

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CRIXIVAN 200 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder indinavirsulfat svarende til 200 mg indinavir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 200 mg kapsel indeholder 74,8 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Kapslerne er delvis gennemsigtige, hvide og prægede CRIXIVAN™ 200 mg i blå.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CRIXIVAN er i kombination med antiretrovirale nukleosidanaloger indiceret til behandling af voksne, med hiv-1 infektion.

4.2 Dosering og administration

CRIXIVAN bør administreres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion. På basis af aktuelle, farmakodynamiske data, skal indinavir anvendes i kombination med andre antiretrovirale stoffer. Når indinavir administreres som monoterapi, dannes hurtigt resistent virus (se pkt. 5.1).

Dosering

Den anbefalede dosis af indinavir er 800 mg oralt hver 8. time.

Data fra publicerede undersøgelser tyder på, at CRIXIVAN 400 mg i kombination med ritonavir 100 mg kan være et alternativt doseringsregimen, når begge administreres peroralt to gange dagligt. Denne formodning er baseret på begrænsede publicerede data (se pkt. 5.2).

Dosisreduktion af indinavir til 600 mg hver 8. time bør overvejes, når itraconazol eller ketoconazol administreres samtidigt (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion på grund af cirrose, bør indinavirdosis reduceres til 600 mg hver 8. time. Anbefalingen er baseret på begrænsede farmakokinetiske data (se pkt. 5.2). Patienter med alvorligt nedsat leverfunktion er ikke undersøgt; derfor kan der ikke gives doseringsvejledning til disse patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Sikkerhed hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt; mindre end 20% af indinavir udskilles imidlertid i urinen som uomdannet lægemiddel eller metabolitter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

CRIXIVANs sikkerhed og virkning hos børn under 4 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.1 og 5.2). De tilgængelige data hos børn over 4 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1. og 5.2.

Administration

De hårde kapsler bør synkes hele.

Da CRIXIVAN skal tages med 8 timers intervaller, bør der udarbejdes en plan, der er tilpasset patienten. For optimal absorption, skal CRIXIVAN administreres uden mad, men med vand, 1 time før, eller 2 timer efter et måltid. Alternativt kan CRIXIVAN administreres med et fedtfattigt, let måltid.

Hvis CRIXIVAN administreres sammen med ritonavir, kan det administreres med eller uden mad.

For at sikre tilstrækkelig hydrering, anbefales det at voksne drikker mindst 1,5 liter væske i løbet af 24 timer.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Indinavir, med eller uden ritonavir, bør ikke administreres samtidigt med lægemidler, som har et snævert terapeutisk vindue, og som er substrater af CYP3A4. Både CRIXIVANs og ritonavirs hæmning af CYP3A4 kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler, og kan dermed medføre alvorlige eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).

CRIXIVAN, med eller uden ritonavir, bør ikke administreres samtidigt med amiodaron, terfenadin, cisaprid, astemizol, quetiapin, alprazolam, triazolam, midazolam administreret peroralt (mht. forsigtighed ved parenteralt administreret midazolam se pkt. 4.5), pimozid, ergotderivater, simvastatin eller lovastatin (se pkt. 4.4).

Kombinationen af rifampicin og CRIXIVAN med eller uden samtidig administration af ritonavir i lav dosis er kontraindiceret (se pkt. 4.5). Samtidig brug af indinavir og naturlægemidler med perikon (hypericum perforatum) er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Desuden må indinavir sammen med ritonavir ikke administreres samtidigt med alfuzosin, mepiridin, piroxicam, propoxyphen, bepridil, encainid, flecainid, propafenon, quinidin, fusidinsyre, clozapin, clorazepat, diazepam, estazolam og flurazepam.

Indinavir må ikke gives sammen med ritonavir til patienter med dekompenaseret leversygdom, da ritonavir hovedsageligt metaboliseres og elimineres via leveren (se pkt. 4.4).

Se produktresumé for ritonavir vedrørende yderligere kontraindikationer, når CRIXIVAN anvendes sammen med ritonavir.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nefrolitiasis og tubulointerstitiel nefritis

Nefrolitiasis er set ved behandling med indinavir hos voksne patienter med en kumuleret frekvens på 12,4 % (interval på tværs af de enkelte forsøg: 4,7 % til 34,4 %). Den kumulerede frekvens af nefrolitiasishændelser stiger med stigende eksponering for CRIXIVAN; risikoen over tid forbliver dog relativt konstant. I nogle tilfælde har nefrolitiasis været associeret med nyreinsufficiens eller akut nyresvigt; i størstedelen af disse tilfælde var nyreinsufficiens og akut nyresvigt reversible. Hvis der opstår tegn og symptomer på nefrolitiasis, inklusive lændesmerter med eller uden hæmaturi (inklusive mikroskopisk hæmaturi), bør midlertidig seponering af behandling (fx 1 - 3 dage) under den akutte episode med nefrolitiasis eller seponering af behandling overvejes. Undersøgelsen kan bestå af

urinanalyse, serumcarbamid og serumcreatinin samt ultralyd af blære og nyrer. Tilstrækkelig hydrering anbefales til alle patienter, som tager indinavir (se pkt. 4.2 og 4.8).

Medicinsk behandling af patienter med en eller flere episoder af nefrolitiasis skal indbefatte tilstrækkelig hydrering og kan involvere midlertidig afbrydelse af behandlingen (fx 1 - 3 dage) under den akutte episode af nefrolitiasis eller seponering af behandlingen.

Der er set tilfælde af interstitiel nefritis med medullær calcifikation og kortikal atrofi hos patienter med asymptomatisk svær leukocyturi (>100 celler/højt styrkefelt). Hos patienter med forhøjet risiko bør screening af urinen overvejes. Hvis der findes vedholdende, svær leukocyturi, kan yderligere undersøgelser være nødvendige.

Lægemiddelinteraktioner

Indinavir bør anvendes med forsigtighed sammen med andre lægemidler, som er potente CYP3A4 induktorer. Samtidig administration kan resultere i fald i plasmakoncentrationer af indinavir, og som konsekvens heraf øget risiko for suboptimal behandling og facilitering af resistensudvikling (se pkt. 4.5).

Hvis indinavir indgives sammen med ritonavir, kan den mulige interaktion øges. Interaktionsafsnittet i ritonavir SPC bør også konsulteres for oplysninger om mulige interaktioner.

Både atazanavir og indinavir associeres med indirekte (ukonjugeret) hyperbilirubinæmi på grund af hæmning af UDP-glucuronosyltransferase (UGT). Kombinationer af atazanavir med eller uden ritonavir og CRIVAN er ikke undersøgt, og samtidig administration af disse lægemidler er ikke tilrådelig på grund af risikoen for forværring af disse bivirkninger.

Samtidig brug af indinavir og lovastatin eller simvastatin anbefales ikke på grund af en øget risiko for myopati omfattende rhabdomyolyse. Baseret på en interaktionsundersøgelse med lopinavir/ritonavir anbefales kombinationen af rosuvastatin og proteasehæmmere ikke. Der skal endvidere udvises forsigtighed, hvis indinavir anvendes samtidigt med atorvastatin. Indinavirs eller indinavir/ritonavirs interaktion med pravastatin eller fluvastatin er ukendt (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af CRIVAN med sildenafil, tadalafil og vardenafil (PDE5-hæmmere) forventes at øge plasmakoncentrationerne af disse præparater markant og kan resultere i øgning af bivirkninger, der er forbundet med PDE5-hæmmere, herunder hypotension, synsforstyrrelser og priapismus (se pkt. 4.5).

Overførsel af hiv

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Akut hæmolytisk anæmi

Der er rapporteret akut hæmolytisk anæmi, som i nogle tilfælde var alvorlig og hurtigt progredierende. Så snart en diagnose er stillet, bør der tages passende forholdsregler for behandling af hæmolytisk anæmi, hvilket kan omfatte seponering af indinavir.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Leversygdom

Indinavirs sikkerhed og virkning er ikke fastlagt hos patienter med signifikante underliggende leversygdomme. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, og som har modtaget antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for at få alvorlige og potentielt fatale leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C bør de relevante produktinformationer for disse behandlingsregimer gennemgås.

Patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion inklusive kronisk, aktiv hepatitis har en øget frekvens af leverfunktionsabnormiteter ved antiretroviral kombinationsbehandling og bør kontrolleres efter gældende praksis. Hvis der er tegn på forværret leversygdom hos disse patienter, bør det overvejes enten at afbryde eller seponere behandlingen.

Der er set øget incidens af nefrolitiasis hos patienter med underliggende leversygdomme, når de behandles med indinavir.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmune hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Patienter med samtidigt eksisterende tilstande

Hos patienter med hæmofili A og B har der været flere rapporter om øget blødningstendens med spontane hudblødninger og ledblødninger under behandling med Plere. Hos nogle patienter blev der givet yderligere faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde blev behandlingen med Plere fortsat eller genoptaget, hvis behandlingen var seponeret. Der er en mulig årsagssammenhæng, selvom virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Patienter med hæmofili bør gøres opmærksom på risikoen for øget blødningstendens.

Hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens på grund af cirrose vil det være nødvendigt at reducere indinavirdosis på grund af nedsat metabolisme af indinavir (se pkt. 4.2). Patienter med svær leverinsufficiens er ikke undersøgt. Da sådanne undersøgelser ikke er udført, bør der udvises forsigtighed, da forhøjede niveauer af indinavir kan forekomme.

Sikkerhed hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt; mindre end 20 % af indinavir udskilles midlertid i urinen som uomdannet lægemiddel eller metabolitter (se pkt. 4.2).

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Lactose

Dette lægemiddel indeholder 299,2 mg lactose pr. 800 mg dosis (maksimal enkeltdosis).

Patienter med de sjældne arvelige problemer galactoseintolerance, Lapp lactosemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Indinavirs metabolisme er medieret af cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Derfor kan andre substanser, der enten metaboliseres ad samme vej eller modificerer CYP3A4-aktivitet, influere på indinavirs farmakokinetik. Tilsvarende kan indinavir ændre farmakokinetikken for substanser, der metaboliseres ad samme vej. Boostet indinavir (indinavir med ritonavir) kan have additiv farmakokinetisk effekt på substanser, som metaboliseres ad samme vej som CYP3A4, da både ritonavir og indinavir hæmmer cytochrom P450 enzymet, CYP3A4.

Indinavir, med eller uden ritonavir, bør ikke administreres samtidigt med lægemidler, som har et snævert terapeutisk vindue, og som er substrater af CYP3A4. CRXIVANs og ritonavirs hæmning af CYP3A4 kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler, hvilket potentielt kan medføre alvorlige eller livstruende reaktioner. CRXIVAN, med eller uden ritonavir, bør ikke administreres samtidigt med amiodaron, terfenadin, cisaprid, astemizol, quetiapin, alprazolam, triazolam, midazolam givet peroralt (mht. forsigtighed ved parenteralt administreret midazolam, se tabel 1 og 2 nedenfor), pimozid, ergotderivater, simvastatin eller lovastatin. Desuden bør indinavir kombineret med ritonavir ikke administreres sammen med alfuzosin, meperidin, piroxicam, propoxyfen, bepridil, encainid, flecanid, propafenon, quinidin, fusidinsyre, cizapin, clorazepat, diazepam, estazolam og flurazepam.

Samtidig brug af indinavir og rifampicin eller naturlægemidler med perikon (*hypericum perforatum*) er kontraindiceret).

De lægemidler, der nævnes ovenfor, gentages ikke i tabel 1 og 2, medmindre specifikke interaktionsdata er tilgængelige.

Se også pkt. 4.2 og 4.3.

Tabel 1. Interaktioner og dosisrekommendationer sammen med andre lægemidler – IKKE-BOOSTET INDINAVIR

Interaktioner mellem indinavir og andre lægemidler fremgår af tabellerne nedenfor (stigning er vist som "↑", fald som "↓", ingen ændring ($\leq \pm 20\%$) som "↔", enkeltdosis som "SD", én gang dagligt som "QD", to gange dagligt som "BID", tre gange dagligt som "TID", og fire gange dagligt som "QID").

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommendationer vedr. samtidig administration
ANTI-INFEKTIVA		
Antiretrovirale lægemidler		
NRTI'er		
Didanosin Formulering med buffer	Der er ikke udført formel interaktionsundersøgelse. En normal (sur) gastrisk pH kan være nødvendig for optimal absorption af indinavir, hvorimod syre hurtigt nedbryder didanosin, som er formuleret med buffermidler for at øge pH. Den antiretrovirale aktivitet var uændret, når didanosin blev administreret 3 timer efter behandling med indinavir.	Indinavir- og didanosinformuleringer, der indeholder buffer, bør administreres med mindst en times mellemrum på tom mave.
Didanosin enterotablet 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (I forhold til indinavir 800 mg SD alene) Didanosin: ↔	Kan administreres uden restriktioner mht. tidspunkt for administration eller mad.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
Stavudin 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) Stavudin AUC: ↑ 21 % Stavudin C _{min} : ikke evalueret	Indinavir og NRTI'er kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Zidovudin 200 mg TID (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (I forhold 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} : ↔ (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) Zidovudin AUC: ↑ 39 % Zidovudin C _{min} : ↔ Lamivudin AUC: ↔ Lamivudin C _{min} : ↔	
NNRTI'er		
Delavirdin 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 53 % Indinavir C _{min} : ↑ 298 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene)	Dosisreduktion af CRIVAN til 400-600 mg hver 8. time bør overvejes.
Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) Delavirdin: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 46 % Indinavir C _{min} : ↓ 57 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) En øget dosis (1000 mg TID) indinavir kompenserer ikke for efavirenz' inducerende virkning.	Specifik dosisrekommandation kan ikke gives.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 31 % Indinavir C _{min} : ↓ 40 % Efavirenz AUC: ↔	
Nevirapin 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 28 % Nevirapin: ↔ (CYP3A-induktion)	En dosisøgning af indinavir til 1000 mg hver 8. time bør overvejes, hvis det gives sammen med nevirapin.
PI'er		
Amprenavir 1200 mg BID (Indinavir 1200 mg BID)	Amprenavir AUC: ↑ 90 % Indinavir: ↔	De rette doser til denne kombination mht. effekt og sikkerhed er ikke fastlagt.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
Atazanavir	Interaktion er ikke undersøgt.	Kombination af atazanavir med eller uden ritonavir og CRIVAN er ikke tilrådelig på grund af forøget risiko for hyperbilirubinæmi (se pkt. 4.4).
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24t} : ↑ 178 % Indinavir C _{min} : ↑ 111 gange; (I forhold til indinavir 800 mg TID alene*) Ritonavir AUC: ↑ 72 % Ritonavir C _{min} : ↑ 62 %	De rette doser til denne kombination mht. effekt og sikkerhed er ikke fastlagt. Præliminære kliniske data antyder, at CRIVAN 400 mg i kombination med ritonavir 100 mg, når begge administreres peroralt to gange dagligt, kan være et alternativt doseregimen (se pkt. 5.2). En øget dosis på 800 mg indinavir/100 mg ritonavir to gange dagligt medfører øget risiko for bivirkninger.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24t} : ↑ 266 % Indinavir C _{min} : ↑ 24 gange; (I forhold til indinavir 800 mg TID alene*) Ritonavir AUC: ↑ 96 % Ritonavir C _{min} : ↑ 371 %	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24t} : ↑ 220 % Indinavir C _{min} : ↑ 24 gange (I forhold til indinavir 800 mg TID alene*) Ritonavir AUC _{24t} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC _{24t} : ↑ 68 % Indinavir C _{min} : ↑ 10 gange (I forhold til indinavir 800 mg TID alene*) Ritonavir AUC _{24t} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC and C _{min} : ↔ (I forhold til indinavir 800 mg TID alene*) (*historisk kontrol)	
Saquinavir 600 mg SD (hård gelkapselformulering) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 500 % Saquinavir C _{min} : ↑ 190 % (I forhold til saquinavir 600 mg SD (hård gel-formulering) alene)	De rette doser til denne kombination mht. effekt og sikkerhed er ikke fastlagt.
Saquinavir 800 mg SD (blød gelkapselformulering) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 620 % Saquinavir C _{min} : ↑ 450 % (I forhold til saquinavir 800 mg SD (blød gel-formulering) alene)	
Saquinavir 1200 mg SD (blød gelkapselformulering) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 360 % Saquinavir C _{min} : ↑ 450 % (I forhold til saquinavir 1200 mg (blød gel-formulering) alene) Designet for undersøgelsen tager ikke hensyn til en definitiv vurdering af saquinavirs indvirkning på indinavir, men antyder at der er mindre end to gange stigning i indinavirs AUC _{8t} ved samtidig administration med saquinavir.	

