

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CRIXIVAN 400 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

İndinavir 400 mg (indinavir sülfat olarak)

**Yardımcı maddeler:**

Laktoz 149.6 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Yarı-opak, beyaz kapsüllerin üzerinde yeşil renkte CRIXIVAN™ 400 mg yazısı bulunmaktadır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

CRIXIVAN, antiretroviral nükleozid analogları ile kombine olarak, HIV-1 ile enfekte erişkinler, adolesanlar, 4 yaş ve üstü çocukların tedavisinde endikedir. Adolesanlar ve çocuklarda indinavir tedavisinin faydalarına karşı, artan nefrolitiazis riski özellikle göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

CRIXIVAN, HIV enfeksiyonunda deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdır. Mevcut farmakodinamik veriler ışığında, indinavir diğer antiretroviral ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır. İndinavir monoterapi şeklinde uygulanırsa, dirençli virüsler ortaya çıkabilir (bkz. bölüm 5.1).

**Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:**

CRIXIVAN'ın erişkinlerde önerilen dozu oral yolla 8 saatte bir alınan 800 mg'dır.

Yayınlanmış çalışmaların verileri, alternatif bir doz rejiminin CRIXIVAN 400 mg ile ritonavir 100 mg'ın her ikisinin de oral yolla günde iki kez uygulanması olduğunu göstermektedir. Bu tavsiye yayınlanmış sınırlı verilere dayanmaktadır (bkz. bölüm 5.2).

Ritonavir ile birlikte uygulanırsa, CRIXIVAN gıdalarla birlikte veya ayrı olarak uygulanabilir.

**Uygulama şekli:**

Kapsüller bütün olarak yutulmalıdır.

CRIXIVAN'ın 8 saat aralıkla alınması gerektiğinden, hastaya uygun bir doz takvimi belirlenmelidir. Optimal emilim için, CRIXIVAN gıdalarla uygulanmamalı, ancak suyla ve

bir öğünden ya 1 saat önce ya da 2 saat sonra uygulanmalıdır. Alternatif olarak CRIXIVAN düşük oranda yağ içeren, hafif bir öğünle de uygulanabilir.

Yeterli hidrasyonu sağlamak için, erişkinlerin 24 saatlik sürede en az 1.5 litre sıvı içmeleri önerilir. Aynı zamanda 20 kg'dan hafif çocukların günde en az 75 ml/kg ve 20 ila 40 kg arasındaki çocukların günde en az 50 mg/kg sıvı almaları önerilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda güvenlik incelenmemiştir; ancak indinavirin %20'den azı idrarla değişmemiş ilaç veya metabolitler olarak atılır (bkz. bölüm 4.4).

Bir veya daha fazla nefrolitiazis atağı yaşayan hastaların tıbbi tedavisi yeterli hidrasyonu içermelidir ve akut nefrolitiazis atağı sırasında tedavinin geçici olarak durdurulmasını (örn., 1 - 3 gün) veya tedavinin tamamen kesilmesini içerebilir (bkz. bölüm 4.4).

#### **Karaciğer yetmezliği :**

Siroza bağlı hafif-orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, CRIXIVAN dozu 8 saatte bir 600 mg'a düşürülmelidir. Bu tavsiye sınırlı farmakokinetik verilerine dayanır (bkz. bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar incelenmemiştir; dolayısıyla doz tavsiyesi verilemez (bkz. bölüm 4.4).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

CRIXIVAN sert kapsüller, sadece sert kapsülü yutabilecek çocuklara verilmelidir. CRIXIVAN'ın 4 yaşından küçük çocuklarda güvenlik ve etkinliği incelenmemiştir.

8 saatte bir uygulanan (500/m<sup>2</sup>) pediyatrik doz

Vücut yüzey alanı (m <sup>2</sup> )	8 saatte bir verilen CRIXIVAN dozu (mg)
0.50	300
0.75	400
1.00	500
1.25	600
1.50	800

Pediyatrik doz, 8 saatte bir alınan 800 mg erişkin dozunu aşmamalıdır.

#### **Diğer:**

Eş zamanlı olarak itrakonazol veya ketokonazol uygulandığında, CRIXIVAN dozunun 8 saatte bir 600 mg'a düşürülmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.5).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddelere ya da yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Ritonavir ile birlikte veya hariç indinavir, terapötik aralıkları dar ve CYP3A4 substratları olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulanması (CYP3A4'ün hem CRIXIVAN hem de ritonavir ile inhibisyonu bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını yükselterek potansiyel olarak ciddi veya yaşamı tehdit eden reaksiyonlara yol açabilir.),
- Ritonavir ile birlikte veya hariç CRIXIVAN; amiodaron, terfenadin, sisaprid, astemizol,

alprazolam, triazolam, oral yolla uygulanan midazolam (parenteral yolla uygulanan midazolam hakkında uyarı için bkz. bölüm 4.5), pimozid, ergot türevleri, simvastatin veya lovastatin ile eş zamanlı uygulanması, (bkz. bölüm 4.4).

- Düşük doz ritonavir ile birlikte veya ritonavir olmadan CRIXIVAN'ın rifampisin ile kombinasyonu kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).

- İndinavirin St. John's wort - Hypericum perforatum (sarı kantaron) içeren bitkisel preparatlarla birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).

Ayrıca, indinavir ve ritonavir, alfuzosin, meperidin, piroksikam, propoksifen, bepridil, enkainid, flekanid, propafenon, kinidin, füsodik asit, klozapin, klorazepat, diazepam, estazolam ve flurazepam ile birlikte uygulanmamalıdır.

Ritonavir ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize edilip atıldığından, dekompanse karaciğer hastalığı olan kişilere indinavir ile birlikte ritonavir verilmemelidir (bkz. bölüm 4.4).

CRIXIVAN ritonavir ile birlikte kullanılacağı zaman diğer kontrendikasyonlar için ritonavirin KÜB'ünü okuyunuz.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Nefrolitiazis ve tübülinterstisyel nefrit:

İndinavir tedavisiyle erişkin ve pediyatrik hastalarda nefrolitiazis görülmüştür. Nefrolitiazis sıklığı pediyatrik hastalarda erişkin hastalara göre daha yüksektir. Bazı olgularda nefrolitiazis böbrek yetersizliği veya akut böbrek yetmezliğiyle ilişkili olmuştur; bu olguların çoğunda böbrek yetersizliği ve akut böbrek yetmezliği geri dönüşlü olmuştur. Hematüri (mikroskopik hematüri dahil) ile birlikte veya hariç, yan ağrısını içeren nefrolitiazis semptom ve bulguları ortaya çıkarsa, akut nefrolitiazis atağı sırasında tedavinin geçici olarak durdurulması (örn., 1 - 3 gün) veya tedavinin tamamen kesilmesi düşünülebilir. Yan ağrısı yaşayan pediyatrik hastalar nefrolitiazis olasılığı bakımından değerlendirilmelidir. Değerlendirme idrar analizi, serum BUN ve kreatinin ölçümü ve mesane ve böbreklerin ultrasonla görüntülenmesini içerebilir. Pediyatrik hastalarda nefrolitiazisin uzun vadedeki etkileri bilinmemektedir. İndinavir alan tüm hastalara yeterli hidrasyon önerilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Asemptomatik şiddetli lökositüri (yüksek rezolüsyonlu sahada >100 hücre) hastalarda medüller kalsifikasyon ve kortikal atrofiyle birlikte interstisyel nefrit olguları gözlenmiştir. Çocuklar gibi daha yüksek risk taşıyan hastalarda idrar taraması düşünülmelidir. Kronik şiddetli lökositüri saptanırsa daha ileri düzeyde tetkikler gerekebilir.

Tıbbi ürünler ile etkileşimleri:

İndinavir, CYP3A4'ün güçlü indükleyicileri olan diğer tıbbi ürünlerle birlikte dikkatle kullanılmalıdır. Eş zamanlı uygulamalar indinavirin plazma konsantrasyonlarında azalmaya ve bunun sonucunda suboptimal tedavi ve direnç gelişiminin kolaylaşması riskinde artışa yol açabilir (bkz. bölüm 4.5).

İndinavir ritonavir ile birlikte uygulanırsa, potansiyel etkileşim artabilir. Potansiyel etkileşimler hakkında bilgi için ritonavir KÜB'ündeki 4.5 "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümüne de başvurulmalıdır.

Rabdomiyoliz dahil miyopati riskinde artış nedeniyle indinavirin lovastatin veya simvastatin ile birlikte verilmesi önerilmez. Lopinavir/ritonavir ile yapılan bir etkileşim çalışmasına dayanarak, rosuvastatin ile proteaz inhibitörlerinin kombinasyonu önerilmemektedir. İndinavir atorvastatin ile birlikte kullanılacağı zaman da dikkatli olunmalıdır. İndinavir veya

indinavir/ritonavirin pravastatin veya fluvastatin ile etkileşimi bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

CRXIVAN'ın sildenafil, tadalafil ve vardenafil (PDE5 inhibitörleri) ile birlikte uygulanmasının bu bileşiklerin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde yükseltmesi beklenir ve PDE5 inhibitörüyle ilişkili advers olaylarda (hipotansiyon, görmede değişiklikler ve priapizm) artışa yol açabilir (bkz. bölüm 4.5).

**Akut hemolitik anemi:**

Akut hemolitik anemi bildirilmiştir ve bazı olgularda şiddetli ve hızla ilerleyen tarzda oluşmuştur. Tanı kesinleştiğinde, hemolitik anemi tedavisi için uygun yöntemler kullanılmalıdır; buna indinavirin bırakılması da dahildir.

**Hiperglisemi:**

Proteaz inhibitörleri (PI'ler) alan hastalarda yeni başlayan diabetes mellitus, hiperglisemi veya mevcut diabetes mellitusta kötüleşme bildirilmiştir. Bu durumların bazılarında hiperglisemi şiddetli olmuş ve bazı olgularda ketoasidoz da görülmüştür. Pek çok hastada eş zamanlı başka tıbbi durumlar vardır ve bu durumlardan bazıları diabetes mellitus veya hiperglisemi gelişimiyle ilişkili ilaçlarla tedavi gerektirir.

