

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

CRIXIVAN 400 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder indinavirsulfat, tilsvarende 400 mg indinavir.

Hjelpestoff: Hver 400 mg kapsel inneholder 149,6 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Kapslene er delvis gjennomsiktige, hvite og merket med CRIXIVAN™ 400 mg i grønt.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

CRIXIVAN er indisert i kombinasjon med antiretrovirale nukleosidanaloger til behandling av HIV-1 infeksjoner hos voksne, ungdom og barn fra 4 år og eldre. Hos barn og ungdom må fordelene av indinavirbehandling vurderes spesielt opp mot økt risiko for nyresten (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

CRIXIVAN bør gis av leger som har erfaring med behandling av HIV-infeksjon. På grunnlag av de farmakodynamiske data som er tilgjengelig må indinavir brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Når indinavir gis som monoterapi oppstår det raskt resistente virus (se punkt 5.1).

Dosering

Voksne

Anbefalt dose indinavir er 800 mg peroralt hver 8. time.

På grunnlag av data fra publiserte studier ser det ut til at CRIXIVAN 400 mg i kombinasjon med ritonavir 100 mg, begge gitt peroralt to ganger daglig, kan være et alternativt doseringsregime. Dette forslaget er basert på begrensede publiserte data (se pkt. 5.2)

En reduksjon av indinavir-dosen til 600 mg hver 8. time bør vurderes når itraconazol eller ketokonazol gis samtidig (se pkt. 4.5).

Barn og ungdom (4 -17 år)

Anbefalt dose CRIXIVAN for pasienter mellom 4 og 17 år er 500 mg/m² (dosen tilpasses etter beregnet kroppsoverflate (BSA) basert på høyde og vekt) peroralt hver 8. time (se tabell

nedenfor). Dosen må ikke overskride dosering for voksne, som er 800 mg hver 8. time. CRIXIVAN harde kapsler må bare gis til barn som er i stand til å svelge harde kapsler.

Dosering til barn (500 mg/m²) gitt hver 8. time

Kroppsoverflate (m ²)	CRIXIVAN dose Hver 8. time (mg)
0,50	300
0,75	400
1,00	500
1,25	600
1,50	800

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon på grunn av cirrhose, skal indinavir-dosen reduseres til 600 mg hver 8. time. Anbefalingen er basert på begrensede farmakokinetiske data (se pkt. 5.2). Pasienter med nedsatt leverfunksjon ikke undersøkt, og det kan derfor ikke gis noen doseringsanbefaling til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerheten hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke undersøkt; mindre enn 20 % av indinavir utskilles imidlertid i urinen som uendret legemiddel eller som metabolitter (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av CRIXIVAN hos barn under 4 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1 og 5.2). For tiden tilgjengelig data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefaling kan gis for barn under 4 år.

Administrasjonsmåte

De harde kapslene skal svelges hele.

Siden CRIXIVAN må tas i intervaller på 8 timer, bør det utarbeides en plan som passer for pasienten. For å oppnå optimal absorpsjon, bør CRIXIVAN tas uten mat, men med vann, 1 time før eller 2 timer etter et måltid. Alternativt kan CRIXIVAN gis sammen med et lett måltid med lavt fettinnhold.

Gitt sammen med ritonavir, kan CRIXIVAN tas med eller uten mat.

For å sikre tilstrekkelig hydrering, anbefales det at voksne drikker minst 1,5 liter væske i løpet av 24 timer. Det anbefales også at barn som veier mindre enn 20 kg drikker minst 75 ml/kg/dag og at barn som veier mellom 20 og 40 kg drikker minst 50 ml/kg/dag (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

Indinavir alene eller sammen med ritonavir skal ikke gis sammen med legemidler med smal terapeutisk bredde og som er substrat for CYP3A4. Hemming av CYP3A4 med både CRIXIVAN

og ritonavir kan føre til forhøyede plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene og potensielt føre til alvorlige eller livstruende reaksjoner (se pkt. 4.5).

CRIXIVAN alene eller sammen med ritonavir skal ikke gis sammen med amiodaron, terfenadin, cisaprid, astemizol, alprazolam, triazolam, midazolam gitt peroralt (for forsiktighetsregler for parenteral administrasjon, se pkt. 4.5), pimozid, sekalealkaloider, simvastatin eller lovastatin (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av rifampicin og CRIXIVAN alene eller sammen med lav-dose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av indinavir med naturmidler/preparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) er kontraindisert (se pkt. 4.5).

I tillegg skal indinavir sammen med ritonavir ikke gis sammen med alfuzosin, meperidin, piroksikam, propoksyfen, bepridil, enkainid, flekanid, propafenon, kinidin, fusidinsyre, klozapin, klorazepat, diazepam, estazolam og flurazepam.

Indinavir skal ikke gis sammen med ritonavir til pasienter med dekompenenserende leversykdom siden ritonavir primært metaboliseres og elimineres av leveren (se pkt. 4.4).

Når CRIXIVAN brukes sammen med ritonavir, konsulter preparatomtalen til ritonavir for flere kontraindikasjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyresten og tubulointerstitiell nefritt

Nyresten har forekommet ved bruk av indinavir hos voksne og barn. Den kumulative frekvensen av nyresten er betydelig større hos barn (29 %) enn hos voksne (12,4 %; varierer i individuelle studier: 4,7 % til 34,4 %). Den kumulative frekvensen av nyresten-bivirkninger øker med økende eksponering av CRIXIVAN, men risikoen over tid er relativt konstant. Leger som vurderer bruk av indinavir hos barn uten andre alternative proteasehemmere, bør være klar over de begrensede data tilgjengelig i denne populasjonen og den økte risikoen for nyresten. I noen tilfeller har nyresten vært forbundet med renal dysfunksjon eller akutt nyresvikt; i de fleste tilfellene har renal dysfunksjon og nyresvikt vært reversibel. Hvis symptomer på nyresten oppstår, inkludert flankesmerter med eller uten hematuri (inklusive mikroskopisk hematuri), kan det være nødvendig å vurdere midlertidig avbrudd i behandlingen (f.eks. 1-3 dager) i den akutte fasen av et nyrestensanfall, eller å avslutte behandlingen. Barn som får flankesmerter bør undersøkes med tanke på nyrestensanfall. Undersøkelsen kan bestå av urinanalyse, serum BUN og kreatinin, og ultralyd av blære og nyrer. Langtidseffekten av nyresten hos barn er ukjent. Adekvat hydrering anbefales hos alle pasienter som behandles med indinavir (se pkt. 4.2 og 4.8).

Medisinsk behandling av pasienter med ett eller flere nyrestensanfall i anamnesen, må omfatte adekvat hydrering, og det kan være aktuelt å vurdere midlertidig avbrudd i behandlingen (f.eks. 1-3 dager) i den akutte fasen av et nyrestensanfall, eller avslutte behandlingen.

Det er observert tilfeller av interstitiell nefritt med forkalkninger i medulla og kortikal atrofi hos pasienter med symptomfri alvorlig leukocyturi (> 100 celler/synsfelt). Hos pasienter med økt risiko, slik som barn, bør urinprøver vurderes. Hvis det blir oppdaget vedvarende alvorlig leukocyturi, kan videre undersøkelser være berettiget.

Interaksjon med legemidler

Indinavir skal brukes med forsiktighet sammen med andre legemidler som potensielt kan indusere CYP3A4. Samtidig administrering kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av indinavir og derved øke risikoen for suboptimal behandling og fremme utvikling av resistens (se pkt. 4.5).

Hvis indinavir gis sammen med ritonavir, øker potensialet for interaksjoner. Interaksjonsavsnittet i preparatomtalen for ritonavir bør også konsulteres angående informasjon om potensielle interaksjoner.

Atazanavir og indinavir er forbundet med indirekte (ukonjugert) hyperbilirubinemi på grunn av hemming av UDP-glukuronosyltransferase (UGT). Kombinasjon av atazanavir med eller uten ritonavir og CRIVAN er ikke undersøkt, og samtidig administrering av disse legemidlene anbefales ikke på grunn av risiko for forverring av disse bivirkningene.

På grunn av økt risiko for myopati, inkludert rhabdomyolyse, anbefales ikke bruk av indinavir sammen med lovastatin og simvastatin. Basert på en interaksjonsstudie med lopinavir/ritonavir, er kombinasjonen rosuvastatin og proteasehemmer ikke anbefalt. Det må også utvises forsiktighet hvis indinavir brukes samtidig med atorvastatin. Interaksjonen mellom indinavir eller indinavir/ritonavir med pravastatin eller fluvastatin er ukjent (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av CRIVAN og sildenafil, tadalafil og vardenafil (PDE5-hemmere) kan føre til betydelig økning av plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene og kan gi økning av bivirkninger forårsaket av PDE5-hemmer, som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme (se pkt. 4.5).