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
Antibiotika		
Sulfamethoxazol/ Trime-thoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavirs AUC og C _{min} : ↔ (I forhold til indinavir 400 mg QID alene) Sulfamethoxazols AUC og C _{min} : ↔	Indinavir og sulfamethoxazol/trimethoprim kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Antimykotika		
Fluconazol 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 24 % Indinavir C _{min} : ↔ (I forhold til indinavir 1000 mg TID alene)	Indinavir og fluconazol kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Itraconazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 49 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene)	Ved samtidig administration af itraconazol anbefales dosisreduktion af CRIVIVAN til 600 mg hver 8. time.
Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 20 % Indinavir C _{min} : ↑ 29 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene)	Dosisreduktion af CRIVIVAN til 600 mg hver 8. time bør overvejes.
Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 56 % Indinavir C _{min} ↓ 27 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene)	
Antimykobakterielle læge-midler		
Isoniazid 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC og C _{min} : ↔ (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) Isoniazid AUC og C _{min} : ↔	Indinavir og isoniazid kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Rifabutin 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 34 % Indinavir C _{min} : ↓ 39 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene)	Dosisreduktion af rifabutin og dosisøgning af CRIVIVAN er ikke bekræftet i kliniske undersøgelser. Derfor bør disse ikke gives samtidigt. Hvis behandling med rifabutin er påkrævet, bør alternative lægemidler til behandling af hiv-infektion søges.
Rifabutin 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 32 % Indinavir C _{min} : ↓ 40 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) Rifabutin AUC*: ↑ 54 % Rifabutin C _{min} *: ↑ 99 % (*I forhold til rifabutin 300 mg QD alene. Data er ikke tilgængelige vedr. sammenligning af rifabutin 150 mg QD sammen med indinavir 800 mg TID og en referencedosis på 150 mg rifabutin alene)	
Rifampicin 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 92 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) Denne effekt skyldes rifampicins induktion af CYP3A4.	Brug af rifampicin sammen med indinavir er kontraindiceret.
ANALGETIKA		
Methadon 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ (I forhold til indinavir 800 mg TID historisk kontrol) Methadon AUC and C _{min} : ↔	Indinavir og methadon kan administreres samtidigt uden dosisjustering.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
ANTIARYTMIKA		
Quinidin 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC og C_{min} : $\leftrightarrow$ (I forhold til indinavir 400 mg SD) $\uparrow$ Quinidinkoncentration forventelig (indinavirs CYP3A4-hæmning)	Forsigtighed tilrådes og monitorering af den terapeutiske koncentration anbefales for quinidin, når dette administreres sammen med CRIVAN. Brugen af indinavir/ritonavir sammen med quinidin er kontraindiceret.
ASTMAMIDLER		
Theophyllin 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Theophyllin AUC og C_{min} : $\leftrightarrow$	Indinavir og theophyllin kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
ANTIAGOAGULANTIA		
Warfarin	Ikke undersøgt; kombineret administration kan medføre øget warfarinkoncentration.	Dosisjustering af warfarin kan være nødvendig.
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin, phenobarbital phenytoin	Indinavir hæmmer CYP3A4 og forventes derfor at øge disse antikonvulsivas plasmakoncentration. Samtidig brug af lægemidler, der inducerer CYP3A4, såsom carbamazepin, phenobarbital og phenytoin kan reducere indinavirs plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler administreres samtidigt med indinavir.
ANTIDEPRESSIVA		
Venlafaxin 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir AUC: $\downarrow$ 28 % (I forhold til indinavir 800 mg SD alene) Venlafaxin og den aktive metabolit O-desmethyl-venlafaxin: $\leftrightarrow$	Klinisk signifikans af dette fund er ukendt.
ANTIPSYKOTIKA		
Quetiapin	Ikke undersøgt. På grund af indinavirs hæmning af CYP3A forventes koncentrationen af quetiapin at stige.	Samtidig administration af indinavir og quetiapin kan øge plasmakoncentrationen af quetiapin og medføre quetiapin-relateret toksicitet herunder koma. Samtidig administration af quetiapin og indinavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
CALCIUMANTAGONISTER		
Dihydropyridin: fx felodipin, nifedipin, nicardipin	$\uparrow$ dihydropyridin calciumantagonistkoncentration Calciumantagonister metaboliseres ved hjælp af CYP3A4, der hæmmes af indinavir.	Forsigtighed tilrådes og klinisk monitorering af patienterne anbefales.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (Hypericum perforatum) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 54 % Indinavir C _{min} : ↓ 81 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) Reduktion af indinavirkoncentrationen på grund af induktion af lægemiddelmetabolisering og/eller perikons transportproteiner.	Naturlægemidler, der indeholder perikon er kontraindiceret sammen med CRIVAN. Hvis en patient allerede får perikon, skal dette stoppes og virusniveauerne, og om muligt indinavirkoncentrationen, kontrolleres. Indinavirkoncentrationen kan øges ved seponering af perikon, og det kan være nødvendigt at øge dosis for CRIVAN. Den inducerende virkning kan vare i op til 2 uger efter seponering af behandling med perikon.
HISTAMIN H₂ -ANTAGONIST		
Cimetidin 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC og C _{min} : ↔ (I forhold til indinavir 400 mg SD alene)	Indinavir og cimetidin kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMERE		
Lovastatin, simvastatin	Indinavir hæmmer CYP3A4 og forventes derfor at øge plasmakoncentrationen af de HMG-CoA-reduktasehæmmere markant, som er yderst afhængige af CYP3A4-metabolismen.	Kombination er kontraindiceret pga. risiko for myopati, herunder rhabdomyolyse.
Rosuvastatin	Interaktion er ikke undersøgt. Interaktionsundersøgelse med lopinavir/ritonavir + rosuvastatin: Rosuvastatin AUC ↑ 2.08 gange Rosuvastatin C _{max} ↑ 4.66 gange (Ukendt mekanisme)	Kombination anbefales ikke.
Atorvastatin	↑ atorvastatinkoncentration Atorvastatin er mindre afhængig af CYP3A4 mht. metabolisme end lovastatin eller simvastatin	Brug den lavest mulige dosis atorvastatin med omhyggelig monitorering. Forsigtighed tilrådes.
Pravastatin, fluvastatin	Interaktion er ikke undersøgt. Pravastatins og fluvastatins metabolisme er ikke afhængig af CYP3A4. Interaktion via indvirkning på transportproteinerne kan ikke udelukkes.	Interaktion ukendt. Hvis alternativ behandling ikke er tilgængelig, bør disse anvendes med omhyggelig monitorering.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin	Koncentrationen af ciclosporin (CsA) øges markant hos patienter på Pler, herunder indinavir.	CsA-koncentrationen kræver progressiv dosisjustering med anvendelse af terapeutisk lægemiddelmonitorering.
ORALE KONTRACEPTIVA		
Norethindron/ethinylestradiol 1/35 1 mcg QD (Indinavir 800 mg TID)	Norethindron AUC: ↑ 26 % Norethindron C _{min} : ↑ 44 %	Indinavir og norethindron/ethinylestradiol 1/35 kan administreres samtidigt uden dosisjustering.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
PDE5-HÆMMER		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 11 % Sildenafil AUC ↑ 340 % Samtidig administration af CRIXIVAN og sildenafil medfører sandsynligvis stigning i sildenafil ved kompetitiv hæmning af metabolismen.	Sildenafil-dosis bør ikke overstige max. 25 mg i en 48-timers periode hos patienter, der samtidig får indinavirbehandling.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Vardenafil AUC: ↑ 16 gange Samtidig administration af CRIXIVAN og vardenafil medfører sandsynligvis stigning i vardenafil ved kompetitiv hæmning af metabolismen.	Vardenafil-dosis bør ikke overstige max. 2,5 mg i en 24-timers periode hos patienter, der samtidig får indinavirbehandling.
Tadalafil	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af CRIXIVAN og tadalafil medfører sandsynligvis stigning i tadalafil ved kompetitiv hæmning af metabolismen.	Tadalafil-dosis bør ikke overstige max. 10 mg i en 72-timers periode hos patienter, der samtidig får indinavirbehandling.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (parenteral)	Kombineret administration, som endnu ikke er undersøgt, forventes at øge koncentrationen af midazolam signifikant, især når midazolam gives peroralt. Midazolam metaboliseres ekstensivt af CYP3A4.	CRIXIVAN og oral midazolam bør ikke administreres samtidigt (see pkt. 4.3). Forsigtighed bør udvises ved samtidig administration af CRIXIVAN og parenteral midazolam. Hvis CRIXIVAN administreres samtidigt med parenteral midazolam, bør det gøres på en intensivafdeling med tæt klinisk monitorering i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedering. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, især hvis der gives mere end en enkelt dosis midazolam.
STEROIDER		
Dexamethason	Interaktion er ikke undersøgt. ↑ dexamethasoneksponering forventelig (CYP3A-hæmning). ↓ indinavirs plasmakoncentrationer forventelig (CYP3A-induktion).	Omhyggelig monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når dexamethason administreres samtidigt med indinavir.

