Криксиван

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы	**1 капс.**
индинавира сульфат	200 мг

180 шт. - флаконы пластиковые.

Капсулы	**1 капс.**
индинавира сульфат	400 мг

180 шт. - флаконы пластиковые.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Индинавир - специфический ингибитор протеазы ВИЧ, обладающий активностью в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Индинавир оказывает ингибирующее действие в отношении рскомбинантной протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2, причем обладает примерно в 10 раз большей селективностью в отношении ВИЧ-1 по сравнению с ВИЧ-2. Индинавир обратимо связывается с активным участком протеазы ВИЧ, полностью ингибируя фермент, и таким образом предотвращает расщепление белков-предшественников вируса, которое происходит при образовании окончательно сформированных новых вирусных частиц. Образующиеся частицы теряют способность включаться в цикл размножения вируса.

Индинавир не оказывает существенного воздействия на другие протеазы, включая ренин, катепсин D, эластазу и фактор свертывания крови Ха.

Микробиология

Применение индинавира в концентрации от 50 до 100 нмоль/л сопровождалось ингибированием репликации вируса на 95% (IC_{95}) (по сравнении с контролем, инфицированным вирусом, без лечения) в культурах Т-лимфоцитов человека, инфицированных несколькими типами ВИЧ-1, адаптированными к клеточной линии (LAI, MN и RF). Сходное подавление инфекции ВИЧ-1 наблюдалось в первичной культуре человеческих моноцитов/макрофагов, инфицированных макрофаготропным типом вируса (SF 162).

Кроме того, индинавир в концентрации от 25 до 100 нмоль/л на 95% ингибирует репликацию вируса в культурах, активированных митогеном мононуклеарных клеток периферической крови человека, зараженных различными первичными клиническими изолятами ВИЧ-1, в том числе изолятами, устойчивыми к ингибиторам обратной транскриптазы, включая зидовудин и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. При инкубации Т-лимфоцитов человека, инфицированных типом LAI ВИЧ-1, с индинавиром и зидовудином, диданозином или ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы наблюдалась синергичная антиретровирусная активность.

Резистентность к лекарственным препаратам

У некоторых больных наблюдается прекращение способности подавления вирусной РНК, однако количество CD4+-клеток часто остается выше значения, наблюдавшегося до лечения. Прекращение подавления вирусной РНК было связано с замещением чувствительного вируса резистентными типами. Резистентность коррелирует с накоплением мутаций вирусного генома, которые приводят к увеличению аминокислотных замен в протеазе ВИЧ.

Идентифицировано по крайней мере 11 позиций аминокислотных остатков в протеазе ВИЧ-1, замена которых приводит к резистентности. Никакая одиночная замена не способна вызвать значимую резистентность к индинавиру; резистентность опосредована коэкспрессией множественных и разнообразных замен. В целом, более высокий уровень резистентности является результатом увеличения количества замен в 11 идентифицированных позициях. Замены в этих позициях последовательно накапливаются, по-видимому, в результате постоянной репликации вируса.

Следует отметить, что уменьшение подавления вирусной РНК чаще наблюдается тогда, когда лечение индинавиром начинается с более низких доз, чем доза 2,4 г/сут, рекомендованная для перорального применения.

Лечение индинавиром следует начинать в рекомендованных дозах, чтобы усилить подавление репликации вируса, и, таким образом, затормозить появление резистентных вирусов.

Перекрестная резистентность

Изоляты от ВИЧ-1 инфицированных пациентов со сниженной чувствительностью к индинавиру проявляют перекрестную устойчивость различного характера и степени выраженности к ряду ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир и саквинавир. Отмечалась полная перекрестная устойчивость между индинавиром и ритонавиром, однако перекрестная устойчивость к саквинавиру среди изолятов варьировала. Многие из аминокислотных замен в протеазе ВИЧ, которые определялись как связанные с устойчивостью к ритонавиру и саквинавиру, были также связаны с устойчивостью к индинавиру. Одновременное применение индинавира с нуклеозидным аналогом (который ранее у данного больного не применялся) может снизить вероятность развития устойчивости как к индинавиру, так и к этому нуклеозидному аналогу.

Фармакокинетика

Абсорбция

При приеме внутрь натощак индинавир быстро всасывается, время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет около 0,8 ч. Отмечено более выраженное дозо-пропорциональное увеличение концентрации индинавира в плазме крови в диапазоне доз от 200 мг до 800 мг. В диапазоне доз 800-1000 мг этот прирост концентрации индинавира был менее выражен. Благодаря короткому периоду полувыведения, составляющему около 1,8 ч, при многократном применении индинавира его концентрация в плазме крови повышалась незначительно. Биодоступность однократной дозы индинавира 800 мг составила приблизительно 65%. В исследованиях с участием здоровых добровольцев показано, что существуют суточные колебания показателей фармакокинетики индинавира. При приеме 800 мг индинавира каждые 8 ч максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови после приема препарата утром, днем и вечером составила 15550 нмоль/л, 8720 нмоль/л и 8880 нмоль/л соответственно. Концентрация в плазме крови через 8 ч после приема препарата составила 220 нмоль/л, 210 нмоль/л и 370 нмоль/л соответственно. У взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, получены следующие геометрические средние показатели: площадь под кривой «концентрация - время» $AUC_{0\text{-}8\ ч}$, - 27813 нМ×ч, C_{max} - 11144 нМ, концентрация индинавира в плазме крови через 8 ч после приема - 211 нМ.

Влияние приема пищи на абсорбцию

Прием индинавира с высококалорийной, с высоким содержанием жиров и белков, пищей приводил к замедлению и снижению абсорбции, при этом AUC уменьшалась приблизительно на 80%, а C_{max} - на 86%. При приеме препарата с низкокалорийной пищей (например, подсушенные тосты с желе, яблочный сок и кофе с обезжиренным молоком и сахаром или кукурузные хлопья с обезжиренным молоком и сахаром) показатели AUC и C_{max} оказались сопоставимы с соответствующими показателями при приеме индинавира натощак.

Распределение

Индинавир обладает средней способностью связываться с белками плазмы крови (39% активного вещества остается в несвязанном состоянии). Не получено данных о проникновении индинавира в ткани центральной нервной системы.

Метаболизм

Метаболизм индинавира изучали у здоровых добровольцев, принимавших препарат перорально в дозе 400 мг и 1000 мг. При приеме индинавира в дозе 400 мг, меченного радиоактивным изотопом ^{14}C, примерно 83% активного вещества обнаруживалось в кале и 19% - в моче. Определено семь основных метаболитов и следующие метаболические пути: глюкуронирование по нитрогруппе пиридина, пиридин-К-окисление с гидроксилированием инданового кольца в третьем положении и без гидроксилирования, 3'-гидроксилирование индана, п-гидроксилирование фенилметиловой группы, N-депиридометилирование с 3'-гидроксилированием или без.