Akutt hemolytisk anemi

Det er rapportert tilfeller av akutt hemolytisk anemi, noen ganger alvorlig og med rask progresjon. Når diagnosen er fastlagt, må behandlingen av hemolytisk anemi igangsettes. Behandlingen kan omfatte seponering av indinavir.

Hyperglykemi

Det er rapportert tilfeller av nyoppdaget diabetes mellitus, hyperglykemi eller forverring av allerede eksisterende diabetes mellitus hos pasienter som behandles med proteasehemmere. Hos enkelte av disse pasientene var hyperglykemien alvorlig, og i noen tilfeller også forbundet med ketoacidose. Mange pasienter hadde bakenforliggende sykdommer, og noen av dem var blitt behandlet med legemidler som har vært knyttet til utvikling av diabetes mellitus eller hyperglykemi.

Endring i fettfordelingen

I tilknytning til kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler, har det blitt sett en omfordeling av kroppsfett (lipodystrofi) hos HIV-pasienter. Langtidseffektene av disse hendelsene er foreløpig ukjent. Kunnskap om mekanismen er ufullstendig. En sammenheng mellom visceral lipomatose og proteasehemmere og lipoatrofi og nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTIs) har blitt foreslått som en hypotese. En høyere risiko for lipodystrofi har blitt assosiert med individuelle faktorer som høyere alder, og med legemiddelrelaterte faktorer som lenger varighet av antiretroviral behandling og assosierte metabolske forstyrrelser. Kliniske undersøkelser bør omfatte vurdering av fysiske tegn på omfordeling av fett. Det bør tas hensyn til målinger av fastende serumlipider og blodglukose. Lipidforstyrrelser bør håndteres på klinisk egnet måte (se pkt. 4.8).

Leversykdom

Sikkerhet og effekt ved bruk av indinavir hos pasienter med alvorlig underliggende leversykdommer er ikke klarlagt. Pasienter som har kronisk hepatitt B eller C og behandles med kombinasjoner av antiretrovirale legemidler, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, se også relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av unormal leverfunksjon ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale legemidler og bør følges opp i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdommen hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller avslutning av behandlingen vurderes.

En økt forekomst av nyresten har blitt observert hos pasienter med underliggende leversykdom ved behandling med indinavir.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis carinii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes.

Pasienter med andre sykdommer

Det er rapportert tilfeller med økt blødningstendens, inklusive spontane hematomer og hemartroser, hos pasienter med hemofili type A og B som ble behandlet med proteasehemmere. Noen av pasientene fikk tillegg av Faktor VIII. I mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene ble behandlingen med proteasehemmere fortsatt eller gjenopptatt dersom den hadde vært avbrutt. Det er anført en mulig årsakssammenheng, selv om virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Pasienter med hemofili bør derfor gjøres oppmerksomme på muligheten for økt blødningstendens.

Dosen av indinavir skal reduseres hos pasienter med mild til moderat leverinsuffisiens forårsaket av cirrhose, fordi indinavir metaboliseres langsommere hos disse pasientene (se pkt. 4.2). Pasienter med alvorlig leverinsuffisiens er ikke studert. Fordi slike studier ikke finnes, må forsiktighet utvises hos slike pasienter siden økte nivåer av indinavir kan forekomme.

Sikkerheten hos pasienter med redusert nyrefunksjon er ikke undersøkt; mindre enn 20 % av indinavir utskilles imidlertid i urinen som uendret legemiddel eller som metabolitter (se pkt. 4.2).

Osteonekrose:

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegesproblemer.

Laktose

Dette legemidlet inneholder 299,2 mg laktose i hver 800 mg dose (største enkeltdose).

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er bare gjort hos voksne. Relevansen av disse resultatene hos barn er ukjent.

Indinavir metaboliseres av cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Derfor kan andre substanser som enten metaboliseres av dette enzymet eller modifiserer aktiviteten av CYP3A4, påvirke farmakokinetikken av indinavir. På samme måte kan indinavir modifisere farmakokinetikken av andre legemidler som metaboliseres via dette enzymet. Forsterket (boosted) indinavir (indinavir sammen med ritonavir) kan ha additive farmakokinetiske effekter på substanser som metaboliseres via CYP3A4 siden både ritonavir og indinavir hemmer cytokrom P450-enzymet CYP3A4.

Indinavir alene eller sammen med ritonavir bør ikke gis sammen med legemidler med smal terapeutisk bredde og som er substrat for CYP3A4. Hemming av CYP3A4 med både CRIXIVAN og ritonavir kan føre til forhøyede plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene og potensielt føre til alvorlige eller livstruende reaksjoner. CRIXIVAN alene eller sammen med ritonavir skal ikke gis sammen med amiodaron, terfenadin, cisaprid, astemizol, alprazolam, triazolam, midazolam gitt peroralt (for forsiktighetsregler for parenteral administrasjon, Tabell 1 og 2 nedenfor), pimoqid, sekalealkaloide, simvastatin eller lovastatin. I tillegg skal indinavir sammen med ritonavir ikke gis sammen med alfuzosin, meperidin, piroksikam, propoksyfen, bepridil, enkainid, flekanid, propafenon, kinidin, fusidinsyre, klozapin, klorazepat, diazepam, estazolam og flurazepam.

Samtidig bruk av indinavir med rifampicin eller naturmidler/preparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Legemidlene oppramset i forrige avsnitt er ikke gjentatt i Tabell 1 og 2 med mindre det finnes spesifikke interaksjonsdata.

Se også pkt. 4.2 og 4.3.

Tabell 1. Interaksjoner og doseringsanbefalinger med andre legemidler – UFORSTERKET (UNBOOSTED) – INDINAVIR

Interaksjoner mellom indinavir og andre legemidler er oppført i tabellen nedenfor (økning angis med “↑”, reduksjon med “↓”, ingen endring ($\leq \pm 20\%$) med “↔”, enkeltdose som “SD”, en gang daglig som “QD”, to ganger daglig som “BID”, tre ganger daglig som “TID” og fire ganger daglig som “QID”).

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale legemidler		
NRTIs		
Didanosin Bufferformulering	Det er ikke utført noen formell interaksjonsstudie med indinavir og didanosin. En normal (sur) gastrisk pH kan imidlertid være nødvendig for optimal absorpsjon av indinavir, mens syre fører til en rask nedbrytning av didanosin, som er formulert med buffer for å øke pH-verdien. Den antiretrovirale aktiviteten var uendret når didanosin ble gitt 3 timer etter behandling med indinavir i en klinisk studie.	Indinavir og didanosin formulert med buffer bør inntas med minst en times mellomrom på tom mage.
Didanosin enterokapsler 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (Relativt til indinavir 800 mg SD alene) Didanosin: ↔	Kan administreres uten restriksjoner i forhold til tidspunkt for inntak av mat.
Stavudin 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Relativt til indinavir 800 mg TID alene) Stavudin AUC: ↑ 21 % Stavudin C _{min} : ikke evaluert	Indinavir og NRTIs kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Zidovudin 200 mg TID (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Relativt til indinavir 1000 mg TID alene) Zidovudin AUC: ↔ Zidovudin C _{min} : ↑ 51 %	
Zidovudin/lamivudin 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Relativt til indinavir 800 mg TID alene) 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 % (Relativt til indinavir 800 mg TID alene)	Det bør vurderes å redusere Crixivan dosen til 400-600 mg hver 8. time.
Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118 % (Relativt til indinavir 800 mg TID alene) Delavirdin: ↔	

