

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

CRIXIVAN 400 mg kapslar, hårda.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller indinavirsulfat motsvarande 400 mg indinavir.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 400 mg kapsel innehåller 149,6 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Kapslarna är halvgenomskinliga, vita och märkta "CRIXIVANTM 400 mg" med grön text.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CRIXIVAN är indicerat i kombination med antiretrovirala nukleosidanaloger för behandling av hiv-1 infekterade vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

CRIXIVAN bör ges av läkare som har erfarenhet av hiv-behandling. Baserat på aktuella farmakodynamiska data måste indinavir ges i kombination med andra antiretrovirala medel. När indinavir ges som monoterapi uppstår snabbt resistent virus (se avsnitt 5.1).

Dosering

Rekommenderad dos av indinavir är 800 mg peroralt var 8:e timme.

Data från publicerade studier tyder på att samtidig dosering med 400 mg CRIXIVAN och 100 mg ritonavir, båda peroralt två gånger dagligen, kan vara en alternativ dosregim. Anvisningen är baserad på begränsade resultat från publicerade studier (se avsnitt 5.2).

Dosreduktion till 600 mg indinavir var 8:e timme bör övervägas då itrakonazol eller ketokonazol administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion orsakad av cirros, bör dosen indinavir minskas till 600 mg var 8:e timme. Rekommendationen är baserad på begränsade farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2). Patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning har inte studerats, någon doseringsrekommendation kan därför inte ges (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Säkerheten hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats; mindre än 20% av indinavir utsöndras emellertid i urinen som oförändrat läkemedel eller som metaboliter (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för CRIXIVAN för barn yngre än 4 år har inte fastställts (se avsnitt 5.1 och 5.2). Tillgängliga data för barn äldre än 4 år beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

De hårda kapslarna ska sväljas hela.

Eftersom CRIXIVAN måste tas i intervall om 8 timmar bör ett schema, som är passande för patienten, läggas upp. För optimal absorption bör CRIXIVAN ges utan föda, men med vatten, 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid. Alternativt kan CRIXIVAN ges med en lätt måltid, med låg fetthalt.

Vid kombinationsbehandling med ritonavir kan CRIXIVAN administreras med eller utan föda.

För att försäkra sig om tillräcklig hydrering, rekommenderas att vuxna patienter dricker minst 1,5 liter vätska under loppet av 24 timmar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Indinavir, ensamt eller i kombination med ritonavir, ska inte administreras samtidigt med läkemedel som har en smal terapeutisk bredd och som samtidigt är CYP3A4-substrat. Hämmningen av CYP3A4 av både CRIXIVAN och ritonavir kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel och potentiellt orsaka allvarliga eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5).

CRIXIVAN, med eller utan ritonavir, ska inte administreras tillsammans med amiodaron, terfenadin, cisaprid, astemizol, quetiapin, alprazolam, triazolam, midazolam som ges peroralt (beträffande försiktighet med parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5), pimozid, ergotalkaloider, simvastatin eller lovastatin (se avsnitt 4.4).

Kombinationen rifampicin och CRIXIVAN, med eller utan lågdos ritonavir, är kontraindicerad (se avsnitt 4.5). Användning av indinavir tillsammans med produkter innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Indinavir och ritonavir i kombination får heller inte ges samtidigt som alfuzosin, meperidin, piroxicam, propoxyfen, bepridil, enkainid, flekanid, propafenon, kinidin, fusidinsyra, klozapin, klorazepat, diazepam, estazolam och flurazepam.

Indinavir får inte ges i kombination med ritonavir till patienter med dekompenenserad leversjukdom eftersom ritonavir huvudsakligen metaboliseras och elimineras via levern (se avsnitt 4.4).

För ytterligare information angående kontraindikationer i samband med kombinationsbehandling med CRIXIVAN och ritonavir hänvisas till produktresumén för ritonavir.

4.4 Varningar och försiktighet

Njursten och tubulointerstitiell nefrit

Njursten har uppträtt vid behandling med indinavir hos vuxna patienter med en kumulativ frekvens på 12,4% (varierar mellan olika studier från 4,7% till 34,4%). Den kumulativa frekvensen av njursten ökar då exponeringen för CRIXIVAN ökar; risken över tid är däremot relativt konstant. I några fall har njursten varit förenad med njurinsufficiens eller akut njursvikt; i de flesta av dessa fall var såväl njurinsufficiens som akut njursvikt reversibel. Om symtom på njursten inkluderande flanksmärta med eller utan hematuri (inklusive mikroskopisk hematuri) inträffar bör tillfälligt avbrott i behandlingen (t ex 1-3 dagar) under det akuta njurstensanfallet eller utsättande av behandlingen övervägas. Undersökningen kan bestå av urinanalys, serum BUN och kreatinin samt ultraljud över urinblåsan och njurarna. Adekvat hydrering rekommenderas för alla patienter som behandlas med indinavir (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Medicinsk behandling av patienter med ett eller flera njurstensanfall i anamnesen måste omfatta adekvat hydrering och kan innebära temporärt avbrott i behandlingen (t ex 1-3 dagar) under den akuta fasen av njurstensanfallet eller utsättning av behandlingen.

Fall av interstitiell nefrit med medullär kalcifiering och kortikal atrofi har observerats hos patienter med asymtomatisk svår leukocyturi (>100 celler/synfält). Hos patienter med ökad risk, ska undersökning av urinen övervägas. Om ihållande svår leukocyturi konstateras kan vidare undersökningar vara berättigade.

Läkemedelsinteraktioner

Indinavir ska användas med försiktighet tillsammans med andra läkemedel som är potenta inducerare av CYP3A4. Samtidig tillförsel kan resultera i sänkta plasmakoncentrationer av indinavir och som en följd därav, ökad risk för suboptimal behandling och ökad risk för resistensutveckling (se avsnitt 4.5).

Om indinavir ges tillsammans med ritonavir kan risken för interaktioner öka. För ytterligare information angående potentiell interaktion hänvisas till interaktionsavsnittet i produktresumén för ritonavir.

Atazanavir liksom indinavir är förknippad med indirekt (icke-konjugerad) hyperbilirubinemi pga hämning av UDP glukuronosyltransferas (UGT). Kombinationer med atazanavir, med eller utan ritonavir, och CRIXIVAN har inte studerats och samtidig administrering av dessa läkemedel rekommenderas inte pga risk för försämring av dessa biverkningar.

Samtidig användning av indinavir med lovastatin eller simvastatin rekommenderas ej pga ökad risk för myopati inklusive rhabdomyolys. Baserat på en interaktionsstudie med lopinavir/ritonavir rekommenderas inte kombinationsbehandling av rosuvastatin och proteashämmare. Försiktighet måste också iakttas om indinavir används samtidigt med atorvastatin. Det är inte känt om det finns interaktion mellan indinavir eller indinavir/ritonavir med pravastatin eller fluvastatin (se avsnitt 4.5).

Då CRIXIVAN ges tillsammans med sildenafil, tadalafil och vardenafil (PDE5-hämmare) förväntas en påtaglig förhöjning i plasmakoncentration av dessa läkemedel, vilket kan leda till ökat antal biverkningar associerade med PDE5 hämmare inklusive hypotoni, synrubbingar och priapism (se avsnitt 4.5).

Hiv-överföring

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Akut hemolytisk anemi

Akut hemolytisk anemi har rapporterats, i några fall svår och med snabbt förlopp. Så snart diagnosen är uppenbar bör lämpliga åtgärder för behandling av hemolytisk anemi vidtagas, vilket kan inkludera att behandlingen med indinavir avbryts.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Leversjukdom

Säkerheten och effekten av indinavir har inte fastställts hos patienter med underliggande signifikant leversjukdom. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Om samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även den relevanta produktinformationen för dessa läkemedel.

Patienter med leverdysfunktion i anamnesen, inkluderande kronisk aktiv hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av leverfunktionsrubbingar och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga om behandlingen ska avbrytas.