Исследования in vitro на микросомах печени человека показали, что единственным изоферментом цитохрома Р450, играющим основную роль в окислительном метаболизме индинавира, является изофермент CYP3A4. Анализ проб мочи и плазмы крови добровольцев, получавших индинавир, показал, что метаболиты индинавира вносят незначительный вклад в ингибированис активности протеазы ВИЧ in vivo.

Выведение

В диапазоне доз 200-1000 мг, принятых здоровыми добровольцами и ВИЧ-1-инфицированными пациентами, наблюдалось незначительно большее, чем пропорциональное дозе увеличение выведения индинавира с мочой. Почечный клиренс (116 мл/мин) индинавира в пределах клинического диапазона доз не зависит от концентрации. Менее 20% индинавира выводится почками в неизмененном виде. Средний показатель почечной экскреции неизмененного индинавира после однократного приема натощак в дозе 700 мг составляет 10,4%, а после приема дозы 1000 мг - 12,0%. Индинавир быстро выводится из организма с $T_{1/2}$ - 1,8 ч.

Отдельные группы пациентов

Печеночная недостаточность вследствие цирроза

У больных с легкой и умеренной печеночной недостаточностью и клинически установленным циррозом были получены данные о снижении скорости метаболизма индинавира, что приводило к увеличению средней $AUC_{0\text{-}8\ ч}$ после однократного приема дозы 400 мг приблизительно на 60%. Средний $T_{1/2}$ индинавира увеличивался примерно до 2,8 ч. Фармакокинетика у больных с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась.

Почечная недостаточность

У больных с почечной недостаточностью фармакокинетика индинавира не изучалась. С мочой в неизмененном виде выводится менее 20% принятой дозы индинавира.

Пол

Фармакокинетика индинавира у мужчин и женщин сопоставима. Эти данные были получены при изучении фармакокинетики на 10 ВИЧ-серопозитивных женщинах, получавших препарат Криксиван в дозе 800 мг каждые 8 ч с зидовудином в дозе 200 мг каждые 8 ч и ламивудином в дозе 150 мг два раза в день в течение одной недели. Клинически значимых различий между фармакокинетическими параметрами индинавира у этих женщин и у ВИЧ-серопозитивных мужчин (суммарные контрольные ретроспективные данные) не выявлено.

Раса

На фармакокинетику индинавира расовая принадлежность, по-видимому, не влияет.

Пожилые больные

Безопасность и эффективность индинавира у пожилых больных не установлена.

Показания к применению:

— лечение ВИЧ-1 инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами (аналогами нуклеозидов) у взрослых.

Относится к болезням:

- Инфекции

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к действующему веществу и вспомогательным веществам.

— при монотерапии или в комбинации с ритонавиром - одновременный прием со следующими препаратами: амиодароном, терфенадином, цизапридом, астемизолом, алпразоламом, триазоламом, мидазоламом, пимозидом, алкалоидами спорыньи, симвастатином или ловастатином;

— одновременное применение с лекарственными препаратами с узким терапевтическим действием, являющимися субстратами изофермента CYP3A4. Ингибирование препаратом Криксиван и ритонавиром изофермента CYP3A4 может вызвать повышение концентрации этих препаратов в плазме крови, что потенциально может привести к тяжелым или угрожающим жизни реакциям;

— в комбинации с низкими дозами ритонавира и без него - одновременное применение рифампицина;

— одновременное применение со зверобоем продырявленным (Hypericum perforatum) или с препаратами, содержащими зверобой продырявленный;

— терапия ритонавиром и индинавиром у больных с заболеваниями печени в стадии декомпенсации (ритонавир подвергается метаболизму преимущественно в печени и выводится через печень);

— комбинированная терапия препаратом Криксиван и ритонавиром с алфузозином, петидином, пироксикамом,

пропоксифеном, бепридилом, энкаинидом, флекаинидом, пропафеноном, хинидином, фузидовой кислотой, клозапином, дикалия клоразепатом, диазепамом, эстазоламом, флуразепамом, розувастатином и другими ингибиторами протеазы ВИЧ;

— у пациентов с редкой наследственной непереносимостью лактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, так как препарат содержит лактозу.

С осторожностью

У пациентов с мочекаменной болезнью, тубулоинтерстициальным нефритом, почечной недостаточностью, гемофилией А и В, гипергликемией, сахарным диабетом, липодистрофией, остеонекрозом, при поражениях опорно-двигательного аппарата, одновременном приеме с индукторами изофермента CYP3A4 (возможно снижение концентрации индинавира, повышение риска развития толерантности), с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатином, взаимодействие с правастатином и флувастатином не изучалось), силденафилом, тадалафилом и варденафилом.

Применение препарата Криксиван и атазанавира может сопровождаться гипербилирубинемией (с повышением фракции неконъюгированного билирубина). Поскольку комбинированное лечение этими препаратами не изучено в клинических исследованиях, их одновременное назначение больным не рекомендуется.

Способ применения и дозы:

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Криксиван составляет 800 мг (обычно в виде двух капсул по 400 мг) перорально каждые 8 ч. Максимальная суточная доза препарата Криксиван составляет 2,4 г.

Альтернативно возможно комбинированное лечение с применением препарата Криксиван в дозе 400 мг и ритонавира 100 мг. Оба препарата принимают внутрь дважды в сутки, независимо от приема пищи.

Препарат Криксиван следует применять:

— в комбинации с разрешенными антиретровирусными препаратами (например, с нуклеозидными или ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы) для лечения взрослых пациентов с инфекцией ВИЧ-1.

Поскольку Криксиван необходимо принимать с интервалом 8 ч, подбирается схема приема препарата, удобная для больного. Для оптимальной абсорбции Криксиван нужно принимать, запивая водой, за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи. Криксиван можно принимать с другими жидкостями, например, обезжиренными молоком, соком, кофе или чаем. Возможен прием легкой пищи с низким содержанием жира. Чтобы обеспечить достаточное поступление жидкости, взрослым рекомендуется выпивать в сутки не менее 1,5 л жидкости.

У пациентов с почечной коликой необходим кратковременный перерыв в приеме препарата Криксиван (например, на 1-3 дня), обильное питье, в некоторых случаях может потребоваться отмена терапии.

Сопутствующее лечение

Рифабутин

При одновременном приеме рифабутина и препарата Криксиван рекомендуется снизить дозу рифабутина до половины от стандартной (обратитесь к инструкции по медицинскому применению рифабутина) и увеличить дозу препарата Криксиван до 1000 мг каждые 8 ч.

Кетоконазол

При одновременном приеме с кетоконазолом следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата Криксиван до 600 мг каждые 8 ч.

Итраконазол

При одновременном приеме с итраконазолом в дозе 200 мг два раза в сутки дозу препарата Криксиван рекомендуется снизить до 600 мг каждые 8 ч.