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 46 % Indinavir C _{min} : ↓ 57 % (Relativt til indinavir 800 mg TID alene) En større dose (1000 mg TID) med indinavir kompenserer ikke for den induserende effekten til efavirenz.	Ingen spesifikke doseringsanbefalinger kan gis.
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 induksjon)	En økning av indinavirdosen til 1000 mg hver 8. time bør vurderes når den gis sammen med nevirapin.
<i>PROTEASEHEMMERE</i>		
Amprenavir 1200 mg BID (Indinavir 1200 mg BID)	Amprenavir AUC: ↑ 90 % Indinavir: ↔	De egnede dosene for denne kombinasjonen med hensyn på effekt og sikkerhet er ikke fastlagt.
Atazanavir	Intraksjonen ikke undersøkt.	Kombinasjon av atazanavir med eller uten ritonavir og Crixivan er ikka anbefalt p.g.a. økt risiko for hyperbilirubinemi (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
<p>Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)</p> <p>Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)</p> <p>Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)</p> <p>Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)</p> <p>Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)</p>	<p>Indinavir AUC_{24hr}: ↑ 178 % Indinavir C_{min}: ↑ 111-ganger; (Relativt til indinavir 800 mg TID alene*) Ritonavir AUC: ↑ 72 % Ritonavir C_{min}: ↑ 62 %</p> <p>Indinavir AUC_{24hr}: ↑ 266 % Indinavir C_{min}: ↑ 24 - ganger; (Relativt til indinavir 800 mg TID alene *) Ritonavir AUC: ↑ 96 % Ritonavir C_{min}: ↑ 371 %</p> <p>Indinavir AUC_{24hr}: ↑ 220 % Indinavir C_{min}: ↑ 24 - ganger (Relativt til indinavir 800 mg TID alene *) Ritonavir AUC_{24hr}: ↔</p> <p>Indinavir AUC_{24hr}: ↑ 68 % Indinavir C_{min}: ↑ 10 - ganger (Relativt til indinavir 800 mg TID alene *) Ritonavir AUC_{24hr}: ↔</p> <p>Indinavir AUC og C_{min}: ↔ (Relativt til indinavir 800 mg TID alene *)</p> <p>(*historiske kontroller)</p>	<p>De egnede dosene for denne kombinasjonen med hensyn på effekt og sikkerhet er ikke fastlagt.</p> <p>Preliminære kliniske data antyder at CRIVAN 400 mg i kombinasjon med ritonavir 100 mg, begge gitt to ganger daglig, kan være et alternativt doseringsregime (se pkt. 5.2). En forsterket dose på 800 mg indinavir/100 mg ritonavir to ganger daglig fører til en økt risiko for bivirkninger.</p>
<p>Sakinavir 600 mg SD (hard kapsel formulering) (Indinavir 800 mg TID)</p> <p>Sakinavir 800 mg SD (myk kapsel formulering) (Indinavir 800 mg TID)</p> <p>Sakinavir 1200 mg SD (myk kapsel formulering) (Indinavir 800 mg TID)</p>	<p>Sakinavir AUC: ↑ 500 % Sakinavir C_{min}: ↑ 190 % (Relativt til sakonavir 600 mg SD (hard kapsel) alene)</p> <p>Sakinavir AUC: ↑ 620 % Sakinavir C_{min}: ↑ 450 % (Relativt til sakonavir 800 mg SD (myk kapsel) alene)</p> <p>Sakinavir AUC: ↑ 360 % Sakinavir C_{min}: ↑ 450 % (Relativt til sakonavir 1200 mg (myk kapsel) alene)</p> <p>Denne studiens design tillater ingen endelig evaluering av effekten av sakonavir på indinavir, men antyder at det er mindre enn 2-ganger økning i AUC_{8h} for indinavir ved samtidig bruk med sakonavir.</p>	<p>De egnede dosene for denne kombinasjonen med hensyn på effekt og sikkerhet er ikke fastlagt.</p>
Antibiotika		
<p>Sulfametoksazol/ trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)</p>	<p>Indinavir AUC og C_{min}: ↔ (Relativt til indinavir 400 mg QID alene) Sulfametoksazol AUC og C_{min}: ↔</p>	<p>Indinavir og sulfametoksazol/ trimetoprim kan brukes sammen uten at dosejustering er nødvendig.</p>

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
Antimykotika		
Flukonazol 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 24 % Indinavir C _{min} : ↔ (Relativt til indinavir 1000 mg TID alene)	Indinavir og flukonazol kan brukes sammen uten at dosejustering er nødvendig.
Itrakonazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 49 % (Relativt til indinavir 800 mg TID alene)	Det anbefales å redusere dosen med CRIXIVAN til 600 mg hver 8. time ved samtidig bruk med itrakonazol.
Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 20 % Indinavir C _{min} : ↑ 29 % (Relativt til indinavir 800 mg TID alene)	Det bør vurderes og redusere dosen med CRIXIVAN til 600 mg hver 8. time.
Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 56 % Indinavir C _{min} ↓ 27 % (Relativt til indinavir 800 mg TID alene)	
Antimykobakterielle midler		
Isoniazid 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC og C _{min} : ↔ (Relativt til indinavir 800 mg TID alene) Isoniazid AUC og C _{min} : ↔	Indinavir og isoniazid kan brukes sammen uten at dosejustering er nødvendig.
Rifabutin 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 34 % Indinavir C _{min} : ↓ 39 % (Relativt til indinavir 800 mg TID alene) Rifabutin AUC: ↑ 173 % Rifabutin C _{min} : ↑ 244 % (Relativt til rifabutin 300 mg QD alene)	Reduksjon av rifabutindosen og økning i CRIXIVAN dosen er ikke undersøkt i kliniske studier. Derfor er samtidig bruk ikke anbefalt. Hvis behandling med rifabutin er nødvendig, bør alternative legemidler for behandling av HIV-infeksjon søkes.
Rifabutin 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 32 % Indinavir C _{min} : ↓ 40 % (Relativt til indinavir 800 mg TID alene) Rifabutin AUC*: ↑ 54 % Rifabutin C _{min} *: ↑ 99 % (*Relativt til rifabutin 300 mg QD alene. Det finnes ingen data som sammenligner rifabutin 150 mg QD sammen med indinavir 800 mg TID med en referansedose på 150 mg rifabutin alene)	
Rifampicin 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 92 % (Relativt til indinavir 800 mg TID alene) Denne effekten skyldes at rifampicin induserer CYP3A4.	Bruk av rifampicin sammen med indinavir er kontraindisert.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
ANALGETIKA		
Metadon 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ (Relativt til Indinavir 800 mg TID historiske kontroller) Metadon AUC og C _{min} : ↔	Indinavir og metadon kan brukes sammen uten at dosejustering er nødvendig.
ANTIARYTMIKA		
Kinidin 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC og C _{min} : ↔ (Relativt til indinavir 400 mg SD) ↑ Kinidin konsentrasjon forventet (CYP3A4 hemmes av indinavir)	Forsiktighet er berettiget og oppfølging anbefalt når kinidin blir gitt sammen med CRIXIVAN. Bruken av indinavir/ritonavir med kinidin er kontraindisert.
ANTIASTMATIKA		
Teofyllin 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Teofyllin AUC og C _{min} : ↔	Indinavir og teofyllin kan brukes sammen uten at dosejustering er nødvendig.
ANTITROMBOTISKE MIDLER		
Warfarin	Ikke undersøkt, samtidig bruk kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av warfarin.	Dosejustering av warfarin kan være nødvendig.
ANTIPILEPTIKA		
Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	Indinavir hemmer CYP3A4 og som et resultat er det forventet økte plasmakonsentrasjoner av disse antiepileptika. Samtidig bruk med andre legemidler som inducerer CYP3A4, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin kan redusere plasmakonsentrasjonen til indinavir.	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når disse legemidlene gis samtidig med indinavir.
ANTIDEPRESSIVA		
Venlafaksin 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir AUC: ↓ 28 % (Relativt til indinavir 800 mg SD alene) Venlafaksin og aktiv metabolitt O-desmetyl- venlafaksin: ↔	Den kliniske signifikansen er ikke kjent.
KALSIUMKANALBLOKKERE		
Dihydropyridin: f.eks., felodipin, nifedipin, nicardipin	↑ dihydropyridin kalsiumkanalblokker konsentrasjon Kalsiumkanalblokkere metaboliseres av CYP3A4 som hemmes av indinavir.	Forsiktighet er berettiget og monitorering av pasientene er anbefalt.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
NATURLEGEMIDLER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 54 % Indinavir C _{min} : ↓ 81 % (Relativt til indinavir 800 mg TID alene) Reduksjon i plasmakonsentrasjonen av indinavir som skyldes at johannesurt fører til induksjon av legemiddelmetabolisme og/eller transportproteiner.	Naturlegemidler med innhold av johannesurt er kontraindisert for bruk sammen med CRIXIVAN. Dersom pasienten allerede tar johannesurt, må johannesurt seponeres og virusnivåene og indinavirnivået (hvis mulig) kontrolleres. Indinavirnivået kan øke etter seponering av johannesurt, og justering av CRIXIVAN-dosen kan være påkrevet. Den induserende effekten kan vedvare inntil 2 uker etter seponering av johannesurt.
HISTAMIN H₂ ANTAGONIST		
Cimetidin 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC og C _{min} : ↔ (Relativt til indinavir 400 mg SD alene)	Indinavir og cimetidin kan brukes sammen uten at dosejustering er nødvendig.
HMG-CoA REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin, simvastatin	Disse HMG-CoA-reduktasehemmere, som er sterkt avhengig av CYP3A4-metabolisering, forventes å få sterkt forhøyede plasmakonsentrasjoner ved samtidig bruk av indinavir.	Samtidig bruk er kontraindisert pga. den økte risikoen for myopati inkludert rhabdomyolyse.
Rosuvastatin	Interaksjonen ikke undersøkt. Interaksjonsstudie med lopinavir/ritonavir + rosuvastatin: Rosuvastatin AUC ↑ 2,08 -ganger Rosuvastatin C _{max} ↑ 4,66 -ganger (Mekanisme ukjent)	Samtidig bruk er ikke anbefalt.
Atorvastatin	↑ atorvastatin konsentrasjon Atorvastatin er mindre avhengig av CYP3A4 for metabolisme enn lovastatin eller simvastatin.	Bruk lavest mulig dose av atorvastatin og følg pasienten nøye opp. Forsiktighet anbefales.
Pravastatin, fluvastatin	Interaksjonen ikke undersøkt. Metabolismen av pravastatin og fluvastatin er ikke avhengig av CYP3A4. Interaksjon via effekt på transportproteiner kan ikke utelukkes.	Interaksjon ukjent. Hvis ingen alternativ behandling er tilgjengelig, følg pasienten nøye opp.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciklosporin A	Ciklosporin A (CsA) konsentrasjonen stiger markert hos pasienter som bruker proteasehemmere, inkludert indinavir.	CsA konsentrasjonen krever progressiv dosejustering på grunnlag av terapeutisk legemiddel monitorering.
PERORALE ANTIKONSEPSJONSMIDLER		
Noretindron/etinyløstradiol 1/35 1 mikrog QD (Indinavir 800 mg TID)	Noretindron AUC: ↑ 26 % Noretindron C _{min} : ↑ 44 %	Indinavir og noretindron/etinyløstradiol 1/35 kan brukes sammen uten dosejustering.
PDE5-HEMMER		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 11 % Sildenafil AUC ↑ 340 % Inntak av CRIXIVAN sammen med sildenafil vil sannsynligvis føre til en økning av sildenafil på grunn av kompetitiv hemming av metabolismen.	Sildenafil dosen bør ikke overskride et maksimum på 25 mg i er 48-timers periode hos pasienter som samtidig får behandling med indinavir.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Vardenafil AUC: ↑ 16-ganger Inntak av CRIXIVAN sammen med vardenafil vil sannsynligvis føre til en økning av vardenafil på grunn av kompetitiv hemming av metabolismen.	Vardenafil dosen bør ikke overskride et maksimum på 2,5 mg i er 24-timers periode hos pasienter som samtidig får behandling med indinavir.
Tadalafil	Interaksjonen ikke undersøkt. Inntak av CRIXIVAN sammen med tadalafil vil sannsynligvis føre til en økning av tadalafil på grunn av kompetitiv hemming av metabolismen.	Tadalafil dosen bør ikke overskride et maksimum på 10 mg i er 72-timers periode hos pasienter som samtidig får behandling med indinavir.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (parenteral)	Ikke undersøkt, det er forventet at plasmakonsentrasjonen av midazolam vil øke signifikant, spesielt når midazolam blir gitt peroralt. Midazolam blir i stor utstrekning metabolisert av CYP3A4.	CRIXIVAN skal ikke gis samtidig med peroralt administrert midazolam. Det bør utvises forsiktighet når CRIXIVAN gis sammen med parenteralt administrert midazolam. Hvis CRIXIVAN gis samtidig med parenteralt administrert midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling som sikrer tett klinisk oppfølging i tilfelle åndedrettsdepresjon og/eller forlenget sedasjon skulle inntreffe. Dosejustering av midazolam bør vurderes, spesielt hvis det gis mer enn en enkelt dose midazolam.
STEROIDER		
Deksametason	Interaksjonen ikke undersøkt. ↑ deksametason eksponering forventet (CYP3A hemming). ↓ indinavir plasmakonsentrasjoner kan muligens forventes (CYP3A induksjon).	Nøye oppfølging/monitorering av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når deksametason gis sammen med indinavir.