**Yağların yeniden dağılımı:**

Kombine antiretroviral tedavi HIV'li hastalarda vücuttaki yağ dağılımındaki değişikliklerle (lipodistrofi) ilişkili olmuştur. Bu oluşumların uzun vadedeki sonuçları şu an için bilinmemektedir. Mekanizma hakkında bilgiler eksiktir. Viseral lipomatozis ile PI'ler ve lipoatrofi ile nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRT'ler) arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Daha yüksek lipodistrofi riski, ileri yaş gibi bireysel faktörlerle ve antiretroviral tedavinin daha uzun süre kullanımı ve buna bağlı metabolik bozukluklar gibi ilaca bağlı faktörler ile ilişkilendirilmiştir. Klinik muayenede yağ dağılımındaki değişikliklerin fiziksel bulguları değerlendirilmelidir. Açlık serum lipidleri ve kan glukozunun ölçümü düşünülmelidir. Lipid bozuklukları klinik yönden uygun şekilde tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

**Karaciğer hastalığı:**

Altta yatan anlamlı karaciğer bozuklukları olan hastalarda indinavirin güvenilirlik ve etkililiği belirlenmemiştir. Kombine antiretroviral tedavi alan kronik hepatit B veya C'li hastalar şiddetli ve potansiyel olarak ölüme yol açabilen hepatik advers olaylar için artmış risk taşırlar. Hepatit B veya C'de eş zamanlı antiviral tedavi hakkında bilgi için lütfen bu tıbbi ürünlerin kısa ürün bilgilerini (KÜB) okuyunuz.

Altta yatan anlamlı karaciğer bozuklukları olan hastalarda indinavir/ritonavirin güvenilirlik ve etkililiği belirlenmemiştir ve bu hasta popülasyonunda kullanılmamalıdır.

Kronik aktif hepatit dahil, mevcut karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kombine antiretroviral tedavi sırasında karaciğer fonksiyon anormalliklerinin sıklığı artar ve bu hastalar standart pratiğe uygun şekilde izlenmelidir. Bu tip hastalarda karaciğer hastalığında kötüleşme bulguları görülürse, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

Mevcut karaciğer bozuklukları olan hastalar indinavir ile tedavi edildikleri zaman nefrolitiazis insidansında artış gözlenmiştir.

İmmün reaktivasyon sendromu:

Kombine anti retroviral tedaviye (KART) başlandığı tarihte şiddetli immün yetersizliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda asemptomatik veya daha önceden vücutta sessiz bekleyen fırsatçı patojenlere karşı yangısal bir reaksiyon ortaya çıkabilir ve ciddi klinik durumlara veya semptomlarda ağırlaşmaya yol açabilir. Tipik olarak bu tip reaksiyonlar KART'a başlandıktan sonraki ilk birkaç haftada veya ayda gözlenmiştir. Buna örnekler sitomegalovirüse bağlı retinit, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis carinii* pnömonisidir. Tüm inflamasyon semptomları değerlendirilmeli ve gerekirse tedaviye başlanmalıdır.

Mevcut bozuklukları olan hastalar:

Proteaz inhibitörleri (Pİ'ler) ile tedavi edilen hemofili tip A ve B'li hastalarda spontan deri hematomları ve hemartrozları dahil olmak üzere kanama artışı bildirilmiştir. Bazı hastalara ilave faktör VIII verilmiştir. Bildirilen olguların yarısından fazlasında, Pİ tedavisine devam edilmiş veya tedavi kesilmişse yeniden başlanmıştır. Nedensel bir ilişki saptanmış ancak etki mekanizması açıklığa kavuşturulmamıştır. Hemofiliyak hastalar kanama olasılığının artabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Siroza bağlı hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, indinavir metabolizmasında azalma nedeniyle doz azaltımı gerekecektir (bkz. bölüm 4.2). Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar da çalışılma yapılmamıştır. Bu tip çalışmalar olmadığından, indinavir düzeylerinin yükselmesine karşı dikkatli olunmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda güvenlilik incelenmemiştir; ancak %20'den azı idrarla değişmemiş ilaç veya metabolitler olarak atılır (bkz. bölüm 4.2).

Osteonekroz:

Etiyolojinin pek çok faktöre bağlı olduğu (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immün supresyon, yüksek vücut kütle indeksi) kabul edilse de, özellikle ilerlemiş HIV hastalığı olan ve/veya uzun süre kombine antiretroviral tedavi (KART) alan hastalarda osteonekroz olguları bildirilmiştir. Hastalara eklemde ağrı ve acı, eklem tutukluğu veya hareket güçlüğü yaşadıklarında doktora başvurmaları öğütlenmelidir.

Laktoz:

Bu tıbbi ürünün her 800 mg dozu (maksimum tekli doz) 299.2 mg laktoz içerir. Bu miktarın laktoz toleranssızlığı (süt toleranssızlığı) semptomlarına yol açması beklenmez.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır. Bu çalışmalardan alınan sonuçların pediatrik hastalarla ilişkisi bilinmemektedir.

İndinavir metabolizması sitokrom P450 sisteminde CYP3A4 enzimi tarafından gerçekleşir. Dolayısıyla, bu metabolik yolu paylaşan veya CYP3A4 aktivitesini değiştiren diğer maddeler indinavirin farmakokinetik özelliklerini etkileyebilir. Benzer şekilde, indinavir de bu metabolik yolu paylaşan diğer maddelerin farmakokinetik özelliklerini değiştirebilir. Güçlendirilmiş indinavir (indinavir ile ritonavir) CYP3A4 yolunu paylaşan maddeler üzerinde ilave farmakokinetik etkiler gösterebilir çünkü hem ritonavir hem de indinavir sitokrom P450'ün CYP3A4 enzimini inhibe eder.

Ritonavir ile birlikte veya hariç indinavir, terapötik pencereleri dar ve CYP3A4 substratları olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulanmamalıdır. CYP3A4'ün hem CRIXIVAN hem de ritonavir ile inhibisyonu bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını yükselterek, ciddi veya yaşamı tehdit eden reaksiyonlara yol açabilir. CRIXIVAN ritonavir ile birlikte veya hariç amiodaron, terfenadin, sisaprid, astemizol, alprazolam, triazolam, oral yolla uygulanan midazolam (parenteral midazolam uygulanmasına ilişkin önlem için bkz. aşağıdaki Tablo 1 ve 2), pimozyd, ergot türevleri, simvastatin veya lovastatin ile eş zamanlı uygulanmamalıdır. Ayrıca, indinavir ile ritonavir alfuzosin, meperidin, piroksikam, propoksifen, bepridil, enkainid, flekanid, propafenon, kinidin, füsodik asit, klozapin, klorazepat, diazepam, estazolam ve flurazepam ile birlikte uygulanmamalıdır.

İndinavirin rifampisin veya St. John's wort - Hypericum perforatum (sarı kantaron) içeren bitkisel preparatlarla birlikte uygulanması kontrendikedir.

Spesifik etkileşim verileri mevcut değilse, yukarıda listelenen ilaçlar Tablo 1 ve 2'de listelenmemiştir. Ayrıca bkz. bölüm 4.2 ve 4.3.

Tablo 1. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve doz tavsiyeleri – GÜÇLENDİRİLMEMİŞ İNDİNAVİR

Aşağıdaki tablolarda indinavir ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler listelenmektedir (artış “↑”, azalma “↓”, değişiklik ( $\leq \pm$  %20) olmaması “↔”, tekli doz “SD”, günde bir kez “QD”, günde iki kez “BID”, günde üç kez “TID” ve günde dört kez “QID” ile ifade edilmiştir).

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Eş zamanlı uygulama için tavsiyeler
<b>ANTİ-ENFEKTİFLER</b>		
<b>Antiretroviraller</b>		
<b>NRTİ'ler</b>		
Didanozin Tamponlu formülasyon	Resmi etkileşim çalışması yapılmamıştır. Normal (asidik) mide pH'ı indinavirin optimum emilimi için gerekli olabilir; ancak asit, pH'ı yükselten tamponlayıcı ilaçlarla formüle edilmiş didanozini hızla degrade eder. Didanozin indinavir tedavisinden 3 saat sonra uygulandığında antiretroviral aktivite değişmemiştir.	İndinavir ve tampon içeren didanozin formülasyonları en az bir saat arayla aç karnına uygulanmalıdır.
Didanozin enterik kaplı 400 mg SD (İndinavir 800 mg SD)	İndinavir: ↔ (tek başına İndinavir 800 mg SD'ye göre) Didanozin: ↔	Uygulama veya gıdaların alınma zamanı bakımından kısıtlama olmadan uygulanabilir.
Stavudin 40 mg BID (İndinavir 800 mg TID)	İndinavir EAA: ↔ İndinavir C <sub>min</sub> : ↔ (tek başına İndinavir 800 mg TID'e göre)  Stavudin EAA: ↑ %21 Stavudin C <sub>min</sub> : incelenmemiştir	İndinavir ve NRTİ'ler doz ayarlaması yapılmadan birlikte uygulanabilir.

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Eş zamanlı uygulama için tavsiyeler
Zidovudin 200 mg TID (İndinavir 1000 mg TID)	İndinavir EAA: ↔ İndinavir C <sub>min</sub> : ↔ (tek başına İndinavir 1000 mg TID'e göre)  Zidovudin EAA: ↔ Zidovudin C <sub>min</sub> : ↑ %51	
Zidovudin/ Lamivudin 200/150 mg TID (İndinavir 800 mg TID)	İndinavir EAA: ↔ İndinavir C <sub>min</sub> : ↔ (tek başına İndinavir 800 mg TID'e göre)  Zidovudin EAA: ↑ %39 Zidovudin C <sub>min</sub> : ↔  Lamivudin EAA: ↔ Lamivudin C <sub>min</sub> : ↔	
<b>NNRTİ'ler</b>		
Delavirdin 400 mg TID (İndinavir 600 mg TID)	İndinavir EAA: ↑ %53 İndinavir C <sub>min</sub> : ↑ %298 (tek başına İndinavir 800 mg TID'e göre)	CRIXIVAN dozunun 8 saatte bir 400-600 mg'a düşürülmesi düşünülmelidir.
Delavirdin 400 mg TID İndinavir 400 mg TID	İndinavir EAA: ↔ İndinavir C <sub>min</sub> : ↑ %118 (tek başına İndinavir 800 mg TID'e göre)  Delavirdin: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (İndinavir 1000 mg TID)	İndinavir EAA: ↓ %46 İndinavir C <sub>min</sub> : ↓ %57 (tek başına İndinavir 800 mg TID'e göre İndinavirin yükseltilebilir dozu (1000 mg TID) efavirenzin indükleyici etkisini kompanse etmez.	Spesifik doz tavsiyesi verilemiyor.
Efavirenz 200 mg QD (İndinavir 800 mg TID)	İndinavir EAA: ↓ %31 İndinavir C <sub>min</sub> : ↓ %40  Efavirenz EAA: ↔	
Nevirapin 200 mg BID (İndinavir 800 mg TID)	İndinavir EAA: ↓ %28 Nevirapin: ↔ (CYP3A indüksiyonu)	Nevirapin ile birlikte verilirse indinavir dozunun 8 saatte bir 1000 mg'a çıkarılması düşünülmelidir.
<b>Pİ'ler</b>		
Amprenavir 1200 mg BID (İndinavir 1200 mg BID)	Amprenavir EAA: ↑ %90 İndinavir: ↔	Bu kombinasyon için uygun dozlar (etkinlik ve güvenlik bakımından) belirlenmemiştir.