Делавирдин

При одновременном приеме с делавирдином в дозе 400 мг 3 раза в сутки следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата Криксиван до 600 мг каждые 8 ч.

Эфавиренз

При одновременном приеме с эфавирензом в дозе 600 мг рекомендуется увеличение дозы препарата Криксиван до 1000 мг каждые 8 ч.

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Печеночная недостаточность вследствие цирроза печени: у больных с легкой или умеренной печеночной недостаточностью, вызванной циррозом, следует уменьшить дозу препарата Криксиван до 600 мг каждые 8 ч.

Побочное действие:

Очень часто (≥10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (согласно имеющимся данным, частота не установлена).

Наиболее частыми побочными эффектами, возможно, вероятно и определенно связанными с приемом препарата Криксиван, были слабость/утомляемость, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, сухость кожи, кожная сыпь и извращение вкуса. У 9,8% пациентов была отмечена мочекаменная болезнь, проявляющаяся болью в спине, гематурией (включая микрогематурию). Как правило, эти явления не сопровождались нарушением функции почек и носили обратимый характер при кратковременном перерыве в лечении (на 1-3 дня) и достаточном приеме жидкости.

Пострегистрационные наблюдения

В пострегистрационном периоде и клинических исследованиях применения препарата дополнительно сообщалось о следующих нежелательных явлениях:

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, диспепсия; часто - метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта, рефлюкс-эзофагит; частота неизвестна - нарушения функции печени, гепатит, печеночная недостаточность, панкреатит.

Со стороны органов кроветворения: частота неизвестна - повышение частоты спонтанных кровотечений у больных гемофилией, тромбоцитопения, анемия, включая острую гемолитическую анемию.

Со стороны эндокринной системы: частота неизвестна - впервые выявленный сахарный диабет или гипергликемия, или обострение сахарного диабета.

Аллергические реакции: частота неизвестна - анафилактоидные реакции.

Со стороны центральной нервной системы и органов чувств: очень часто - головная боль, головокружение; часто - бессонница, гипостезия, парестезия; частота неизвестна - нарушения чувствительности слизистой оболочки полости рта, нарушение четкости зрения.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто - сыпь, сухость кожи; часто - кожный зуд; частота неизвестна - сыпь, в том числе многоформная эритема и синдром Стивенса-Джонсона, васкулит, алопеция, гиперпигментация, крапивница, случаи вросшего ногтя пальцев стоп и/или паронихии.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия; частота неизвестна - миозит, рабдомиолиз, остеонекроз (у больных, длительно получающих комбинированное лечение противовирусными препаратами).

Со стороны мочеполовой системы: часто - мочекаменная болезнь у взрослых, дизурия; частота неизвестна - пиелонефрит, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит (иногда с отложением кристаллов индинавира), у некоторых пациентов явления интерстициального нефрита сохраняются после прекращения приема препарата Криксиван.

Прочие: очень часто - слабость/утомляемость, извращение вкуса, боль в животе; частота неизвестна - при комбинированной противовирусной терапии - перераспределение жировой ткани (липодистрофия) с преимущественной локализацией в области лица, задней поверхности шеи, грудной клетки, передней брюшной стенки и области забрюшинного пространства, метаболические нарушения, повышение резистентности к инсулину и характерные изменения лабораторных показателей (гипертриглицеридемия, гииерхолестеринемия, гиперлактатемия).

Со стороны лабораторных показателей: очень часто - повышение среднего объема эритроцитов, нейтропения, увеличение активно активности АЛТ, АСТ, бессимптомная гипербилирубинсмия (преимущественно с повышением непрямого билирубина), в отдельных случаях в сочетании с повышением активности АЛТ, АСТ или щелочной фосфатазы, протеинурия, гематурия, бессимптомная пиурия, в отдельных случаях в сочетании с повышением концентрации креатинина, кристаллурия.

Пострегистрационный опыт: частота неизвестна - гипертриглицеридемия, гииерхолестеринемия, повышение активности креатинкиназы.

Передозировка:

Имелись сообщения о передозировке препарата Криксиван. Наиболее частыми симптомами были следующие: со стороны ЖКТ - тошнота, рвота, диарея и со стороны мочевыделительной системы - мочекаменная болезнь, боль в поясничной области, гематурия.

При выявлении указанных симптомов рекомендуется кратковременный перерыв или отмена терапии препаратом Криксиван, обильное питье, симптоматическая терапия. Не установлено, выводится ли Криксиван при перитонеальном диализе или гемодиализе.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Криксиван следует применять во время беременности, только если предполагаемая польза для матери существенно превышает потенциальный риск для плода.

Нетератогенные эффекты

У макак-резус введение индинавира новорожденным вызывало небольшое усиление транзиторной физиологической гипербилирубинемии, которая наблюдается у этого вида после рождения. Введение индинавира беременным макакам-резус в третьем триместре беременности не вызывало этого явления у новорожденных; однако, при этом происходило лишь ограниченное проникновение индинавира через плаценту. Гипербилирубинемию выявляли как у здоровых добровольцев, так и у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, принимавших различные дозы препарата Криксиван. Изредка это сопровождалось повышением активности сывороточных трансаминаз. Однако в связи с тем, что это соединение потенциально может усиливать физиологическую билирубинемию, наблюдаемую у новорожденных детей, применение препарата Криксиван у беременных женщин до момента родоразрешения должно быть тщательно взвешено.

ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуется грудное вскармливание в связи с опасностью инфицирования новорожденного. Не установлено, экскретируется ли Криксиван с молоком у человека. Однако, поскольку в грудное молоко могут проникать многие лекарственные препараты, а также в связи с возможностью нежелательных эффектов препарата Криксиван, матери следует рекомендовать прекратить кормление грудью, если она принимает препарат Криксиван.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

В метаболизме индинавира участвует изофермент CYP3A4 цитохрома P450. Поэтому другие препараты, биотрансформация которых происходит при участии этого изофермента, или способные изменить его активность, могут оказывать влияние на фармакокинетику индинавира. В свою очередь, индинавир способен влиять на фармакокинетические параметры других препаратов.

Комбинированное лечение индинавиром и ритонавиром, возможно, оказывает дополнительное влияние на фармакокинетику препаратов, обладающих тем же механизмом биотрансформации.

Криксиван с ритонавиром или без него не следует одновременно сочетать со следующими препаратами: амиодароном, терфенадином, цизапридом, астемизолом, алпразоламом, триазоламом, мидазоламом, пимозидом, алкалоидами спорыньи, симвастатином или ловастатином.

Одновременное применение с лекарственными препаратами с узким терапевтическим действием, являющимися субстратами изофермента CYP3A4

Ингибирование препаратом Криксиван и ритонавиром изофермента CYP3A4 может вызвать повышение концентрации этих препаратов в плазме крови, вызывая тяжелые или угрожающие жизни реакции.

Информация об особенностях лекарственного взаимодействия препарата Криксиван представлена в таблицах.