Tabel 2. Interaktioner og dosisrekommendationer sammen med andre lægemidler – INDINAVIR BOOSTET MED INDINAVIR. Specifikke interaktionsundersøgelser er ikke udført med den boostede dosis af indinavir 400 mg og ritonavir 100 mg.

Interaktioner mellem indinavir/ritonavir og andre lægemidler fremgår af tabellerne nedenfor (stigning er vist som "↑", fald som "↓", ingen ændring ($\leq \pm 20\%$) som " $\leftrightarrow$ ", enkeltdosis som "SD", én gang dagligt som "QD", to gange dagligt som "BID", tre gange dagligt som "TID", og fire gange dagligt som "QID").

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommendationer vedr. samtidig administration
ANTI-INFEKTIVA		
Antiretrovirale lægemidler		
Amprenavir	Amprenavir 1200 mg BID AUC ↑ 90 % med 800 mg TID indinavir alene (se tabel 1). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64 % med 100 mg BID ritonavir alene (i forhold til amprenavir 1200 mg BID alene). Ritonavir øger amprenavirs serumkoncentration som følge af CYP3A4-hæmning. Interaktionsdata er ikke tilgængelige vedr. administration af indinavir/ritonavir og amprenavir.	De rette doser for denne kombination mht. effekt og sikkerhed er ikke fastlagt. Ritonavir oral opløsning bør ikke administreres samtidigt med amprenavir oral opløsning til børn på grund af risikoen for toksicitet fra hjælpestofferne i de to formuleringer.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Indinavir AUC: ↓ 25 % Indinavir C_{min} ↓ 50 % (I forhold til indinavir/ritonavir 800/100 BID alene) Ritonavir AUC ↓ 36 % Ritonavir C_{min} ↓ 39 % Efavirenz AUC og C_{min} : $\leftrightarrow$	Dosisøgning af indinavir/ritonavir, når dette gives sammen med efavirenz er ikke undersøgt.
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Nedsat indinavirkoncentration og øget rifabutinkoncentration er forventelig.	Der kunne ikke gives dosisrekommendation for indinavir/ritonavir sammen med rifabutin, derfor anbefales kombinationen ikke. Hvis behandling med rifabutin er påkrævet, bør der søges alternative lægemidler til behandling af hiv-infektion.
Rifampicin	Rifampicin er en stærk CYP3A4-induktor og har forårsaget et fald på 92 % i indinavirs AUC, hvilket kan medføre virologisk svigt og resistensudvikling. Under forsøg på at overvinde den øgede eksponering ved at øge dosis af andre proteasehæmmere sammen med ritonavir, sås en høj frekvens af leverreaktioner.	Kombinationen af rifampicin og CRIVAN og samtidig administration af ritonavir i lav dosis er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Andre anti-infektiva		
Atovaquon	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Ritonavir inducerer glucuronidering og som følge heraf forventes fald i atovaquons plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når atovaquon administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
Erythromycin, itraconazol	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge erythromycins og itraconazols plasmakoncentrationer.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når erythromycin eller itraconazol administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
Ketoconazol	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge ketoconazols plasmakoncentration. Samtidig administration af ritonavir og ketoconazol medførte øget incidens af gastrointestinale og hepatiske bivirkninger.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når ketoconazol administreres samtidigt med indinavir/ritonavir. Dosisreduktion af ketoconazol bør overvejes, når dette administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
ANALGETIKA		
Fentanyl	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge fentanyls plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når fentanyl administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
Methadon	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Der er ingen signifikant virkning af ikke-boosteret indinavir på methadons AUC (se tabel 1 ovenfor). Der er observeret fald i methadons AUC sammen med andre ritonavir-boosterede proteasehæmmere. Ritonavir kan inducere glucuronidering af methadon.	Det kan være nødvendigt at øge methadondosis, når det administreres samtidigt med indinavir/ritonavir. Dosisjustering bør overvejes på basis af patientens kliniske respons på methadonbehandlingen.
Morphin	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Morphinkoncentrationen kan falde på grund af induktion af glucuronidering i forbindelse med samtidig administration af ritonavir.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når morfin administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
ANTIARYTMIA		
Digoxin 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Digoxin AUC: ↑ 22 %.	Ritonavir kan øge digoxinkoncentrationen på grund af modificering af P-glycoproteinmedieret digoxinefflux. Omhyggelig monitorering af digoxinkoncentrationen anbefales, når digoxin administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin Ritonavir 400 mg BID	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. R-warfarinkoncentrationen kan falde, hvilket fører til reduceret antikoagulation på grund af ritonavirs induktion af CYP1A2 og CYP2C9.	Antikoagulationsparametrene bør monitoreres, når warfarin administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge carbamazepins plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når carbamazepin administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
Divalproex, lamotrigin, phenytoin	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Ritonavir inducerer oxidering ved CYP2C9 samt glucuronidering og som følge heraf forventes det at reducere plasmakoncentrationen af antikonvulsiva.	Omhyggelig monitorering af serumkoncentrationen eller den terapeutiske virkning, når disse lægemidler administreres samtidigt med indinavir/ritonavir. Phenytoin kan reducere ritonavirs serumkoncentration.
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Trazodon AUC: ↑ 2,4 gange. En stigning i incidensen af trazodonrelaterede bivirkninger blev observeret, når dette blev administreret samtidigt med ritonavir.	Kombinationen af trazodon og indinavir/ritonavir bør anvendes med forsigtighed ved at initiere behandling med trazodon i laveste dosering og monitorere mht. klinisk respons og tolerabilitet.
ANTIISTAMINER		
Fexofenadin	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Ritonavir kan modificere P-glycoproteinmedieret fexofenadinefflux, når det ved samtidig administration medfører øget koncentration af fexofenadin.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når fexofenadin administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
Loratidin	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge loratidins plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når loratidin administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
CALCIUMANTAGONISTER		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Diltiazem AUC _{0-24h} : ↑ 43 %. Indinavir/ritonavir AUC: ↔	Dosismodificering af calciumantagonister bør overvejes, når de administreres samtidigt med indinavir/ritonavir, da det kan medføre øget respons.
Amlodipin 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Amlodipin AUC _{0-24h} : ↑ 80 % Indinavir/ritonavir AUC: ↔	