En ökad incidens av nefrolitiasis har setts hos patienter med underliggande leversjukdom när de behandlats med indinavir.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii*-pneumoni. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Patienter med andra samtidiga besvär

Fall av ökad blödningsbenägenhet, inklusive spontana hematom och hemartrosor har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B som behandlats med proteashämmare. Hos vissa av dessa patienter gavs ytterligare faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsattes behandlingen med proteashämmare eller återinsattes behandlingen om den avbrutits. Ett orsakssamband har anförts även om verkningmekanismen ej klarlagts. Blödarsjuka patienter ska därför göras uppmärksamma på möjligheten av en ökad blödningsbenägenhet.

Dosen av indinavir ska reduceras hos patienter med mild till måttlig leverinsufficiens orsakad av cirros beroende på att dessa patienter har en minskad metabolism av indinavir (se avsnitt 4.2). Patienter med svår leverinsufficiens har inte studerats. I avsaknad av sådana studier ska försiktighet iakttagas eftersom förhöjda nivåer av indinavir kan uppträda.

Säkerheten hos patienter med försämrad njurfunktion har ej studerats; mindre än 20% av indinavir utsöndras emellertid i urinen som oförändrat läkemedel eller som metaboliter (se avsnitt 4.2).

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådås att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Laktos

Detta läkemedel innehåller 299,2 mg laktos i varje dos om 800 mg (maximal engångsdos).

Patienter med sällsynta ärftliga besvär med galaktosemi, laktasbrist eller glukos/galaktosmalabsorption bör ej använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av indinavir medieras av cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Därför kan andra substanser, som antingen delar denna metabola väg eller som påverkar CYP3A4-aktiviteten, påverka farmakokinetiken för indinavir. Analogt kan indinavir också påverka farmakokinetiken för andra substanser som delar denna metabola väg. Stimulerat indinavir (indinavir med ritonavir) kan ha en additiv farmakokinetisk effekt på substanser som metaboliseras genom CYP3A4, eftersom både ritonavir och indinavir hämmar cytokrom P450 enzymet CYP3A4.

Indinavir, ensamt eller i kombination med ritonavir, ska inte ges samtidigt med läkemedel som har en smal terapeutisk bredd och som samtidigt är substrat till CYP3A4. Hämmningen av CYP3A4 av både CRIXIVAN och ritonavir kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel och potentiellt orsaka allvarliga eller livshotande reaktioner.

CRIXIVAN med eller utan ritonavir ska inte administreras tillsammans med amiodaron, terfenadin, cisaprid, astemizol, quetiapin, alprazolam, triazolam, midazolam som ges peroralt (beträffande försiktighet med parenteralt administrerat midazolam, se tabell 1 och 2 nedan), pimozid, ergotalkaloider, simvastatin eller lovastatin. Dessutom ska inte en kombination av indinavir och ritonavir administreras samtidigt som alfuzosin, meperidin, piroxicam, propoxyfen, bepridil, enkainid, flekanid, propafenon, kinidin, fusidinsyra, klozapin, klorazepat, diazepam, estazolam och flurazepam.

Användning av indinavir tillsammans med rifampicin eller produkter innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) är kontraindicerad.

De läkemedel som omnämnts ovan beskrivs inte i tabell 1 och 2 såvida inte specifik information angående läkemedelsinteraktion är tillgänglig.

Se även avsnitt 4.2 och 4.3.

Tabell 1. Interaktioner och dosrekommendationer med andra läkemedel – ICKE STIMULERAT INDINAVIR

Interaktioner mellan indinavir och andra läkemedel anges i tabellerna nedan (ökning anges som "↑", minskning som "↓", oförändrat ($\leq \pm 20\%$) som "↔", enkeldos som "SD", en gång dagligen som "QD", två gånger dagligen som "BID", tre gånger dagligen som "TID" och fyra gånger dagligen som "QID").

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde | Interaktion | Rekommendationer avseende samtidig administrering |
|--|---|--|
| INFEKTIONSLÄKEMEDEL | | |
| Antiretrovirala läkemedel | | |
| NRTIs | | |
| Didanosin Beredning med buffert | En formell interaktionsstudie med indinavir och didanosin har ej utförts. Ett normalt (surt) pH i ventrikeln kan emellertid vara nödvändigt för optimal absorption av indinavir medan syra snabbt bryter ned didanosin, till vilket buffertmedel är tillsatt för att öka pH. Antiretrovirala aktiviteten var oförändrad när didanosin gavs tre timmar efter behandling med indinavir. | Indinavir och didanosin med buffert bör intas med minst 1 timmes mellanrum på fastande mage. |
| Didanosin enterodragerade 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD) | Indinavir: ↔ (Jämfört med enbart indinavir 800 mg SD) Didanosin: ↔ | Kan administreras utan restriktioner vad gäller tidpunkt för administrering eller föda. |
| Stavudin 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID) | Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Stavudin AUC: ↑ 21% Stavudin C_{min} : har ej utvärderats | Indinavir och NRTIs kan administreras samtidigt utan dosjustering. |
| Zidovudin 200 mg TID (Indinavir 1 000 mg TID) | Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 1 000 mg TID) Zidovudin AUC: ↔ Zidovudin C_{min} : ↑ 51% | |
| Zidovudin/Lamivudin 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID) | Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Zidovudin AUC: ↑ 39% Zidovudin C_{min} : ↔ | |

| | | |
|---|--|---|
| | Lamivudin AUC: ↔ Lamivudin C _{min} : ↔ | |
| NNRTIs | | |
| Delavirdin 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID) | Indinavir AUC: ↑ 53% Indinavir C _{min} : ↑ 298% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) | En dosreduktion av CRIXIVAN till 400 600 mg var 8:e timme bör övervägas. |
| Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID | Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Delavirdin: ↔ | |
| Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1 000 mg TID) | Indinavir AUC: ↓ 46% Indinavir C _{min} : ↓ 57% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) En ökad dos av indinavir (1 000 mg TID) kompenserar inte den inducerande effekten av efavirenz. | Ingen särskild dosrekommendation kan ges. |
| Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID) | Indinavir AUC: ↓ 31% Indinavir C _{min} : ↓ 40% Efavirenz AUC: ↔ | |
| Nevirapin 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID) | Indinavir AUC: ↓ 28% Nevirapin: ↔ (CYP3A induktion) | En dosökning av indinavir till 1 000 mg var 8:e timme bör övervägas när det ges med nevirapin. |
| PIs | | |
| Amprenavir 1 200 mg BID (Indinavir 1 200 mg BID) | Amprenavir AUC: ↑ 90% Indinavir: ↔ | Lämplig dos med hänsyn till effekt och säkerhet har inte fastställts för denna kombination. |
| Atazanavir | Interaktionen har ej studerats. | Kombination atazanavir, med eller utan ritonavir, och CRIXIVAN rekommenderas inte pga ökad risk för hyperbilirubinemi (se avsnitt 4.4). |
| Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID) | Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 178% Indinavir C _{min} : ↑ 11-faldigt (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) Ritonavir AUC: ↑ 72% Ritonavir C _{min} : ↑ 62% | Lämpliga doser med hänsyn till effekt och säkerhet har inte fastställts för denna kombination. Preliminära kliniska data föreslår att CRIXIVAN 400 mg i kombination med ritonavir 100 mg, båda oralt administrerade två gånger dagligen, kan vara en alternativ dosering (se avsnitt 5.2). En stimulerad dos om 800 mg |
| Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID) | Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 266% Indinavir C _{min} : ↑ 24-faldigt | |