Таблица 1. *Взаимодействие индинавира с другими лекарственными препаратами и рекомендации по дозированию*

Медицинские препараты в соответствии с областью применения	**Взаимодействие**	**Рекомендации при одновременном применении**
Лечение ВИЧ-инфекции		
Антиретровирусные препараты		
Диданозин (буферосодержащая лекарственная форма)	Исследований по изучению взаимодействия не проводилось. Для абсорбции индинавира необходимо нормальное значение pH желудка,	Индинавир и диданозин, содержащий буферные вещества, назначаются натощак с перерывом не менее 1 ч

	кислота способствует быстрому распаду диданозина, который содержит буферные вещества для повышения pH. При назначении диданозина через 3 ч после индинавира не отмечено изменения антиретровирусной активности	
Диданозин (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой) 400 мг однократно (индинавир 800 мг однократно)	Индинавир: доза не изменяется (монотерапия индинавиром в дозе 800 мг однократно). Диданозин: доза не изменяется.	Применяется без изменений дозы препаратов, независимо от времени приема пищи.
Ставудин 40 мг двукратный прием (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: без изменений. Индинавир C_{min}: без изменений (индинавир 800 мг 3 раза/сут). Ставудин AUC: увеличивается на 21%. C_{min}: не изучено.	Индинавир и перечисленные лекарственные средства могут назначаться без изменения дозы.
Зидовудин 200 мг 3 раза/сут (индинавир 1000 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: без изменений. Индинавир C_{min}: без изменений (индинавир 1000 мг 3 раза/сут). Зидовудин AUC: без изменений. Зидовудин C_{min}: увеличение на 51%.	
Зидовудин/Ламивудин 200/150 мг 3 раза/сут (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: без изменений. Индинавир C_{min}: без изменений (индинавир 800 мг 3 раза/сут). Зидовудин AUC: повышение на 39%. Зидовудин C_{min}: без изменений. Ламивудин AUC: без изменений. Ламивудин C_{min}: без изменений	
Делавирдин 400 мг 3 раза/сут(индинавир 600 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: повышение на 53%. Индинавир C_{min}: повышение на 298% (индинавир 800 мг 3 раза/сут) Делавирдин: без изменений.	Рекомендовано снижение дозы препарата Криксиван до400-600 мг однократно (прием 3 раза/сут с интервалом 8 ч)
Делавирдин 400 мг 3 раза/сут(индинавир 400 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: без изменений. Индинавир C_{min}: повышение на 118% (индинавир 800 мг 3 раза/сут). Делавирдин: без изменений.	
Эфавиренз 600 мг 1 раз/сут (индинавир 1000 мг 3 раза/сут)	Индинавир: снижение AUC на 33-46%, C_{min} на 39-57%,C_{max} на 5-29% (по сравнению с режимом индинавир 800 мг 3 раза/сут). Повышение дозы индинавира до 1000 мг не позволяет компенсировать действие эфавиренза.	Нет особых рекомендаций
Эфавиренз 200 мг однократно (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: снижение на 31%. Индинавир C_{min}: снижение на 40%. Эфавиренз AUC: без изменений.	
Невирапин 200 мг 2 раза/сут (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: снижение на 28%. Невирапин: без изменений (индуктор CYP3A).	Повышение дозы индинавира до 1000 мг 3 раза/сут при комбинированном лечении с невирапином
Ампренавир 1200 мг 2 раза/сут (индинавир 1200 мг 2 раза/сут)	Ампренавир AUC: повышение на 90%. Индинавир: без изменений.	Дозы при комбинированном лечении этими препаратами не установлены.
Ритонавир 100 мг 2 раза/сут (индинавир 800 мг 2 раза/сут)	Индинавир $AUC_{24ч}$: повышение на 178%. Индинавир C_{min}: повышение в 11 раз (монотерапия индинавиром 800 мг 3 раза/сут). Ритонавир AUC: повышение на 72%. Ритонавир C_{min}: повышение на 62%.	Наиболее удобные дозы для данного комбинированного лечения с учетом эффективности и безопасности не установлены. Предварительные данные клинических исследований предполагают альтернативную схему дозирования с использованием препарата Криксиван в дозе 400 мг, а ритонавира 100 мг, оба применяются 2 раза/сут. Совместное применение 800 мг индинавира и 100 мг ритонавира 2 раза/сут сопровождается повышением риска побочных эффектов. Применение индинавира 800 мг 2 раза/сут с ритонавиром повышает риск нефролитиаза и требует соблюдения мер предосторожности (обеспечения адекватной гидратации).
Ритонавир 200 мг 2 раза/сут (индинавир 800 мг 2 раза/сут)	Индинавир $AUC_{24ч}$: повышение на 266%. Индинавир C_{min}: повышение в 24 раза (монотерапия индинавиром 800 мг 3 раза/сут). Ритонавир AUC: повышение на 96%. Ритонавир C_{min}: повышение на 371%.	
Ритонавир 400 мг 2 раза/сут (индинавир 800 мг 2 раза/сут)	Индинавир $AUC_{24ч}$: повышение на 220%. Индинавир C_{min}: повышение в 24 раза (монотерапия индинавиром 800 мг 3 раза/сут). Ритонавир $AUC_{24ч}$: без изменений.	
Ритонавир 400 мг 2 раза/сут (индинавир 400 мг 2 раза/сут)	Индинавир $AUC_{24ч}$: повышение на 68%. Индинавир C_{min}: повышение в 10 раз	