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Eş zamanlı uygulama için tavsiyeler
Ritonavir 100 mg BID (İndinavir 800 mg BID)	İndinavir EAA <sub>24saat</sub> : ↑ %178 İndinavir C <sub>min</sub> : ↑ 11 kat; (tek başına İndinavir 800 mg TID'e göre*) Ritonavir EAA: ↑ %72 Ritonavir C <sub>min</sub> : ↑ %62	Bu kombinasyon için uygun dozlar (etkinlik ve güvenlik bakımından) belirlenmemiştir. Ön klinik veriler her ikisi de günde iki kez oral yolla uygulanan CRIVAN 400 mg ve ritonavir 100 mg'nin alternatif bir doz rejimi olabileceğini göstermektedir (bkz. bölüm 5.2). Günde iki kez 800 mg indinavir (güçlendirilmiş doz) /100 mg ritonavir advers olayların riskini artırır.
Ritonavir 200 mg BID (İndinavir 800 mg BID)	İndinavir EAA <sub>24saat</sub> : ↑ %266 İndinavir C <sub>min</sub> : ↑ 24 kat; (tek başına İndinavir 800 mg TID'e göre*) Ritonavir EAA: ↑ %96 Ritonavir C <sub>min</sub> : ↑ %371	
Ritonavir 400 mg BID (İndinavir 800 mg BID)	İndinavir EAA <sub>24saat</sub> : ↑ %220 İndinavir C <sub>min</sub> : ↑ 24 kat (tek başına İndinavir 800 mg TID'e göre*) Ritonavir EAA <sub>24saat</sub> : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (İndinavir 400 mg BID)	İndinavir EAA <sub>24saat</sub> : ↑ %68 İndinavir C <sub>min</sub> : ↑ 10 kat (tek başına İndinavir 800 mg TID'e göre*) Ritonavir EAA <sub>24saat</sub> : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (İndinavir 400 mg BID)	İndinavir EAA ve C <sub>min</sub> : ↔ (tek başına İndinavir 800 mg TID'e göre*)  (* geçmiştaki kontroller	
Sakinavir 600 mg SD (sert jel kapsül formülasyonu) (İndinavir 800 mg TID)	Sakinavir EAA: ↑ %500 Sakinavir C <sub>min</sub> : ↑ %190 (tek başına sakinavir 600 mg SD'ye (sert jel formülasyonu) göre	Bu kombinasyon için uygun dozlar (etkinlik ve güvenlik bakımından) belirlenmemiştir
Sakinavir 800 mg SD (yumuşak jel kapsül formülasyonu) (İndinavir 800 mg TID)	Sakinavir EAA: ↑ %620 Sakinavir C <sub>min</sub> : ↑ %450 (tek başına sakinavir 800 mg SD'ye (yumuşak jel formülasyonu) göre	
Sakinavir 1200 mg SD (yumuşak jel kapsül formülasyonu) (İndinavir 800 mg TID)	Sakinavir EAA: ↑ %360 Sakinavir C <sub>min</sub> : ↑ %450 (tek başına sakinavir 1200 mg'a (yumuşak jel formülasyonu) göre Çalışmanın tasarımı sakinavirin indinavir üzerindeki etkisinin kesin şekilde belirlenmesine imkan vermektedir ancak sakinavir ile eş zamanlı uygulamada indinavirin 8 saatteki EAA'sında <2 kat artış ortaya koyulur.	
<b>Antibiyotikler</b>		
Sulfametoksazol/ Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (İndinavir 400 mg QID)	İndinavir EAA ve C <sub>min</sub> : ↔ (tek başına İndinavir 400mg QID'e göre) Sulfametoksazol EAA ve C <sub>min</sub> : ↔	İndinavir ve sulfame toksazol/ trimetoprim doz ayarlaması yapılmadan uygulanabilir.



Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Eş zamanlı uygulama için tavsiyeler
<b>Antifungaller</b>		
Flukonazol 400 mg QD (İndinavir 1000 mg TID)	İndinavir EAA: ↓ % 24 İndinavir C <sub>min</sub> : ↔ (tek başına İndinavir 1000 mg TID'e göre)	İndinavir ve flukonazol doz ayarlaması yapılmadan birlikte uygulanabilir.
İtrakonazol 200 mg BID (İndinavir 600 mg TID)	İndinavir EAA: ↔ İndinavir C <sub>min</sub> : ↑ %49 (tek başına İndinavir 800mg TID'e göre)	İtrakonazol eş zamanlı uygulandığında CRIXIVAN dozunun 8 saatte bir 600 mg'a düşürülmesi önerilir.
Ketokonazol 400 mg QD (İndinavir 600 mg TID)	İndinavir EAA: ↓ %20 İndinavir C <sub>min</sub> : ↑ %29 (tek başına İndinavir 800mg TID'e göre)	CRIXIVAN dozunun 8 saatte bir 600 mg'ye düşürülmesi düşünülmelidir
Ketokonazol 400 mg QD (İndinavir 400 mg TID)	İndinavir EAA ↓ %56 İndinavir C <sub>min</sub> ↓ %27 (tek başına İndinavir 800 mg TID'e göre)	
<b>Anti-Mikobakteriyel</b>		
İzoniazid 300 mg QD (İndinavir 800 mg TID)	İndinavir EAA ve C <sub>min</sub> : ↔ (tek başına İndinavir 800mg TID'e göre)	İndinavir ve izoniazid, trimetoprim doz ayarlaması yapılmadan uygulanabilir. Rifabutin dozunda azaltım ve CRIXIVAN dozunda artış klinik çalışmalarda doğrulanmamıştır. Bu nedenle eş zamanlı uygulama önerilmez. Rifabutin tedavisi gerekliyse HIV enfeksiyonunu tedavi eden alternatif ilaçlar araştırılmalıdır.
Rifabutin 300 mg QD (İndinavir 800 mg TID)	İzoniazid EAA ve C <sub>min</sub> : ↔ İndinavir EAA ↓ %34 İndinavir C <sub>min</sub> : ↓ %39 (tek başına İndinavir 800mg TID'e göre)	
Rifabutin 150 mg QD (İndinavir 800 mg TID)	Rifabutin EAA: ↑ %173 Rifabutin C <sub>min</sub> : ↑ %244 (tek başına rifabutin 300mg QD'e göre)	
	İndinavir EAA: ↓ %32 İndinavir C <sub>min</sub> : ↓ %40 (tek başına İndinavir 800mg TID'e göre)	
	Rifabutin EAA*: ↑ %54 Rifabutin C <sub>min</sub> *: ↑ %99 (*tek başına rifabutin 300mg QD'e göre) Rifabutin 150 mg QD ile indinavir 800 mg TID kombinasyonunu tek başına 150 mg rifabutin referans dozuyla karşılaştıran hiçbir veri yoktur.	
Rifampisin 600 mg QD (İndinavir 800 mg TID)	İndinavir EAA: ↓ %92 tek başına İndinavir 800mg TID'e göre Bu etki CYP3A4'ün rifampisin ile indüksiyonuna bağlıdır.	Rifampisinin indinavir ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Eş zamanlı uygulama için tavsiyeler
<b>ANALJEZİKLER</b>		
Metadon 20-60 mg QD (İndinavir 800 mg TID)	İndinavir EAA: ↔ (geçmişteki kontrollerde tek başına İndinavir 800 mg TID'e göre) Metadon EAA ve C <sub>min</sub> : ↔	İndinavir ve metadon doz ayarlaması yapılmadan birlikte uygulanabilir.
<b>ANTIARİTMİKLER</b>		
Kinidin 200 mg SD (İndinavir 400 mg SD)	İndinavir EAA and C <sub>min</sub> : ↔ (İndinavir 400 mg SD'ye göre) Kinidin konsantrasyonunda ↑ beklenir (CYP3A4'ün indinavir ile inhibisyonu)	Kinidin CRİXIVAN ile birlikte uygulandığında dikkatli olunması ve terapötik konsantrasyonun izlenmesi önerilir. İndinavir/ritonavirin kinidin ile birlikte uygulanması kontrendikedir.
<b>ANTIASTİM</b>		
Teofilin 250 mg SD (İndinavir 800 mg TID)	Teofilin EAA ve C <sub>min</sub> : ↔	İndinavir ve teofilin doz ayarlaması yapılmadan birlikte uygulanabilir.
<b>ANTIKOAGÜLAN</b>		
Varfarin	İncelenmemiştir; kombine uygulama varfarin düzeylerini yükseltebilir.	Varfarin dozunda ayarlama gerekebilir.
<b>ANTİKONVÜLSANLAR</b>		
Karbamazepin, fenobarbital fenitoin	İndinavir CYP3A4'ü inhibe eder ve sonuçta bu antikonvülsanların plazma konsantrasyonlarının artması beklenir. Karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin gibi CYP3A4 indükleyicileri olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanım indinavir plazma konsantrasyonlarını düşürebilir	Bu ilaçlar indinavir ile birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatle izlenmesi önerilir.
<b>ANTİDEPRESANLAR</b>		
Venlafaksin 50 mg TID (İndinavir 800 mg SD)	İndinavir EAA: ↓ %28 (tek başına İndinavir 800mg SD'e göre) Venlafaksin, aktif metabolit O-desmetil -venlafaksin: ↔	Bu bulgunun klinik anlamı bilinmemektedir.
<b>KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ</b>		
Dihidropiridin: örn., felodipin, nifedipin, nikardipin	↑Dihidropiridin kalsiyum kanal blokörünün konsantrasyonu.  Kalsiyum kanal blokörleri, indinavirle inhibe olan CYP3A4'le metabolize edilir.	Dikkatli olunmalıdır ve hastaların klinik takibi önerilir.

