

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

CRIXIVAN 200 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder indinavirsulfat, tilsvarende 200 mg indinavir.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 200 mg kapsel inneholder 74,8 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Kapslene er delvis gjennomsiktige, hvite og merket med CRIXIVAN™ 200 mg i blått.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

CRIXIVAN er indisert i kombinasjon med antiretrovirale nukleosidanaloger til behandling av HIV-1-infeksjoner hos voksne.

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 pkt. 5.1).

Dosering

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 itrakonazol eller ketokonazol gis samtidig (se pkt. 4.5).

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 alvorlig nedsatt leverfunksjon er 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).

Pediatrik 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 for barn over 4 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

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.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene nevnt i pkt. 6.1.

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, quetiapin, 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, sjekk preparatmtalen til ritonavir for flere kontraindikasjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyresten og tubulointerstitiell nefritt

Nyresten har forekommet ved bruk av indinavir hos voksne pasienter med en kumulativ frekvens på 12,4 % (varierer i individuelle studier: 4,7 % til 34,4 %). Den kumulative frekvensen av nyrestenbivirkninger øker med økende eksponering av CRIXIVAN, men risikoen over tid er relativt konstant. 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. Undersøkelsen kan bestå av urinanalyse, serum BUN og kreatinin, og ultralyd av blære og nyrer. 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 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 inducere 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 CRIXIVAN 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 CRIXIVAN 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).

Overføring av HIV

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

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.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet vises det til etablerte retningslinjer for HIV-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

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 CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis carinii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

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 bevegelsesproblemer.

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 arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, skal ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Indinavir metaboliseres av cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Derfor kan andre substanser som enten metaboliseres av dette enzymet eller modifierer aktiviteten av CYP3A4, påvirke farmakokinetikken av indinavir. På samme måte kan indinavir modifieres 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, quetiapin, alprazolam, triazolam, midazolam gitt peroralt (for forsiktighetsregler for parenteral administrasjon, Tabell 1 og 2 nedenfor), pimozid, sekalealkaloider, 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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
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} : ↔	
<i>NNRTIs</i>		
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: ↔	
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	Interaksjonen ikke undersøkt.	Kombinasjon av atazanavir med eller uten ritonavir og Crixivan er ikke anbefalt p.g.a. økt risiko for hyperbilirubinemi (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 178 % Indinavir C _{min} : ↑ 11-ganger; (Relativt til indinavir 800 mg TID alene*) Ritonavir AUC: ↑ 72 % Ritonavir C _{min} : ↑ 62 %	De egnede dosene for denne kombinasjonen med hensyn på effekt og sikkerhet er ikke fastlagt.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 266 % Indinavir C _{min} : ↑ 24 - ganger; (Relativt til indinavir 800 mg TID alene *) Ritonavir AUC: ↑ 96 % Ritonavir C _{min} : ↑ 371 %	Preliminære kliniske data antyder at CRIXIVAN 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.
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 220 % Indinavir C _{min} : ↑ 24 - ganger (Relativt til indinavir 800 mg TID alene *) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 68 % Indinavir C _{min} : ↑ 10 - ganger (Relativt til indinavir 800 mg TID alene *) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC og C _{min} : ↔ (Relativt til indinavir 800 mg TID alene *) (*historiske kontroller	
Sakinavir 600 mg SD (hard kapsel formulering) (Indinavir 800 mg TID)	Sakinavir AUC: ↑ 500 % Sakinavir C _{min} : ↑ 190 % (Relativt til sakonavir 600 mg SD (hard kapsel) alene)	De egnede dosene for denne kombinasjonen med hensyn på effekt og sikkerhet er ikke fastlagt.
Sakinavir 800 mg SD (myk kapsel formulering) (Indinavir 800 mg TID)	Sakinavir AUC: ↑ 620 % Sakinavir C _{min} : ↑ 450 % (Relativt til sakonavir 800 mg SD (myk kapsel) alene)	
Sakinavir 1200 mg SD (myk kapsel formulering) (Indinavir 800 mg TID)	Sakinavir AUC: ↑ 360 % Sakinavir C _{min} : ↑ 450 % (Relativt til sakonavir 1200 mg (myk kapsel) alene) 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.	
Antibiotika		
Sulfametoksazol/ trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavir AUC og C _{min} : ↔ (Relativt til indinavir 400 mg QID alene) Sulfametoksazol AUC og C _{min} : ↔	Indinavir og sulfametoksazol/ trimetoprim kan brukes sammen uten at dosejustering er nødvendig.
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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
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 itraconazol.
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)	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: ↑ 173 % Rifabutin C _{min} : ↑ 244 % (Relativt til rifabutin 300 mg QD 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)	Bruk av rifampicin sammen med indinavir er kontraindisert.
	Denne effekten skyldes at rifampicin inducerer CYP3A4.	
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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
ANTIARYTMIKA		
Kinidin 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC og C_{min} : \leftrightarrow (Relativt til indinavir 400 mg SD) \uparrow Kinidin konsentrasjon forventet (CYP3A4 hemmes av indinavir)	Forsiktighet er berettiget og monitorering av den terapeutiske konsentrasjonen av kinidin er anbefalt ved samtidig administrering med CRIXIVAN. Bruken av indinavir/ritonavir med kinidin er kontraindisert.
ANTIASTMATIKA		
Teofyllin 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Teofyllin AUC og C_{min} : \leftrightarrow	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.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin, fenobarbital, Fenytoin	Indinavir hemmer CYP3A4 og som et resultat er det forventet økte plasmakonsentrasjoner av disse antiepileptika. Samtidig bruk med andre legemidler som induserer 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: \downarrow 28 % (Relativt til indinavir 800 mg SD alene) Venlafaksin og aktiv metabolitt O-desmetylvenlafaksin: \leftrightarrow	Den kliniske signifikansen er ikke kjent.
ANTIPSYKOTIKA		
Quetiapin	Ikke undersøkt. På grunn av CYP3A4 hemming av indinavir, forventes økt konsentrasjon av quetiapin.	Samtidig bruk av indinavir og quetiapin kan øke plasmakonsentrasjonen av quetiapin og føre til quetiapinrelatert toksisitet, inkludert koma. Bruk av quetiapin sammen med indinavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
KALSIUMKANALBLOKKERE		
Dihydropyridin: f.eks., felodipin, nifedipin, nicardipin	\uparrow 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.
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 legemiddelmonitorering.
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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
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.
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 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 “↔”, 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		
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 600 mg 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.
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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
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 metadonbehandling.
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.
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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
<i>ANTIPILEPTIKA</i>		
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.
<i>ANTIDEPRESSIVA</i>		
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.
<i>ANTIHOSTAMINER</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>		
Ciklosporin 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.	Ciklosporin A dosejustering bør gjøres ut i fra bunnkonsentrasjonen av ciklosporin A målt i blodet.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
Takrolimus	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Indinavir og ritonavir hemmer CYP3A4 og som et resultat forventes økning i plasmakonsentrasjonene av takrolimus.	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når takrolimus 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).
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 pasient populasjonen, 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.