	(монотерапия индинавиром 800 мг 3 раза/сут).	
Ритонавир 100 мг 2 раза/сут (индинавир 400 мг 2 раза/сут)	Ритонавир $AUC_{24ч}$: без изменений. Индинавир AUC и C_{min}: без изменений (монотерапия индинавиром 800 мг 3 раза/сут).	
Саквинавир 600 мг однократно (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Саквинавир AUC: повышение на 500%. Саквинавир C_{min}: повышение на 190%(относительно саквинавира 600 мг однократно).	Приемлемые дозы при комбинированном лечении этими препаратами не установлены
Саквинавир 800 мг однократно (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Саквинавир AUC: повышение на 620%. Саквинавир C_{min}: повышение на 450%(относительно саквинавира 800 мг однократно).	
Саквинавир 1200 мг однократно (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Саквинавир AUC: повышение на 360%. Саквинавир C_{min}: повышение на 450%(относительно саквинавира 1200 мг однократно). Дизайн данного исследования не позволил определить степень влияния саквинавира на индинавир, но предполагается почти двукратное увеличение $AUC_{24ч}$: индинавира при совместном назначении с саквинавиром.	
Атазанавир (индинавир)	Каждый из препаратов способен индуцировать гипербилирубинемию с повышением фракции непрямого (неконъюгированного) билирубина.	Комбинированное лечение атазанавиром и индинавиром в клинических исследованиях не изучено, назначать оба препарата одновременно не рекомендуется.
Антибиотики		
Сульфаметоксазол/триметоприм 800 мг/160 мг 2 раза/сут (индинавир 400 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC и C_{min}: без изменений (относительно индинавира 400 мг 4 раза/сут). Сульфаметоксазол AUC и C_{min}: без изменений	Индинавир и сульфаметоксазол/триметоприм могут применяться без коррекции дозы
Противогрибковые средства		
Флуконазол 400 мг однократно(индинавир 1000 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: снижение на 24%. Индинавир C_{min}: без изменений (относительно индинавира 1000 мг 3 раза/сут).	Индинавир и флуконазол могут применяться без коррекции дозы
Итраконазол 200 мг 2 раза/сут(индинавир 600 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: без изменений. Индинавир C_{min}: повышение на 49% (относительно индинавира 800 мг 3 раза/сут).	Доза препарата Криксиван снижается до 600 мг 3 раза/сут
Кетоконазол 400 мг однократно(индинавир 600 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: снижение на 20%. Индинавир C_{min}: повышение на 29% (относительно индинавира 800 мг 3 раза/сут).	Следует снизить дозу препарата Криксиван до 600 мг 3 раза/сут
Кетоконазол 400 мг однократно(индинавир 400 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: снижение на 56%. Индинавир C_{min}: снижение на 27% (относительно индинавира 800 мг 3 раза/сут).	
Препараты, активные в отношении микобактерий		
Изониазид 300 мг однократно(индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC и C_{min}: без изменений (относительно индинавира 800 мг 3 раза/сут). Изониазид AUC и C_{min}: без изменений	Индинавир и изониазид применяются одновременно без коррекции дозы
Рифабутин 300 мг однократно (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: снижение на 34%. Индинавир C_{min}: снижение на 39% (относительно индинавира 800 мг 3 раза/сут). Рифабутин AUC: повышение на 173%. Рифабутин C_{min}: повышение на 244% (относительно рифабутина 300 мг 1 раза/сут).	Адекватные дозы при одновременном применении не установлены, поэтому комбинированное лечение не рекомендуется.
Рифабутин 150 мг однократно (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: снижение на 32%. Индинавир C_{min}: снижение на 40% (относительно индинавира 800 мг 3 раза/сут). Рифабутин AUC: повышение на 54%. Рифабутин C_{min}: повышение на 99% (относительно рифабутина 300 мг 1 раза/сут).	

	Сравнительные данные о применении рифабутина 150 мг однократно в комбинации с индинавиром 800 мг 3 раза/сут и только рифабутина в дозе 150 мг отсутствуют.	
Рифампицин 600 мг однократно (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: снижение на 92% (относительно индинавира 800 мг 3 раза/сут). Данный эффект является следствием индукции изофермента CYP3A4 рифампицином.	Совместное применение рифампицина с индинавиром противопоказано.
Наркотические анальгетики		
Метадон 20-60 мг однократно (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: без изменений(относительно индинавира 800 мг 3 раза/сут). Метадон AUC и C_{min}: без изменений.	Метадон и индинавир могут применяться одновременно, коррекция дозы не проводится.
Антиаритмические препараты		
Хинидин 200 мг однократно (индинавир 400 мг однократно)	Индинавир AUC и C_{min}: без изменений (относительно индинавира 400 мг, однократно). Предполагается повышение концентрации хинидина (ингибирование индинавиром изофермента CYP3A4).	Одновременное применение хинидина и препарата Криксиван - с осторожностью, контроль терапевтической концентрации хинидина. Комбинированное лечение индинавиром и ритонавиром с хинидином противопоказано.
Препараты для лечения бронхиальной астмы		
Теофиллин 250 мг однократно (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Теофиллин AUC и C_{min}: без изменений	Индинавир и теофиллин могут применяться без коррекции дозы
Антикоагулянты		
Варфарин	Не изучено, комбинированное применение может привести к повышению концентрации варфарина в плазме крови	Может потребоваться коррекция дозы варфарина
Противоэпилептические препараты		
Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин	Индинавир оказывает ингибирующее влияние в отношении изофермента CYP3A4 и, как предполагается, способствует повышению концентрации противоэпилептических препаратов в плазме крови, а последние могут снизить концентрацию индинавира.	Необходим тщательный контроль терапевтической эффективности и побочных эффектов при совместном применении с индинавиром.
Антидепрессанты		
Венлафаксин 50 мг 3 раза/сут (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: снижение на 28% (относительно индинавира 800 мг однократно). Венлафаксин и активный метаболит О-десметил-венлафаксин: без изменений.	Клиническая значимость полученных результатов неизвестна.
Блокаторы "медленных" кальциевых каналов		
Дигидропиридиновые производные, например, фелодипин, нифедипин, никардипин	Повышение концентрации в плазме крови блокаторов "медленных" кальциевых каналов дигидропиридинового ряда. Метаболизм блокаторов "медленных" кальциевых каналов осуществляется посредством изофермента CYP3A4, а индинавир является его ингибитором.	Применение с осторожностью, рекомендуется наблюдение за состоянием больных.
Лекарственные средства растительного происхождения		
Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) 300 мг 3 раза/сут	Индинавир AUC: снижение на 54%. Индинавир C_{min}: снижение на 81% (относительно индинавира 800 мг 3 раза/сут). Снижение концентрации индинавира вследствие индукции метаболизма препарата и/или транспортных белков зверобоем продырявленным.	Препараты растительного происхождения, содержащие зверобой продырявленный, противопоказаны при терапии препаратом Криксиван. Если больной получает препарат, содержащий зверобой продырявленный, следует прекратить его применение, определить концентрацию вируса и, если возможно, индинавира. Концентрация индинавира в плазме при отмене зверобоя продырявленного может увеличиться, что потребует снижения дозы препарата Криксиван. Индуцирующий эффект может сохраняться в течение 2 недель после