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Eş zamanlı uygulama için tavsiyeler
<b>BİTKİSEL İLAÇLAR</b>		
St. John's wort (Hypericum perforatum) 300 mg TID (İndinavir 800 mg TID)	İndinavir EAA: ↓ %54 İndinavir C <sub>min</sub> : ↓ %81 (tek başına İndinavir 800 mg SD'ye göre) St. John's wort ile ilaç metabolize eden ve/veya transport proteinlerinin indüksiyonu nedeniyle indinavir konsantrasyonlarında azalma olur.	St. John's wort içeren bitkisel preparatlar Crixivan kullanımında kontrendikedir. Bir hasta St. John's wort kullanıyor ise kullanımı durdurun, virüs düzeylerini ve mümkünse indinavir düzeylerini ölçün. İndinavir düzeyleri St. John's wort bırakıldıktan sonra yükselebilir ve CRIVAN dozunun ayarlanması gerekebilir. İndükleyici etki St. John's wort tedavisi kesildikten sonra 2 haftaya kadar devam edebilir.
<b>HİSTAMİN H<sub>2</sub> ANTAGONİSTİ</b>		
Simetidin 600 mg BID (İndinavir 400 mg SD)	İndinavir EAA ve C <sub>min</sub> : ↔ (Tek başına İndinavir 400 mg SD'ye göre)	İndinavir ve simetidin doz ayarlaması yapılmadan birlikte uygulanabilir.
<b>HMG-KoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Lovastatin, simvastatin	İndinavir CYP3A4'ü inhibe eder ve bunun sonucunda, CYP3A4 metabolizmasına yüksek düzeyde bağımlı olan bu HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin plazma konsantrasyonlarının önemli ölçüde yükseltmesi beklenir.	Rabdomiyoliz dahil miyopati riskinde artış nedeniyle kombinasyon kontrendikedir.
Rosuvastatin	Etkileşim incelenmemiştir. Lopinavir/ritonavir + rosuvastatin ile etkileşim çalışması: Rosuvastatin EAA ↑ 2.08 kat Rosuvastatin C <sub>maks</sub> ↑ 4.66 kat (Mekanizma bilinmiyor)	Kombinasyon önerilmez.
Atorvastatin	↑ Atorvastatin konsantrasyonu Atorvastatin metabolizması lovastatin veya simvastatinle kıyasla CYP3A4'e daha az bağımlıdır.	Atorvastatinin mümkün olan en düşük dozunu dikkatli takiple kullanın. Dikkatli olunması önerilir.
Pravastatin, fluvastatin	Etkileşim incelenmemiştir. Pravastatin ve fluvastatin metabolizması CYP3A4'e bağımlı değildir. Transport proteinleri üzerinde etkiler yoluyla etkileşim dışlanamaz.	Etkileşim bilinmemektedir. Hiçbir alternatif tedavi yoksa, dikkatli takiple kullanın.
<b>İMMÜN SUPRESANLAR</b>		
Siklosporin A	Siklosporin A (CsA) düzeyleri indinavir dahil Pİ'ler alan hastalarda önemli ölçüde yükselir.	CsA düzeyleri, terapötik ilaç takibiyle progresif doz ayarlaması gerektirir.

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Eş zamanlı uygulama için tavsiyeler
<b>ORAL KONTRASEPTİFLER</b>		
Noretindron/etinil östradiol 1/35 1 mcg QD (İndinavir 800 mg TID)	Noretindron EAA: ↑ %26 Noretindron Cmin: ↑ %44	İndinavir ve noretindron/etinil östradiol 1/35 doz ayarlaması yapılmadan birlikte uygulanabilir.
<b>PDE5 İNHİBİTÖRÜ</b>		
Sildenafil 25 mg SD (İndinavir 800 mg TID)	İndinavir EAA: ↑ % 11 Sildenafil EAA ↑ %340  CRIXIVAN'ın sildenafil ile eş zamanlı uygulanması, metabolizmanın yarışmalı inhibisyonu nedeniyle sildenafilde artışa yol açabilir.	Eş zamanlı indinavir tedavisi alan hastalarda sildenafil dozu 48 saatlik dönemde maksimum 25 mg'ı aşmamalıdır.
Vardenafil 10 mg SD (İndinavir 800 mg TID)	Vardenafil EAA: ↑ 16 kat  CRIXIVAN'ın vardenafil ile eş zamanlı uygulanması, metabolizmanın yarışmalı inhibisyonu nedeniyle vardenafilde artışa yol açabilir.	Eş zamanlı indinavir tedavisi alan hastalarda vardenafil dozu 24 saatlik dönemde maksimum 2.5 mg'ı aşmamalıdır.
Tadalafil	Etkileşim çalışılmamıştır.  CRIXIVAN'ın tadalafil ile eş zamanlı uygulanması, metabolizmanın yarışmalı inhibisyonu nedeniyle tadalafilde artışa yol açabilir.	Eş zamanlı indinavir tedavisi alan hastalarda tadalafil dozu 72 saatlik dönemde maksimum 10 mg'ı aşmamalıdır.
<b>SEDATİFLER/HİPNOTİKLER</b>		
Midazolam (parenteral)	İncelenmemiştir; kombine uygulamaların özellikle midazolam oral yolla verildiğinde midazolam konsantrasyonlarını anlamlı olarak yükseltmesi beklenir.  Midazolam CYP3A4 ile kapsamlı olarak metabolize edilir.	CRIXIVAN ve oral midazolam birlikte uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). CRIXIVAN ve parenteral midazolam birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır.  CRIXIVAN parenteral midazolam ile eş zamanlı uygulanacaksa, solunum depresyonu ve/veya uzun süreli sedasyon ihtimaline karşı yakın klinik takip ile yoğun bakım ünitesinde uygulanmalıdır. Özellikle midazolamın tekli dozundan daha fazlası uygulanırsa, midazolam dozunda ayarlama yapılması düşünülmelidir.

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Eş zamanlı uygulama için tavsiyeler
<b>STEROİDLER</b>		
Deksametazon	Etkileşim çalışılmamıştır deksametazon maruz kalımında ↑ beklenir (CYP3A inhibisyonu). indinavir plazma konsantrasyonlarında ↓ beklenebilir (CYP3A indüksiyonu).	Deksametazon indinavir ile eş zamanlı uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatle izlenmesi önerilir.

**Tablo 2. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve doz tavsiyeleri – RİTONAVİR İLE GÜÇLENDİRİLMİŞ İNDİNAVİR. 100 mg ritonavir ve güçlendirilmiş 400 mg dozu ile spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.**

Aşağıdaki tablolarda indinavir ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler listelenmektedir (artış “↑”, azalma “↓”, değişiklik ( $\leq \pm$  %20) olmaması “↔”, tekli doz “SD”, günde bir kez “QD”, günde iki kez “BID”, günde üç kez “TID” ve günde dört kez “QID” ile ifade edilmiştir).

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Eş zamanlı uygulama için tavsiyeler
<b>ANTİ-ENFEKTİFLER</b>		
<b>Antiretroviraller</b>		
Amprenavir	Tek başına uygulanan 800 mg TID indinavir ile Amprenavir 1200 mg BID EAA %90↑ (bkz. Tablo 1). Tek başına uygulanan 100 mg BID ritonavir ile Amprenavir 600 mg BID EAA %64↑ (tek başına amprenavir 1200 mg BID’e göre). CYP3A4 inhibisyonu sonucunda, ritonavir amprenavirin serum düzeylerini yükseltir.  İndinavir/ritonavir ve amprenavirin eş zamanlı uygulanmasına ilişkin etkileşim verileri yoktur.	Bu kombinasyon için uygun dozlar (etkililik ve güvenlik bakımından) belirlenmemiştir. Ritonavir oral solüsyon ile amprenavir oral solüsyon, iki formülasyondaki yardımcı maddelerin toksisite riski nedeniyle birlikte uygulanmamalıdır.
Efavirenz 600 mg QD (İndinavir/ritonavir 800/100 BD)	İndinavir EAA: ↓ %25 İndinavir C <sub>min</sub> ↓ %50 Tek başına uygulanan 800/100 BID indinavir/ritonavire göre  Ritonavir ↓ %36 Ritonavir C <sub>min</sub> ↓ %39  Efavirenz EAA ve C <sub>min</sub> : ↔	Efavirenz ile birlikte verildiğinde indinavir/ritonavir doz artışı çalışması yapılmamıştır.

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Eş zamanlı uygulama için tavsiyeler
<b>Anti-Mikobakteriyel</b>		
Rifabutin	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır. İndinavir konsantrasyonlarında azalma ve rifabutin konsantrasyonlarında artış beklenir.	İndinavir/ritonavir ile rifabutinin kullanımı için doz tavsiyesinde bulunulmadığından dolayı bu kombinasyon önerilmez. Rifabutin tedavisi gerekirse, HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için alternatif ilaçlar araştırılmalıdır.
Rifampisin	Rifampisin güçlü bir CYP3A4 indükleyicisidir ve indinavirin EAA'sını %92 azalttığı gösterilmiştir. Bu durum virolojik yetmezlik ve direnç gelişimine neden olabilir. Maruz kalınan artışı düzenlemek için diğer proteaz inhibitörlerinin dozu ritonavirle artırıldığında yüksek frekansta karaciğer reaksiyonları görülmüştür.	Düşük doz ritonavir ile birlikte veya ritonavir olmadan CRIVAN'ın rifampisin ile kombinasyonu kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).
<b>Diğer Anti-enfektifler</b>		
Atovakon	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır. Ritonavir glukuronidasyonu indükler ve bunun sonucunda atovakonun plazma konsantrasyonlarında azalma beklenir.	İndinavir/ritonavir ile birlikte atovakon uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatli takibi önerilir.
Eritromisin, İtrakonazol	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır. İndinavir ve ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve sonuçta eritromisin ve itrakonazolün plazma konsantrasyonlarında artış beklenir.	İndinavir/ritonavir ile birlikte eritromisin veya itrakonazol uygulandığında da terapötik ve advers etki dikkatli takibi önerilir.
Ketokonazol	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır İndinavir ve ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve bunun sonucunda ketokonazolün plazma konsantrasyonlarında artış beklenir. Ritonavir ve ketokonazolün birlikte uygulanması gastrointestinal ve hepatik advers olayların insidansında artışa yol açmıştır.	İndinavir/ritonavir ile birlikte ketokonazol uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatli takibi önerilir. İndinavir/ritonavir ile birlikte uygulandığında ketokonazol dozunun azaltılması düşünülebilir.
<b>ANALJEZİKLER</b>		
Fentanil	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır. İndinavir ve ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve bunun sonucunda fentanilin plazma konsantrasyonlarında artış beklenir.	İndinavir/ritonavir ile birlikte fentanil uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatli takibi önerilir.