Amming

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 monoterapi 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 ($< 10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkninger er også rapportert etter markedsføring*. De er hentet fra spontanrapporter, og frekvensen kan derfor ikke bestemmes.

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

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkninger CRIXIVAN
	Ikke kjent*	myositt; rhabdomyolyse, forhøyet CPK, osteonekrose (se pkt. 4.4), periartritt
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige Vanlige Ikke kjent*	hematuri, proteinuri, krystalluri nyresten, dysuri 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

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (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. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (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 (≥ 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. Asymptomatisk pyuri av ukjent etiologi ble observert hos 10,9 % (6/55) av de pediatriske pasientene som fikk CRIXIVAN. Noen av disse hendelsene var forbundet med en liten økning i serumkreatinin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

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 spaltning av de virale prekursor polypeptidene som forekommer under modningsfasen av den nydannede viruspartikkelen. De resulterende umodne partiklene er ikke infeksiose 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 mitogenaktiverte 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 substitusjonspaar 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 resistent 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. Sekstito 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 ± 0,3 timer (middelverdi ± 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 ± 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, ettermiddag 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:

$AUC_{0-8timer}$ 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:

$AUC_{0-12timer}$ 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 parameterne 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 skummetmelk 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-føtal 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 tyroïdstimulerende 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: indigotin (E 132).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE bokser med polypropylenlokk og folieforsegling med 180, 270 eller 360 kapsler pr. boks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle 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/1/96/024/001

EU/1/96/024/002

EU/1/96/024/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 4. oktober 1996

Dato for siste fornyelse: 18. juli 2011

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

CRIXIVAN 400 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder indinavirsulfat, tilsvarende 400 mg indinavir.

Hjelpestoff med kjent effekt

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.

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

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 itrakonazol eller ketokonazol gis samtidig (se pkt. 4.5).

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).

Pediatrik 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 for barn over 4 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

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.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene som nevnt i pkt. 6.1.

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, quetiapin, 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 med en kumulativ frekvens på 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. 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. Undersøkelsen kan bestå av urinanalyse, serum BUN og kreatinin, og ultralyd av blære og nyrer. 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 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 inducere 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 CRIXIVAN 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 CRIXIVAN 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).

Overføring av HIV

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

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.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet vises det til etablerte retningslinjer for HIV-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

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 CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis carinii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

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 bevegelsesproblemer.

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-galaktosemalabsorpsjon, skal ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Indinavir metaboliseres av cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Derfor kan andre substanser som enten metaboliseres av dette enzymet eller modifierer aktiviteten av CYP3A4, påvirke farmakokinetikken av indinavir. På samme måte kan indinavir modifierer 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, quetiapin, alprazolam, triazolam, midazolam gitt peroralt (for forsiktighetsregler for parenteral administrasjon, Tabell 1 og 2 nedenfor), pimozid, sekalealkaloider, 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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
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: ↔	
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.
PROTEASEHEMMERE		
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	Interaksjonen ikke undersøkt.	Kombinasjon av atazanavir med eller uten ritonavir og Crixivan er ikke anbefalt p.g.a. økt risiko for hyperbilirubinemi (se pkt. 4.4).

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 178 % Indinavir C _{min} : ↑ 11-ganger; (Relativt til indinavir 800 mg TID alene*) Ritonavir AUC: ↑ 72 % Ritonavir C _{min} : ↑ 62 %	De egnede dosene for denne kombinasjonen med hensyn på effekt og sikkerhet er ikke fastlagt.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 266 % Indinavir C _{min} : ↑ 24 - ganger; (Relativt til indinavir 800 mg TID alene *) Ritonavir AUC: ↑ 96 % Ritonavir C _{min} : ↑ 371 %	Preliminære kliniske data antyder at CRIXIVAN 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.
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 220 % Indinavir C _{min} : ↑ 24 - ganger (Relativt til indinavir 800 mg TID alene *) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 68 % Indinavir C _{min} : ↑ 10 - ganger (Relativt til indinavir 800 mg TID alene *) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC og C _{min} : ↔ (Relativt til indinavir 800 mg TID alene *) (*historiske kontroller	
Sakinavir 600 mg SD (hard kapsel formulering) (Indinavir 800 mg TID)	Sakinavir AUC: ↑ 500 % Sakinavir C _{min} : ↑ 190 % (Relativt til sakonavir 600 mg SD (hard kapsel) alene)	De egnede dosene for denne kombinasjonen med hensyn på effekt og sikkerhet er ikke fastlagt.
Sakinavir 800 mg SD (myk kapsel formulering) (Indinavir 800 mg TID)	Sakinavir AUC: ↑ 620 % Sakinavir C _{min} : ↑ 450 % (Relativt til sakonavir 800 mg SD (myk kapsel) alene)	
Sakinavir 1200 mg SD (myk kapsel formulering) (Indinavir 800 mg TID)	Sakinavir AUC: ↑ 360 % Sakinavir C _{min} : ↑ 450 % (Relativt til sakonavir 1200 mg (myk kapsel) alene) 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.	
Antibiotika		
Sulfametoksazol/ trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavir AUC og C _{min} : ↔ (Relativt til indinavir 400 mg QID alene) Sulfametoksazol AUC og C _{min} : ↔	Indinavir og sulfametoksazol/ trimetoprim kan brukes sammen uten at dosejustering er nødvendig.
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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
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 itraconazol.
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 inducerer CYP3A4.	Bruk av rifampicin sammen med indinavir er kontraindisert.
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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
ANTIPLASTMATIKA		
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.
ANTIEPILEPTIKA		
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-desmetylvenlafaksin: ↔	Den kliniske signifikansen er ikke kjent.
ANTIPSYKOTIKA		
Quetiapin	Ikke undersøkt. På grunn av CYP3A4 hemming av indinavir, forventes økt konsentrasjon av quetiapin.	Samtidig bruk av indinavir og quetiapin kan øke plasmakonsentrasjonen av quetiapin og føre til quetiapinrelatert toksisitet, inkludert koma. Bruk av quetiapin sammen med indinavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
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.
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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
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.
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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
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.
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
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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
Efavirenz 600 mg 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 induser 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 CRIXIVAN 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.
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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
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 indukere 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.
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.
ANTIEPILEPTIKA		
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.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
Divalproeks, lamotrigin, fenytoin	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Ritonavir induserer 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.
ANTIHIISTAMINER		
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.
KALSIUMKANALBLOKKERE		
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: ↔	
HMG-CoA REDUKTASEHEMMERE		Samme anbefalinger som for indinavir uten ritonavir forsterkning (se Tabell 1).
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciklosporin 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.	Ciklosporin A dosejustering bør gjøres ut i fra bunnkonsentrasjonen av ciklosporin A målt i blodet.
Takrolimus	Interaksjon med indinavir/ritonavir er ikke undersøkt. Indinavir og ritonavir hemmer CYP3A4 og som et resultat forventes økning i plasmakonsentrasjonene av takrolimus.	Nøye oppfølging av terapeutiske effekter og bivirkninger er anbefalt når takrolimus gis samtidig med indinavir/ritonavir.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon	Anbefalinger angående samtidig administrering
<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).
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.