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMERE		Samme anbefalinger som for indinavir uden ritonavir-boosting (se tabel 1).
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Efter initiering af behandling med indinavir/ritonavir 800/100 BID eller lopinavir/ritonavir 400/100 BID var det nødvendigt med dosisreduktion af ciclosporin til 5-20% af tidligere dosis for at opretholde ciclosporin-koncentrationen inden for det terapeutiske område i én undersøgelse.	Dosisjustering af ciclosporin bør foretages i henhold til den lavest målte ciclosporin koncentration i blodet.
Tacrolimus	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge tacrolimus' plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når tacrolimus administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
PDE5-HÆMMER		
Sildenafil, tadalafil	Interaktion er ikke undersøgt.	For sildenafil og tadalafil gælder de samme anbefalinger som for indinavir uden ritonavir-boosting (se tabel 1).
Vardenafil	Interaktion er ikke undersøgt.	Vardenafildosis bør ikke overstige max. 2,5 mg over en 72-timers periode, når det gives sammen med en boostet proteasehæmmer.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge buspions plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når buspiron administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
Midazolam (parenteral)	Interaktion med indinavir/ritonavir. Kombineret administration, som endnu ikke er undersøgt, forventes at øge koncentrationen af midazolam signifikant, især når midazolam gives peroralt (CYP3A4-hæmning).	CRIXIVAN bør ikke administreres samtidigt med ritonavir og oral midazolam (see pkt. 4.3). Forsigtighed bør udvises ved samtidig administration af CRIXIVAN og ritonavir samt parenteral midazolam. Hvis CRIXIVAN og ritonavir administreres samtidigt med parenteral midazolam, bør det gøres på en intensivafdeling med tæt klinisk monitorering i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedering. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, især hvis der gives mere end en enkelt dosis midazolam.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
STEROIDER		
Dexamethason	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. ↑ dexamethasoneksponering forventes (CYP3A-hæmning). ↓ indinavirs plasmakoncentrationer kan forventes (CYP3A-induktion).	Omhyggelig monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når dexamethason administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.

For information om effekt af diæt eller mad på indinavirabsorption (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes ikke tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser hos gravide patienter. Indinavir bør kun bruges under graviditet, hvis de potentielle fordele retfærdiggør de potentielle risici for fostret. Taget i betragtning at betydeligt lavere eksponering før fødslen er set i en lille undersøgelse af hiv-inficerede gravide patienter, og de begrænsede data fra denne population, anbefales det ikke at bruge indinavir til hiv-inficerede gravide patienter (se pkt. 5.2).

Hyperbilirubinæmi, fortrinsvis rapporteret som forhøjet indirekte bilirubin, er observeret hos 14 % af patienterne under behandling med indinavir. Da det er uvist, om indinavir vil forværre fysiologisk hyperbilirubinæmi hos nyfødte, må det nøje overvejes, om indinavir skal anvendes til gravide kvinder omkring fødselstidspunktet (se pkt. 4.8).

Hos Rhesusaber fremkaldte administration af indinavir til nyfødte mild eksacerbation af den forbigående fysiologiske hyperbilirubinæmi, der ses hos disse arter efter fødsel. Administration af indinavir til gravide Rhesusaber i tredje trimester fremkaldte ikke en tilsvarende eksacerbation hos nyfødte; imidlertid sås kun begrænset placentaoverførsel af indinavir.

Amning

Det anbefales at hiv-smittede kvinder, for at undgå overførsel af hiv, ikke under nogen omstændigheder ammer deres børn. Det er uvist, om indinavir udskilles i human mælk. Mødre bør instrueres i at ophøre med amning under behandling.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende potentiel effekt af CRIVAN-behandling på fertiliteten hos mænd eller kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført studier af indvirkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er ingen data, der viser, at indinavir påvirker evnen til at køre bil og anvende maskiner. Patienterne bør imidlertid informeres om, at svimmelhed og sløret syn er rapporteret under behandling med indinavir.

4.8 Bivirkninger

Nefrolitiasis forekom hos ca. 10 % af de patienter, der blev behandlet med den anbefalede (uboostede) dosis CRIXIVAN i en poollet analyse af kontrollerede kliniske undersøgelser (se også tabellen nedenfor samt pkt. 4.4).

Kliniske bivirkninger, af investigatorene indberettet som muligvis, sandsynligvis eller definitivt relaterede til CRIXIVAN, hos $\geq 5\%$ af patienterne behandlet med CRIXIVAN, alene eller i kombination med NRTI (n=309), i 24 uger er listet nedenfor. Mange af disse bivirkninger blev også fundet almindeligt eller hyppigt forekommende tilstande i denne befolkningsgruppe. Disse bivirkninger var: kvalme (35,3 %), hovedpine (25,2 %), diarré (24,6 %), asteni/træthed (24,3 %) udslæt (19,1 %), smagsforstyrrelse (19,1 %), tør hud (16,2 %), abdominalsmerter (14,6 %), opkastning (11,0 %) og svimmelhed (10,7 %). Med undtagelse af tør hud, udslæt og smagsforstyrrelser var forekomsten af bivirkninger den samme eller højere hos patienter i antiretroviral nukleosidanalog-kontrolgruppen end hos patienter behandlet med CRIXIVAN alene eller i kombination med NRTI. Denne overordnede sikkerhedsprofil forblev ens for 107 patienter behandlet med CRIXIVAN alene eller i kombination med NRTI i op til 48 uger. Bivirkninger, inklusive nefrolitiasis, kan føre til seponering.

I kontrollerede, kliniske undersøgelser, udført over hele verden, blev indinavir administreret alene eller i kombination med andre antiretrovirale stoffer (zidovudin, didanosin, stavudin og/eller lamivudin) til ca. 2.000 patienter, af hvilke hovedparten var voksne mænd af europæisk afstamning (15 % kvinder).

Indinavir ændrede ikke type, frekvens eller sværhedsgrad af de vigtigste, kendte bivirkninger forbundet med anvendelse af zidovudin, didanosin eller lamivudin.

Følgende bivirkninger er rapporteret for CRIXIVAN under kliniske undersøgelser hos voksne og/eller efter markedsføring, når CRIXIVAN blev givet som monoterapi og/eller i kombination med antiretroviral terapi (CART).

Meget almindelige ($\geq 1/10$); Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjældne ($< 1/10.000$); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Der er også rapporteret bivirkninger efter markedsføring*; da disse er kommet fra spontane rapporter kan incidensen ikke vurderes.