| | | |
|--|---|--|
| | (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) Ritonavir AUC: ↑ 96% Ritonavir C _{min} : ↑ 371% | indinavir/100 mg ritonavir två gånger dagligen resulterar i en ökad risk för biverkningar. |
| Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID) | Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 220% Indinavir C _{min} : ↑ 24-faldigt (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔ | |
| Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID) | Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 68% Indinavir C _{min} : ↑ 10-faldigt (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔ | |
| Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID) | Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) (*historiska kontroller | |
| Sakvinavir 600 mg SD (hårda kapslar) (Indinavir 800 mg TID) | Sakvinavir AUC: ↑ 500% Sakvinavir C _{min} : ↑ 190% (Jämfört med enbart sakvinavir 600 mg SD (hårda kapslar)) | Lämpliga doser med hänsyn till effekt och säkerhet har inte fastställts för denna kombination. |
| Sakvinavir 800 mg SD (mjuka kapslar) (Indinavir 800 mg TID) | Sakvinavir AUC: ↑ 620% Sakvinavir C _{min} : ↑ 450% (Jämfört med enbart sakvinavir 800 mg SD (mjuka kapslar)) | |
| Sakvinavir 1 200 mg SD (mjuka kapslar) (Indinavir 800 mg TID) | Sakvinavir AUC: ↑ 360% Sakvinavir C _{min} : ↑ 450% (Jämfört med enbart sakvinavir 1 200 mg (mjuka kapslar)) Studieupplägget tillåter inte en definitiv utvärdering av effekten av sakvinavir på indinavir, men indikerar att ökningen är mindre än tvåfaldig av indinavir AUC _{8h} vid samtidig administrering med sakvinavir. | |
| Antibiotika | | |
| Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID) | Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 400 mg QID) Sulfametoxazol AUC och C _{min} : ↔ | Indinavir och sulfametoxazol/trimetoprim kan administreras samtidigt utan dosjustering. |
| Antimykotika | | |

| | | |
|--|--|--|
| Flukonazol 400 mg QD (Indinavir 1 000 mg TID) | Indinavir AUC: ↓ 24% Indinavir C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 1 000 mg TID) | Indinavir och flukonazol kan administreras samtidigt utan dosjustering. |
| Itrakonazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID) | Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 49% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) | Dosreduktion av CRIXIVAN till 600 mg var 8:e timme rekommenderas vid samtidig administrering med ittrakonazol. |
| Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID) | Indinavir AUC: ↓ 20% Indinavir C _{min} : ↑ 29% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) | En dosreduktion av CRIXIVAN till 600 mg var 8:e timme bör övervägas. |
| Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID) | Indinavir AUC ↓ 56% Indinavir C _{min} : ↓ 27% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) | |
| Antimikrobiella läkemedel | | |
| Isoniazid 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID) | Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Isoniazid AUC och C _{min} : ↔ | Indinavir och isoniazid kan administreras samtidigt utan dosjustering. |
| Rifabutin 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID) | Indinavir AUC ↓ 34% Indinavir C _{min} : ↓ 39% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Rifabutin AUC: ↑ 173% Rifabutin C _{min} : ↑ 244% (Jämfört med enbart rifabutin 300 mg QD) | En dosreduktion av rifabutin och en dosökning av CRIXIVAN har inte bekräftats i kliniska studier. Samtidig administrering rekommenderas därför ej. Om behandling med rifabutin krävs bör alternativa läkemedel för behandling av hiv sökas. |
| Rifabutin 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID) | Indinavir AUC: ↓ 32% Indinavir C _{min} : ↓ 40% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Rifabutin AUC*: ↑ 54% Rifabutin C _{min} *: ↑ 99% (*Jämfört med enbart rifabutin 300 mg QD. Inga jämförande data har erhållits från rifabutin 150 mg QD i kombination med indinavir 800 mg TID mot en referensdos om enbart 150 mg rifabutin) | |
| Rifampicin 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID) | Indinavir AUC: ↓ 92% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) | Användning av rifampicin tillsammans med indinavir är kontraindicerad. |

| | | |
|---|---|---|
| | Denna effekt beror på en induktion av CYP3A4 av rifampicin. | |
| ANALGETIKA | | |
| Metadon 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID) | Indinavir AUC: ↔ (Jämfört med indinavir 800 mg TID historiska kontroller) Metadon AUC och C _{min} : ↔ | Indinavir och metadon kan administreras samtidigt utan dosjustering. |
| ANTIARRYMIKA | | |
| Kinidin 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD) | Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med indinavir 400 mg SD) ↑ Kinidin koncentration förväntad (CYP3A4 inhibition av indinavir) | Försiktighet är motiverat och monitorering av terapeutiska koncentrationer av kinidin rekommenderas vid samtidig administrering med CRIVAN. Användning av indinavir/ritonavir tillsammans med kinidin är kontraindicerad. |
| ANTIASTMATIKA | | |
| Teofyllin 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID) | Teofyllin AUC och C _{min} : ↔ | Indinavir och teofyllin kan administreras samtidigt utan dosjustering. |
| ANTIKOAGULANTIA | | |
| Warfarin | Har ej studerats, kombinerad administration kan resultera i förhöjda nivåer av warfarin. | Dosjustering av warfarin kan behövas. |
| ANTIKONVULSIVA LÄKEMEDEL | | |
| Karbamazepin, fenobarbital fenytoin | Indinavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av dessa antikonvulsiva läkemedel. Samtidig användning av läkemedel som är inducerare av CYP3A4, såsom karbamazepin, fenobarbital och fenytoin, kan minska plasmakoncentrationen av indinavir. | Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel administreras tillsammans med indinavir. |
| ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL | | |
| Venlafaxin 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD) | Indinavir AUC: ↓ 28% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg SD) Venlafaxin och aktiva metaboliten O-desmetyl-venlafaxin: ↔ | Den kliniska signifikansen av detta fynd är okänd. |
| ANTIPSYKOTISKA LÄKEMEDEL | | |
| Quetiapin | Inte studerad. Beroende på CYP3A-hämning av indinavir väntas koncentrationen av quetiapin öka. | Samtidig administrering av indinavir och quetiapin kan öka plasmakoncentrationen av quetiapin vilket kan leda till quetiapin-relaterad toxicitet, inkluderande koma. Samtidig |

| | | |
|---|---|--|
| | | administrering av quetiapin med indinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) |
| KALCIUMANTAGONISTER | | |
| Dihydropyridin: t ex, felodipin, nifedipin, nikardipin | ↑ dihydropyridin kalciumkanalblockerande koncentration Kalciumantagonister metaboliseras av CYP3A4 som inhiberas av indinavir. | Försiktighet är motiverat och klinisk övervakning av patienter rekommenderas. |
| NATURLÄKEMEDEL | | |
| Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID) | Indinavir AUC: ↓ 54% Indinavir C_{min} : ↓ 81% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Minskning av koncentrationen indinavir beroende på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner.. | Naturläkemedel innehållande johannesört är kontraindicerade med CRIXIVAN. Om en patient redan använder johannesört; avbryt behandlingen med johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt indinavirnivåer. Indinavirnivåerna kan öka när användning av johannesört upphör och dosen av CRIXIVAN kan behöva justeras. Den inducerade effekten kan kvarstå i upp till 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört. |
| HISTAMIN H₂ ANTAGONISTER | | |
| Cimetidin 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD) | Indinavir AUC och C_{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 400 mg SD) | Indinavir och cimetidin kan administreras samtidigt utan dosjustering. |
| HMG-CoA REDUKTASHÄMMARE | | |
| Lovastatin, simvastatin | Indinavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat markant öka plasmakoncentrationerna av HMG-CoA reductashämmare, vilka i hög grad är beroende av CYP3A4-metabolism. | Kombination är kontraindicerad på grund av den ökande risken för myopati inklusive rabdomyolys. |
| Rosuvastatin | Interaktionen har ej studerats. Interaktionsstudie med lopinavir/ritonavir + rosuvastatin: Rosuvastatin AUC ↑ 2.08 - faldigt Rosuvastatin C_{max} ↑ 4.66 - faldigt (Mekanism okänd) | Kombination rekommenderas ej. |
| Atorvastatin | ↑ atorvastatinkoncentration Atorvastatin är mindre beroende av CYP3A4 för metabolism än lovastatin och simvastatin. | Använd den lägsta möjliga dosen av atorvastatin med noggrann övervakning. Försiktighet bör iakttas |