Amming

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 nukleosidanaloggkontrollgruppen 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 monoterapi 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 ($< 10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Bivirkninger er også rapportert etter markedsføring*. De er hentet fra spontanrapporter, og frekvensen kan derfor ikke bestemmes.

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger CRIXIVAN
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige Ikke kjent*	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	Ikke kjent*	anafylaktoide reaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent*	nyoppdaget diabetes mellitus eller hyperglykemi, eller forverring av eksisterende diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige Vanlige Ikke kjent*	hodepine; svimmelhet søvnløshet; hypoestesi; parestesi oral parestesi
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige Vanlige Ikke kjent*	kvalme; brekninger; diaré; dyspepsi flatulens; tørr munn; sure oppstøt hepatitt, inkludert tilfeller av leversvikt; pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige Ikke kjent*	isolert asymptomatisk hyperbilirubinemi, økning i ALAT og ASAT unormale leverfunksjoner
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige Vanlige Ikke kjent*	utslett; tørr hud pruritus utslett, inkludert erythema multiforme og Stevens Johnsons syndrom; vaskulitt pga. overfølsomhet, alopesi, hyperpigmentering; urtikaria; inngroddetånegler og/eller paronyki
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige Ikke kjent*	myalgi myositt; rhabdomyolyse, forhøyet CPK, osteonekrose (se pkt. 4.4), periarttritt
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige Vanlige	hematuri, proteinuri, krystalluri nyresten, dysuri

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkninger CRIXIVAN
	Ikke kjent*	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, leukocytteri (se pkt. 4.4).
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	asteni/fatigue; smaksforstyrrelser; abdominalsmerter

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (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. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (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. Asymptomatisk pyuri av ukjent etiologi ble observert hos 10,9 % (6/55) av de pediatrike pasientene som fikk CRIXIVAN. Noen av disse hendelsene var forbundet med en liten økning i serum kreatinin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

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 polypeptidene som forekommer under modningsfasen av den nydannede viruspartikkelen. De resulterende umodne partiklene er ikke infeksjøs 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 mitogenaktiverte 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 substitusjonspaar 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 resistent 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 (trippelterapi 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. Sekstito 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 ± 0,3 timer (middelverdi ± 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 ± 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 parameterne 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 skummetmelk 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 tyroïdstimulerende 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

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem, Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS DEN YTRE EMBALLASJE

CRIXIVAN 200 mg – pakninger med 180, 270 og 360 kapsler – Ytter-kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

CRIXIVAN 200 mg harde kapsler
Indinavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver harde kapsel inneholder indinavirsulfat tilsvarende 200 mg indinavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vannfri laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 harde kapsler
270 harde kapsler
360 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Kapslene skal svelges hele.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke fjern tørremidlet fra beholderen.
Tørremidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/024/001 180 harde kapsler
EU/1/96/024/002 270 harde kapsler
EU/1/96/024/003 360 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CRIXIVAN 200 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS DEN INDRE EMBALLASJE**CRIXIVAN 200 mg – pakninger med 180, 270 og 360 kapsler – Boks etikett****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CRIXIVAN 200 mg harde kapsler
Indinavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver harde kapsel inneholder indinavirsulfat tilsvarende 200 mg indinavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vannfri laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 harde kapsler
270 harde kapsler
360 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Kapslene skal svelges hele.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke fjern tørremidlet fra beholderen.
Tørremidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/024/001 180 harde kapsler
EU/1/96/024/002 270 harde kapsler
EU/1/96/024/003 360 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**CRIXIVAN 400 mg – pakninger med 90 og 180 kapsler – Ytterkartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CRIXIVAN 400 mg harde kapsler
Indinavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver harde kapsel inneholder indinavirsulfat tilsvarende 400 mg indinavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vannfri laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 harde kapsler
180 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Kapslene skal svelges hele.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke fjern tørremidlet fra beholderen.
Tørremidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/024/004 90 harde kapsler
EU/1/96/024/005 180 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

CRIXIVAN 400 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

CRIXIVAN 400 mg – pakninger med 90 og 180 kapsler – Boks etikett

1. LEGEMIDLETS NAVN

CRIXIVAN 400 mg harde kapsler
Indinavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver harde kapsel inneholder indinavirsulfat tilsvarende 400 mg indinavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vannfri laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 harde kapsler
180 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Kapslene skal svelges hele.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke fjern tørremidlet fra beholderen.
Tørremidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/024/004 90 harde kapsler
EU/1/96/024/005 180 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

CRIXIVAN 200 mg kapsler, harde indinavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CRIXIVAN er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CRIXIVAN
3. Hvordan du bruker CRIXIVAN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CRIXIVAN
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva CRIXIVAN er og hva det brukes mot

Hva CRIXIVAN er

CRIXIVAN inneholder et virkestoff som kalles indinavir. Det tilhører en klasse legemidler som kalles proteasehemmere.