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkninger CRIXIVAN
Blod- og lymfesystem	Meget almindelig	Stigning i middelcellevolumen, fald i neutrofiler
	Ikke kendt*	Øget antal spontane blødninger hos patienter med hæmofili, anæmi inklusive akut hæmolytisk anæmi; trombocytopeni (se pkt. 4.4).
Immunsystemet	Ikke kendt*	Anafylaktiske reaktioner
Metabolisme og ernæring	Ikke kendt*	Debuterende diabetes mellitus eller hyperglykæmi, eller forværring af allerede eksisterende diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi.
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed
	Almindelig	Insomnia, hypæstesi, paræstesi
	Ikke kendt*	Oral paræstesi

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkninger CRIXIVAN
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme; opkastning; diarré; dyspepsi
	Almindelig	Flatulens, tør mund, syreregurgitation
	Ikke kendt*	Hepatitis inklusive rapporter om leversvigt; pancreatitis
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Isoleret asymptomatisk hyperbilirubinæmi, stigning i ALAT og ASAT
	Ikke kendt*	Abnorm leverfunktion
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt, tør hud
	Almindelig	Pruritus
	Ikke kendt*	Udslæt inklusive erythema multiforme og Stevens-Johnsons syndrom, overfølsomhedsvaskulit, alopeci, hyperpigmentering, urticaria, nedgroede tånegle og/eller paronychia.
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Myalgi
	Ikke kendt*	Myositis, rhabdomyolyse, stigning i kreatinkinase, osteonekrose (se pkt. 4.4), periarthritis
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	Hæmaturi, proteinuri, krystalluri
	Almindelig	Nefrolitiasis, dysuri
	Ikke kendt*	Nefrolitiasis, i nogle tilfælde med nyreinsufficiens eller akut nyresvigt; pyelonefritis, interstitiel nefritis, i nogle tilfælde associeret med krystalaflejringer af indinavir. Hos nogle patienter svandt den interstitielle nefritis ikke ved seponering af behandling med indinavir; nyreinsufficiens, nyresvigt, leukocyturi (se pkt. 4.4)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Asteni/træthed, smagsforstyrrelser, mavesmerter

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immundefekt kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nefrolitiasis

Der er rapporteret om nefrolitiasis, inkluderende lændesmerter med eller uden hæmaturi (inklusive mikroskopisk hæmaturi) hos ca. 10 % (252/2.577) af de patienter, der fik CRIXIVAN i kliniske undersøgelser i den anbefalede dosis sammenlignet med 2,2 % i kontrolgrupperne. Generelt blev disse

hændelser ikke forbundet med renal dysfunktion og blev løst med hydrering og midlertidig seponering af behandlingen (fx 1-3 dage).

Hyperbilirubinæmi

Der er rapporteret om isoleret asymptomatisk hyperbilirubinæmi (totalbilirubin $\geq 2,5$ mg/dl, 43 $\mu\text{mol/l}$) overvejende som forhøjet indirekte bilirubin og sjældent forbundet med stigning i ALAT, ASAT eller alkalisk fosfatase hos ca. 14 % af de patienter, der blev behandlet med CRIXIVAN alene eller i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. De fleste patienter fortsatte behandlingen med CRIXIVAN uden dosisreduktion, og bilirubinværdierne faldt gradvis mod baseline.

Hyperbilirubinæmi forekom hyppigere ved doser over 2,4 g/dag i sammenligning med doser under 2,4 g/dag.

Pædiatrisk population

Hos pædiatriske patienter (≥ 3 år) i kliniske undersøgelser var bivirkningsprofilen den samme som hos voksne patienter med undtagelse af en højere frekvens af nefrolitiasis på 29 % (20/70) hos pædiatriske patienter, der var blevet behandlet med CRIXIVAN. Asymptomatisk pyuri af ukendt ætiologi sås hos 10,9 % (6/55) af de pædiatriske patienter, der fik CRIXIVAN. Nogle af disse hændelser var forbundet med en let stigning i serumkreatinin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der har været rapporter om human overdosis med CRIXIVAN. De hyppigst rapporterede symptomer var gastrointestinale (fx kvalme, opkastning, diarré) og renale (fx nefrolitiasis, lændesmerter, hæmaturi).

Det vides ikke om indinavir er dialyserbart ved peritonealdialyse eller hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, proteasehæmmer, ATC kode: J05AE02

Virkningsmekanisme

Indinavir hæmmer rekombinant hiv-1 og hiv-2 protease med ca. 10 gange selektivitet for hiv-1 i forhold til hiv-2 proteinase. Indinavir bindes reversibelt til det proteaseaktive site, hæmmer kompetent enzymet og forebygger derved den spaltning af det virale precursor polyprotein, som sker under modning af den nydannede, virale partikel. De derfor umodne partikler er non-infektiose og ude af stand til at etablere nye infektionscykler. Indinavir hæmmer ikke de eukaryote proteaser, human renin, human katepsin D, human elastase og human faktor Xa i signifikant grad.

Mikrobiologi

Indinavir medierede i koncentrationer på 50-100 nM 95 % hæmning (IC_{95}) af viral spredning (i forhold til en ubehandlet virusinficeret kontrol) i humane T-lymfocytcellekulturer og primære humane monocytter/makrofager inficeret med henholdsvis hiv-1 varianterne LAI, MN, RF og en makrofagetrofisk variant SF-162. Indinavir i koncentrationer på 25-100 nM medierede 95 % hæmning af viral spredning i kulturer af mitogenaktiverede blodmononukleare celler fra perifert blod inficeret med forskellige, primære kliniske isolater af hiv-1, inklusive isolater som var resistente over for zidovudin, samt non-nukleosid revers transcriptasehæmmere. Der sås synergistisk antiretroviral

aktivitet, når humane T-lymfeceller inficerede med LAI varianten af hiv-1 blev inkuberet med indinavir og enten zidovudin, didanosin eller en non-nukleosid revers transcriptasehæmmer.

Lægemedelresistens

Nedsat suppression af virus-RNA forekom hos nogle patienter; CD4-celletallet holdt sig imidlertid ofte over niveauet fra før behandlingen. Når nedsat virus-RNA-suppression opstod, var det typisk forbundet med erstatning af cirkulerende følsomme virus med resistente virusvarianter. Resistens var korreleret til akkumulering af mutationer i det virale genom, som førte til ekspresion af aminosyresubstitutioner i den virale protease.

Mindst 11 aminosyresteder i proteasen er blevet associeret med indinavirresistens: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 og L90. Baggrunden for deres resistensbidrag er imidlertid kompleks. Ingen af disse substitutioner var hverken nødvendige for eller tilstrækkelige til resistens. En kunne ingen enkeltsubstitution eller substitutionspar skabe målelig ($\geq$ fire gange) indinavirresistens, og resistensniveauet var afhængig af måden flere substitutioner kombineredes på. Generelt skyldtes højere resistensniveauer imidlertid co-ekspresion af et større antal substitutioner ved de 11 identificerede positioner. Blandt patienter der oplevede viral RNA rebound under monoterapi med indinavir, 800 mg hver 8 time, sås der hos de fleste patienter kun substitution i 3 af disse positioner: V82 (til A eller F), M46 (til I eller L) og L10 (til I eller R). Andre substitutioner sås mindre hyppigt. De observerede aminosyresubstitutioner sås at akkumulere sekventielt og ikke i nogen konsistent rækkefølge, sandsynligvis på grund af vedvarende virusreplikation.

Det bør bemærkes at faldet i suppression af virus-RNA sås hyppigere, når behandling med indinavir blev initieret ved lavere doser end den anbefalede orale dosis på 2,4 g/dag. **Derfor bør behandling med indinavir initieres ved den anbefalede dosis for at øge suppressionen af virusreplikation og dermed hæmme udviklingen af resistent virus.**

Samtidig brug af indinavir og nukleosidanaloger (over for hvilke patienten er naiv) kan mindske risikoen for udvikling af resistens over for både indinavir og nukleosidanaloger. I en sammenlignende undersøgelse, gav kombinationsbehandling med nukleosidanaloger (trippelterapi med zidovudin plus didanosin) beskyttelse mod selektion af virus med mindst en resistensassocieret aminosyresubstitution over for både indinavir (fra 13/24 til 2/20 ved behandlingsuge 24) og over for nukleosidanalogerne (fra 10/16 til 0/20 ved behandlingsuge 24).

Krydsresistens

Isolater fra hiv-1 patienter med nedsat følsomhed overfor indinavir udviste varierende mønstre og grader af krydsresistens overfor serier af forskellige hiv-proteasehæmmere, inklusive ritonavir og saquinavir. Fuldstændig krydsresistens fandtes mellem indinavir og ritonavir, medens krydsresistens over for saquinavir varierede mellem isolaterne. Mange af de protease-aminosyresubstitutioner, som er fundet at være associeret med resistens over for ritonavir og saquinavir, er også forbundet med resistens over for indinavir.

Farmakodynamiske virkninger

Voksne

Behandling med indinavir alene eller i kombination med andre antiretrovirale stoffer (dvs. nukleosidanaloger) er indtil nu dokumenteret at reducere den virale belastning og at øge CD4-lymfocytter hos patienter med CD4-celletal < 500 celler/mm³.