Tabell 2. Interaksjoner og doseringsanbefalinger med andre legemidler – INDINAVIR FORSTERKET (BOOSTED) MED RITONAVIR. Ingen spesifikke interaksjonsstudier har blitt gjort med en forsterket (boosted) dose 400 mg indinavir med 100 mg ritonavir.

Interaksjoner mellom indinavir/ritonavir og andre legemidler er oppført i tabellen nedenfor (økning angis med “↑”, reduksjon med “↓”, ingen endring ($\leq \pm 20\%$) med “↔”, enkelt dose som “SD”, en gang daglig som “QD”, to ganger daglig som “BID”, tre ganger daglig som “TID” og fire ganger daglig som “QID”).

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
-------------------------------	-------------	---

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale legemidler		
Amprenavir	Amprenavir 1200 mg BID AUC ↑90 % med 800 mg TID indinavir alene (se Tabell 1). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64 % med 100 mg BID ritonavir alene (relativt til amprenavir 1200 mg BID alene). Ritonavir øker serumkonsentrasjonene av amprenavir som et resultat av CYP3A4 hemming. Det finnes ingen interaksjonsdata angående samtidig bruk av indinavir/ritonavir og amprenavir.	De egnede dosene for denne kombinasjonen med hensyn på effekt og sikkerhet er ikke fastlagt. Ritonavir mikstur skal ikke gis sammen med amprenavir mikstur til barn pga. risikoen for toksisitet fra hjelpestoffene i de to formuleringene.
Efavirenz 600mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Indinavir AUC: ↓ 25 % Indinavir C _{min} ↓ 50 % (Relativt til indinavir/ritonavir 800/100 BID alene) Ritonavir AUC ↓ 36 % Ritonavir C _{min} : ↓ 39 % Efavirenz AUC og C _{min} : ↔	Doseøkning for indinavir/ritonavir gitt sammen med efavirenz er ikke undersøkt.
Antimykobakterielle midler		
Rifabutin	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Reduserte indinavir konsentrasjoner og økte rifabutin konsentrasjoner er forventet.	Ingen doseringsanbefalinger kan gis for indinavir/ritonavir med rifabutin og derfor er denne kombinasjonen ikke anbefalt. Hvis behandling med rifabutin er nødvendig, bør alternative legemidler for behandling av HIV-infeksjon søkes.
Rifampicin	Rifampicin er en sterk inducer av CYP3A4 og det har vært sett en 92 % reduksjon i AUC til indinavir som kan resultere i virologisk svikt og resistens utvikling. I forsøkene på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av andre proteasehemmere med ritonavir, ble det observert en høy frekvens av leverbivirkninger.	Samtidig bruk av rifampicin og CRIVAN sammen med lav-dose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Andre antiinfektiva		
Atovakvon	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Ritonavir inducerer glukuronidering og som et resultat forventes reduksjon i plasmakonsentrasjonen av atovakvon.	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når atovakvon gis samtidig med indinavir/ritonavir.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
Erytromycin, itraconazol	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Indinavir og ritonavir hemmer CYP3A4 og som et resultat forventes økning i plasmakonsentrasjonene av erytromycin og itraconazol.	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når erytromycin og itraconazol gis samtidig med indinavir/ritonavir.
Ketokonazol	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Indinavir og ritonavir hemmer CYP3A4 og som et resultat forventes økning i plasmakonsentrasjonene av ketokonazol. Samtidig bruk av ritonavir og ketokonazol ga en økning i insidensen av gastrointestinale- og leverbivirkninger.	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når ketokonazol gis samtidig med indinavir/ritonavir. En dosereduksjon av ketokonazol bør vurderes når det gis samtidig med indinavir/ritonavir.
ANALGETIKA		
Fentanyl	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Indinavir og ritonavir hemmer CYP3A4 og som et resultat forventes økning i plasmakonsentrasjonene av fentanyl.	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når fentanyl gis samtidig med indinavir/ritonavir.
Metadon	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Det er ingen signifikant effekt av uforsterket indinavir på metadon AUC (se Tabell 1 ovenfor). Reduksjoner i metadon AUC er sett med andre ritonavir-forsterkede proteasehemmere. Ritonavir kan muligens inducere glukuronidering av metadon.	Økning av metadon dosen kan være nødvendig ved samtidig bruk med indinavir/ritonavir. Dosejustering bør vurderes og baseres på pasientens kliniske respons på metadonbehandlingen.
Morfin	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Morfinkonsentrasjonene kan synke på grunn av induksjon av glukuronidering når ritonavir gis samtidig.	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når morfin gis samtidig med indinavir/ritonavir.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
ANTIARTYMIKA		
Digoksin 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Digoksin AUC: ↑ 22 %	Ritonavir kan føre til en økning i digoksin konsentrasjonene pga. modifisering av P-glykoprotein mediert digoksin effluks. Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når digoksin gis samtidig med indinavir/ritonavir.
ANTITROMBOTISKE MIDLER		
Warfarin Ritonavir 400 mg BID	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. R-warfarin konsentrasjoner kan bli redusert og føre til redusert antitrombotisk effekt pga. induksjon av CYP1A2 og CYP2C9 av ritonavir.	Antitrombotiske parametere bør monitoreres når warfarin brukes samtidig med indinavir/ritonavir.
ANTIPILEPTIKA		
Karbamazepin	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Indinavir og ritonavir hemmer CYP3A4 og som et resultat forventes økning i plasmakonsentrasjonene av karbamazepin.	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når karbamazepin gis samtidig med indinavir/ritonavir.
Divalproeks, lamotrigin, fenytoin	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Ritonavir inducerer oksidasjon via CYP2C9 og glukuronidering og som et resultat forventes en reduksjon i plasmakonsentrasjonene av antiepileptika.	Nøye monitorering av serumkonsentrasjonene eller terapeutiske effekter er anbefalt når disse legemidlene gis samtidig med indinavir/ritonavir. Fenytoin kan kanskje redusere serumkonsentrasjonene av ritonavir.
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Trazodon AUC: ↑ 2,4-ganger En økning i insidensen av trazodon-relaterte bivirkninger ble notert ved samtidig bruk med ritonavir.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av trazodon med indinavir/ritonavir ved å starte med den laveste dosen trazodon og monitorere den kliniske responsen og tolerabiliteten.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
<i>ANTI-HISTAMINER</i>		
Feksofenadin	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Ritonavir kan føre til en økning i feksofenadin konsentrasjonene pga. modifisering av P-glykoprotein mediert feksofenadin effluks.	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når feksofenadin gis samtidig med indinavir/ritonavir.
Loratidin	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Indinavir og ritonavir hemmer CYP3A4 og som et resultat forventes økning i plasmakonsentrasjonene av loratidin.	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når loratidin gis samtidig med indinavir/ritonavir.
<i>KALSIUMKANALBLOKKERE</i>		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Diltiazem AUC _{0-24hr} : ↑ 43 % Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	Dosejustering av kalsiumkanalblokkere bør vurderes når de gis samtidig med indinavir/ritonavir, da det kan føre til en økt respons.
Amlodipin 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Amlodipin AUC _{0-24hr} : ↑ 80 % Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	
<i>HMG-CoA REDUKTASEHEMMERE</i>		Samme anbefalinger som for indinavir uten ritonavir forsterkning (se Tabell 1).
<i>IMMUNOSUPPRESSIVA</i>		
Ciclosporin A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Etter oppstart av indinavir/ritonavir 800/100 BID eller lopinavir/ritonavir 400/100 BID var det i en studie nødvendig med en dosereduksjon av ciklosporin A på 5-20 % av den opprinnelig dosen, for å holde ciklosporin A konsentrasjonen innenfor det terapeutiske området.	Ciclosporin A dosejustering bør gjøres ut i fra bunnkonsentrasjonen av ciklosporin A målt i blodet.
Tacrolimus	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Indinavir og ritonavir hemmer CYP3A4 og som et resultat forventes økning i plasmakonsentrasjonene av tacrolimus.	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når tacrolimus gis samtidig med indinavir/ritonavir.
<i>PDE5-HEMMERE</i>		
Sildenafil, tadalafil	Interaksjon ikke undersøkt.	For sildenafil og tadalafil er anbefalingene de samme som for indinavir uten ritonavir forsterkning (se Tabell 1).