		отмены лечения зверобоем продырявленным.
Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов		
Циметидин 600 мг 2 раза/сут(индинавир 400 мг однократно)	Индинавир AUC и C_{min}: без изменений (относительно индинавира 400 мг, однократно).	Индинавир и циметидин могут назначаться одновременно без коррекции дозы.
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		
Ловастатин, симвастатин	Индинавир является ингибитором изофермента CYP3A4 и способствует значительному повышению концентрации в плазме крови ингибиторов ГМГ- КоА-редуктазы, которые зависят от метаболизма изофермента CYP3A4.	Комбинированное лечение противопоказано вследствие высокого риска развития миопатии, включая рабдомиолиз.
Розувастатин	Взаимодействие не изучено. Проводилось исследование комбинации лопинавир/ритонавир + розувастатин: Розувастатин AUC: увеличение в 2.08 раз. Розувастатин C_{max}: увеличение в 4.66 раза (механизм неизвестен).	Комбинация не рекомендуется.
Аторвастатин	Повышение концентрации аторвастатина. Выраженность повышения концентрации аторвастатина в плазме крови в меньшей степени зависит от изофермента CYP3A4 по сравнению с ловастатином и симвастатином.	Применение минимально возможных доз аторвастатина с осторожностью, при тщательном наблюдении
Правастатин, флувастатин	Взаимодействие не изучалось. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от изофермента CYP3A4. Взаимодействие с участием транспортных белков не исключается.	Взаимодействие не установлено. Если нет альтернативного выбора, применение возможно при условии клинического наблюдения.
Иммунодепрессивные средства		
Циклоспорин	Концентрация циклоспорина значительно повышается у больных, получающих терапию ингибиторами протеаз ВИЧ, включая индинавир.	Содержание циклоспорина в плазме крови требует значительной коррекции дозы препарата и клинического наблюдения.
Гормональные контрацептивы для системного применения		
Норэтистерон/этинилэстрадиол 1/35 однократно (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Норэтистерон AUC: повышение на 26%. Норэтистерон C_{min}: повышение на 44%.	Одновременное применение индинавира и норэтистерона/этинилэстрадиола 1/35 возможно без коррекции дозы.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5		
Силденафил 25 мг однократно (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Индинавир AUC: повышение на 11%. Силденафил AUC : повышение на 340%. Одновременное назначение препарата Криксиван и силденафила, вероятно, приводит к увеличению концентрации силденафила за счет конкурентного иигибирования путей метаболизма.	У больных, получающих индинавир, доза силденафила не должна превышать 25 мг с интервалом между введениями 48 ч.
Варденафил 10 мг однократно (индинавир 800 мг 3 раза/сут)	Варденафил AUC: 16-кратное увеличение. Одновременное назначение препарата Криксиван и варденафила, вероятно, приводит к увеличению концентрации варденафила путем конкурентного ингибирования путей метаболизма.	У больных, получающих индинавир, доза варденафила не должна превышать 2.5 мг с интервалом введения 24 ч.
Тадалафил	Взаимодействие не изучалось. Одновременное применение препарата Криксиван и тадалафила, вероятно, сопровождается увеличением концентрации тадалафила путем конкурентного ингибирования путей метаболизма.	У больных, получающих индинавир, доза тадалафила не должна превышать 10 мг с интервалом введения 72 ч.
Седативные/снотворные препараты		
Мидазолам (парентеральный способ введения)	Не изучалось, предполагается, что комбинированное применение значительно повышает концентрацию мидазолама, особенно при его приеме внутрь. Метаболизм мидазолама	Одновременное применение внутрь препарата Криксиван и мидазолама не допускается. С осторожностью - одновременное применение препарата Криксиван и парентерального

	осуществляется с участием изофермента CYP3A4.	введения мидазолама. Введение мидазолама проводится в отделении интенсивной терапии, с обязательным клиническим наблюдением в связи с возможным угнетением дыхания и усилением седативного эффекта. Возможно, необходимо снижение дозы мидазолама, особенно, если препарат вводится неоднократно.
Глюкокортикостероиды для системного применения		
Дексаметазон	Взаимодействие не изучено. Предполагается увеличение дозы дексаметазона (угнетение изофермента CYP3A4). Возможно снижение концентрации индинавира в плазме крови (индукция изофермента CYP3A4).	Рекомендуется клиническое наблюдение для выявления побочных эффектов при одновременном применении дексаметазона и индинавира.

Таблица 2. *Комбинированное лечение (индинавир и ритонавир). Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и рекомендации по дозированию*

Медицинские препараты в соответствии с областью применения	**Взаимодействие**	**Рекомендации при одновременном применении**
Лечение ВИЧ-инфекции		
Антиретровирусные препараты		
Ампренавир	Ампренавир 1200 мг 2 раза/сут AUC: повышение на 90% при применении индинавира в дозе 800 мг 3 раза/сут Ампренавир 600 мг 2 раза/сут AUC: повышение на 64% при одновременном применении ритонавира в дозе 100 мг 2 раза/сут (относительно ампренавира 1200 мг 2 раза/сут). Ритонавир повышает концентрацию ампренавира в плазме крови вследствие угнетения изофермента CYP 3A4. Отсутствуют достаточные данные о взаимодействии индинавира/ритонавира и ампренавира.	Не установлены адекватные дозы для данной комбинации лекарственных препаратов. Растворы для приема внутрь, содержащие ритонавир и ампренавир, не следует назначать детям одновременно из-за опасности токсических эффектов вспомогательных веществ.
Эфавиренз 600 мг 1 раз/сут(индинавир/ритонавир 800/100 мг 2 раза/сут)	Индинавир AUC: снижение на 25%. Индинавир C_{min} : снижение на 50% (по отношению к индинавир/ритонавир 800/100 мг 2 раза/сут) Ритонавир AUC: снижение на 36%. Ритонавир C_{min}: снижение на 39%. Эфавиренз AUC: без изменений.	Увеличение дозы индинавира/ритонавира при комбинированном лечении эфавирензом не изучалось.
Препараты, активные в отношении микобактерий		
Рифабутин	Взаимодействие с индинавиром/ритонавиром не изучалось. Предполагается снижение концентрации индинавира в плазме крови и повышение концентрации рифабутина.	Адекватные дозы при комбинированном лечении индинавиром и ритонавиром и одновременном применении рифабутина не установлены, комбинированное лечение не рекомендуется.
Рифампицин	Рифампицин - индуктор изофермента CYP3A4. Показано, что он снижает AUC индинавира на 92%, что может привести к развитию резистентности и вирусологической декомпенсации. При попытках компенсировать дозу и при применении других ингибиторов протеазы ВИЧ с ритонавиром наблюдалась высокая частота поражения печени.	Применение рифампицина и препарата Криксиван совместно с низкими дозами ритонавира противопоказано.