I en publiceret undersøgelse blev 20 hiv-inficerede patienter med upåviselig virusbelastning i plasma (< 200 kopier/ml), og som fik indinavir 800 mg hver 8. time, skiftet over til indinavir/ritonavir 400/100 mg hver 12. time i et åbent, cross-over design. 18 patienter fuldførte undersøgelsen til uge 48. Virusbelastningen forblev < 200 kopier/ml i 48 uger hos alle patienterne.

En anden publiceret undersøgelse vurderede effekt og sikkerhed for indinavir/ritonavir 400/100 mg hver 12. time hos 40 antiretroviralt naive patienter. 30 forsøgspersoner fuldførte 48 ugers behandling. Ved uge 4 var indinavirs $C_{\min}$ 500 ng/ml med væsentlig variabilitet i minimumsværdien (5-8100

ng/ml). Ved analyse af intent-to-treat havde 65 % af patienterne hiv RNA <400 kopier/ml, og 50 % havde en virusbelastning på < 50 kopier/ml; ved analyse af on-treatment havde 96 % af disse hiv RNA < 400 kopier/ml, og 74 % havde en virusbelastning på < 50 kopier/ml.

80 antiretroviralt naive patienter blev inkluderet i en tredje publiceret undersøgelse. I denne åbne ikke-randomiserede undersøgelse med én arm blev patienterne behandlet med stavudin og lamivudin plus indinavir/ritonavir 400/100 mg hver 12. time. 62 patienter fuldførte undersøgelsen til uge 96. I analyserne af intent-to-treat og on-treatment var andelen af patienter med hiv RNA < 50 kopier/ml henholdsvis 68,8 % og 88,7 % ved uge 96.

Indinavir alene eller i kombination med nukleosidanaloger (zidovudin/stavudin og lamivudin) har vist at forsinke den kliniske progressionsrate sammenlignet med nukleosidanaloger og yder en vedvarende effekt på viralmængden og CD4-tallet.

Hos patienter, der havde fået zidovudin, reducerede yderligere behandling med en kombination af indinavir, zidovudin og lamivudin sandsynligheden for aids-definerende sygdomme eller død (ADID) efter 48 uger fra 13 % til 7 % sammenlignet med lamivudin og zidovudin. Hos antiretroviralt naive patienter reducerede indinavir ligeledes, med og uden zidovudin, sandsynligheden for ADID efter 48 uger fra 15 % med zidovudin alene til ca. 6 % med indinavir alene eller i kombination med zidovudin.

Effekten på viralmængden var betydeligt mere udtalt hos patienter behandlet med indinavir i kombination med nukleosidanaloger, men andelen af patienter med serumviral RNA under grænsen for kvantifikation (500 kopier/ml) varierede undersøgelse imellem ved uge 24 fra 40 % til mere end 80 %. Denne andel synes at forblive stabil over længerevarende follow-up perioder. Ligeledes synes effekten på CD4-celletal at være mere udtalt hos patienter behandlet med indinavir i kombination med nukleosidanaloger sammenlignet med indinavir alene. Denne effekt er vedvarende i undersøgelser, også efter længerevarende follow-up perioder.

Pædiatrisk population

To kliniske undersøgelser med 41 pædiatriske patienter (i alderen 4-15 år) er designet til at karakterisere indinavirs sikkerhed, antiretroviral aktivitet og farmakokinetik i kombination med stavudin og lamivudin. I én undersøgelse var andelen af patienter med plasmaviral RNA under 400 kopier/ml 60 % i uge 24, middelstigningen i CD4-celletal var 242 celler/mm³, og middelstigningen af CD4-celletal var, angivet i procent, 4,2 %. I uge 60 var andelen af patienter med plasmaviral RNA under 400 kopier/ml 59 %. I en anden undersøgelse var andelen af patienter med plasmaviral RNA under 400 kopier/ml 59 % i uge 16, middelstigningen i CD4-celletal var 73 celler/mm³, og middelstigningen af CD4-celletal var, angivet i procent, 1,2 %. I uge 24 var andelen af patienter med plasmaviral RNA under 400 kopier/ml 60 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Indinavir absorberes hurtigt i fastende tilstand med 0,8 times varighed $\pm$ 0,3 time (middelværdi $\pm$ S.D.) til maksimalt plasmaniveau nås. Ved dosisintervallet 200-800 mg var øgningen i plasmakoncentrationerne større end dosisproportional. Ved doser mellem 800 mg og 1000 mg er afvigelsen fra dosisproportionalitet mindre udtalt. Som resultat af den korte halveringstid $t_{1/2} = 0,4$ timer, sås kun minimal stigning i plasmakoncentrationer efter gentagne doser. Biotilgængeligheden var ca. 65 % af en enkelt 800 mg dosis af indinavir (90 % CI, 58-72 %).

Data fra en steady state undersøgelse på raske frivillige indikerer, at der er en daglig variation i indinavir farmakokinetikken. Efter et dosisregime på 800 mg hver 8. time var de målte peak plasmakoncentrationer (C_{max}) efter morgen-, eftermiddags- og aftendosis hhv. 15.550 nM, 8.720 nM og 8.880 nM. Tilsvarende plasmakoncentrationer 8 timer efter dosis var hhv. 220 nM, 210 nM og 370 nM. Relevansen af disse fund for ritonavir-boostet indinavir kendes ikke. Ved steady state efter et dosisregime på 800 mg, hver 8. time, opnåede hiv-seropositive patienter i en undersøgelse geometriske middelværdier af: $AUC_{0-8 \text{ timer}}$ på 27813 nM^h, (90 % konfidensinterval = 22185, 34869), maksimale

plasmakoncentrationer på 11144 nM (90 % konfidensinterval = 9192, 13512) og plasmakoncentrationer 8 timer efter dosering på 211 nM (90 % konfidensinterval = 163, 274).

Virkning af mad

Ved *steady state* efter et dosisregime på 800 mg/100 mg indinavir/ritonavirterapi hver 12. time i kombination med et fedtfattigt måltid, opnåedes i en undersøgelse følgende geometriske middelværdier: $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ på 116067 nM·t (90% konfidensinterval = 101680, 132490), maksimale plasmakoncentrationer på 19001 nM (90% konfidensinterval = 17538, 20588) og plasmakoncentrationer 12 timer efter dosering på 2274 nM (90% konfidensinterval = 1701, 3042) hos raske frivillige. Der sås ingen signifikant forskel i eksponeringen, når behandlingen blev givet sammen med et fuldfedt måltid.

Regimen med boostet indinavir. Der foreligger begrænsede data vedrørende indinavirs farmakokinetik i forbindelse med ritonavir i lav dosis. Indinavirs farmakokinetik (400 mg) sammen med ritonavir (100 mg) givet to gange dagligt blev undersøgt i to undersøgelser. Farmakokinetisk analyse af den ene af undersøgelseerne blev udført på 19 af patienterne med gennemsnitligt $AUC_{0-12 \text{ timer}}$, C_{max} og C_{min} på henholdsvis 25421 nM·h (21489-36236 nM·h), 5758 nM (5056-6742 nM) og 239 (169-421 nM) for indinavir. De farmakokinetiske parametre i den anden undersøgelse var de samme.

I hiv-inficerede pædiatriske patienter, gav et dosisregimen af indinavir hårde kapsler, 500 mg/m² hver 8. time $AUC_{0-8 \text{ timer}}$ værdier på 27412 nM·t, maksimale plasmakoncentrationer på 12182 nM og plasmakoncentrationer på 122 nM 8 timer efter dosering. AUC og maksimale plasmakoncentrationer var generelt lig dem, der tidligere er observeret hos hiv-inficerede voksne, som fik den anbefalede dosis på 800 mg hver 8. time; man bør være opmærksom på at plasmakoncentrationerne 8 timer efter dosering var lavere.