| | | |
|--|--|---|
| Pravastatin, fluvastatin | Interaktionen har ej studerats. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte beroende av CYP3A4. Interaktion genom effekt på transportproteiner kan inte uteslutas. | Interaktion okänd. Om ingen annan behandling finns tillgänglig, använd med noggrann övervakning. |
| IMMUNOSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL | | |
| Ciklosporin A | Ciklosporin A (CsA) nivåer ökar markant hos patienter som behandlas med Pls, inklusive indinavir. | Dosjustering av CsA kan krävas efter upprepade läkemedelskoncentrationsbestämningar (therapeutic medicinal product monitoring). |
| PERORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL | | |
| Noretindron/etinylostradiol 1/35 1 mcg QD (Indinavir 800 mg TID) | Noretindron AUC: ↑ 26% Noretindron C _{min} : ↑ 44% | Indinavir och noretindron/etinylostradiol 1/35 kan administreras samtidigt utan dosjustering. |
| PDE5-HÄMMARE | | |
| Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID) | Indinavir AUC: ↑ 11% Sildenafil AUC ↑ 340% Samtidig administrering av CRIXIVAN med sildenafil resulterar troligen i en ökning av sildenafil genom kompetitiv hämning av dess metabolism. | Dosen av sildenafil bör ej överstiga ett maximum om 25 mg under en 48-timmarsperiod hos patienter som samtidigt får indinavirbehandling. |
| Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID) | Vardenafil AUC: ↑ 16-faldigt Samtidig administrering av CRIXIVAN med vardenafil resulterar troligen i en ökning av vardenafil genom kompetitiv hämning av dess metabolism. | Dosen av vardenafil bör ej överstiga ett maximum om 2,5 mg under en 24-timmarsperiod hos patienter som samtidigt får indinavirbehandling. |
| Tadalafil | Interaktionen har ej studerats. Samtidig administrering av CRIXIVAN med tadalafil resulterar troligen i en ökning av tadalafil genom kompetitiv hämning av dess metabolism. | Dosen av tadalafil bör ej överstiga ett maximum av 10 mg under en 72-timmarsperiod hos patienter som samtidigt får indinavirbehandling. |
| SEDERANDE LÄKEMEDEL | | |
| Midazolam (parenteralt) | Har ej studerats. Kombinerad administrering förväntas signifikant öka koncentrationen av midazolam, speciellt då midazolam givits peroralt. Midazolam metaboliseras i stor utsträckning av CYP3A4. | CRIXIVAN ska inte ges tillsammans med peroralt midazolam (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering med CRIXIVAN och parenteralt midazolam. Om CRIXIVAN ges tillsammans med parenteralt midazolam, bör detta ske på en |

| | | |
|------------------|--|---|
| | | intensivvårdavdelning för att garantera noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk vård med avseende på andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en engångsdos ges. |
| STEROIDER | | |
| Dexametason | Interaktionen har ej studerats. ↑ dexametasonexponering förväntad (CYP3A inhibition). ↓ indinavir plasmakoncentrationer kan förväntas (CYP3A induktion). | Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dexametason administreras tillsammans med indinavir. |

Tabell 2. Interaktioner och dosrekommendationer med andra läkemedel – INDINAVIR STIMULERAT MED RITONAVIR. Inga specifika interaktionsstudier har utförts med den stimulerade dosen om 400 mg indinavir med 100 mg ritonavir.

Interaktioner mellan indinavir/ritonavir och andra läkemedel anges i tabellen nedan (ökning anges som "↑", minskning som "↓", oförändrat ($\leq \pm 20\%$) som "↔", enkeldos som "SD", en gång dagligen som "QD", två gånger dagligen som "BID", tre gånger dagligen som "TID" och fyra gånger dagligen som "QID").

| Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde | Interaktion | Rekommendationer avseende samtidig administrering |
|---|---|--|
| INFEKTIONSLÄKEMEDEL | | |
| Antiretrovirala läkemedel | | |
| Amprenavir | Amprenavir 1 200 mg BID AUC ↑ 90% med 800 mg TID enbart indinavir (se tabell 1). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64% med 100 mg BID enbart ritonavir (jämfört med enbart amprenavir 1 200 mg BID). Ritonavir ökar plasmanivåerna av amprenavir som en följd av CYP3A4 inhibition. Det finns inga interaktionsdata tillgängliga vad gäller samtidig administration av indinavir/ritonavir och amprenavir. | Lämpliga doser med hänsyn till effekt och säkerhet har inte fastställts för denna kombination. Ritonavir oral lösning ska ej administreras samtidigt med amprenavir oral lösning till barn. Detta på grund av risken för toxicitet från hjälpämnen i de två beredningarna. |
| Efavirenz 600mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID) | Indinavir AUC: ↓ 25% Indinavir C _{min} ↓ 50% (Jämfört med enbart indinavir/ritonavir 800/100 BID) Ritonavir AUC ↓ 36% | Dosökningar av indinavir/ritonavir vid samtidig administrering med efavirenz har ej studerats. |

| | | |
|----------------------------------|--|--|
| | Ritonavir C _{min} : ↓ 39% | |
| | Efavirenz AUC och C _{min} : ↔ | |
| Antimikrobiella läkemedel | | |
| Rifabutin | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Minskade koncentrationer av indinavir och ökande koncentrationer av rifabutin förväntas. | Dosrekommendation för indinavir/ritonavir med rifabutin kunde inte ges. Denna kombination rekommenderas därför ej. Om behandling med rifabutin krävs bör alternativa läkemedel för behandling av hiv sökas. |
| Rifampicin | Rifampicin är en stark inducerare av CYP3A4 och har visats orsaka en minskning av AUC för indinavir med 92%, vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling. I försök att kontrollera den minskade exponeringen genom att öka dosen av andra proteashämmare med ritonavir har en hög frekvens av leverpåverkan observerats. | Kombination av rifampicin och CRIXIVAN tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). |
| ANDRA INFEKTIONSLÄKEMEDEL | | |
| Atovakvon | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Ritonavir inducerar glukuronidering, och förväntas som ett resultat minska plasmakoncentrationerna av atovakvon. | Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när atovakvon samtidigt administreras med indinavir/ritonavir. |
| Erytromycin, itraconazol | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4 och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av erytromycin och itraconazol. | Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när erytromycin eller itraconazol administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. |
| Ketokonazol | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av ketokonazol. Samtidig administrering av ritonavir och ketokonazol orsakade en ökad incidens av | Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när ketokonazol administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. Dosreduktion av ketokonazol bör övervägas vid samtidig administrering med indinavir/ritonavir. |

| | | |
|---|---|---|
| | gastrointestinala och lever biverkningar. | |
| ANALGETIKA | | |
| Fentanyl | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av fentanyl. | Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när fentanyl administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. |
| Metadon | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Det finns ingen signifikant effekt av icke stimulerat indinavir på AUC för metadon (se tabell 1 ovan). Minskningar i AUC för metadon har observerats med andra ritonavir stimulerade proteashämmare. Ritonavir kan inducera glukuronidering av metadon. | En ökad metadondos kan vara nödvändig vid samtidig administrering med indinavir/ritonavir. Dosjustering bör övervägas baserat på patientens kliniska svar på metadonbehandlingen. |
| Morfin | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Morfinnivåerna kan minska på grund av induktion av glukuronidering av samtidigt administrerat ritonavir. | Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när morfin administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. |
| ANTIARRYTMIKA | | |
| Digoxin 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Digoxin AUC: ↑ 22% | Ritonavir kan öka nivåerna av digoxin på grund av modifiering av P-glykoproteinmedierad digoxin efflux. Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när digoxin administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. |
| ANTIKOAGULANTIA | | |
| Warfarin Ritonavir 400 mg BID | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. R-warfarinnivåer kan minska vilket leder till sänkt antikoagulation på grund av ritonavirs induktion av CYP1A2 och CYP2C9. | Antikoagulationsparametrar bör övervakas då warfarin administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. |
| ANTIKNVULSIVA LÄKEMEDEL | | |
| Karbamazepin | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett | Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och |