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Eş zamanlı uygulama için tavsiyeler
Metadon	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır. Güçlendirilmemiş indinavirin metadon EAA'sı üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (bkz. Tablo 1). Ritonavir ile güçlendirilmiş diğer proteaz inhibitörleriyle metadon EAA'sında azalmalar gözlenmiştir. Ritonavir metadonun glukuronidasyonunu indükleyebilir.	İndinavir/ritonavir ile birlikte uygulandığında metadon dozunda artış gerekebilir. Doz ayarlamasında hastanın metadon tedavisine klinik yanıtı dikkate alınmalıdır.
Morfin	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır. Eş zamanlı uygulanan ritonavir ile glukuronidasyonun indüksiyonuna bağlı olarak morfin düzeyleri azalabilir.	İndinavir/ritonavir ile birlikte morfin uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatli takibi önerilir.
<b>ANTİARİTMİKLER</b>		
Digoksin 0.4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır Digoksin EAA: ↑ %22	Ritonavir digoksinin P-glikoprotein aracılı dışa atımında değişiklikler nedeniyle digoksin düzeylerini yükseltebilir. İndinavir/ritonavir ile birlikte digoksin uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatli takibi önerilir.
<b>ANTİKOAGÜLAN</b>		
Varfarin Ritonavir 400 mg BID	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır. R-varfarin düzeyleri azalabilir ve ritonavir ile CYP1A2 ve CYP2C9 indüksiyonuna bağlı olarak antikoagülasyonda azalmaya yol açabilir.	İndinavir/ritonavir ile birlikte varfarin uygulandığında antikoagülasyon parametreleri takip edilmelidir.
<b>ANTİKONVÜLZANLAR</b>		
Karbamazepin	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır İndinavir ve ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve bunun sonucunda karbamazepinin plazma konsantrasyonlarında artış beklenir.	İndinavir/ritonavir ile birlikte karbamazepin uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatli takibi önerilir.
Divalproeks, lamotrigin, fenitoin	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır. Ritonavir CYP2C9 ile indüksiyonu ve glukuronidasyonu indükler ve bunun sonucunda antikonvülsanların plazma konsantrasyonlarında artış beklenir.	Bu ilaçlar indinavir/ritonavir ile birlikte uygulandığında serum düzeylerinin veya terapötik etkilerin dikkatli takibi önerilir. Fenitoin ritonavirin serum düzeylerini düşürebilir.

Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Eş zamanlı uygulama için tavsiyeler
<b>ANTİDEPRESANLAR</b>		
Trazodon 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır. Trazodon EAA: ↑ 2.4 kat Ritonavir ile birlikte uygulandığında trazodona bağlı advers olayların insidansında artış kaydedilmiştir.	Trazodon ile indinavir/ritonavir kombinasyonu dikkatle uygulanmalı ve trazodona en düşük dozla başlanmalıdır; klinik yanıt ve tolerabilite izlenmelidir
<b>ANTİHİSTAMİNİKLER</b>		
Feksofenadin	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır. Ritonavir feksofenadinin P-glikoprotein aracılı dışa atımında değişikliklere yol açarak feksofenadin konsantrasyonlarını yükseltebilir.	İndinavir/ritonavir ile birlikte feksofenadin uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatli takibi önerilir.
Loratidin	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır. İndinavir ve ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve bunun sonucunda loratidinin plazma konsantrasyonlarında artış beklenir.	İndinavir/ritonavir ile birlikte loratidin uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatli takibi önerilir.
<b>KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ</b>		
Diltazem 120 mg QD (İndinavir/ritonavir 800/100 BID)	Diltazem EAA <sub>0-24saat</sub> : ↑ %43 İndinavir/ritonavir EAAs: ↔	Kalsiyum kanal blokörleri indinavir/ritonavir ile birlikte uygulandığında yanıtta artış olabileceğinden KKB dozunda değişiklik düşünülmelidir.
Amlodipin 5 mg QD (İndinavir/ritonavir 800/100 BID)	Amlodipin EAA <sub>0-24saat</sub> : ↑ %80 İndinavir/ritonavir EAAs: ↔	
<b>HMG-KoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>		Ritonavir ile güçlendirilmemiş indinavir için verilen tavsiyelerin aynısı geçerlidir (bkz. Tablo 1).
<b>İMMÜNSUPRESANLAR</b>		
Siklosporin A (İndinavir/ritonavir 800/100 BID)	Bir çalışmada indinavir/ritonavir 800/100 BID veya lopinavir/ritonavir 400/100 BID'e başladıktan sonra, siklosporin A düzeylerini terapötik aralıkta tutmak için siklosporin dozunda öncekine göre %5-20 azaltım gerekli olmuştur.	Siklosporin A'nın kanda ölçülen dip düzeylerine bağlı olarak siklosporin A dozunda ayarlamalar yapılmalıdır.
Takrolimus	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır. İndinavir ve ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve bunun sonucunda takrolimusun plazma konsantrasyonlarında artış beklenir.	İndinavir/ritonavir ile birlikte takrolimus uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatli takibi önerilir.



Tedavi alanlarına göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Eş zamanlı uygulama için tavsiyeler
<b>PDES İNHİBİTÖRÜ</b>		
Sildenafil, tadalafil	Etkileşim çalışılmamıştır.	Sildenafil ve tadalafil için, Ritonavir ile güçlendirilmemiş indinavir için verilen tavsiyelerin aynısı geçerlidir (bkz. Tablo 1).
Vardenafil	Etkileşim çalışılmamıştır.	Vardenafil güçlendirilmiş bir proteaz inhibitörü ile birlikte verildiğinde, vardenafil dozu 72 saatlik dönemde maksimum 2.5 mg'ı aşmamalıdır.
<b>SEDATİFLER/HİPNOTİKLER</b>		
Buspiron	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır İndinavir ve ritonavir CYP3A4'ü inhibe eder ve bunun sonucunda buspironun plazma konsantrasyonlarında artış beklenir.	İndinavir/ritonavir ile birlikte buspiron uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatli takibi önerilir.
Midazolam (parenteral)	İndinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır, kombine uygulamaların, özellikle midazolam oral yolla uygulandığında, midazolam konsantrasyonlarını anlamlı olarak yükseltmesi beklenir (CYP3A4 inhibisyonu).	CRIXIVAN ile ritonavir ve oral midazolam birlikte uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3). CRIXIVAN ile ritonavir ve parenteral midazolam birlikte uygulanırken dikkatli olunmalı ve bu kombinasyon solunum depresyonu ve/veya uzun süreli sedasyon ihtimaline karşı yakın klinik takip ile yoğun bakım ünitesinde uygulanmalıdır. Özellikle midazolamın tekli dozundan daha fazlası uygulanırsa, midazolam dozunda ayarlama yapılması düşünülmelidir.
<b>STEROİDLER</b>		
Deksametazon	Etkileşim çalışılmamıştır deksametazon maruz kalımında ↑ beklenir (CYP3A inhibisyonu). indinavir plazma konsantrasyonlarında ↓ beklenebilir (CYP3A indüksiyonu).	Deksametazon indinavir/ritonavir ile eş zamanlı uygulandığında terapötik ve advers etkilerin dikkatle izlenmesi önerilir.

Diyet veya gıdaların indinavir emilimine etkisi hakkında daha fazla bilgi için bkz. bölüm 4.2 and 5.2.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon**

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yürütülmüştür. Bu sonuçların pediyatrik hastalar için geçerliliği bilinmemektedir.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Gebe hastalarda yeterli, iyi kontrol edilmiş çalışmalar yoktur. İndinavir gebelik döneminde sadece potansiyel yarar fetusa yönelik potansiyel riskten fazlaysa kullanılmalıdır. HIV enfeksiyonlu gebe hastalarda yürütülen küçük bir çalışmada gözlenen, doğumdan önce çok düşük maruz kalımlar ve bu hasta popülasyonundaki sınırlı verilere dayanarak, indinavir kullanımı HIV enfeksiyonlu gebe hastalarda önerilmez (bkz. bölüm 5.2).

Ağırlıklı olarak indirekt bilirübinde yükselme şeklinde bildirilen hiperbilirübinemi indinavir tedavisi sırasında hastaların %14'ünde görülmüştür. İndinavirin neonatlarda fizyolojik hiperbilirübinemiye kötüleştirip kötüleştirmedeği bilinmediğinden, doğum döneminde gebe kadınlarda indinavir kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Resus maymunlarında, indinavirin yeni doğmuş maymunlara uygulanması bu hayvan türünde doğumdan sonra geçici fizyolojik hiperbilirübinemide hafif bir kötüleşmeye yol açmıştır. İndinavirin gebeliğin üçüncü trimesterinde gebe resus maymunlarına uygulanması yeni doğmuş maymunlarda benzer bir kötüleşmeye neden olmamıştır; ancak indinavir plasentadan sınırlı düzeyde geçmiştir.

### **Laktasyon dönemi**

HIV bulaşmasını önlemek için HIV enfeksiyonlu kadınların hiçbir koşulda emzirmemeleri önerilir. İndinavirin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. CRXIVAN ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Klinik dozunkine yakın veya biraz daha yüksek sistemik maruz kalım sağlayan dozlarda, dişi sıçanlarda çiftleşme, fertilite veya embriyo sağkalımı üzerinde tedaviye bağlı etkiler ve erkek sıçanlarda çiftleşme performansı üzerinde tedaviye bağlı etkiler gözlenmemiştir. Ayrıca, tedavi edilmemiş dişi sıçanların tedavi edilmiş erkek sıçanlarla çiftleşmesi sonucunda fekdonte veya fertilitede tedaviye bağlı etkiler görülmemiştir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanma yeteneğine etkileri inceleyen çalışmalar yapılmamıştır. İndinavirin araç ve makine kullanma yeteneğini etkilediğine dair hiçbir veri yoktur. Ancak hastalar indinavir tedavisi sırasında baş dönmesi ve bulanık görme bildirildiği konusunda bilgilendirilmelidir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm dünyada yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, indinavir çoğunluğunu erişkin beyazların oluşturduğu (%15'i kadın) yaklaşık 2000 hastaya diğer antiretroviral ilaçlar (zidovudin, didanozin, stavudin ve/veya lamivudin) ile birlikte veya tek başına uygulanmıştır.