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
Vardenafil	Interaksjon ikke undersøkt.	Vardenafil dosen bør ikke overskride et maksimum på 2,5 mg i en 72-timers periode hos pasienter som samtidig får behandling med en forsterket (boosted) proteasehemmer.
<i>SEDATIVA/HYPNOTIKA</i>		
Buspiron	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Indinavir og ritonavir hemmer CYP3A4 og som et resultat forventes økning i plasmakonsentrasjonene av buspiron.	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når buspiron gis samtidig med indinavir/ritonavir.
Midazolam (parenteral)	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Det er forventet at samtidig bruk vil øke plasmakonsentrasjonen av midazolam signifikant, spesielt når midazolam blir gitt peroralt (hemming av CYP3A4).	CRIXIVAN med ritonavir skal ikke gis samtidig med peroralt administrert midazolam (se pkt. 4.3). Det bør utvises forsiktighet når CRIXIVAN med ritonavir gis samtidig med parenteralt administrert midazolam. Hvis CRIXIVAN med ritonavir gis samtidig med parenteralt administrert midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling som sikrer tett klinisk oppfølging i tilfelle åndedrettsdepresjon og/eller forlenget sedasjon skulle inntreffe. Dosejustering av midazolam bør vurderes, spesielt hvis det gis mer enn en enkelt dose midazolam.
<i>STEROIDER</i>		
Deksametason	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. ↑ deksametason eksponering forventet (CYP3A hemming). ↓ indinavir plasmakonsentrasjoner kan muligens forventes (CYP3A induksjon).	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når deksametason gis samtidig med indinavir/ritonavir.

For informasjon om diett eller effekten av mat på absorpsjonen av indinavir se pkt. 4.2 og 5.2.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen tilstrekkelige og godt kontrollerte studier hos gravide kvinner. Indinavir skal bare brukes under graviditet dersom potensielle fordeler oppveier den potensielle risikoen for

fosteret. Siden vesentlig lavere eksponering har blitt observert før fødselen i en liten studie med HIV-infiserte gravide pasienter og data er begrensede hos denne pasientpopulasjonen, er det ikke anbefalt å bruke indinavir hos HIV-infiserte gravide pasienter (se pkt. 5.2).

Hyperbilirubinemi, rapportert hovedsakelig som forhøyet indirekte bilirubin, har forekommet hos 14 % av pasientene ved behandling med indinavir. Da det ikke er kjent hvorvidt indinavir vil forverre fysiologisk hyperbilirubinemi hos nyfødte, må bruken av indinavir hos gravide vurderes særlig nøye omkring fødselstidspunktet (se pkt. 4.8).

Indinavir gitt til nyfødte Rhesusaper førte til svak forverring av forbigående fysiologisk hyperbilirubinemi som ses hos denne arten etter fødselen. Tilsvarende forverring hos nyfødte ble ikke sett når indinavir ble gitt til drektige Rhesusaper i tredje trimester, men det var kun begrensede mengder som gikk over i placenta.

Amning

Det anbefales at HIV-infiserte kvinner ikke under noen omstendighet skal amme sine barn, for å unngå overføring av HIV. Det er ikke kjent om indinavir utskilles i morsmelk hos mennesker. Mødre bør få beskjed om å slutte å amme under behandlingen.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data angående potensiell påvirkning av fertiliteten til menn eller kvinner ved CRIXIVAN-behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det foreligger ingen data som tyder på at indinavir påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasientene bør imidlertid informeres om at svimmelhet og tåkesyn er rapportert under behandling med indinavir.

4.8 Bivirkninger

Nyresten ble sett hos ca. 10 % av pasientene som ble behandlet med anbefalt (ikke-boosted) dose CRIXIVAN i en samle-analyse (pooled analysis) av kontrollerte kliniske forsøk (se også tabellen nedenfor og pkt. 4.4).

Kliniske bivirkninger som er rapportert av utprøverne i kliniske studier som mulige, sannsynlige eller definitivt relaterte til CRIXIVAN hos ≥ 5 % av pasientene som ble behandlet med CRIXIVAN monoterapi eller i kombinasjon med NRTI (n = 309) i 24 uker, er listet opp nedenfor. Mange av bivirkningene var også identifisert som allerede vanlig forekommende eller hyppig forekommende medisinske tilstander i denne populasjonen. Disse bivirkningene var: kvalme (35,3 %), hodepine (25,2 %), diaré (24,6 %), asteni/fatigue (24,3 %), utslett (19,1 %), smaksforstyrrelser (19,1 %), tørr hud (16,2 %), abdominalsmerter (14,6 %), oppkast (11,0 %), svimmelhet (10,7 %). Med unntak av tørr hud, utslett og smaksforstyrrelser, var forekomsten av bivirkninger lik eller høyere hos pasienter i den antiretrovirale nukleosidanalogs kontrollgruppen enn hos pasienter som ble behandlet med CRIXIVAN alene eller i kombinasjon med NRTI. Den generelle sikkerhetsprofilen forble uendret for 107 pasienter som ble behandlet med CRIXIVAN alene eller i kombinasjon med NRTI i inntil 48 uker. Bivirkninger, inkludert nyresten, kan føre til at behandlingen må avbrytes.