| | | |
|--|---|---|
| | resultat öka plasmakoncentrationerna av karbamazepin. | biverkningar rekommenderas när karbamazepin administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. |
| Divalproex lamotrigin, fenytoin | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Ritonavir inducerar oxidering av CYP2C9 och glukuronidering, och förväntas som ett resultat minska plasmakoncentrationerna av antikonvulsiva läkemedel. | Noggrann övervakning av serumnivåer rekommenderas när dessa läkemedel administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. Fenytoin kan minska serumnivåerna av ritonavir. |
| ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL | | |
| Trazodon 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Trazodon AUC: ↑ 2.4-faldigt En ökad incidens av trazodon relaterade biverkningar sågs vid samtidig administrering med ritonavir. | Kombinationen trazodon och indinavir/ritonavir ska användas med försiktighet genom att initiera trazodon vid den lägsta dosen och övervaka för kliniskt svar och tolerabilitet. |
| ANTIISTAMINER | | |
| Fexofenadin | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Ritonavir kan vid samtidig administrering modifiera P-glykoproteinmedierad fexofenadin efflux vilket resulterar i ökade koncentrationer av fexofenadin. | Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när fexofenadin administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. |
| Loratadin | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av loratadin. | Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när loratadin administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. |
| KALCIUMANTAGONISTER | | |
| Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID) | Diltiazem AUC _{0-24hr} : ↑ 43% Indinavir/ritonavir AUCs: ↔ | Modifiering av dosen kalciumantagonister bör övervägas vid samtidig administrering med indinavir/ritonavir då detta kan resultera i en ökad respons. |
| Amlodipin 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID) | Amlodipin AUC _{0-24hr} : ↑ 80% Indinavir/ritonavir AUCs: ↔ | |
| HMG-CoA REDUKTASHÄMMARE | | Samma rekommendationer som för indinavir utan ritonavirstimulering (se tabell 1). |
| IMMUNOSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL | | |
| Ciklosporin A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID) | Efter initiering av indinavir/ritonavir 800/100 BID eller lopinavir/ritonavir 400/100 BID | Dosjustering av ciklosporin A bör göras enligt i blod uppmätta nivåer av ciklosporin A. |

| | | |
|----------------------------|--|--|
| | behövdes i en studie en dosreduktion av ciklosporin A till 5-20% av tidigare dos för att bibehålla ciklosporin A nivåer inom det terapeutiska intervallet. | |
| Takrolimus | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av takrolimus. | Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när takrolimus administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. |
| PDE5-HÄMMARE | | |
| Sildenafil, tadalafil | Interaktionen har ej studerats. | För sildenafil och tadalafil gäller samma rekommendationer som för indinavir utan ritonavirstimulering (se tabell 1). |
| Vardenafil | Interaktionen har ej studerats. | Dosen av vardenafil bör ej överstiga ett maximum om 2,5 mg under en 72- timmarsperiod när den ges med en stimulerad proteashämmare. |
| SEDERANDE LÄKEMEDEL | | |
| Buspiron | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av buspiron. | Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när buspiron administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. |
| Midazolam (parenteralt) | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Kombinerad administrering förväntas signifikant öka koncentrationen av midazolam, speciellt då midazolam givits peroralt (CYP3A4 inhibition). | CRIXIVAN med ritonavir och peroralt midazolam ska inte ges tillsammans (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering med CRIXIVAN med ritonavir och parenteralt midazolam. Om CRIXIVAN med ritonavir ges tillsammans med parenteralt midazolam, bör detta ske på en intensivvårdavdelning för att garantera noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk vård med avseende på andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en engångsdos ges. |
| STEROIDER | | |

| | | |
|-------------|---|---|
| Dexametason | Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. ↑ dexametasonexponering förväntad (CYP3A inhibition). ↓ indinavir plasmakoncentrationer kan förväntas (CYP3A induktion). | Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dexametason administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. |
|-------------|---|---|

För information angående diet eller effekten av föda på absorptionen av indinavir, se avsnitt 4.2 och 5.2.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ej adekvata och välkontrollerade studier hos gravida kvinnor. Indinavir bör användas under graviditet endast om potentiella fördelar överväger potentiella risker för fostret. Då avsevärt lägre exponering före förlossning har observerats i en liten studie hos hiv-infekterade gravida patienter och begränsade data från denna patientpopulation, rekommenderas ej användning av indinavir hos hiv-infekterade gravida patienter (se avsnitt 5.2).

Hyperbilirubinemi, rapporterat företrädesvis som förhöjt indirekt bilirubin, har inträffat hos 14% av patienterna under behandling med indinavir. Eftersom det är okänt om indinavir kan förvärra fysiologisk hyperbilirubinemi hos nyfödda, måste noggrant övervägande göras om indinavir bör användas hos gravida kvinnor vid tiden för förlossningen (se avsnitt 4.8).

Hos Rhesusapor orsakade tillförsel av indinavir till nyfödda en lindrig exacerbation av den övergående fysiologiska hyperbilirubinemi som ses hos dessa djur efter födseln. Tillförsel av indinavir till dräktiga Rhesusapor under tredje trimestern orsakade inte någon liknande exacerbation hos nyfödda. Passage av indinavir till placenta var dock begränsad.

Amning

Det rekommenderas att hiv-infekterade kvinnor inte ska amma sina spädbarn under några omständigheter för att undvika överföring av hiv. Det är okänt om indinavir utsöndras i modersmjölk. Mödrar bör instrueras att sluta amma under behandling.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga avseende eventuella effekter av behandling med CRIXIVAN på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier beträffande effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Det finns inga data som tyder på att indinavir påverkar förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienterna bör emellertid informeras om att yrsel och dimsyn har rapporterats under behandling med indinavir.

4.8 Biverkningar

Njursten uppträdde hos cirka 10% av patienter som behandlades med den rekommenderade (icke-stimulerade) dosen av CRIXIVAN i en sammanslagen analys av kontrollerade kliniska prövningar (se även tabellen nedan samt avsnitt 4.4).

Kliniska biverkningar rapporterades av prövare som möjliga, troliga eller definitivt relaterade till CRIXIVAN hos $\geq 5\%$ av patienter som behandlades med CRIXIVAN som monoterapi eller i kombination med NRTI (n=309) under 24 veckor så som angivet nedan. Många av dessa biverkningar identifierades även som vanliga tillstånd som fanns innan behandling eller ofta förekommande medicinska tillstånd i denna patientpopulation. Dessa biverkningar var: illamående (35,3%), huvudvärk (25,2%), diarré (24,6%), asteni/trötthet (24,3%), hudutslag (19,1%), dålig smak i munnen (19,1%), torr hud (16,2%), buksmärtor (14,6%), kräkningar (11,0%), yrsel (10,7%). Med undantag av torr hud, hudutslag och dålig smak i munnen var förekomsten av biverkningar lika eller högre bland patienter behandlade med antiretrovirala nukleosidanaloger än bland patienter som behandlats med CRIXIVAN som monoterapi eller i kombinationsterapi med NRTI. Denna generella biverkningsprofil kvarstod upp till 48 veckor för 107 patienter behandlade med CRIXIVAN som monoterapi eller i kombination med NRTI. Biverkningar, inklusive njursten, kan leda till avbrott i behandlingen.

I kontrollerade kliniska studier som utförts över hela världen gavs indinavir enbart eller i kombination med andra antiretrovirala medel (zidovudin, didanosin, stavudin och/eller lamivudin) till cirka 2 000 patienter av vilka majoriteten var vuxna kaukasiska män (15% kvinnor).

Indinavir förändrade inte typen, frekvensen eller svårighetsgraden av kända betydande biverkningar förenade med användningen av zidovudin, didanosin eller lamivudin.

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier hos vuxna och/eller efter introduktion på marknaden av CRIXIVAN som monoterapi och/eller CRIXIVAN i kombination med antiretroviral terapi (CART).