İndinavir zidovudin, didanozin veya lamivudin kullanımıyla ilişkili bilinen önemli advers etkilerin tipini, sıklığını veya şiddetini değiştirmemiştir.

Tek başına veya kombine tedavide CRIXIVAN uygulanan hastaların (n = 309)  $\geq$  %5'inde araştırmacılar tarafından olasılıkla, büyük olasılıkla veya kesinlikle CRIXIVAN'a bağlı olduğu bildirilen klinik advers reaksiyonlar aşağıda listelenmektedir. Bu advers reaksiyonların pek çoğu bu hasta popülasyonda önceden var olan veya sıklıkla görülen tıbbi durumlardır. Bu advers reaksiyonlar şunlardır: bulantı (%35.3), baş ağrısı (%25.2), diyare (%24.6), asteni/yorgunluk (%24.3), döküntü (%19.1), tat duyumunda bozukluk (%19.1), deride kuruluk (%16.2), karın ağrısı (%14.6), kusma (%11.0), baş dönmesi (%10.7). Deri kuruluğu, döküntü ve tat duyumunda bozukluk dışında, antiretroviral nükleozid analog kontrolleriyle tedavi edilen hastalarda klinik advers reaksiyonların insidansı tek başına veya kombine tedavide CRIXIVAN uygulanan hastalardakine benzer veya daha yüksektir. Bu genel güvenlilik profili 48 haftaya kadar tek başına veya kombine tedavide CRIXIVAN uygulanan 107 hastada benzer olmaya devam etmiştir. Nefrolitiazisi de içeren advers reaksiyonlar tedaviye ara verilmesini gerektirebilir.

Pazarlama sonrası deneyimde de advers reaksiyonlar bildirilmiştir;\* bunlar spontan raporlardan elde edildiğinden insidanslarını belirlemek mümkün değildir.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar CRIXIVAN ile klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası kullanımda bildirilmiştir.

Çok yaygın ( $\geq$  1/10); yaygın ( $\geq$  1/100 ila  $<$  1/10); yaygın olmayan ( $\geq$  1/1.000 ila  $<$  1/100); Seyrek ( $\geq$  1/10.000 ila  $<$  1/1.000); çok seyrek ( $<$ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

##### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları:**

Bilinmiyor\*: Hemofili hastalarında artmış spontan kanama; akut hemolitik anemi dahil anemi; trombositopeni (bkz. bölüm 4.4).

##### **Bağışıklık sistemi bozuklukları:**

Bilinmiyor\*: Anaflaktoid reaksiyonlar.

##### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları:**

Bilinmiyor\*: Yeni başlayan diabetes mellitus veya hiperglisemi veya mevcut diabetes mellitusta kötüleşme (bkz. bölüm 4.4).

##### **Sinir sistemi bozuklukları:**

Çok yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın: Uykusuzluk, duyu azalması (hipostezi), uyuşma (parestezi)

Bilinmiyor\*: Ağızda uyuşma (parestezi).

##### **Gastrointestinal bozukluklar:**

Çok Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, hazımsızlık

Yaygın: Flatulans, ağız kuruluğu, asit regürjitasyonu

Bilinmiyor\*: Hepatit (karaciğer yetmezliği raporları dahil), pankreatit.

**Deri ve deri altı doku bozuklukları:**

Çok yaygın: Döküntü, deri kuruluğu

Yaygın: Kaşıntı

Bilinmiyor\*: Multiform eritem ve Stevens-Johnson sendromu dahil döküntü, aşırı duyarlılık vaskülit, saç dökülmesi, pigment artışı, kurdeşen, ayak baş parmaklarında tırnak batığı ve/veya dolama.

**Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları:**

Yaygın: Kas ağrısı

Bilinmiyor\*: Kas iltihabı, rabdomiyoliz

**Böbrek ve idrar yolu bozuklukları:**

Çok yaygın: 3 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda nefrolitiazis.

Yaygın: Erişkinlerde nefrolitiazis, ağrılı idrar yapma.

Klinik çalışmalarda önerilen dozda CRIXIVAN alan hastaların yaklaşık %10'unda (252/2,577), kontrol kollarındaki hastaların ise %2.2'sinde hematüri (mikroskopik hematüri dahil) ile birlikte veya hariç, yan ağrısını içeren nefrolitiazis bildirilmiştir. Genel olarak bu olaylar böbrek fonksiyon bozukluğuyla ilişkili değildi ve hidrasyonla ve tedavinin geçici olarak durdurulmasıyla (örn., 1-3 gün) ortadan kalktı.

Klinik çalışmalarda 3 yaş ve üstü pediyatrik hastalardaki istenmeyen etki profili erişkinlerdekine benzerdir. Yalnızca 8 saatte bir 500 mg/m<sup>2</sup> önerilen CRIXIVAN dozu ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda daha yüksek frekansta nefrolitiazis %29 (20/70) görülmüştür.

Bilinmiyor\*:Nefrolitiazis (bazı olgularda böbrek yetersizliği veya akut böbrek yetmezliğiyle birlikte), piyelonefrit, interstisyel nefrit (bazen indinavir kristallerinin birikimiyle ilişkili). Bazı hastalarda interstisyel nefrit indinavir tedavisi bırakıldıktan sonra iyileşmemiştir, böbrek yetersizliği, böbrek yetmezliği, lökositüri (bkz. bölüm 4.4).

**Genel bozukluklar ve uygulama yerinde rahatsızlıklar:**

Çok yaygın: Kuvvetsizlik/yorgunluk, tat duyumunda bozukluk, karın ağrısı.

Bilinmiyor\*: Kombine antiretroviral tedavi HIV'li hastalarda vücut yağlarının dağılımında değişiklikler (lipodistrofi) ile ilişkili olmuştur ve periferde ve yüzde deri altı yağ dokusunun kaybı, karın bölgesinde ve viseral yağda azalma, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ birikimini (bufalo hörgücü) içermiştir.

Kombine antiretroviral tedavi hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anormalliklerle ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Özellikle genel olarak kabul edilen risk faktörlerine sahip hastalarda, ilerlemiş HIV hastalığı olan kişilerde veya uzun süre kombine antiretroviral tedavi (KART) alan hastalarda osteonekroz olguları bildirilmiştir. Bu olayın sıklığı bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Kombine antiretroviral tedaviye (KART) başlanan tarihte ağır başışıklık yetmezliği olan, HIV enfeksiyonlu hastalarda semptom göstermeyen veya vücutta sessiz durumda bekleyen fırsatçı enfeksiyonlara karşı inflamatuvar bir reaksiyon oluşabilir (bkz. bölüm 4.4).

### **Laboratuvar test bulguları**

Tek başına veya kombine tedavide CRIXIVAN uygulanan hastaların  $\geq 10\%$ 'unda araştırmacılar tarafından olasılıkla, büyük olasılıkla veya kesinlikle CRIXIVAN'a bağlı olduğu bildirilen laboratuvar anormallikleri aşağıda listelenmektedir:

Çok yaygın ( $> 10\%$ )

**Kan ve lenf sistemi bozuklukları:** MCV'de artış, nötrofil sayısında azalma.

**Hepato-bilier bozuklukları:** İzole asemptomatik hiperbilirübinemi (total bilirübin  $\geq 2.5$  mg/dl, 43 mikromol/l); bu durum ağırlıklı olarak indirekt bilirübin düzeyinde yükselme olarak bildirilmiştir. ALT, AST veya alkali fosfatazda yükselmeler ile nadiren ilişkilidir ve tek başına veya diğer antiretroviral ilaçlarla birlikte CRIXIVAN alan hastaların  $14\%$ 'ünde görüldü. Hastaların çoğu dozu azaltmaksızın CRIXIVAN tedavisine devam etmiş ve bilirübin değerleri dereceli olarak başlangıca geri dönmüştür. Hiperbilirübinemi günde 2.4 gramın altındaki dozlara kıyasla, günde 2.4 gramı aşan dozlarda daha sık görülmüştür; ALT ve AST artmıştır.

**Böbrek ve idrar yolu bozuklukları:** Hematüri (idrarda kan tespit edilmesi), proteinüri (idrarda protein), kristalüri (idrarda kristallerin tespit edilmesi), 3 yaş ve üstündeki pediyatrik hastalarda piyüri (idrarda iltihap).

CRIXIVAN ile 3 yaş ve üstündeki pediyatrik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, önerilen  $500 \text{ mg/m}^2$  CRIXIVAN dozunu 8 saatte bir alan hastalarda etiyolojisi bilinmeyen  $10.9\%$  (6/55) asemptomatik piyüri rapor edilmiştir. Bu vakalardan bazıları serum kreatinindeki hafif yükselme ile ilişkilendirilmiştir.

Aşağıdaki ilave laboratuvar anormallikleri pazarlama sonrası kullanımda bildirilmiştir; bunlar spontan raporlardan elde edildiğinden insidanslarını belirlemek mümkün değildir.

**Metabolizma ve beslenme bozuklukları:** Serum trigliseridlerinde ve serum kolesterolünde artış.

**Hepato-bilier bozuklukları:** Karaciğer fonksiyon anormallikleri.

**Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları:** CPK artışı.

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

CRIXIVAN ile insanlarda doz aşımı raporları mevcuttur. En yaygın bildirilen semptomlar gastrointestinal (örn., bulantı, kusma, diyare) ve böbreklerde (örn., nefrolitiazis, yan ağrısı, idrarda kan tespit edilmesi) görülmüştür.

İndinavirin periton diyalizi veya hemodiyalizle uzaklaştırılıp uzaklaştırılmadığı bilinmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

### **5.1 Farmakodinamik özellikleri**

Farmakoterapötik grup: Proteaz inhibitörü

ATC Kodu: JO5AE02

Etki mekanizması:

İndinavir HIV-2 proteaza kıyasla HIV-1 için yaklaşık 10 kat daha fazla seçicilikle, rekombinant HIV-1 ve HIV-2 proteazı inhibe eder. İndinavir proteaz aktif bölgesine geri dönüşlü olarak bağlanarak bu enzimi yarışmalı olarak inhibe eder; böylelikle yeni oluşan virüs partikülünün olgunlaşması sırasında üretilen viral öncü poliproteinlerin kesilmesini önler. Ortaya çıkan olgunlaşmamış partiküller enfeksiyöz değildir ve yeni enfeksiyon döngüleri oluşturma yeteneğinden yoksundur. İndinavir ökaryot proteazları insan renini, insan katepsin D, insan elastaz ve insan faktör X'i anlamlı olarak inhibe etmemiştir.