Hva CRIXIVAN brukes mot

CRIXIVAN brukes til behandling av humant immunsviktvirus (HIV)-1-infeksjoner hos voksne. CRIXIVAN brukes samtidig med andre legemidler mot HIV (antiretrovirale legemidler). Dette kalles antiretroviral kombinasjonsbehandling.

- Et eksempel på et annet legemiddel som kan bli gitt deg samtidig med CRIXIVAN, er ritonavir.

Hvordan CRIXIVAN virker

CRIXIVAN behandler HIV og hjelper til å redusere antallet HIV-partikler i blodet ditt.

CRIXIVAN bidrar til å:

- redusere risikoen for at du får HIV-relaterte sykdommer
- redusere antallet HIV-partikler i kroppen din (kalt "viral load")
- øke antallet CD4 (T)-celler. CD4-celler er en viktig del av immunsystemet ditt. Den viktigste rollen til immunsystemet er å beskytte deg mot infeksjoner.

CRIXIVAN har ikke nødvendigvis denne effekten hos alle pasienter. Legen din vil monitorere hvordan dette legemidlet virker på deg.

2. Hva du må vite før du bruker CRIXIVAN

Bruk ikke CRIXIVAN

- hvis du er allergisk overfor indinavirsulfat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du tar noen av følgende legemidler:
 - rifampicin – et antibiotikum - brukes til å behandle infeksjoner
 - cisaprid – brukes ved fordøyelsesproblemer

- amiodaron – brukes ved problemer med hjerterytmen
- pimozid – brukes ved enkelte psykiske lidelser
- lovastatin eller simvastatin – brukes for å senke kolesterol
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) – et naturlegemiddel som brukes ved depresjon
- sekalealkaloider (med eller uten koffein) – brukes ved migrene
- astemizol eller terfenadin – antihistaminer som brukes ved høysnue og andre allergier
- quetiapin – brukes ved noen psykiske lidelser som schizofreni, bipolare lidelser og alvorlige depressive lidelser
- alprazolam, triazolam og midazolam (tatt gjennom munnen) – beroligende legemidler eller legemidler som brukes for å hjelpe deg til å sove.

Ikke bruk CRIXIVAN dersom noe av det som er beskrevet over gjelder deg. Hvis du er usikker ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier før du bruker CRIXIVAN.

I tillegg, når CRIXIVAN gis samtidig som legemidlet ritonavir:

Ikke bruk hverken CRIXIVAN eller ritonavir dersom:

- du har problemer med leveren
- du bruker noen av følgende legemidler:
 - fusidinsyre – et antibiotikum – brukes til å behandle infeksjoner
 - piroksikam – brukes ved artritt (leddgikt)
 - alfuzosin – brukes ved prostataproblemer
 - bepridil – brukt mot brystmerter (angina)
 - klozapin – brukes ved enkelte psykiske lidelser
 - petidin eller propoksyfen – brukes ved smerter
 - estazolam eller flurazepam – brukes for å hjelpe deg til å sove
 - klorazepat eller diazepam – beroligende legemidler
 - enkainid, flekanid, propafenon eller kinidin – brukes ved ujevn hjerterytme.

Ikke bruk hverken CRIXIVAN eller ritonavir dersom noe av det som er beskrevet over gjelder deg. Hvis du er usikker ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier før du bruker CRIXIVAN.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker CRIXIVAN dersom du har hatt eller utvikler noe av følgende:

- **allergier**
- **problemer med nyrene** (inkludert nyrebetennelse, nyrestein eller smerter i ryggen med eller uten blod i urinen)
- **"hemofili" (blødersykdom)** – CRIXIVAN kan øke blødningstendensen. Dersom du oppdager blødninger eller føler deg svak, ta øyeblikkelig kontakt med lege.
- **problemer med leveren** – pasienter med 'kronisk hepatitt B eller C' eller cirrhose som behandles med antiretrovirale legemidler, er mer utsatt for å få alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger ved bruk av dette legemidlet. Det kan hende du behøver å ta blodprøver for å kontrollere hvordan leveren din fungerer.
- **alvorlig smerte, hovenhet eller kraftløshet i musklene dine** – dette er mer vanlig hos pasienter som bruker kolesterolsenkende legemidler som kalles statiner (som f.eks. simvastatin). I sjeldne tilfeller kan disse muskelbivirkningene bli alvorlige (rbdomyolyse). Ta øyeblikkelig kontakt med legen din dersom du opplever alvorlige muskelsmerter eller muskelsvakhet.
- **tegn på infeksjon** – dette kan være en tidligere infeksjon som kommer raskt tilbake etter at behandlingen av HIV er startet. Dette kan være pga. at kroppen nå klarer å bekjempe infeksjoner

igjen. Dette skjer hos enkelte pasienter med langt fremskreden HIV-infeksjon (AIDS) og som har hatt HIV-relaterte infeksjoner før. Vennligst ta kontakt med legen din øyeblikkelig ved ethvert tegn på infeksjon.

- **autoimmune sykdommer** (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) kan også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
- **beinproblemer** – symptomer inkluderer stivhet i ledd, verking og smerter spesielt i hoften og bevegelsesproblemer. Ta kontakt med legen din dersom du opplever noen av disse symptomene. Årsaken til slike problemer kan være en beinsykdom som kalles osteonekrose (tap av blodforsyning til beinet fører til dødt beinvev) som kan oppstå måneder til år etter at HIV-behandlingen er startet. Sjansen for å utvikle beinproblemer er høyere dersom du:
 - drikker alkohol
 - har en høy BMI (kroppsmasseindeks)
 - har et veldig svakt immunsystem
 - har tatt kortikosteroider samtidig med CRIXIVAN
 - bruker antiretroviral kombinasjonsbehandling over lengre tid.

Dersom noe av det som er beskrevet over gjelder deg (eller dersom du er usikker), ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier før du bruker CRIXIVAN.

Barn og ungdom

CRIXIVAN er ikke anbefalt til barn under 18 år.

Andre legemidler og CRIXIVAN

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, inkludert naturlegemidler.

CRIXIVAN kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler fungerer. Noen andre legemidler kan også påvirke hvordan CRIXIVAN virker.

Ritonavir

Ritonavir brukes for å øke blodnivået av CRIXIVAN. Ritonavir kan også brukes til behandling av HIV (sjeldnere), og da med høyere doser. Rådfør deg med lege dersom du skal bruke både CRIXIVAN og ritonavir. Se også pakningsvedlegget for ritonavir.