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar har även rapporterats efter introduktion på marknaden*, men då dessa härrör från spontanrapporter kan frekvensen inte fastställas.

| Systemorganklass | Frekvens | Biverkningar CRIXIVAN |
|------------------------------------|----------------------|--|
| Blodet och lymfsystemet | Mycket vanliga | förhöjningar av MCV, minskat antal neutrofiler |
| | Ingen känd frekvens* | ökad spontanblödning hos patienter med hemofili, anemi inklusive akut hemolytisk anemi, trombocytopeni (se avsnitt 4.4) |
| Immunsystemet | Ingen känd frekvens* | anafylaktoida reaktioner |
| Metabolism och nutrition | Ingen känd frekvens* | nyupptäckt diabetes mellitus eller hyperglykemi, eller exacerbation av manifest diabetes mellitus, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi |
| Centrala och perifera nervsystemet | Mycket vanliga | huvudvärk, yrsel |
| | Vanliga | insomnia, hypestesi, parestesi |
| | Ingen känd frekvens* | oral parestesi |
| Magtarmkanalen | Mycket vanliga | illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi |
| | Vanliga | |

| | | |
|---|----------------------|--|
| | | flatulens, muntorrhet, sura uppstötningar |
| | Ingen känd frekvens* | hepatit inklusive rapporter om leversvikt, pankreatit |
| Lever och gallvägar | Mycket vanliga | isolerad asymtomatisk hyperbilirubinemi, förhöjt ALAT och ASAT |
| | Ingen känd frekvens* | leverfunktionsavvikelser |
| Hud och subkutan vävnad | Mycket vanliga | hudutslag, torr hud |
| | Vanliga | klåda |
| | Ingen känd frekvens* | hudutslag inklusive erytema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom, överkänslighetsvaskulit, alopeci, hyperpigmentering, urtikaria, inåtväxande tånaglar och/eller paronyki |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Vanliga | myalgi |
| | Ingen känd frekvens* | myosit, rabdomyolys, förhöjd CPK, osteonekros (se avsnitt 4.4), periartit |
| Njurar och urinvägar | Mycket vanliga | hematuri, proteinuri, kristallutfällning i urinen |
| | Vanliga | njursten, dysuri |
| | Ingen känd frekvens* | njursten, i några fall med njurinsufficiens eller akut njursvikt, pyelonefrit, interstitiell nefrit, ibland förknippat med kristallutfällning av indinavir. Hos vissa patienter gick den interstitiella nefriten ej i regress efter utsättande av indinavir, njurinsufficiens, njursvikt, leukocyturi (se avsnitt 4.4) |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga | asteni/trötthet, smakförändringar, buksmärta |

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättandet av antiretroviral kombinationsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart. (se avsnitt 4.4).

Beskrivning av valda biverkningar

Njursten

Njursten, inkluderande flanksmärta med eller utan hematuri (inklusive mikroskopisk hematuri), har rapporterats hos cirka 10% (252/2577) av patienterna som fått CRIXIVAN i kliniska studier i rekommenderade doser jämfört med 2,2% i kontrollgrupperna. I allmänhet har dessa fall ej varit förenade med nedsatt njurfunktion och upphörde vid hydrering och temporärt utsättande av behandlingen (t ex 1-3 dagar).

Hyperbilirubinemi

Isolerad asymtomatisk hyperbilirubinemi (total bilirubin $\geq 2,5$ mg/dl, 43 mikromol/l) övervägande rapporterad som förhöjt indirekt bilirubin och sällan förenad med stegringar i ALAT, ASAT eller alkaliskt fosfatas, har inträffat hos cirka 14% av patienterna behandlade med CRIXIVAN enbart eller i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Flertalet patienter fortsatte behandling med CRIXIVAN utan dosreduktion och bilirubin värdena sjönk gradvis mot utgångsvärdet. Hyperbilirubinemi uppträdde oftare vid doser över 2,4 g/dag jämfört med doser lägre än 2,4 g/dag.

Pediatrisk population

I kliniska studier på barn och ungdomar (≥ 3 år), var biverkningsprofilen liknande den för vuxna patienter förutom en högre frekvens av njursten, 29% (20/70) hos barn och ungdomar som behandlades med CRIXIVAN. Asymtomatisk pyuri av okänd etiologi sågs hos 10,9% (6/55) av patienterna som fick CRIXIVAN. Vissa av dessa händelser förknippades med svaga höjningar av serumkreatinin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Överdoser med CRIXIVAN hos människa finns rapporterat. Vanligaste symtomen var gastrointestinala (t ex illamående, kräkning, diarré) och renala (t ex njursten, flanksmärta, hematuri).

Det är okänt huruvida indinavir elimineras vid peritoneal- eller hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, proteashämmare, ATC kod J05A E02

Verkningsmekanism

Indinavir hämmar rekombinant hiv-1 och hiv-2 proteas med cirka 10 gånger högre selektivitet för hiv-1 än hiv-2 proteas. Indinavir binds reversibelt till proteasets aktiva bindningsställe och hämmar enzymet kompetitivt. Denna hämning förhindrar klyvning av virala prekursor-polyproteiner som normalt förekommer under mognad av den nybildade viruspartikeln. De resulterande omogna partiklarna är inte infektiösa och kan ej förorsaka nya infektionscykler. Indinavir hämmade ej signifikant de eukaryota proteaserna humant renin, humant katepsin D, humant elastas och human faktor Xa.

Mikrobiologi

Indinavir i koncentrationen 50 till 100 nM medierade 95%-ig hämning (IC95) av viral spridning (relativt en obehandlad virusinfekterad kontroll) i humana T-lymfoida cellkulturer och primära humana monocyter/makrofager som infekterats med hiv-1 varianterna LAI, MN och RF respektive en hiv-variant med tropism för makrofager (SF 162). Indinavir i koncentrationer från 25 till 100 nM medierade 95%-ig hämning av viral spridning i kulturer av mitogen-aktiverade humana perifera mononukleära blodceller infekterade med olika primära kliniska isolat av hiv-1, inkluderat isolat resistent mot zidovudin och icke-nukleosid omvänt transkriptas hämmare (NNRTIs). Synergistisk antiretroviral aktivitet observerades då humana lymfoida T-celler infekterade med LAI-varianten av hiv-1 inkuberades med indinavir och antingen zidovudin, didanosin eller en NNRTI.

Läkemedelsresistens

Förlust av suppressionen av virala RNA-nivåer sågs hos vissa patienter, dock bibehölls ofta antalet CD4-celler över den nivå patienterna hade innan behandlingen påbörjades. När suppressionen av viralt RNA minskade var detta oftast förknippat med uppkomsten av virusresistens. Resistensen korrelerade till en ansamling av mutationer i det virala genomet som resulterade i aminosyrasubstitutioner i det virala proteaset.

Minst elva aminosyrasubstitutioner i hiv-1 proteas har förknippats med indinavir-resistens: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 och L90. Sättet på vilket dessa bidrar till resistensutveckling är dock komplext. Ingen av dessa substitutioner ensam var varken nödvändig eller tillräcklig för resistens. Till exempel var en eller två substitutioner inte tillräckligt för att framkalla mätbar (> fyrfaldig) resistens mot indinavir och graden av resistens var beroende av på vilka sätt multipla substitutioner kombinerades. Generellt sett, resulterade dock samtidigt uttryck av ett större antal substitutioner vid de elva identifierade positionerna i högre grad av resistens. Hos patienter som fått "rebound" av virala RNA-nivåer behandlade med 800 mg indinavir var 8:e timme som monoterapi, observerades substitutioner endast vid tre av dessa positioner hos majoriteten av dessa patienter: V82 (till A eller F), M46 (till I eller L) och L10 (till I eller R). Andra substitutioner observerades mindre ofta. De observerade aminosyrasubstitutionerna verkade ackumuleras sekventiellt och inte i någon bestämd följd, sannolikt som resultat av pågående viral replikation.