Mikrobiyoloji:

Konsantrasyonları 50 nM ile 100 nM arasında değişen indinavir, HIV-1 varyantları LAI, MN, RF ve bir makrofaj-tropik varyantı SF-162 ile enfekte edilmiş primer insan monositleri/makrofajlarında ve insan T-lenf hücresi kültürlerinde virüs yayılımını tedavi edilmemiş, virüsle enfekte kontrole kıyasla %95 oranında inhibe etmiştir (IC<sub>95</sub>). Konsantrasyonları 25 nM-100 nM arasında değişen indinavir HIV-1'in birbirinden farklı primer klinik suşlarıyla (zidovudin ve non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerine (NNRTİ'ler) dirençli suşlar dahil) enfekte edilmiş, mitojenle aktifleştirilmiş periferik kan mononükleer hücrelerinin kültürlerinde virüs yayılımını %95 oranında inhibe etmiştir. Sinerjik antiretroviral aktivite, HIV-1'in LAI varyantıyla enfekte edilmiş insan T-lenf hücreleri indinavir ve ya zidovudin, ya didanozin ya da NNRTİ'ler ile inkübe edildiği zaman gözlenmiştir.

İlaç direnci:

Bazı hastalarda viral RNA düzeylerinde supresyon kaybı görülmüştür; ancak CD4 hücre sayıları genellikle tedavi öncesi düzeylerin üzerinde kalmıştır. Viral RNA supresyon kaybı oluştuğunda bu durum tipik olarak, dolaşımdaki duyarlı virüslerin yerini dirençli virüs varyantlarının almasıyla ilişkili olmuştur. Direnç viral genomda mutasyonların birikimiyle bağlantılıdır ve bu, viral proteazda aminoasit substitüsyonlarının ekspresyonuna yol açmıştır.

Proteazda en az 11 aminoasit bölgesi indinavir direnciyle ilişkili bulunmuştur: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 ve L90. Bu bölgelerin indinavir direncine katkılarının temeli karmaşıktır. Örneğin, tek bir substitüsyon veya substitüsyon çifti ölçülebilir indinavir direnci oluşturma yeteneğine sahip değildir ( $\geq 4$  kat) ve direnç düzeyi birden çok substitüsyonun kombine olma şekillerine göre değişir. Ancak genel olarak daha yüksek direnç düzeyleri, belirlenmiş 11 bölgede daha fazla sayıda substitüsyonun birlikte ekspres edilmesinden kaynaklanmıştır. Sekiz saatte bir 800 mg indinavir monoterapisi sırasında viral RNA reboundu yaşayan hastalarda, bu bölgelerin sadece üçünde substitüsyonlar hastaların büyük kısmında gözlenmiştir: V82 (A'dan F'ye), M46 (I'dan L'ye) ve L10 (I'dan R'ye). Diğer substitüsyonlar daha az gözlenmiştir. Gözlenen aminoasit substitüsyonları ardışık olarak ve tutarlı bir sıra izlemeden oluşuyor gibi görünmüş; bu, muhtemelen devam eden virüs replikasyonu sonucu oluşmuştur.

Viral RNA düzeylerinde supresyon azalmasının, indinavir tedavisine önerilen oral dozun altındaki (günde 2.4 gram) dozlarla başladığında daha sık görüldüğü kaydedilmelidir. **Dolayısıyla viral supresyonu arttırmak ve böylelikle dirençli virüs gelişimini önlemek için indinavir tedavisine önerilen dozda başlanmalıdır.**

İndinavirin nükleozid analoglarıyla (hastanın daha önce hiç almadığı) birlikte kullanımı hem indinavire hem de nükleozid analoglarına karşı direnç gelişme riskini azaltabilir. Bir karşılaştırma çalışmasında, nükleozid analoglarıyla kombine tedavi (zidovudin + didanozin ile birlikte üçlü tedavi) hem indinavire (tedavinin 24. haftasında 13/24'den 2/20'ye) hem de

nükleozid analoglarına (tedavinin 24. haftasında 10/16'dan 0/20'ye) dirençle ilişkili en az 1 aminoasit substitüsyonunu ekspres eden virüsün seleksiyonuna karşı koruma sağlamıştır.

#### Çapraz direnç:

Hastalardan izole edilen, indinavire azalmış duyarlılığa sahip HIV-1 suşları ritonavir ve sakinavir dahil çeşitli HIV Pİ'lerine karşı değişen derece ve paternlerde çapraz direnç göstermiştir. İndinavir ile ritonavir arasında tam çapraz direnç kaydedilmiş; ancak sakinavire çapraz direnç suşlar arasında farklılık görülmüştür. Ritonavir ve sakinavire dirençle ilişkili olduğu bildirilen proteaz aminoasit substitüsyonlarının pek çoğu indinavire dirençle de ilişkilidir.

#### Farmakodinamik etkiler:

Tek başına veya diğer antiretroviral ilaçlarla (nükleozid analogları) ile kombine tedavide uygulanan indinavirin CD4 hücre sayıları 500 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altında olan hastalarda CD4 lenfositlerinin sayısını arttırdığı ve viral yükü azalttığı belgelenmiştir.

Yayınlanmış bir çalışmada, plazmadaki viral yükü tayin edilemeyen (<200 kopya/mL) HIV enfeksiyonlu 20 hasta çapraz tasarımlı tedavi koşullarında 8 saatte bir 800 mg indinavir tedavisinden, 12 saatte bir açık indinavir/ritonavir 400/100 mg tedavisine geçirildi. Çalışmanın 48. haftasını 18 hasta tamamladı. Tüm hastalarda viral yük 48 hafta boyunca <200 kopya/mL düzeyinde kalmıştır.

Yayınlanmış başka bir çalışma daha önce antiretroviral ilaç almamış 40 hastada 12 saatte bir indinavir/ritonavir 400/100 mg'nin etkililik ve güvenliliğini değerlendirdi. 30 hasta 48 hafta tedaviyi tamamladı. Dördüncü haftada indinavir C<sub>min</sub> 500 ng/ml'ydi ve dip düzeyinde önemli bir değişkenlik mevcuttu (aralık: 5 - 8100 ng/mL). Tedavi amaçlı analizde, hastaların %65'inde HIV RNA <400 kopya/ml ve %50'sinde viral yük < 50 kopya/ml'ydi; tedavi dönemi analizinde hastaların %96'sında HIV RNA <400 kopya/ml ve %74'ünde viral yük <50 kopya/ml'ydi.

Yayınlanmış üçüncü çalışmaya daha önce antiretroviral ilaç almamış 18 hasta alındı. Bu açık, randomize olmayan, tek kollu çalışmada hastalar stavudin ve lamivudin ile birlikte 12 saatte bir indinavir/ritonavir 400/100 mg ile tedavi edildi. Çalışmanın 96. haftasını 62 hasta tamamladı. Tedavi amaçlı ve tedavi dönemi analizlerinde 96. haftada HIV RNA'sı <50 kopya/ml olan hastaların oranları sırasıyla %68.8 ve %88.7'ydi.

Tek başına veya nükleozid analoglarıyla (zidovudin/stavudin ve lamivudin) birlikte uygulanan indinavirin nükleozid analoglarına kıyasla klinik progresyon hızını yavaşlattığı ve viral yük ile CD4 sayısında kalıcı bir etki sağladığı gösterilmiştir.

Zidovudin uygulanan hastalarda, indinavir, zidovudin ve lamivudin kombinasyonu AIDS ile ilişkili hastalık veya ölüm (ADID) olasılığını 48 haftada zidovudine eklenen lamivudin tedavisine kıyasla %13'den %7'ye düşürdü. Benzer şekilde, daha önce antiretroviral ilaç almamış hastalarda zidovudin ile birlikte ve tek başına indinavir, tek başına zidovudin ile karşılaştırıldı ve 48 haftada ADID olasılığında azalma tek başına zidovudin ile %15 iken zidovudin ile birlikte veya tek başına indinavir ADID olasılığını yaklaşık %6'ya düşürdü.

Viral yük üzerindeki etkiler nükleozid analoglarıyla birlikte indinavir ile tedavi edilen hastalarda istikrarlı olarak daha belirgindi ancak serum viral RNA'sı tayin limitinin altında (500 kopya/ml) olan hastaların oranı çalışmalar arasında değişkenlik gösterdi (24. haftada %40'dan %80'in üzerindeki oranlara kadar değişti). Bu oran uzun süreli takip dönemlerinde aynı kalma eğilimi göstermektedir. Benzer şekilde, CD4 hücre sayısına etkiler indinavir ile

birlikte nükleozid analogları uygulanan hastalarda tek başına indinavir alan hastalara göre daha belirgin olma eğilimi taşımaktadır. Çalışmalarda bu etki uzun süren takip dönemlerinden sonra da devam etmektedir.

#### Pediyatrik hastalar

Güvenlilik, antiretroviral aktivite, indinavirin stavudin ve lamivudin ile kombinasyonundaki farmakokinetiği karakterize etmek için 4 ila 15 yaşları arasındaki 41 pediyatrik hasta içeren iki klinik çalışma dizayn edilmiştir. Bir çalışmada 24. haftada plazma viral RNA seviyesi 400 kopya/ml'nin altında olan hastaların oranı %60'tır, CD4 hücre sayısındaki ortalama artış 242 hücre/mm<sup>3</sup> ve CD4 hücre sayısındaki ortalama yüzde artışı %4.2'dir. 60. haftada plazma viral RNA seviyesi 400 kopya/ml'nin altında olan hastaların oranı %59'dur. Başka bir çalışmada 16. haftada plazma viral RNA seviyesi 400 kopya/ml'nin altında olan hastaların oranı %59; CD4 hücre sayısındaki ortalama artış 73 hücre/mm<sup>3</sup> ve CD4 hücre sayısındaki ortalama yüzde artışı %1.2'dir. Plazma viral RNA seviyesi 400 kopya/ml'nin altında olan hastaların oranı 24. haftada %60'tır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikleri

### Genel özellikler

#### Emilim:

İndinavir açken hızla emilir ve plazma pik konsantrasyonuna kadar geçen süre 0.8 saat  $\pm$  0.3 saattir (ortalama  $\pm$  S.D.). 200-800 mg doz aralığında, indinavir plazma konsantrasyonlarında dozla orantılı olandan daha fazla bir artış gözlenmiştir. 800-mg ve 1,000-mg doz düzeyleri arasında, dozla orantısallıktan sapma daha az belirgindir. Kısa yarı-ömür ( $1.8 \pm 0.4$  saat) nedeniyle, çoklu dozlardan sonra plazma konsantrasyonlarında sadece minimal bir artış görülmüştür. 800 mg tekli indinavir dozunun biyoyararlanımı yaklaşık %65'dir (%90GA, 58 – 72 %).