Другие противомикробные средства		
Аторвахон	Взаимодействие с совместным применением индинавира/ритонавира не изучено. Ритонавир индуцирует глюкуронирование и, как предполагается, снижает концентрацию в плазме атовахона.	Клиническое наблюдение и выявление побочных эффектов при совместном применении комбинированного лечения индинавиром и ритонавиром и атовахона.
Эритромицин и итраконазол	Взаимодействие с индинавиром и ритонавиром не изучено. Индинавир и ритонавир - ингибиторы изофермента CYP3A4, и предполагается, что они повышают концентрацию в плазме крови эритромицина и итраконазола.	Клиническое наблюдение и выявление побочных эффектов при совместном применении этих препаратов.
Кетоконазол	Взаимодействие с индинавиром и ритонавиром не изучено. Индинавир и ритонавир - ингибиторы изофермента CYP3A4, и предполагается, что они повышают концентрацию в плазме крови кетоконазола. Совместное применение ритонавира и кетоконазола сопровождается более высокой частотой побочных эффектов со стороны ЖКТ и печени	Клиническое наблюдение и выявление побочных эффектов при совместном применении этих препаратов. Следует снижать дозу кетоконазола при одновременном лечении индинавиром и ритонавиром.
Наркотические анальгетики		
Фентанил	Взаимодействие с индинавиром и ритонавиром не изучено. Индинавир и ритонавир - ингибиторы изофермента CYP3A4, и предполагается, что они повышают концентрацию фентанила в плазме крови.	Клиническое наблюдение и выявление побочных эффектов при совместном применении этих препаратов.
Метадон	Взаимодействие с индинавиром и ритонавиром не изучено. Значительного влияния монотерапии индинавира на AUC метадона не выявлено. Установлено снижение AUC метадона с другими ингибиторами протеаз ВИЧ. Ритонавир может индуцировать глюкуронирование метадона.	Может потребоваться увеличение дозы метадона при комбинированном лечении с ритонавиром/индинавиром. Коррекция дозы - в зависимости от эффективности применяемой терапии.
Морфин	Взаимодействие не изучено. Возможно снижение дозы морфина вследствие индукции глюкуронирования при совместном применении ритонавира.	Клиническое наблюдение и выявление побочных эффектов при совместном применении этих препаратов.
Антиаритмические препараты		
Дигоксин 0.4 мг однократно Ритонавир 200 мг 2 раза/сут	Взаимодействие с индинавиром/ритонавиром не изучено. Повышение AUC дигоксина на 22%.	Ритонавир может повышать концентрацию дигоксина в плазме крови вследствие изменения опосредованного P-гликопротеином высвобождения дигоксина. Необходим контроль концентрации дигоксина в плазме крови.
Антикоагулянты		
Варфарин Ритонавир 400 мг 2 раза/сут	Взаимодействие с индинавиром/ритонавиром не изучено. Концентрация правовращающего изомера варфарина может снижаться, приводя к повышению свертывания крови, вследствие индукции изоферментов CYP1A2 и CYP2C9 ритонавиром.	Показатели коагуляции необходимо контролировать при совместном применении варфарина с индинавиром/ритонавиром.
Противоэпилептические препараты		
Карбамазепин	Взаимодействие с индинавиром/ритонавиром не изучено. Индинавир и ритонавир - ингибиторы изофермента CYP3A4, и как предполагается, способствуют повышению концентрации карбамазепина.	Необходим тщательный контроль терапевтической эффективности и побочных эффектов при совместном применении с индинавиром.
Вальпроат семинатрий, ламотриджин, фенитоин	Взаимодействие с индинавиром/ритонавиром не изучено. Ритонавир индуцирует глюкуронирование и окисление при участии изофермента CYP2C9 и, как предполагается, способствует	Рекомендуется контроль концентрации препаратов данной группы в плазме крови при их совместном применении, а также клиническое наблюдение. Фенитоин может снижать концентрацию

	снижению концентрации противоэпилептических препаратов.	ритонавира в плазме крови.
Антидепрессанты		
Тразодон 50 мг однократно Ритонавир 200 мг 2 раза/сут)	Взаимодействие не изучено. Тразодон AUC: повышение в 2,4 раза. При назначении с ритонавиром отмечено повышение частоты побочных эффектов тразодона.	С осторожностью применять данную комбинацию лекарственных препаратов, начиная с минимально возможных доз тразодона, клиническое наблюдение для оценки эффективности и переносимости.
Антигистаминные препараты		
Фексофенадин	Взаимодействие с индинавиром/ритонавиром не изучено. Ритонавир может изменять высвобождение фексофенадина, опосредованное Р-гликопротеином при совместном применении, приводя к повышению концентрации фексофенадина.	Рекомендуется клиническое наблюдение для оценки эффективности и безопасности применения данной комбинации лекарственных препаратов.
Лоратадин	Взаимодействие с индинавиром/ритонавиром не изучено. Индинавир и ритонавир - ингибиторы изофермента CYP3A4, и как предполагается, способствуют повышению концентрации лоратадина в плазме крови.	Рекомендуется клиническое наблюдение и оценка безопасности комбинированного лечения.
Блокаторы "медленных" кальциевых каналов		
Дилтиазем 120 мг однократно (индинавир/ритонавир 800/100 мг 2 раза/сут)	Дилтиазем: повышение $AUC_{0-24\ ч}$ на 43%. AUC индинавира/ритонавира - без изменения.	Необходимо учесть снижение концентрации препаратов блокаторов "медленных" кальциевых каналов, поскольку возможно повышение их эффективности.
Амлодипин 5 мг однократно (индинавир/ритонавир 800/100 мг 2 раза/сут)	Амлодипин - повышение $AUC_{24\ ч}$ на 80%. AUC индинавира/ритонавира - без изменения.	
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы		Рекомендации те же, что при монотерапии индинавиром.
Иммунодепрессивные средства		
Циклоспорин (индинавир/ритонавир 800/100 мг 2 раза/сут)	В одном исследовании до начала лечения индинавиром/ритонавиром 800/100 мг 2 раза/сут или лопинавиром/ритонавиром 400/100 мг 2 раза/сут необходимо было снизить дозу циклоспорина на 5-20% в пределах терапевтического диапазона доз. Концентрация циклоспорина значительно повышается у больных, получающих терапию ингибиторами протеаз ВИЧ, включая индинавир.	Необходима коррекция дозы циклоспорина в плазме крови в соответствии с минимальной концентрацией циклоспорина в плазме крови.
Такролимус	Взаимодействие с индинавиром/ритонавиром не изучено. Индинавир и ритонавир - ингибиторы изофермента CYP3A4, и как предполагается, способствуют повышению концентрации такролимуса в плазме крови.	Рекомендуется клиническое наблюдение и оценка безопасности комбинированного лечения.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5		
Силденафил, тадалафил	Взаимодействие не изучалось.	Рекомендации те же, что при монотерапии индинавиром.
Варденафил	Взаимодействие не изучалось.	Не следует превышать максимальную дозу варденафила 2,5 мг с интервалом приема 72 ч при комбинированном лечении ингибиторами протеаз ВИЧ.
Седативные/снотворные препараты		
Буспирон	Взаимодействие с индинавиром/ритонавиром не изучалось. Индинавир и ритонавир - ингибиторы изофермента CYP3A4, и как предполагается, способствует повышению концентрации буспирона в плазме крови.	Необходимо клиническое наблюдение, оценка безопасности при комбинированном лечении буспироном с индинавиром/ритонавиром.
Мидазолам (парентеральный способ введения)	Взаимодействие с индинавиром/ритонавиром не изучалось. Предполагается, что комбинированное применение	Одновременное применение внутрь препарата Криксиван и мидазолама не рекомендуется. С осторожностью - одновременное применение препарата

	значительно повышает концентрацию мидазолама, особенно при его приеме внутрь (угнетение изофермента CYP3A4).	Криксиван и парентерального введения мидазолама. Введение мидазолама проводится в отделении интенсивной терапии с обязательным клиническим наблюдением в связи с возможным угнетением дыхания и усилением седативного эффекта. Возможно, необходимо снижение дозы мидазолама, особенно если препарат вводится неоднократно.
Глюкокортикостероиды для системного применения		
Дексаметазон	Взаимодействие не изучено. Предполагается увеличение дозы дексаметазона (угнетение изофермента CYP3A4). Возможно снижение концентрации индинавира в плазме крови (индукция изофермента CYP3A4).	Рекомендуется клиническое наблюдение для выявления побочных эффектов при одновременном применении дексаметазона и комбинации индинавира/ритонавира.