Det bör framhållas att minskad suppression av virala RNA-nivåer sågs mer frekvent då behandling med indinavir initierades med doser lägre än den rekommenderade perorala dosen 2,4 g/dag. **Därför ska behandling med indinavir påbörjas med den rekommenderade dosen för att öka suppressionen av viral replikation och därmed förhindra uppkomsten av resistent virusstammar.**

Samtidig behandling med indinavir och nukleosidanaloger (för vilka patienten är naiv) kan minska risken för resistensutveckling mot både indinavir och nukleosidanalogerna. I en jämförande studie gav kombinationsbehandling med nukleosidanaloger (trippelterapi med zidovudin och didanosin) skydd mot selektion av virus som uttryckte minst en resistensassocierad aminosyrasubstitution både för indinavir (från 13/24 till 2/20 i behandlingsvecka 24) och för nukleosidanalogerna (från 10/16 till 0/20 i behandlingsvecka 24).

Korsresistens

Patient-isolat av hiv-1 med minskad känslighet för indinavir uttryckte varierande mönster och grad av korsresistens mot en rad hiv proteashämmare, däribland ritonavir och sakvinavir. Total korsresistens sågs mellan indinavir och ritonavir, dock varierade korsresistensen mot sakvinavir mellan isolaten. Många av aminosyrasubstitutionerna i proteaset vilka rapporterats vara associerade med resistens mot ritonavir och sakvinavir var också associerade med resistens mot indinavir.

Farmakodynamiska effekter

Vuxna

Behandling med indinavir enbart eller i kombination med andra antiretrovirala medel (såsom nukleosidanaloger) har hittills dokumenterats minska virusmängden och öka CD4-lymfocyterna hos patienter med CD4-celler under 500 celler/mm³.

I en publicerad studie fick 20 hiv-infekterade patienter, vars mängd viralt plasma RNA var under detekterbar gräns (<200 kopior/ml), byta behandling i en öppen cross-over design från indinavir 800 mg var 8:e timme till indinavir/ritonavir 400/100 mg var 12:e timme. Arton patienter fullföljde studien till vecka 48. Mängden viralt plasma RNA förblev <200 kopior/ml för samtliga patienter under de 48 veckorna.

En annan publicerad studie utvärderade effekten och säkerheten av indinavir/ritonavir 400/100 mg var 12:e timme hos 40 patienter som var antiretroviralt naiva. Trettio patienter fullföljde 48 veckors behandling. Vid vecka 4 var C_{min} för indinavir 500 ng/ml, med en avsevärd variation i dalvärdeskoncentration (5 8100 ng/ml). Resultat från *intent-to-treat*-analys visade att 65% respektive 50% av patienterna hade hiv RNA nivåer <400 kopior/ml respektive <50 kopior/ml. Av de patienter som erhållit behandling enligt protokoll hade 96% hiv RNA-nivåer <400 kopior/ml medan 74% hade virusmängder <50 kopior/ml.

Åttio antiretroviralt naiva patienter deltog i en tredje publicerad studie. I denna öppna, icke-randomiserade singelarmstudie behandlades patienterna med stavudin och lamivudin samt indinavir/ritonavir 400/100 mg var 12:e timme. Sextiotvå patienter fullföljde studien till vecka 96. I *intent-to-treat*-analysen och analysen från de patienter som erhållit behandling enligt protokoll, var andelen patienter med hiv RNA <50 kopior/ml 68.8% respektive 88.7% vid vecka 96.

Indinavir, ensamt eller i kombination med nukleosidanaloger (zidovudin/stavudin och lamivudin), har visats fördröja det kliniska förloppet jämfört med nukleosidanaloger och ger en förlängd effekt på virusmängd och antal CD4-celler.

Hos tidigare zidovudinbehandlade patienter reducerade indinavir i kombination med zidovudin och lamivudin, jämfört med lamivudin i tillägg till zidovudin, sannolikheten för utvecklande av AIDS definierande sjukdomar eller död (ADID) från 13% till 7% vid 48 veckor. Hos tidigare obehandlade patienter gav indinavir, med eller utan zidovudin, i jämförelse med zidovudin ensamt, en reduktion av sannolikheten för utvecklande av ADID från 15% till cirka 6% vid 48 veckor.

Effekten på virusmängd var genomgående mer uttalad hos patienter behandlade med indinavir i kombination med nukleosidanaloger, men andelen patienter där mängden viralt RNA var lägre än detekterbara nivåer (500 kopior/ml) varierade mellan olika studier, från 40% till över 80% vid vecka 24. Denna andel verkar vara stabil även efter längre tids uppföljning. Effekten på antal CD4-celler tenderar också att vara mer uttalad hos patienter behandlade med indinavir i kombination med nukleosidanaloger jämfört med indinavir ensamt. I studier bibehålls denna effekt även efter längre tids uppföljning.

Pediatrik population

Två kliniska studier med 41 barn och ungdomar (4 till 15 år) utformades för att karakterisera säkerhet, antiretroviral aktivitet och farmakokinetik för indinavir i kombination med stavudin och lamivudin. I en studie, vid 24 veckor, var andelen patienter med viralt plasma RNA under 400 kopior/ml 60%, medelhöjningen i antalet CD4-celler var 242 celler/mm³, och medelförhöjningen i procent av CD4-cellantal var 4,2%. Vid vecka 60 var andelen patienter med viralt plasma RNA under 400 kopior/ml 59%. I en annan studie vid vecka 16, var andelen patienter med viralt plasma RNA under 400 kopior/ml 59%, medelhöjningen i antalet CD4 celler var 73 celler/mm³, och medelhöjningen i procent av CD4-cellantal var 1,2%. Vid vecka 24 var andelen patienter med viralt plasma RNA under 400 kopior/ml 60%.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Indinavir absorberas snabbt under fasta med en tid till maximal plasmakoncentration på 0,8 timmar \pm 0,3 timmar (medelvärde \pm S.D). En större än dosproportionell ökning i plasmakoncentrationerna av indinavir observerades i dosintervallet 200 800 mg. I intervallet 800 mg till 1 000 mg är avvikelser från dosproportionalitet mindre uttalad. Som ett resultat av den korta halveringstiden, $1,8 \pm 0,4$ timmar, sågs endast en minimal ökning i plasmakoncentrationerna efter multipla doser. Biotillgängligheten efter en engångsdos om 800 mg indinavir var cirka 65% (90% CI, 58 72%).

Data från en steady state-studie hos friska frivilliga tyder på att farmakokinetiken för indinavir har en dygnsvariation. Efter doser om 800 mg var 8:e timme, var de uppmätta toppkoncentrationerna (C_{max}) efter morgon-, eftermiddags- och kvällsdoser 15550 nM, 8720 nM respektive 8880 nM. Motsvarande plasmakoncentrationer 8 timmar efter dosering var 220 nM, 210 nM respektive 370 nM. Relevansen av dessa fynd för indinavir som förhöjs av ritonavir är okänt. Vid steady state efter doseringen 800 mg var 8:e timme, nådde hiv-seropositiva vuxna patienter i en studie geometriska medelvärden på: AUC_{0-8h} 27813 nM*h (90% konfidensintervall = 22185, 34869), maximal plasmakoncentration 11144 nM (90% konfidensintervall = 9192, 13512) och plasmakoncentration 8 timmar efter dosering 211 nM (90% konfidensintervall = 163, 274).

Effekt av föda

Vid steady state efter en dosregim om 800 mg/100 mg indinavir/ritonavir var 12:e timme i samband med en måltid med lågt fetthinnehåll nådde friska frivilliga i en studie geometriska medelvärden på: AUC_{0-12h} 116067 nM*h (90% konfidensintervall = 101680, 132490), maximal plasmakoncentration 19001 nM (90% konfidensintervall = 17538, 20588) och plasmakoncentration 12 timmar efter dosering 2274 nM (90% konfidensintervall = 1701, 3042). Ingen signifikant exponeringskillnad sågs när behandlingen gavs med en måltid med högt fetthinnehåll.