Vennligst se lenger opp i avsnitt 2 der en viktig liste med legemidler som ikke skal brukes samtidig med CRIXIVAN, er ramset opp under "**Bruk ikke CRIXIVAN**" og "**Ikke bruk hverken CRIXIVAN eller ritonavir dersom:**". Ikke bruk CRIXIVAN dersom du bruker eller nylig har brukt noen av disse legemidlene. Dersom du er usikker, rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar CRIXIVAN.

I tillegg skal du ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier før du tar CRIXIVAN dersom du tar en av følgende legemidler siden det kan hende at legen din vil endre dosen av legemidlene dine:

- teofyllin – brukes ved astma
- warfarin – blodfortynnende
- morfin, fentanyl - smertestillende
- buspiron – beroligende middel
- flukonazol – brukes ved soppiinfeksjoner
- venlafaksin, trazodon – brukes ved depresjon
- takrolimus, ciklosporin – brukes hovedsakelig etter organtransplantasjon
- delavirdin, efavirenz, nevirapin – brukes ved HIV

- amprenavir, sakonavir, atazanavir – brukes ved HIV
- sildenafil, vardenafil, tadalafil – brukes ved impotens
- deksametason – brukes for å dempe hevelse (betennelse)
- itrakonazol, ketokonazol – brukes ved soppinfeksjoner
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin – brukes for å senke kolesterol
- feksofenadin, loratidin – antihistaminer som brukes ved høysnue og andre allergiske reaksjoner
- orale antikonseptiva (p-piller) som inneholder noretisteron eller etinyløstradiol
- fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, divalproex, lamotrigin – legemidler som brukes til å behandle krampeanfall (epilepsi)
- midazolam (gitt som injeksjon) – brukes ved akutte kramper (anfall) og for å inducere søvn ved enkelte medisinske prosedyrer
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nikardipin, digoksin, diltiazem – brukes ved høyt blodtrykk og enkelte hjertesykdommer
- quetiapin – brukes ved noen psykiske lidelser som schizofreni, bipolare lidelser og alvorlige depressive lidelser.

Dersom noe av det som er beskrevet over gjelder deg (eller dersom du er usikker), ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier før du bruker CRIXIVAN.

Inntak av CRIXIVAN sammen med mat og drikke

Se avsnitt 3 under for informasjon om hvordan du skal ta CRIXIVAN. Det er imidlertid spesielt viktig at du:

- Ikke ta CRIXIVAN sammen med mat som er rik på kalorier, fett eller proteiner. Dette er fordi denne typen mat vil forhindre opptaket av CRIXIVAN i kroppen din og effekten av legemidlet vil reduseres.

Graviditet og amming

- Dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid skal du kun bruke CRIXIVAN dersom legen har bestemt at det er helt nødvendig. Det er ikke kjent om CRIXIVAN er skadelig for fosteret når det brukes av en gravid kvinne.
- Det anbefales at kvinner som er HIV-smittet, ikke ammer. Det er for å forhindre overføring av HIV til barnet.

Bilkjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet og tåkesyn er rapportert under behandling med CRIXIVAN. Dersom du opplever disse bivirkningene, skal du unngå å kjøre bil eller betjene maskiner.

Annen viktig informasjon

CRIXIVAN er ikke en kur mot HIV-infeksjon. Du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre HIV-relaterte sykdommer. Det er derfor viktig at du følges opp av lege under behandlingen med CRIXIVAN.

HIV-infeksjon spres ved kontakt med blod eller seksuell kontakt med en person med HIV. Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre personer.

CRIXIVAN inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose (en type sukker). Hvis legen har fortalt deg at det er noen sukkerarter du ikke tåler eller ikke kan fordøye, kontakt legen før du begynner å bruke dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker CRIXIVAN

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen CRIXIVAN er:

- Fire 200 mg kapsler (800 mg) – tre ganger daglig (hver 8. time). Dette betyr at du tar totalt tolv kapsler a 200 mg (2400 mg) hver dag.

Vanligvis tar du mindre CRIXIVAN dersom du tar ritonavir i tillegg. De anbefalte dosene er:

- CRIXIVAN - to 200 mg kapsler (400 mg) – tatt to ganger daglig. Dette betyr at du tar totalt fire kapsler a 200 mg (800 mg) hver dag.
- ritonavir - 100 mg – tatt to ganger daglig.

Hvordan du tar dette legemidlet

- Ta dette legemidlet gjennom munnen.
- Svelg kapslene hele med vann, skummet melk/melk med lavt fettinnhold, juice, te eller kaffe.
- Ikke knus eller tygg kapslene.
- For voksne er det viktig å drikke minst 1,5 liter væske hver dag mens du bruker CRIXIVAN. Dette vil redusere risikoen for at du får nyrestein.
- Ikke ta CRIXIVAN sammen med mat som er rik på kalorier, fett og protein. Dette er fordi denne typen mat vil forhindre opptaket av CRIXIVAN i kroppen din og effekten av legemidlet vil reduseres.

Når du skal ta det

- Tas 1 time før eller 2 timer etter et måltid.
- Dersom du ikke kan unngå å ta CRIXIVAN utenom et måltid, bør det tas sammen med et måltid som inneholder lite fett. Eksempler på dette kan være brød med syltetøy eller frokostblanding med skummet melk/melk med lavt fettinnhold og sukker.
- Dersom du også tar ritonavir, så kan du ta CRIXIVAN når som helst på dagen med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av CRIXIVAN

Rådfør deg med lege med en gang dersom du har tatt mer CRIXIVAN enn du skulle. Følgende bivirkninger kan oppstå:

- kvalme
- oppkast
- diaré
- smerter i ryggen
- blod i urinen.

Dersom du har glemt å ta CRIXIVAN

Ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du har glemt en dose, ikke ta den senere på dagen. Fortsett ganske enkelt å følge tidsskjemaet som normalt.

Dersom du avbryter behandlingen med CRIXIVAN

Det er viktig at du tar CRIXIVAN nøyaktig slik legen har forskrevet – han eller hun vil fortelle deg hvor lenge du skal bruke legemidlet.