Особые указания и меры предосторожности:

Необходимо соблюдать осторожность при приеме препарата Криксиван совместно с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP3A4 (например, аторвастатин), что может сопровождаться повышенным риском миопатии, включая рабдомиолиз.

Ритонавир повышает концентрацию индинавира в плазме крови, индинавир может влиять на концентрацию ритонавира. На сегодняшний день отсутствуют достаточные данные о безопасности и эффективности применения данной комбинации у пациентов.

Мочекаменная болезнь и тубулоинтерстициальный нефрит

При приеме препарата Криксиван у взрослых сообщалось о мочекаменной болезни. В некоторых случаях мочекаменная болезнь сопровождалась симптомами острой или хронической почечной недостаточности, в большинстве случаев эти явления были обратимы. При обострении мочекаменной болезни, при наличии болей в поясничной области, с гематурией (включая микрогематурию) или без нее, следует рассмотреть возможность кратковременного перерыва в лечении препаратом (на 1-3 дня) или отмены лечения. Всем больным, получающим лечение препаратом Криксиван, рекомендуется обильное питье.

Изучены случаи интерстициального нефрита с кальцификацией мозгового слоя почек и кортикальной атрофией у больных с бессимптомной лейкоцитурией (более 100 лейкоцитов в поле зрения). При обнаружении стойкой выраженной лейкоцитурии необходимо дальнейшее обследование (определение концентрации креатинина, билирубина в плазме крови, проведение УЗИ мочевого пузыря и почек).

Пациенты с сопутствующими заболеваниями

Имеются сообщения о спонтанных кровотечениях, включая спонтанные гематомы кожи и гемартрозы, у больных с гемофилией А и В, получающих лечение ингибиторами протеаз ВИЧ. У некоторых больных возникала необходимость во введении фактора свертывания крови VIII. В большинстве случаев лечение ингибиторами протеаз ВИЧ было продолжено или вновь начато. Причинно-следственная связь между лечением ингибиторами протеаз ВИЧ и этими эпизодами не установлена. Следует проинформировать пациентов с гемофилией о возможности увеличения вероятности возникновения кровотечений.

У *пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до средней степени тяжести вследствие цирроза* требуется снижение дозы индинавира в связи с замедлением метаболизма индинавира. Исследования безопасности применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились. Следует соблюдать осторожность в связи с возможным увеличением концентрации индинавира.

Больные с почечной недостаточностью

Доза препарата Криксиван должна быть уменьшена в связи со снижением скорости метаболизма препарата.

Острая гемолитическая анемия

Сообщалось об острой гемолитической анемии, которая в некоторых случаях была тяжелой и быстро прогрессировала. Сразу после того как диагноз станет ясным, следует начать мероприятия по лечению гемолитической анемии, в число которых может входить отмена препарата Криксиван.

Заболевания печени

Сообщалось, что у больных, получающих лечение препаратом Криксиван, может развиваться гепатит, в том числе в

редких случаях печеночная недостаточность. Поскольку у большинства этих больных имеются и другие заболевания, и/или они получают одновременно и другое лечение, причинно-следственная связь между препаратом Криксиван и этими явлениями не установлена.

Гипергликемия

Имеются сообщения о первичном выявлении сахарного диабета или гипергликемии, а также об обострении имеющегося сахарного диабета у ВИЧ-инфицированных больных, получающих лечение ингибиторами протеаз ВИЧ. Многие из этих сообщений относятся к больным с наличием нескольких заболеваний, которые требуют лечения препаратами, приводящими к развитию сахарного диабета или гипергликемии. Некоторым пациентам для лечения этих нарушений требуется назначение или коррекция дозы инсулина или пероральных гипогликемических средств. В некоторых случаях развивается диабетический кетоацидоз.

В большинстве случаев лечение ингибиторами протеаз ВИЧ продолжалось, в отдельных случаях лечение отменялось или приостанавливалось. У некоторых больных после отмены ингибитора протеаз ВИЧ гипергликемия сохранялась независимо от того, был ли исходно обнаружен диабет. Причинно-следственная связь между лечением ингибитором протеаз ВИЧ и этими явлениями не установлена.

Липодистрофия

Комбинированная антиретровирусная терапия ассоциируется с перераспределением жировой ткани (липодистрофия). Долгосрочные последствия этих явлений неизвестны. Знание о механизме развития неполны. Предполагается наличие связи между висцеральным липоматозом и ингибиторами протеаз ВИЧ, липоатрофией и нуклеозидами ингибиторами обратной транскриптазы. Более высокий риск липодистрофии ассоциируется с индивидуальными факторами, такими как пожилой возраст, и факторами, связанными с терапией, такими как продолжительность антиретровирусной терапии и нарушение обмена веществ. Физикальный осмотр должен включать оценку физических признаков липодистрофии. Следует рассмотреть необходимость измерения липидного профиля сыворотки крови натощак и концентрации глюкозы крови. При нарушении липидного обмена необходимо проводить соответствующую терапию.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии могут возникнуть воспалительные реакции на бессимптомные или остаточно оппортунистические инфекции и вызвать нежелательные клинические проявления или усиление текущих симптомов. Обычно данные реакции возникают в первые несколько недель или месяцев после начала комбинированной антиретровирусной терапии. Примерами являются цитомсгаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции, пневмония, вызванная Pneumocystis carinii. Любые воспалительные симптомы должны быть изучены и назначена соответствующая терапия.

Следует беречь препарат от влаги. Препарат должен отпускаться и храниться только в оригинальных флаконах. Силикагелевый десикант (влагопоглотитель) должен оставаться во флаконе.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по изучению влияния индинавира на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

Учитывая возможность развития головокружения и нечеткости зрения на фоне лечения препаратом Криксиван, нужно проявлять особую осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

При нарушениях функции почек

Доза препарата Криксиван должна быть уменьшена в связи со снижением скорости метаболизма препарата.

При нарушениях функции печени

У больных с легкой или умеренной печеночной недостаточностью, вызванной циррозом, следует уменьшить дозу препарата Криксиван до 600 мг каждые 8 ч.

Применение в детском возрасте

Назначают взрослым

Условия хранения:

В плотно закрытом флаконе при температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годностти - 3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Kriksivan