I kontrollerte kliniske studier gjennomført over hele verden, ble indinavir administrert alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (zidovudin, didanosin, stavudin og/eller lamivudin) til ca. 2 000 pasienter, de fleste var voksne kaukasiske (hvite) menn (15 % kvinner).

Indinavir endret ikke typen, frekvensen eller alvorlighetsgraden av kjente alvorlige bivirkninger forbundet med bruken av zidovudin, didanosin eller lamivudin.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert hos voksne i kliniske studier og/eller etter markedsføring av CRIXIVAN som monoterati og/eller CRIXIVAN med antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART).

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 10\ 000$), ukjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Bivirkninger er også rapportert etter markedsføring*. De er hentet fra spontanrapporter, og frekvensen kan derfor ikke bestemmes.

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger CRIXIVAN
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige Ukjent*	økning i MCV, reduksjon i antall neutrofiler økt spontan blødning hos pasienter med hemofili; anemi inkludert akutt hemolytisk anemi; trombocytopeni (se pkt. 4.4)
Forstyrrelser i immunsystemet	Ukjent*	anafylaktoide reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ukjent*	nyoppdaget diabetes mellitus eller hyperglykemi, eller forverring av eksisterende diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, omfordeling av kroppsfett (lipomatose, lipodystrofi) (se pkt. 4.4)
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige Vanlige Ukjent*	hodepine; svimmelhet søvnløshet; hypestesi; parestesi oral parestesi
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Vanlige Ukjent*	kvalme; brekninger; diaré; dyspepsi flatulens; tørr munn; sure oppstøt hepatitt, inkludert tilfeller av leversvikt; pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige Ukjent*	isolert asymptomatisk hyperbilirubinemi, økning i ALAT og ASAT unormale leverfunksjoner

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkninger CRIXIVAN
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	utslett; tørr hud
	Vanlige	pruritus
	Ukjent*	utslett, inkludert erythema multiforme og Stevens Johnsons syndrom; vaskulitt pga. overfølsomhet, alopeci, hyperpigmentering; urtikaria; inngrodde tånegler og/eller paronyki
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	myalgi
	Ukjent*	myositt; rhabdomyolyse, forhøyet CPK, osteonekrose (se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	hematuri, proteinuri, krystalluri
	Vanlige	nyresten, dysuri
	Ukjent*	nyresten, i noen tilfeller med redusert nyrefunksjon eller akutt nyresvikt; pyelonefritt; interstitiell nefritt, noen ganger forbundet med lagre av indinavirkrystaller. Hos noen pasienter gikk den interstitielle nefritten ikke tilbake etter avbrudd i behandlingen med indinavir; redusert nyrefunksjon; nyresvikt, leukocyturi (se pkt. 4.4).
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	asteni/fatigue; smaksforstyrrelser; abdominalsmerter

Antiretroviral kombinasjonsbehandling har blitt assosiert med metabolske forstyrrelser som hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, insulinresistens, hyperglykemi og hyperlaktatemi (se pkt. 4.4).

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå (se pkt. 4.4).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nyresten

Nyresten inkludert flankesmerter med eller uten hematuri (inklusive mikroskopisk hematuri) er rapportert hos ca. 10 % (252/2577) av pasientene som ble behandlet med anbefalt dose CRIXIVAN i kliniske studier, sammenlignet med 2,2 % i kontrollgruppene. Disse hendelsene var vanligvis ikke forbundet med renal dysfunksjon og gikk tilbake ved hydrering og midlertidig avbrudd i behandlingen (f.eks. 1-3 dager).

Hyperbilirubinemi

Isolert asymptomatisk hyperbilirubinemi (totalt bilirubin \geq 2,5 mg/dl, 43 mikromol/l), rapportert fortrinnsvis som forhøyet indirekte bilirubin og sjelden forbundet med økning i ALAT, ASAT eller alkaliske fosfataser, har forekommet hos ca. 14 % av pasientene som ble behandlet med CRIXIVAN alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. De fleste pasientene fortsatte behandlingen med CRIXIVAN uten noen reduksjon i dosen, og bilirubinverdiene sank gradvis mot basisnivået. Hyperbilirubinemi forekom hyppigere ved doser over 2,4 g/dag enn ved doser under 2,4 g/dag.

Pediatrik populasjon

I kliniske studier med CRIXIVAN hos barn (\geq 3 år) var bivirkningsprofilen lik den hos voksne med unntak av en høyere forekomst av nyresten på 29 % (20/70) hos barn som ble behandlet med CRIXIVAN i anbefalt dose. Asymptomatisk pyuri av ukjent etiologi ble observert hos 10,9 % (6/55) av de pediatrike pasientene som fikk CRIXIVAN i den anbefalte dose på 500 mg/m² hver 8. time. Noen av disse hendelsene var forbundet med en liten økning i serum kreatinin.

4.9 Overdosering

Overdosering hos mennesker er rapportert med CRIXIVAN. De hyppigst rapporterte symptomene var gastrointestinale (for eksempel kvalme, oppkast, diaré) og renale (for eksempel nyresten, flankesmerter, hematuri).

Det er ikke kjent hvorvidt indinavir kan dialyseres med peritoneal- eller hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, proteasehemmer, ATC-kode J05AE02

Virkningsmekanisme

Indinavir hemmer rekombinant HIV-1 og HIV-2 protease med ca. ti ganger høyere selektivitet for HIV-1 enn for HIV-2 protease. Indinavir binder seg reversibelt til proteasens aktive bindingssted og fungerer som en kompetitiv hemmer av enzymet. Derved hindres spalting av de virale prekursor polyproteinene som forekommer under modningsfasen av den nydannede viruspartikkelen. De resulterende umodne partiklene er ikke infektiose og kan ikke forårsake nye infeksjonssykluser. Indinavir hemmer ikke signifikant de eukaryote proteasene humant renin, humant katepsin D, humant elastase og human faktor Xa.

Mikrobiologi

Indinavir i konsentrasjoner på 50 til 100 nM medierte en 95 % hemming (IC₉₅) av viral spredning (relativt til en ubehandlet virusinfisert kontroll) i humane T-lymfoide cellekulturer og primære humane monocytter/makrofager infisert med HIV-1 - variantene LAI, MN, RF og en HIV-variant med tropisme for makrofager SF-162. Indinavir i konsentrasjoner på 25 til 100 nM medierte en 95 % hemming av den virale spredningen i kulturer av mitogenaktiverede humane perifere mononukleære blodceller infisert med forskjellige primære kliniske isolater av HIV-1, inklusive isolater som er resistente overfor zidovudin og ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (NNRTIs). Synergistisk antiretroviral aktivitet ble observert når humane T-lymfoide celler ble

infisert med LAI-varianten av HIV-1 og inkubert med indinavir og enten zidovudin, didanosin eller NNRTIs.

Legemiddelresistens

Manglende suppresjon av virale RNA-nivåer forekom hos noen pasienter, men antallet CD4-celler ble ofte opprettholdt over pasientens nivå før behandling. Når det forekom reduksjon i suppresjonen av viralt RNA, var dette vanligvis forbundet med erstatning av sirkulerende mottakelige virus med resistente virusvarianter. Resistensen var korrelert til akkumulering av mutasjoner i det virale genomet som resulterte i aminosyresubstitusjoner i det virale proteaseenzymet.

Det er identifisert minst elleve aminosyreposisjoner på proteaseenzymet som er forbundet med resistens overfor indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 og L90. Årsaken til deres bidrag til resistensen er imidlertid kompleks. Ingen av disse substitusjonene var nødvendige eller tilstrekkelige til å forårsake resistens. For eksempel var ingen enkeltstående substitusjon eller substitusjonspar i stand til å forårsake målbar (≥ 4 ganger) resistens overfor indinavir, og graden av resistens var avhengig av måten de multiple substitusjonene var kombinert på. Generelt var imidlertid høyere grad av resistens et resultat av samtidig uttrykk av et større antall substitusjoner i de elleve identifiserte posisjonene. Blant pasientene som opplevde viral RNA rebound-effekt ved indinavir monoterapi 800 mg hver 8. time, ble substitusjoner observert på bare tre av posisjonene hos de fleste pasientene: V82 (til A eller F), M46 (til I eller L) og L10 (til I eller R). Andre substitusjoner ble observert sjeldnere. De observerte aminosyresubstitusjonene så ut til å akkumuleres sekvensielt og ikke i noen konsistent rekkefølge, sannsynligvis som følge av den pågående virale replikasjonen.