- Ikke avslutt behandlingen uten å ha snakket med legen.
- Dette er fordi reduserte eller uteblitte doser øker risikoen for at HIV-viruset blir resistent mot CRIXIVAN.
- Dersom dette skjer, vil behandlingen slutte å virke.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert hos pasienter som bruker CRXIVAN:

Kontakt lege snarest dersom du opplever noen av følgende bivirkninger – du kan trenge umiddelbar medisinsk behandling:

- Allergiske reaksjoner- symptomer inkluderer kløe, rødme og/eller blemmer i huden, elveblest, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller hals og pusteproblemer. Det er ikke kjent hvor ofte dette kan hende (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data), men reaksjonen kan noen ganger være alvorlig og inkludere sjokk.

Det er også andre bivirkninger som kan oppstå mens du tar dette legemidlet som f.eks. økt blødningstendens hos pasienter med hemofili (blødere), muskelproblemer, tegn på infeksjon og beinproblemer. Vennligst se "Advarsler og forsiktighetsregler" i avsnitt 2 over.

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige (oppstår hos mer enn 1 av 10 personer):

- hodepine
- utslett eller tørr hud
- kvalme
- oppkast
- smaksendringer
- problemer med fordøyelsen eller diaré
- magesmerter/oppblåst mage
- svimmelhet, kraftløshet eller tretthet.

Vanlige (oppstår hos mindre enn 1 av 10 personer):

- luftavgang fra tarmen
- kløe
- tørr munn
- sure oppstøt
- muskelsmerter
- smerter ved urinering
- vanskeligheter med å sovne
- nummenhet eller uvanlig følelse i huden.

Følgende bivirkninger har også blitt rapportert siden legemidlet ble tatt i bruk. Hvor ofte de oppstår, er ikke kjent:

- håravfall
- betennelse i bukspyttkjertelen
- alvorlige hudreaksjoner
- mørkere hudfarge
- nummenhet i munnen
- lavt antall røde blodceller
- inngrodde tånegler med eller uten infeksjon

- problemer med leveren, som f.eks. betennelse i leveren eller leversvikt
- problemer med nyrene, som f.eks. infeksjon i nyrene, forverring eller tap av nyrefunksjon
- smerter og problemer med å bevege skulderen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CRIXIVAN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen eller esken etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar CRIXIVAN i originalboksen og hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Boksen inneholder tørkemiddel som ikke må fjernes fra boksen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CRIXIVAN

- Virkestoff er indinavir. Hver harde kapsel inneholder indinavirsulfat, tilsvarende 200 mg indinavir.
- Andre innholdsstoffer er vannfri laktose, magnesiumstearat, gelatin og titandioksid (E 171).
- Teksten på kapslene er trykket med blekk som inneholder indigotin (E 132).

Hvordan CRIXIVAN ser ut og innholdet i pakningen

CRIXIVAN 200 mg kapsler fås i HDPE-bokser med polypropylenlokk og folieforsegling. Hver boks inneholder 180, 270 eller 360 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

Kapslene er hvite, delvis gjennomsiktige og merket med "CRIXIVANTM 200 mg" i blå skrift.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Storbritannia

Tilvirker: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem, Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

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

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

CRIXIVAN 400 mg kapsler, harde indinavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva CRIXIVAN er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CRIXIVAN
3. Hvordan du bruker CRIXIVAN
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CRIXIVAN
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva CRIXIVAN er og hva det brukes mot

Hva CRIXIVAN er

CRIXIVAN inneholder et virkestoff som kalles indinavir. Det tilhører en klasse legemidler som kalles proteasehemmere.

Hva CRIXIVAN brukes mot

CRIXIVAN brukes til behandling av humant immunsviktvirus (HIV)-1-infeksjoner hos voksne. CRIXIVAN brukes samtidig med andre legemidler mot HIV (antiretrovirale legemidler) Dette kalles antiretroviral kombinasjonsbehandling.

- Et eksempel på et annet legemiddel som kan bli gitt deg samtidig med CRIXIVAN, er ritonavir.

Hvordan CRIXIVAN virker

CRIXIVAN behandler HIV og hjelper til å redusere antallet HIV-partikler i blodet ditt.

CRIXIVAN bidrar til å:

- redusere risikoen for at du får HIV-relaterte sykdommer
- redusere antallet HIV-partikler i kroppen din (kalt "viral load")
- øke antallet CD4 (T)-celler. CD4-celler er en viktig del av immunsystemet ditt. Den viktigste rollen til immunsystemet er å beskytte deg mot infeksjoner.

CRIXIVAN har ikke nødvendigvis denne effekten hos alle pasienter. Legen din vil monitorere hvordan dette legemidlet virker på deg.

2. Hva du må vite før du bruker CRIXIVAN

Bruk ikke CRIXIVAN

- hvis du er allergisk overfor indinavirsulfat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du tar noen av følgende legemidler:
 - rifampicin – et antibiotikum – brukes til å behandle infeksjoner
 - cisaprid – brukes ved fordøyelsesproblemer

- amiodaron – brukes ved problemer med hjerterytmen
- pimozid – brukes ved enkelte psykiske lidelser
- lovastatin eller simvastatin – brukes for å senke kolesterol
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) – et naturlegemiddel som brukes ved depresjon
- sekalealkaloider (med eller uten koffein) – brukes ved migrene
- astemizol eller terfenadin – antihistaminer som brukes ved høysnue og andre allergier
- alprazolam, triazolam og midazolam (tatt gjennom munnen) – beroligende legemidler eller legemidler som brukes for å hjelpe deg til å sove
- quetiapin – brukes ved noen psykiske lidelser som schizofreni, bipolare lidelser og alvorlige depressive lidelser.

Ikke bruk CRIXIVAN dersom noe av det som er beskrevet over gjelder deg. Hvis du er usikker ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier før du bruker CRIXIVAN.

I tillegg, når CRIXIVAN gis samtidig som legemidlet ritonavir:

Ikke bruk hverken CRIXIVAN eller ritonavir dersom:

- du har problemer med leveren
- du bruker noen av følgende legemidler:
 - fusidinsyre – et antibiotikum – brukes til å behandle infeksjoner
 - piroksikam – brukes ved artritt (leddgikt)
 - alfuzosin – brukes ved prostataproblemer
 - bepridil – brukes ved brystmerter (angina)
 - klozapin – brukes ved enkelte psykiske lidelser
 - petidin eller propoksyfen – brukes ved smerter
 - estazolam eller flurazepam – brukes for å hjelpe deg til å sove
 - klorazepat eller diazepam – beroligende legemidler
 - enkainid, flekanid, propafenon eller kinidin – brukes ved ujevn hjerterytme.

