpce; hodnota AUC klesla přibližně o 80 % a C_{max} o 86 %. Podávání s lehkými jídly (např. suché toasty s marmeládou nebo konzervovaným ovocem, jablečnou šťávou a kávou s odstředěným mlékem nebo mlékem bez tuku a cukrem nebo s kukuřičnými lupínky s odstředěným mlékem nebo mlékem bez tuku s cukrem) vedlo k plazmatickým koncentracím, srovnatelnými s odpovídajícími hodnotami ve stavu na lačno.

Farmakokinetika indinaviru, užitého ve formě indinavir sulfátu (z otevřených tvrdých tobolek), přimíchaného do jablečné šťávy, byla celkově srovnatelná s farmakokinetikou indinaviru, užitého ve formě tvrdých tobolek ve stavu nalačno. U dětských pacientů infikovaných HIV byly farmakokinetické parametry indinaviru v jablečné šťávě: AUC_{0-8h} 26 980 nM*h; maximální plazmatická koncentrace 13 711 nM a plazmatické koncentrace 8 hodin po podání dávky 146 nM.

Distribuce

Indinavir se nevázal ve vysoké míře na proteiny v lidské plazmě (39 % nevázáno).

Nejsou k dispozici žádné údaje, týkající se průniku indinaviru do centrálního nervového systému u lidí.

Biotransformace

Bylo identifikováno sedm hlavních metabolitů a metabolické cesty byly popsány jako glukuronidace na úrovni pyridin dusíku, pyridin-N-oxidace s 3'-hydroxylací na indanovém prstenci a bez ní, 3'-hydroxylace indanu, p-hydroxylace fenylmetylové složky a N-depyridometylace s 3'-hydroxylací a bez ní. *In vitro* studie lidských jaterních mikrozomů ukázaly, že CYP3A4 je jediným izoenzymem P450, který sehrává významnou úlohu v oxidativním metabolismu indinaviru. Analýza vzorků plazmy a moči jedinců, jimž byl podáván indinavir, ukázala, že metabolity indinaviru vykazují malou inhibiční proteinázovou aktivitu.

Vylučování

V dávkovém rozmezí 200–1 000 mg, podávaném dobrovolníkům i pacientům infikovaným HIV, bylo zjištěno mírně vyšší než dávce úměrné zvýšení vylučování indinaviru v moči. Renální clearance (116 ml/min) indinaviru nezávisí na koncentraci v celém rozsahu klinických dávek. Ledvinami se vylučuje méně než 20 % indinaviru. Průměrné množství vyloučené látky v nezměněné formě moči

po podání jedné dávky ve stavu nalačno činilo 10,4 % po dávce 700 mg a 12,0 % po dávce 1 000 mg. Indinavir se vylučoval rychle s poločasem 1,8 hodin.

Charakteristika u pacientů

Nezdá se, že by farmakokinetika indinaviru byla ovlivněna rasou.

Neexistují žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice indinaviru mezi HIV-séropozitivními ženami a HIV-séropozitivními muži.

Nemocní s mírnou nebo středně těžkou jaterní nedostatečností a s klinicky prokázanou cirhózou vykazovali snížený metabolismus indinaviru, což mělo za následek přibližně o 60 % vyšší průměrné hodnoty AUC po dávce 400 mg. Průměrný poločas indinaviru se prodloužil přibližně na 2,8 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V moči potkanů, jedné opice a jednoho psa byly zpozorovány krystaly. Krystaly nebyly spojeny s renálním postižením indukovaným lékem. Zvýšení hmotnosti štítné žlázy a hyperplazie folikulárních buněk štítné žlázy jako důsledek zvýšení clearance tyroxinu bylo pozorováno u potkanů, jimž byl aplikován indinavir v dávkách ≥ 160 mg/kg/den. Ke zvýšení hmotnosti jater došlo u potkanů, jimž byl podáván indinavir v dávkách ≥ 40 mg/kg/den, tento jev byl při dávkách ≥ 320 mg/kg/den doprovázen hepatocelulární hypertrofií.

Maximální neletální perorální dávka indinaviru byla minimálně 5 000 mg/kg u potkanů a myší, což byla nejvyšší zkoušená dávka ve studiích akutní toxicity.

Studie u potkanů ukázaly, že vychytávání do mozkové tkáně je omezeno, distribuce do lymfatického systému a z něj probíhá rychle, a že dochází k výraznému vylučování do mléka kojících samic potkanů. Distribuce indinaviru přes placentální bariéru byla významná u potkanů, ale omezená u králíků.

Mutagenita

Ve studiích s metabolickou aktivací a bez ní nevykazoval indinavir žádnou mutagenní ani genotoxickou aktivitu.

Kancerogenita

Při maximální tolerované dávce, odpovídající systémové expozici přibližně 2–3 násobně vyšší, než je klinická expozice, nebyla u myší zjištěna žádná kancerogenita. U potkanů byla při podobných hodnotách expozice pozorována zvýšená incidence adenomů štítné žlázy, snad v souvislosti se zvýšeným uvolňováním tyreotropního hormonu na podkladě zvýšení clearance tyroxinu. Význam těchto nálezů pro člověka je nejspíše omezený.

Vývojová toxicita

Studie vývojové toxicity byly provedeny u potkanů, králíků a u psů (v dávkách vyvolávajících systémovou expozici srovnatelnou s expozicí u člověka nebo mírně vyšší) a nepřinesly žádný důkaz teratogenity. U potkanů nebyly pozorovány žádné vnější změny ani změny na vnitřnostech, byla však zjištěna zvýšená incidence nadpočetných žeber a krčních žeber. U potkanů a u králíků nebyly pozorovány žádné účinky na přežívání embryí/plodů ani na hmotnost plodů. U psů bylo pozorováno mírné zvýšení resorpce; všechny plody zvířat, kterým byl lék aplikován, však byly životaschopné a incidence živých plodů u zvířat s aplikací léku byla srovnatelná s incidencí u kontrolních zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

- bezvodá laktosa
- magnesium-stearát

Obal tobolek:

- želatina
- oxid titaničitý
- srážený oxid křemičitý
- natrium-lauryl-sulfát
- inkoust pro potisk: oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132) a oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky pro HDPE lahvičky obsahující 18 tvrdých tobolek.
3 roky pro HDPE lahvičky obsahující 90 a 180 tvrdých tobolek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte vnitřní obal dobře uzavřený, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

CRIXIVAN 400 mg tvrdé tablety jsou dodávány v HDPE lahvičce s PP uzávěrem a krytem z ochranné folie o obsahu 18, 90 a 180 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Vnitřní obaly obsahují balení vysoušedla (desikans), které musí zůstat v lahvičce.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/96/024/004
EU/1/96/024/005
EU/1/96/024/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21. listopadu 2001

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. srpna 2005

*Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.