Det bør bemerkes at redusert suppresjon av virale RNA-nivåer ble observert oftere når behandling med indinavir ble initiert i doser lavere enn den anbefalte perorale dosen på 2,4 g/dag. **Behandling med indinavir skal derfor initieres med den anbefalte dosen for å øke suppresjonen av viral replikasjon og dermed hindre utvikling av resistant virus.**

Samtidig behandling med indinavir og nukleosidanaloger (som pasienten ikke tidligere har vært behandlet med) kan minske risikoen for resistensutvikling mot både indinavir og nukleosidanalogene. I en sammenlignende studie ga kombinasjonsbehandling med nukleosidanaloger (trippletterapi med zidovudin og didanosin) beskyttelse mot seleksjon av virus som uttrykte minst en resistensassosiert aminosyresubstitusjon både for indinavir (fra 13/24 til 2/20 i behandlingsuke 24) og for nukleosidanalogene (fra 10/16 til 0/20 i behandlingsuke 24).

Kryssresistens

Isolater av HIV-1-pasienter med redusert følsomhet overfor indinavir uttrykte varierende mønster og grader av kryssresistens overfor en rekke forskjellige HIV-proteasehemmere, deriblant ritonavir og sakinavir. En total kryssresistens ble observert mellom indinavir og ritonavir, mens kryssresistensen overfor sakinavir varierte mellom isolatene. Mange av protease aminosyresubstitusjonene som ble rapportert å være forbundet med resistens overfor ritonavir og sakinavir, var også forbundet med resistens overfor indinavir.

Farmakodynamiske effekter

Voksne

Behandling med indinavir alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (dvs. nukleosidanaloger) har så langt vist å minske virusmengden og øke CD4-lymfocytene hos pasienter med CD4-celletall under 500 celler/mm³.

I en publisert åpen, overkrysningsstudie (cross-over studie) byttet 20 HIV-infiserte pasienter med udetekterbar virusmengde i plasma (< 200 kopier/ml) som fikk indinavir 800 mg hver 8. time til indinavir/ritonavir 400/100 mg hver 12. time. Atten pasienter fullførte studien til uke 48. Virusmengden forble < 200 kopier/ml i 48 uker hos alle pasientene.

I en annen publisert studie ble effekt og sikkerhet evaluert for indinavir/ritonavir 400/100 mg hver 12. time i 40 antiretroviral-naive pasienter. Tretti personer fullførte 48 uker med behandling. Ved uke 4 var indinavir C_{\min} 500 ng/ml med vesentlig bunnvariasjon (område 5 til 8100 ng/ml). I behandlingsintensjonsanalysen (intention-to-treat) hadde 65 % av pasientene HIV RNA < 400 kopier/ml og 50 % hadde virusmengde < 50 kopier/ml, i en på-behandling (on-treatment) analyse hadde 96 % av pasientene HIV RNA < 400 kopier/ml og 74 % hadde virusmengde < 50 kopier/ml.

Åtti antiretroviral-naive pasienter var med i en tredje publisert studie. I denne åpne ikke randomiserte enarmede studien ble pasientene behandlet med stavudin og lamivudin pluss indinavir/ritonavir 400/100 mg hver 12. time. Sekstio pasienter fullførte studien til uke 96. I behandlingsintensjons og på-behandling analysene var andelen pasienter med HIV RNA < 50 kopier/ml henholdsvis 68,8 % og 88,7 % ved uke 96.

Indinavir alene eller i kombinasjon med nukleosidanaloger (zidovudin/stavudin og lamivudin) har vist seg å forsinke den kliniske progresjonshastigheten sammenlignet med nukleosidanaloger og å gi en forlenget effekt på virusmengde og antall CD4 celler.

Hos pasienter som tidligere hadde fått zidovudin, reduserte kombinasjonen av indinavir, zidovudin og lamivudin sannsynligheten for AIDS-definert sykdom eller død (ADID) etter 48 uker fra 13 % til 7 % sammenlignet med lamivudin i tillegg til zidovudin. På samme måte reduserte indinavir alene eller sammen med zidovudin hos pasienter som ikke tidligere hadde fått antiretrovirale midler, sannsynligheten for ADID etter 48 uker fra 15 % når zidovudin ble gitt alene til ca. 6 % med indinavir alene eller i kombinasjon med zidovudin.

Effekten på virusmengden var konsistent mer uttalt hos pasienter som ble behandlet med indinavir i kombinasjon med nukleosidanaloger, men andelen pasienter med serum viralt RNA under kvantifiseringsgrensen (500 kopier/ml) varierte mellom studiene, fra 40 % til mer enn 80 % i uke 24. Dette forholdet synes å forbli stabilt i lengre oppfølgingsperioder. På samme måten synes effekten på antall CD4 celler å bli mer uttalt hos pasienter som blir behandlet med indinavir i kombinasjon med nukleosidanaloger enn med indinavir alene. I studier er denne effekten opprettholdt også etter lengre oppfølgingsperioder.

Pediatrik populasjon

To kliniske studier hvor 41 barn deltok (alder 4-15 år) ble designet for å vise sikkerhet, antiretroviral aktivitet og farmakokinetikk av indinavir i kombinasjon med stavudin og lamivudin. I en studie hadde 60 % av pasientene viralt plasma RNA under 400 kopier/ml etter 24 uker. Gjennomsnittlig økning i antall CD4 celler var 242 celler/mm³, og gjennomsnittlig prosentvis økning i antall CD4 celler var 4,2 %. Ved uke 60 hadde 59 % av pasientene viralt plasma RNA under 400 kopier/ml. I en annen studie hadde 59 % av pasientene viralt plasma RNA under 400 kopier/ml etter 16 uker. Gjennomsnittlig økning i antall CD4 celler var 73 celler/mm³, og gjennomsnittlig prosentvis økning i antall CD4 celler var 1,2 %. Ved uke 24 hadde 60 % av pasientene viralt plasma RNA under 400 kopier/ml.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Indinavir absorberes hurtig i fastende tilstand. Høyeste plasmakonsentrasjon nås etter 0,8 timer \pm 0,3 timer (middelverdi \pm S.D.). Innenfor doseintervallet 200-800 mg var det en større enn doseproporsjonal økning i plasmakonsentrasjonene av indinavir. I intervallet 800-1 000 mg er avviket fra doseproporsjonaliteten mindre uttalt. Som et resultat av den korte halveringstiden, $1,8 \pm 0,4$ timer, oppstod det bare en minimal økning i plasmakonsentrasjonene etter gjentatt dosering. Biotilgjengelighet etter en enkeltdose 800 mg indinavir var ca. 65 % (90 % KI, 58-72 %).

Data fra en steady state-studie med friske frivillige tyder på at det er døgnvariasjon i farmakokinetikken til indinavir. Etterfulgt av dosering med 800 mg hver 8. time, ble maksimal plasmakonsentrasjon (C_{maks}) målt til 15 550 nM, 8 720 nM og 8 880 nM etter dosering henholdsvis morgen, ettermiddagen og kveld. Tilsvarende plasmakonsentrasjoner 8 timer etter dosering var henholdsvis 220 nM, 210 nM og 370 nM. Hvilken betydning disse funnene har for ritonavir-forsterket (boosted) indinavir er ikke kjent. Ved steady state etter dosering 800 mg hver 8. time oppnådde HIV-seropositive voksne pasienter i en studie geometrisk gjennomsnitt på: $AUC_{0-8\text{timer}}$ 27 813 nM*time (90 % konfidensintervall = 22 185, 34 869), med maksimal plasmakonsentrasjon 11 144 nM (90 % konfidensintervall = 9 192, 13 512) og plasmakonsentrasjon 8 timer etter dosering på 211 nM (90 % konfidensintervall = 163, 274).

Effekt av mat

Ved steady state ved dosering med 800 mg/100 mg indinavir/ritonavir hver 12. time sammen med et måltid med lavt fett innhold, oppnådde friske frivillige i en studie geometrisk gjennomsnitt på: $AUC_{0-12\text{timer}}$ 116 067 nM*time (90 % konfidensintervall = 101 680, 132 490), høyeste plasma konsentrasjoner 19 001 nM (90 % konfidensintervall = 17 538, 20 588), og plasmakonsentrasjoner 12 timer etter dosering 2 274 nM (90 % konfidensintervall = 1 701, 3 042). Det ble ikke sett noen signifikante forskjeller i eksponering når behandlingen ble gitt sammen med et måltid med høyt fettinnhold.