Ikke bruk hverken CRIXIVAN eller ritonavir dersom noe av det som er beskrevet over gjelder deg. Hvis du er usikker ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier før du bruker CRIXIVAN.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker CRIXIVAN dersom du har hatt eller utvikler noe av følgende:

- **allergier**
- **problemer med nyrene** (inkludert nyrebetennelse, nyrestein eller smerter i ryggen med eller uten blod i urinen)
- **"hemofili" (blødersykdom)** – CRIXIVAN kan øke blødningstendensen. Dersom du oppdager blødninger eller føler deg svak, ta øyeblikkelig kontakt med lege.
- **problemer med leveren** – pasienter med 'kronisk hepatitt B eller C' eller cirrhose som behandles med antiretrovirale legemidler, er mer utsatt for å få alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger ved bruk av dette legemidlet. Det kan hende du behøver å ta blodprøver for å kontrollere hvordan leveren din fungerer.
- **alvorlig smerte, hovenhet eller kraftløshet i musklene dine** – dette er mer vanlig hos pasienter som bruker kolesterolsenkende legemidler som kalles statiner (som f.eks. simvastatin). I sjeldne tilfeller kan disse muskelbivirkningene bli alvorlige (rbdomyolyse). Ta øyeblikkelig kontakt med legen din dersom du opplever alvorlige muskelsmerter eller muskelsvakhet.
- **tegn på infeksjon** – dette kan være en tidligere infeksjon som kommer raskt tilbake etter at behandlingen av HIV er startet. Dette kan være pga. at kroppen nå klarer å bekjempe infeksjoner

igjen. Dette skjer hos enkelte pasienter med langt fremskreden HIV-infeksjon (AIDS) og som har hatt HIV-relaterte infeksjoner før. Vennligst ta kontakt med legen din øyeblikkelig ved et hvert tegn på infeksjon.

- **autoimmune sykdommer** (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) kan også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.
- **beinproblemer** – symptomer inkluderer stivhet i ledd, verking og smerter spesielt i hoften og bevegelsesproblemer. Ta kontakt med legen din dersom du opplever noen av disse symptomene. Årsaken til slike problemer kan være en beinsykdom som kalles osteonekrose (tap av blodforsyning til beinet fører til dødt beinvev) som kan oppstå måneder til år etter at HIV-behandlingen er startet. Sjansen for å utvikle beinproblemer er høyere dersom du:
 - drikker alkohol
 - har en høy BMI (kroppsmasseindeks)
 - har et veldig svakt immunsystem
 - har tatt kortikosteroider samtidig med CRIXIVAN
 - bruker antiretroviral kombinasjonsbehandling over lengre tid.

Dersom noe av det som er beskrevet over gjelder deg (eller dersom du er usikker), ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier før du bruker CRIXIVAN.

Barn og ungdom

CRIXIVAN er ikke anbefalt til barn under 18 år.

Andre legemidler og CRIXIVAN

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, inkludert naturlegemidler.

CRIXIVAN kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler fungerer. Noen andre legemidler kan også påvirke hvordan CRIXIVAN virker.

Ritonavir

Ritonavir brukes for å øke blodnivået av CRIXIVAN. Ritonavir kan også brukes til behandling av HIV (sjeldnere), og da med høyere doser. Rådfør deg med lege dersom du skal bruke både CRIXIVAN og ritonavir. Se også pakningsvedlegget for ritonavir.

Vennligst se lenger opp i avsnitt 2 der en viktig liste med legemidler som ikke skal brukes samtidig med CRIXIVAN, er ramset opp under "**Bruk ikke CRIXIVAN**" og "**Ikke bruk hverken CRIXIVAN eller ritonavir dersom:**". Ikke bruk CRIXIVAN dersom du bruker eller nylig har brukt noen av disse legemidlene. Dersom du er usikker, rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar CRIXIVAN.

I tillegg skal du ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier før du tar CRIXIVAN dersom du tar en av følgende legemidler siden det kan hende at legen din vil endre dosen av legemidlene dine:

- teofyllin – brukes ved astma
- warfarin – blodfortynnende
- morfin, fentanyl - smertestillende
- buspiron – beroligende middel
- flukonazol – brukes ved soppiinfeksjoner
- venlafaksin, trazodon – brukes ved depresjon
- takrolimus, ciklosporin – brukes hovedsakelig etter organtransplantasjon
- delavirdin, efavirenz, nevirapin – brukes ved HIV

- amprenavir, sakonavir, atazanavir – brukes ved HIV
- sildenafil, vardenafil, tadalafil – brukes ved impotens
- deksametason – brukes for å dempe hevelse(betennelse)
- itraconazol, ketokonazol – brukes ved soppinfeksjoner
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin – brukes for å senke kolesterol
- feksofenadin, loratidin – antihistaminer som brukes ved høysnue og andre allergiske reaksjoner
- orale antikonseptiva (p-piller) som inneholder noretisteron eller etinyløstradiol
- fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, divalproex, lamotrigin – legemidler som brukes til å behandle krampeanfall (epilepsi)
- midazolam (gitt som injeksjon) – brukes ved akutte kramper (anfall) og for å inducere søvn ved enkelte medisinske prosedyrer
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nikardipin, digoksin, diltiazem – brukes ved høyt blodtrykk og enkelte hjertesykdommer
- quetiapin – brukes ved noen psykiske lidelser som schizofreni, bipolare lidelser og alvorlige depressive lidelser.

Dersom noe av det som er beskrevet over gjelder deg (eller dersom du er usikker), ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier før du bruker CRIXIVAN.

Inntak av CRIXIVAN sammen med mat og drikke

Se avsnitt 3 under for informasjon om hvordan du skal ta CRIXIVAN. Det er imidlertid spesielt viktig at du:

- Ikke ta CRIXIVAN sammen med mat som er rik på kalorier, fett eller proteiner. Dette er fordi denne typen mat vil forhindre opptaket av CRIXIVAN i kroppen din og effekten av legemidlet vil reduseres.

Graviditet og amming

- Dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid skal du kun bruke CRIXIVAN dersom legen har bestemt at det er helt nødvendig. Det er ikke kjent om CRIXIVAN er skadelig for fosteret når det brukes av en gravid kvinne.
- Det anbefales at kvinner som er HIV-smittet, ikke ammer. Det er for å forhindre overføring av HIV til barnet.

Bilkjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet og tåkesyn er rapportert under behandling med CRIXIVAN. Dersom du opplever disse bivirkningene, skal du unngå å kjøre bil eller betjene maskiner.

Annen viktig informasjon

CRIXIVAN er ikke en kur mot HIV-infeksjon. Du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre HIV-relaterte sykdommer. Det er derfor viktig at du følges opp av lege under behandlingen med CRIXIVAN.

HIV-infeksjon spres ved kontakt med blod eller seksuell kontakt med en person med HIV. Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendige for å unngå å smitte andre personer.

CRIXIVAN inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose (en type sukker). Hvis legen har fortalt deg at det er noen sukkerarter du ikke tåler eller ikke kan fordøye, kontakt legen før du begynner å bruke dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker CRIXIVAN

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen CRIXIVAN er:

- To 400 mg kapsler (800 mg) – tre ganger daglig (hver 8. time). Dette betyr at du tar totalt seks kapsler a 400 mg (2400 mg) hver dag.

Vanligvis tar du mindre CRIXIVAN dersom du tar ritonavir i tillegg. De anbefalte dosene er:

- CRIXIVAN - en 400 mg kapsel (400 mg) – tatt to ganger daglig. Dette betyr at du tar totalt to kapsler a 400 mg (800 mg) hver dag.
- ritonavir - 100 mg – tatt to ganger daglig.

Hvordan du tar dette legemidlet

- Ta dette legemidlet gjennom munnen.
- Svelg kapslene hele med vann, skummet melk/melk med lavt fettinnhold, juice, te eller kaffe.
- Ikke knus eller tygg kapslene.
- For voksne er det viktig å drikke minst 1,5 liter væske hver dag mens du bruker CRIXIVAN. Dette vil redusere risikoen for at du får nyrestein.
- Ikke ta CRIXIVAN sammen med mat som er rik på kalorier, fett og protein. Dette er fordi denne typen mat vil forhindre opptaket av CRIXIVAN i kroppen din og effekten av legemidlet vil reduseres.

Når du skal ta det

- Tas 1 time før eller 2 timer etter et måltid.
- Dersom du ikke kan unngå å ta CRIXIVAN utenom et måltid, bør det tas sammen med et måltid som inneholder lite fett. Eksempler på dette kan være brød med syltetøy eller frokostblanding med skummet melk/melk med lavt fettinnhold og sukker.
- Dersom du også tar ritonavir, så kan du ta CRIXIVAN når som helst på dagen med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av CRIXIVAN

Rådfør deg med lege med en gang dersom du har tatt mer CRIXIVAN enn du skulle. Følgende bivirkninger kan oppstå:

- kvalme
- oppkast
- diaré
- smerter i ryggen
- blod i urinen.

Dersom du har glemt å ta CRIXIVAN

Ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du har glemt en dose, ikke ta den senere på dagen. Fortsett ganske enkelt å følge tidsskjemaet som normalt.

Dersom du avbryter behandlingen med CRIXIVAN

Det er viktig at du tar CRIXIVAN nøyaktig slik legen har forskrevet – han eller hun vil fortelle deg hvor lenge du skal bruke legemidlet.

- Ikke avslutt behandlingen uten å ha snakket med lege.
- Dette er fordi reduserte eller uteblitte doser øker risikoen for at HIV-viruset blir resistent mot CRIXIVAN.
- Dersom dette skjer, vil behandlingen slutte å virke.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert hos pasienter som bruker CRIXIVAN:

Kontakt lege snarest dersom du opplever noen av følgende bivirkninger – du kan trenge umiddelbar medisinsk behandling:

- Allergiske reaksjoner- symptomer inkluderer kløe, rødme og/eller blemmer i huden, elveblest, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller hals og pusteproblemer. Det er ikke kjent hvor ofte dette kan hende (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data), men reaksjonen kan noen ganger være alvorlig og inkludere sjokk.

Det er også andre bivirkninger som kan oppstå mens du tar dette legemidlet som f.eks. økt blødningstendens hos pasienter med hemofili (blødere), muskelproblemer, tegn på infeksjon og beinproblemer. Vennligst se "Advarsler og forsiktighetsregler" i avsnitt 2 over.

Andre bivirkninger inkluderer:

Svært vanlige (oppstår hos mer enn 1 av 10 personer):

- hodepine
- utslett eller tørr hud
- kvalme
- oppkast
- smaksendringer
- problemer med fordøyelsen eller diaré
- magesmerter/oppblåst mage
- svimmelhet, kraftløshet eller tretthet.

Vanlige (oppstår hos mindre enn 1 av 10 personer):

- luftavgang fra tarmen
- kløe
- tørr munn
- sure oppstøt
- muskelsmerter
- smerter ved urinering
- vanskeligheter med å sovne
- nummenhet eller uvanlig følelse i huden.

Følgende bivirkninger har også blitt rapportert siden legemidlet ble tatt i bruk. Hvor ofte de oppstår, er ikke kjent:

- håravfall
- betennelse i bukspyttkjertelen
- alvorlige hudreaksjoner
- mørkere hudfarge
- nummenhet i munnen
- lavt antall røde blodceller
- inngrodde tånegler med eller uten infeksjon

- problemer med leveren, som f.eks. betennelse i leveren eller leversvikt
- problemer med nyrene, som f.eks. infeksjon i nyrene, forverring eller tap av nyrefunksjon
- smerter og problemer med å bevege skulderen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CRIXIVAN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen eller esken etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar CRIXIVAN i originalboksen og hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Boksen inneholder tørkemiddel som ikke må fjernes fra boksen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CRIXIVAN

- Virkestoff er indinavir. Hver harde kapsel inneholder indinavirsulfat, tilsvarende 400 mg indinavir.
- Andre innholdsstoffer er vannfri laktose, magnesiumstearat, gelatin og titandioksid (E 171).
- Teksten på kapslene er trykket med blekk som inneholder titandioksid (E 171), indigotin (E 132) og jernoksid (E 172).

Hvordan CRIXIVAN ser ut og innholdet i pakningen

CRIXIVAN 400 mg kapsler i HDPE-bokser med polypropylenlokk og folieforsegling. Hver boks inneholder 90 eller 180 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

Kapslene er hvite, delvis gjennomsiktige og merket med "CRIXIVANTM 400 mg" i grønn skrift.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Storbritannia

Tilvirker: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem, Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).