Sağlıklı gönüllülerdeki kararlı durum çalışmasının verileri indinavirin farmakokinetik özelliklerinde diüurnal bir değişkenlik olduğunu göstermektedir. Sekiz saatte bir 800 mg doz rejiminden sonra, sabah, öğle sonu ve akşam dozlarından sonra ölçülen pik plazma konsantrasyonları ( $C_{maks}$ ) sırasıyla 15,550 nM, 8,720 nM ve 8,880 nM'yd. Dozdan sonraki 8. saatte plazma konsantrasyonları sırasıyla 220 nM, 210 nM ve 370 nM'yd. Bu bulguların ritonavir ile güçlendirilmiş indonavir için geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Bir çalışmada 8 saatte bir 800 mg doz rejiminden sonra kararlı durumda, HIV-seropozitif erişkin hastalar şu geometrik ortalamalara ulaştılar:  $EAA_{0-8\text{saat}}$  27,813 nM.saat ((%90 güven aralığı = 22,185, 34,869), pik plazma konsantrasyonları 11,144 nM (%90 güven aralığı = 9,192,13,512) ve dozdan 8 saat sonraki plazma konsantrasyonları 211 nM ((%90 güven aralığı = 163, 274).

#### Gıdaların etkisi:

Bir çalışmada düşük oranda yağ içeren bir öğünle birlikte alınan 12 saatte bir 800 mg/100 mg indinavir/ritonavir doz rejiminden sonra kararlı durumda sağlıklı gönüllülerde şu geometrik ortalamalara ulaşıldı:  $EAA_{0-12\text{saat}}$  116,067 nM.saat (%90 güven aralığı = 101,680, 132,490), pik plazma konsantrasyonları 19,001 nM ((%90 güven aralığı = 17,538, 20,588) ve dozdan sonraki 12 saatte plazma konsantrasyonları 2,274 nM (%90 güven aralığı = 1,701, 3,042). Doz rejimi yüksek oranda yağ içeren öğünle birlikte uygulandığında maruz kalımda anlamlı fark gözlenmemiştir.

Güçlendirilmiş indinavir rejimi: Düşük doz ritonavir ile birlikte indinavirin farmakokinetik özelliklerine ilişkin veriler sınırlıdır. İki çalışmada günde iki kez indinavir (400 mg) ile ritonavir (100 mg) incelenmiştir. Bir çalışmada farmakokinetik analiz 19 hastada yapılmış ve medyan (aralık) indinavir değerleri şöyle bulunmuştur:  $EAA_{0-12\text{saat}}$ ,  $C_{maks}$  ve  $C_{min}$



sırasıyla 25421 nM.saat (21489-36236 nM.saat), 5758 nM (5056-6742 nM) ve 239 (169-421 nM). İkinci çalışmada farmakokinetik parametreler benzerdir.

Gebelik döneminde indinavir sistemik maruz kalımının azaldığı gösterilmiştir (PACTG 358. Crixivan, 8 saatte bir 800 mg + 8 saatte bir zidovudin 200 mg ve günde iki kez lamivudin 150 mg). Gestasyonun 30-32. haftaları arasında, ortalama indinavir plazma EAA<sub>0-8saat</sub> değeri (n=11) 9,231 nM saattir; bu değer doğumdan 6 hafta sonra gözlenenenden %74 (%95 GA: %50, %86) daha düşüktür. Bu 11 hastadan 6'sında (55%) dozdan 8 saat sonraki ortalama indinavir plazma konsantrasyonları (C<sub>min</sub>) güvenilir ölçüm için test eşik değerinin altındadır. Bu 11 hastada doğumdan 6 hafta sonra indinavirin farmakokinetik özellikleri başka bir çalışmada gebe olmayan hastalarda gözlenenle genel olarak benzer (bkz. bölüm 4.6).

İndinavirin yüksek kalorili, proteinli ve yağlı bir öğünle uygulanması emilimin azalmasına ve yavaşlamasına neden oldu ve EAA'da yaklaşık %80 azalma ve C<sub>maks</sub>'da %86 azalma görüldü. Hafif öğünlerle (reçelli veya meyve konserveli yağsız tost, elma suyu ve yağsız süt veya yağı azaltılmış sütü ve şekerli kahve veya yağı azaltılmış süt, yağsız sütü mısır gevreği gibi) birlikte uygulama açlık değerlerine yakın plazma konsantrasyonları sağlamıştır.

Elma püresine karıştırılan indinavir sülfat tuzu (açılmış sert kapsüllerden) şeklinde alınan indinavirin farmakokinetik özellikleri, açken sert kapsüllerle alınan indinavirin farmakokinetik özellikleriyle genel olarak benzerdi. HIV enfeksiyonlu pediatrik hastalarda elma püresine karıştırılmış indinavirin farmakokinetik parametreleri şöyleydi: EAA<sub>0-8saat</sub> 26,980 nM\* saat; pik plazma konsantrasyonu 13,711 nM ve dozdan 8 saat sonraki plazma konsantrasyonu 146 nM.

#### Dağılım:

İndinavir insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmamıştır (%39'u bağlanmıştır). İnsanlarda indinavirin merkezi sinir sistemine geçişine ilişkin veri yoktur.

#### Biyotransformasyon:

Yedi majör metabolit saptanmıştır ve metabolik yollar şunlardır: piridin azotunda glukuronidasyon, indan halkasında 3'-hidroksilasyon ile birlikte ve hariç piridin-N-oksidadasyonu, indanın 3'-hidroksilasyonu, fenilmetil molekülünde p-hidroksilasyon ve 3'-hidroksilasyon ile birlikte ve hariç N-depiridometilasyon. İnsan karaciğer mikrozomlarındaki *in vitro* çalışmalar CYP3A4'ün indinavirin oksidatif metabolizmasında majör rol oynayan tek P450 izozimi olduğunu göstermiştir. İndinavir alan gönüllülerden alınan idrar ve plazma örneklerinin analizi indinavir metabolitlerinin çok az inhibitör aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur.

#### Eliminasyon:

Hem gönüllülere hem de HIV enfeksiyonlu hastalara uygulanan 200-1,000-mg doz aralığında, idrarda indinavir tespitinde dozla orantılı olandan biraz daha fazla bir artış görülmüştür. İndinavirin böbrek klerensi (116 ml/dak) klinik doz aralığında konsantrasyondan bağımsızdır. İndinavirin %20'den azı böbrekler yoluyla atılır. Açken uygulanan tekli dozdan sonra, değişmemiş ilacın idrarla ortalama atılımı 700 mg dozundan sonra %10.4 ve 1000 mg dozundan sonra %12.0'dır. İndinavir hızla elimine edilir ve yarı-ömrü 1.8 saattir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği ve klinik siroz bulguları olan hastalarda indinavir metabolizmasında azalma bulguları gözlemlendi; bu azalma 40 mg dozundan sonra ortalama

EAA'nın yaklaşık %60 yükselmesine yol açmıştır. İndinavirin ortalama yarı-ömrü yaklaşık 2.8 saate uzamıştır.

Cinsiyet:

HIV seropozitif erkekler ve HIV seropozitif kadınlarda farmakokinetik özellikler arasında klinik yönden anlamlı farklar yoktur.

İrk:

İndinavirin farmakokinetik özellikleri ırktan etkilenmiyor gibi görünmektedir.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Sıçanlarda, bir maymunda ve bir köpekte idrarda kristaller gözlenmiştir. Kristaller ilaçla indüklenen böbrek hasarıyla ilişkilendirilmemiştir. Tiroid bezinin ağırlığında artış ve tiroid foliküler hücre hiperplazisi (tiroksin klerensinde artışa bağlı olarak) günde  $\geq 160$  mg/kg indinavir dozlarıyla tedavi edilen sıçanlarda görülmüştür. Günde  $\geq 40$  mg/kg indinavir dozlarıyla tedavi edilen sıçanların karaciğer ağırlığında artış görülmüştür ve günde  $\geq 320$  mg/kg dozlarında buna hepatoselüler hipertrofi eşlik etmiştir.

İndinavirin öldürücü olmayan maksimum oral dozu sıçanlarda en az 5,000 mg/kg'dı; bu doz akut toksisite çalışmalarında test edilen en yüksek dozdur.

Sıçanlardaki çalışmalar beyin dokusuna geçişin sınırlı olduğunu, lenf sistemine giriş ve dağılımın hızlı olduğunu ve emziren sıçanların sütüne geçişin yüksek oranda olduğunu göstermiştir. İndinavirin plasenta bariyerini geçtikten sonraki dağılımı sıçanlarda anlamlıyken, tavşanlarda sınırlıdır.

**6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Anhidroz laktoz  
Magnezyum stearat  
Jelatin  
Titanyum dioksit (E171)  
Silikon dioksit  
Sodyum lauril sülfat  
Titanyum dioksit (E171)  
İndigo karmin (E132)  
Demir oksit (E172)

**6.2. Geçimsizlikler**

Bulunmamaktadır.

**6.3. Raf ömrü**

36 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

15-30°C'arasındaki oda sıcaklıklarında saklayınız. CRIVAN'ı orijinal şişesinde saklayınız. Nemden korumak için şişenin ağzını sıkıca kapatınız. Şişe içerisinde nem çekiciler bulunmaktadır; bunları şişeden çıkarmayınız.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

180 kapsül içeren, polipropilen kapaklı ve soyulabilir folyo kapaklı HDPE şişeler.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.  
Balabandere Cad. No: 2-4 34460 İstinye – İstanbul  
Tel: 0212 365 53 00  
Fax: 0212 277 89 70  
E-posta: [msdturkeyinfo@merck.com](mailto:msdturkeyinfo@merck.com)

**8. RUHSAT NUMARASI**

104/83

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 16.10.1998

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**