Forsterket (boosted) indinavir regime. Begrensede data er tilgjengelig for farmakokinetikken til indinavir gitt sammen med en lav dose ritonavir. Farmakokinetikken til indinavir (400 mg) med ritonavir (100 mg) gitt to ganger daglig ble undersøkt i to studier. Farmakokinetikk analysene i en studie ble utført på nitten av pasientene med median (område) indinavir $AUC_{0-12\text{timer}}$, C_{max} og C_{min} på henholdsvis 25 421 nM*time (21 489-36 236 nM*time), 5 758 nM (5 056-6 742 nM) og 239 nM (169-421 nM). De farmakokinetiske parametrene i den andre studien var sammenlignbare.

Hos HIV-infiserte barn ga et doseringsregime med indinavir harde kapsler 500 mg/m² hver 8. time $AUC_{0-8\text{ timer}}$ verdier på 27 412 nM*time, maksimal plasmakonsentrasjon 12 182 nM og plasmakonsentrasjon 8 timer etter dosering på 122 nM. AUC og maksimal plasmakonsentrasjon var generelt som hos HIV-infiserte voksne som hadde fått anbefalt dose 800 mg hver 8. time. Det gjøres oppmerksom på at plasmakonsentrasjonene 8 timer etter dosering var lavere.

Det har blitt vist at den systemiske eksponeringen for indinavir blir redusert relevant under graviditet (PACTG 358). Crixivan, 800 mg hver 8. time + zidovudin 200 mg hver 8. time og lamivudin 150 mg to ganger daglig). Gjennomsnittlig $AUC_{0-8\text{timer}}$ for indinavir i plasma ved uke 30-32 i graviditeten (n=11) var 9 231 nM*time, som er 74 % (95 % KI: 50 %, 86 %) lavere enn den målt 6 uker etter fødselen. Gjennomsnittlig indinavir plasmakonsentrasjon 8 timer etter inntatt dose (C_{min}) hos seks av disse 11 (55 %) pasientene var under testmetodens grense for

pålitelige resultater. Farmakokinetikken for indinavir hos disse 11 pasientene 6 uker etter fødselen, var generelt lik den sett i andre studier hos pasienter som ikke var gravide (se pkt. 4.6).

Tilførsel av indinavir sammen med et måltid rikt på kalorier, fett og proteiner resulterte i en forsinket og redusert absorpsjon, med omkring 80 % reduksjon i AUC og 86 % reduksjon av C_{max} . Administrering sammen med lette måltider (f. eks tørt, ristet brød uten smør med syltetøy eller marmelade, eplejuice og kaffe med skummet melk og sukker, eller cornflakes med skummet melk og sukker) førte til plasmakonsentrasjoner som var sammenlignbare med tilsvarende verdier i fastende tilstand.

Farmakokinetikken av indinavir tatt som en blanding av indinavirsulfat (fra åpne harde kapsler) i eplemos var generelt sammenlignbar med farmakokinetikken av indinavir tatt som harde kapsler i fastende tilstand. Hos HIV-infiserte pediatriske pasienter var de farmakokinetiske parametre av indinavir i eplemos: $AUC_{0-8 \text{ timer}}$ 26 980 nM*time; maksimal plasmakonsentrasjon 13 711 nM og plasmakonsentrasjon 8 timer etter dosering 146 nM.

Distribusjon

Indinavir bindes i liten grad til humane plasmaproteiner (39 % ubundet).

Det finnes ikke data om overgang av indinavir til sentralnervesystemet hos mennesker.

Biotransformasjon

Det ble identifisert syv hovedmetabolitter, og de metabolske banene ble identifisert som glukuronidering ved pyridinnitrogenet, pyridin-N-oksydasjon med og uten 3'-hydroksylering på indanringen, 3'-hydroksylering av indan, p-hydroksylering av fenylmetyldelen og N-depyridometylering med og uten 3'-hydroksylering. *In vitro* studier med humane levermikrosomer viste at CYP3A4 er det eneste P450 isoenzymet som spiller en viktig rolle i indinavirs oksidative metabolisme. Analyse av plasma- og urinprøver fra personer som fikk indinavir indikerer at indinavirmetabolittene bidro lite til den totale proteasehemmende aktiviteten.

Eliminasjon

I doseintervallet på 200-1 000 mg som ble administrert til både friske frivillige og HIV-infiserte pasienter, forekom det en noe større enn doseproporsjonal økning av indinavir i urinen. Renal clearance (116 ml/min) for indinavir er konsentrasjons-uavhengig i det kliniske doseintervallet. Mindre enn 20 % av indinavir utskilles gjennom nyrene. Den gjennomsnittlige urinutskillelsen av uendret legemiddel etter en fastende engangsdose var 10,4 % etter en 700 mg dose og 12,0 % etter en 1 000 mg dose. Indinavir ble raskt eliminert med en halveringstid på 1,8 timer.

Pasientfaktorer

Indinavirs farmakokinetikk ser ikke ut til å påvirkes av rase.

Det er ingen klinisk signifikant forskjell på indinavirs farmakokinetikk hos HIV-seropositive kvinner sammenlignet med HIV-seropositive menn.

Pasienter med mild til moderat leverinsuffisiens og kliniske tegn på cirrhose viste tegn til redusert metabolisme av indinavir, noe som resulterte i omkring 60 % høyere gjennomsnittlig AUC etter en dose på 400 mg. Den gjennomsnittlige halveringstiden for indinavir økte til omkring 2,8 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Krystaller er observert i urinen hos rotter, en ape og en hund. Krystallene er ikke satt i sammenheng med legemiddelindusert nyreskade. Det har vært observert en økning i vekt av tyreoida og follikulær cellehyperplasi av tyreoida på grunn av en økning i tyroksin-clearance hos rotter behandlet med indinavir i doser på ≥ 160 mg/kg/dag. Det forekom en økning i vekt av leveren hos rotter behandlet med indinavir i doser på ≥ 40 mg/kg/dag, sammen med hepatocellulær hypertrofi ved doser på ≥ 320 mg/kg/dag.

Maksimal ikke-letal peroral dose av indinavir var minst 5 000 mg/kg hos rotte og mus. Dette er den høyeste dosen som er testet i akutte toksisitetsstudier.

Studier på rotter viste begrenset opptak i hjernevev, distribusjonen inn til og ut fra lymfesystemet var rask, og utskillelsen i melk hos diegivende rotter var betydelig. Passasje av indinavir over placentabarrieren var signifikant hos rotter men begrenset hos kaniner.

Mutagen effekt

Indinavir hadde ingen mutagen eller gentoksisk aktivitet i studier med eller uten metabolsk aktivering.

Karsinogen effekt

Det er ikke sett karsinogen effekt hos mus i høyeste tolererte dose som svarer til systemisk påvirkning omtrent 2-3 ganger høyere enn påvirkningen etter anbefalt klinisk dose. Hos rotter ble det sett en økning i insidensen av tyreoid adenomer ved tilsvarende påvirkning, sannsynligvis på grunn av økt frigjøring av tyreoidstimulerende hormon sekundært til en økning i tyroksin clearance. Disse funnene har sannsynligvis begrenset relevans til mennesker.

Reproduksjonstoksitet

Reproduksjonstoksikologiske studier utført på rotter, kaniner og hunder (ved doser som gir eksponering som er sammenlignbar med eller litt høyere enn human eksponering), viste ingen teratogen effekt. Det ble ikke sett eksterne eller viscerale forandringer hos rotter, men behandlingsrelaterte økninger i forekomst av overtallige ribben og cervikale ribben ble sett. Ingen eksterne eller viscerale endringer eller forandringer i skjelettet ble sett hos kaniner eller hunder. Hos rotter og kaniner ble det ikke sett effekt på overlevelse av embryo/foster eller fostervekt. Hos hunder ble det sett en liten økning i resorpsjonen; alle fostrene i de dyrene som ble behandlet med legemiddel var imidlertid levende, og antall levende fostre i dyr som var behandlet med legemiddel, var sammenlignbart med antall levende fostre i kontrolldyrene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselen inneholder

- vannfri laktose
- magnesiumstearat

Kapselskallet

- gelatin
- titandioksid (E 171)
- Trykkfarge: titandioksid (E 171), indigotin (E 132) og jernoksid (E 172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år for HDPE bokser med 90 og 180 harde kapsler.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalboksen. Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE bokser med polypropylenlukk og folieforsegling med 90 eller 180 kapsler pr. boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesiell forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Boksen inneholder et tørremiddel som ikke må fjernes fra boksen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/024/004

EU/1/96/024/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 4. oktober 1996

Dato for siste fornyelse: 18. juli 2011

10. OPPDATERINGSDATO

07/2011

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.