Indinavirstimulerad behandling: Farmakokinetiska data avseende indinavir i kombination med lågdos-ritonavir är begränsade. Farmakokinetiken för indinavir (400 mg) med ritonavir (100 mg) två gånger dagligen har studerats i två studier. I en studie gav den farmakokinetiska analysen av 19 patienter följande värden för indinavir: AUC_{0-12hr} 25421 nM*h (21489-36236 nM*h), C_{max} 5758 nM (5056- 6742 nM) och C_{min} 239 nM (169-421 nM). Resultaten från den andra studien var jämförbara avseende de redovisade farmakokinetiska parametrarna.

hiv-infekterade barn och ungdomar fick, efter en dosregim av indinavir hårda kapslar 500 mg/m² var 8:e timme, AUC_{0-8h} 27412 nM*h, maximal plasmakoncentration på 12182 nM och plasmakoncentration 8 timmar efter dosering på 122 nM. AUC och maximal plasmakoncentration liknade i allmänhet de som tidigare setts för hiv-infekterade vuxna vilka fick den rekommenderade dosen 800 mg var 8:e timme. Observera att plasmakoncentrationen efter 8 timmar var lägre.

Under graviditet har det visats att den systemiska exponeringen av indinavir är relevant minskad (PACTG 358 Crixivan, 800 mg var 8:e timme + zidovudin 200 mg var 8:e timme och lamivudin 150 mg två gånger dagligen). Den genomsnittliga AUC_{0-8h} för indinavir i plasma vid vecka 30-32 under graviditeten (n=11) var 9231 nM*h, vilket är 74% (95% CI: 50%, 86%) lägre än observerat 6 veckor efter förlossningen. Sex av dessa 11 (55%) patienter hade 8 timmar efter dosering genomsnittliga plasmakoncentrationer av indinavir

(C_{min}) som var lägre än gränsen för pålitlig analysbestämning. Farmakokinetiken för indinavir hos dessa 11 patienter 6 veckor efter förlösningen liknade i allmänhet den som observerats hos icke-gravida patienter i en annan studie (se avsnitt 4.6).

Tillförsel av indinavir tillsammans med en måltid rik på kalorier, fett och protein resulterade i en fördröjd och minskad absorption med en cirka 80%-ig minskning av AUC och 86%-ig minskning av C_{max} . Tillförsel tillsammans med lätta måltider (t ex rostat bröd med marmelad eller fruktkonserv, äppeljuice och kaffe med mjölk med låg fetthalt och socker eller corn flakes, mjölk med låg fetthalt och socker) resulterade i plasmakoncentrationer jämförbara med motsvarande fastevärden.

Farmakokinetiken för indinavir givet som indinavirsulfatsalt (från öppnade hårda kapslar) blandat i äppelmos var generellt jämförbar med farmakokinetiken för indinavir givet som hårda kapslar hos fastande. Hos hiv-infekterade barn och ungdomar var de farmakokinetiska parametrarna för indinavir i äppelmos: AUC_{0-8h} 26980 nM*h, maximal plasmakoncentration var 13711 nM och plasmakoncentration efter 8 timmar var 146 nM.

Distribution

Indinavir var inte bundet till plasmaproteiner i någon högre grad (39% obundet) hos människa. Data saknas avseende penetration av indinavir till centrala nervsystemet hos människa.

Metabolism

Sju huvudmetaboliter identifierades och de metaboliska stegen identifierades som glukuronidering vid pyridinkvävet, pyridin-N-oxidering med och utan 3'-hydroxylering vid indanringen, 3'-hydroxylering av indan, p-hydroxylering av fenylmetyldelen och N-depyridometylering med och utan 3'-hydroxylering. *In vitro* studier med levermikrosomer från människa indikerade att CYP3A4 är det enda P450 isoenzym, som spelar en viktig roll vid den oxidativa metabolismen av indinavir. Analys av plasma- och urinprov från personer som fick indinavir indikerade att indinavirmetaboliterna hade föga proteashämmande aktivitet.

Eliminering

Indinavir i dosintervallet 200 – 1 000 mg givet till både friska frivilliga och hiv-infekterade patienter visade en något större än dosproportionell ökning av indinavir i urinen. Renalt clearance (116 ml/min) av indinavir är koncentrationsoberoende i det kliniska dosintervallet. Mindre än 20% av indinavir utsöndras via njurarna. Genomsnittliga urinutsöndringen av oförändrat läkemedel efter engångsdos under fasta var 10,4% efter en dos på 700 mg och 12,0% efter en dos på 1 000 mg. Indinavir eliminerades snabbt med en halveringstid på 1,8 timmar.

Patientfaktorer

Farmakokinetiken av indinavir tycks ej påverkas av ras.

Det finns inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för indinavir hos hiv-seropositiva kvinnor jämfört med hiv-seropositiva män.

Patienter med mild till måttlig leverinsufficiens och kliniska tecken på cirros visade tecken på minskad metabolism av indinavir, som resulterade i cirka 60% högre medelvärde för AUC efter en dos om 400 mg. Den genomsnittliga halveringstiden för indinavir ökade till cirka 2,8 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kristaller har setts i urinen hos råttor, en apa och en hund. Kristallerna har ej satts i samband med läkemedelsinducerad njurskada. En ökning av tyreoidas vikt samt follikulär cellhyperplasi av tyreoida, beroende på en ökning i tyroxin-clearance, sågs hos råttor behandlade med indinavir vid doser ≥ 160

mg/kg/dag. En ökning av leverns vikt sågs hos råttor behandlade med indinavir vid doser ≥ 40 mg/kg/dag och åtföljdes av hepatocellulär hypertrofi vid doser ≥ 320 mg/kg/dag.

Den maximala icke-letala perorala dosen av indinavir var åtminstone 5 000 mg/kg hos råtta och mus, den högsta dos som testats i akuta toxicitetstudier.

Studier på råttor visade att upptaget i hjärnvävnad var begränsat, distributionen in i och ut ur lymfatiska systemet var snabb och utsöndringen i mjölk hos digivande råttor var betydande. Distribution av indinavir genom placentabariären var signifikant hos råttor men begränsad hos kaniner.

Mutagenicitet

Indinavir hade inte någon mutagen eller genotoxisk aktivitet i studier med eller utan metabolisk aktivering.

Carcinogenicitet

Ingen carcinogenicitet noterades hos möss vid den högsta tolererade dosen, som motsvarade en systemisk exponering cirka 2-3 gånger högre än den kliniska exponeringen. Hos råttor sågs, vid liknande exponeringsnivå, en ökad incidens av tyreoidadenom, förmodligen relaterad till en ökning i frisättningen av tyreoidestimulerande hormon sekundär till en ökning i tyroxin clearance. Relevansen av fynden för människa är förmodligen begränsad.

Toxicitetsstudier avseende fosterutveckling

Toxicitetsstudier avseende fosterutveckling utfördes på råttor, kaniner och hundar (vid doser som gav systemisk exponering jämförbar med eller något högre än vid human exponering) och visade inga tecken på teratogen effekt. Inga yttre eller viscerala förändringar relaterade till behandlingen observerades hos råttor, men behandlingsrelaterade förändringar i form av extra revben och av cervikala revben observerades. Inga behandlingsrelaterade yttre, visceral eller skeletala förändringar observerades hos kaniner och hundar. Hos råttor och kaniner sågs inga behandlingsrelaterade effekter på embryo/fosteröverlevnad eller fostervikt. Hos hundar sågs en ringa ökning av resorptioner; alla foster hos läkemedelsbehandlade djur var emellertid livskraftiga och incidensen levande foster hos läkemedelsbehandlade djur var jämförbar med den i kontrollgruppen.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

- vattenfri laktos
- magnesiumstearat.

Kapselhölje:

- gelatin
- titandioxid (E171)
- tryckfärg: titandioxid (E171), indigokarmin (E132) och järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år för HDPE burkar innehållande 90 och 180 hårda kapslar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl, fukt känsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE burkar med ett polypropylenlock och folieförsegling innehållande 90 eller 180 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Burkarna innehåller torkmedel, som ej ska avlägsnas från förpackningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/024/004

EU/1/96/024/005

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 04 oktober 1996

Förnyat godkännande: 18 juli 2011

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10/2018

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu/>.