Der er vist at den systemiske eksponering for indinavir under graviditet er relativt formindsket (PACTG 358). CRIVAN 800 mg hver 8. time + zidovudin 200 mg hver 8. time og lamivudin 150 mg to gange dagligt). Middel indinavir plasma $AUC_{0-8 \text{ timer}}$ ved 30-32 ugers gestation (n = 11) var 9231 nM·timer, hvilket er 74 % (95 % konfidensinterval: 50 %, 86 %) lavere end hvad der blev set 6 uger efter fødslen. Seks af disse 11 patienter (55 %) havde middel indinavir plasmakoncentrationer 8 timer efter doseringen (C_{min}) under assaygrænsen for pålidelig kvantificering. Indinavirs farmakokinetik hos disse 11 patienter 6 uger efter fødslen var generelt magen til den som blev set hos ikke-gravide patienter i et andet studie (se pkt. 4.6).

Administration af indinavir sammen med et måltid med højt indhold af kalorier, fedt og protein resulterede i en svækket og reduceret absorption med en reduktion på ca. 80 % i AUC og 86 % reduktion i C_{max} . Administration sammen med lette måltider (fx tørt ristet brød med syltetøj eller marmelade, æblejuice og kaffe med skummetmælk eller fedtfri mælk og sukker eller cornflakes med skummetmælk eller fedtfri mælk og sukker) resulterede i en plasmakoncentration sammenlignelig med de tilsvarende fastende værdier.

Farmakokinetikken for indinavir taget som indinavirsulfatsalt (fra åbne, hårde kapsler) blandet i æblemos var generelt sammenlignelig med farmakokinetikken for indinavir taget fastende som hårde kapsler. I hiv-inficerede pædiatriske patienter var indinavirs farmakokinetiske parametre i æblemos: $AUC_{0-8 \text{ timer}}$ på 26980 nM·t; maksimal plasmakoncentration på 13711 nM og plasmakoncentration på 146 nM 8 timer efter dosering.

Fordeling

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

Der findes ingen data vedrørende passage af indinavir ind i centralnervesystemet hos mennesker.

Biotransformation

Der er fundet 7 hovedmetabolitter og de metaboliske veje er vist at være glukuronidering ved pyridin-nitrogenatomet, pyridin-N-oxidation med og uden 3'-hydroxylering på indanringen, 3'-hydroxylering af indan, p-hydroxylering af phenylmethylgruppen, og N-depyridomethylering med og uden 3'-

hydroxylering. *In vitro* undersøgelser med humane levermikrosomer har vist at cytokrom CYP3A4 er det eneste P450 isozym, som spiller en større rolle i den oxidative metabolisme af indinavir. Analyser af plasma- og urinprøver, fra personer som fik indinavir, viste at indinavirmetabolitter har ringe proteinasehæmmende aktivitet.

Elimination

I dosisintervallet 200-1000 mg administreret til både raske frivillige og hiv-smittede patienter, fandtes lidt større end dosisproportional stigning af indinavir i urinen. Den renale clearance (116 ml/min) af indinavir er koncentrationsuafhængig i det kliniske dosisinterval. Mindre end 20 % af indinavir udskilles renalt. Den gennemsnitlige urinudskillelse af uomdannet lægemiddel efter administration af enkelt-doser givet i fastende tilstand var 10,4 % efter en 700 mg dosis og 12 % efter en 1000 mg dosis. Indinavir blev hurtigt elimineret med en halveringstid på 1,8 timer.

Patientkarakteristika

Farmakokinetikken af indinavir synes ikke at påvirkes af race.

Der er ingen klinisk signifikante forskelle i indinavirs farmakokinetik hos hiv-seropositive kvinder sammenlignet med hiv-seropositive mænd.

Patienter med mild til moderat leverinsufficiens og kliniske tegn på cirrose viste tegn på nedsat metabolisme af indinavir resulterende i ca. 60 % højere gennemsnitlig AUC efter en 400 mg dosis. Den gennemsnitlige halveringstid for indinavir steg til ca. 2,8 timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er set krystaller i urinen fra rotter, én abe og én hund. Krystallerne er ikke blevet sat i forbindelse med lægemiddelinduceret renal skade. Forhøjet thyroideavægt og thyroidal follikelcellehyperplasi som følge af forhøjet thyroxinclearance sås hos rotter behandlet med indinavir i doser ≥ 160 mg/kg/dag. Forhøjet levervægt forekom hos rotter behandlet med indinavir i doser ≥ 40 mg/kg/dag og blev ledsaget af hepatocellulær hypertrofi ved doser ≥ 320 mg/kg/dag.

Den maksimale, ikke-letale, orale dosis indinavir var mindst 5000 mg/kg hos rotter og mus, den højeste dosis undersøgt i akutte toksicitetsundersøgelser.

Rotteundersøgelser indikerer at optagelsen i hjernevæv er begrænset, distributionen ind og ud af det lymfatiske system er hurtig og ekskretionen i mælk fra diegivende rotter er ekstensiv. Distributionen af indinavir over placentabarrieren er signifikant hos rotter, men begrænset hos kaniner.

Mutagenicitet

Indinavir havde ikke nogen mutagen eller genotoksisk aktivitet i undersøgelser med og uden metabolisk aktivering.

Karcinogenicitet

Der sås ingen karcinogenicitet hos mus ved den maksimalt tolererede dosis, svarende til en systemisk eksposition ca. 2-3 gange højere end klinisk eksposition. Ved lignende eksposition hos rotter sås en øget forekomst af thyroide adenomer, sandsynligvis relateret til en stigning i frigørelsen af thyroideastimulerende hormon sekundært til en stigning i thyroxinclearance. Relevansen af disse fund for mennesker er sandsynligvis begrænset.

Reproduktion

Der blev udført reproduktionsundersøgelser med rotter, kaniner og hunde (ved doser der gav systemisk eksponering sammenlignelig med eller lidt større end human eksponering), og disse viste ingen tegn på teratogenicitet. Der sås ingen eksterne eller viscerale forandringer hos rotter, dog sås øget forekomst af overtallige ribben samt cervikale ribben. Der sås ingen eksterne, viscerale eller skeletale forandringer hos kaniner eller hunde. Der sås ingen virkninger på embryo/føtaloverlevelse eller føtalvægt hos rotter og kaniner. Hos hunde sås lille stigning i resorptioner, dog var alle fostre hos

medicinbehandlede dyr levedygtige og incidensen af levende fostre hos medicinbehandlede dyr svarede til kontrolgruppens.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold:

lactose, vandfri
magnesiumstearat

Kapselskal:

gelatine
titandioxid (E171)
prægeblæk: Titandioxid (E 171), indigocarmin (E 132).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tilsluttet for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholder med polypropylenlåg og folielukning, indeholdende 180, 270 eller 360 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Beholderen indeholder et fugtabsorberende middel som bør forblive i beholderen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2021 BN Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/024/001
EU/1/96/024/002
EU/1/96/024/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 04 oktober 1996

Dato for seneste fornyelse: 18 juli 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om CRIXIVAN findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CRIXIVAN 400 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder indinavirsulfat svarende til 400 mg indinavir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 400 mg kapsel indeholder 149,6 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Kapslerne er delvis gennemsigtige, hvide og prægede CRIXIVAN™ 400 mg i grønt.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CRIXIVAN er i kombination med antiretrovirale nukleosidanaloger indiceret til behandling af voksne med hiv-1 infektion.

4.2 Dosering og administration

CRIXIVAN bør administreres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion. På basis af aktuelle, farmakodynamiske data, skal indinavir anvendes i kombination med andre antiretrovirale stoffer. Når indinavir administreres som monoterapi, dannes hurtigt resistent virus (se pkt. 5.1).

Dosering

Den anbefalede dosis af indinavir er 800 mg oralt hver 8. time.

Data fra publicerede undersøgelser tyder på, at CRIXIVAN 400 mg i kombination med ritonavir 100 mg kan være et alternativt doseringsregimen, når begge administreres peroralt to gange dagligt. Denne formodning er baseret på begrænsede publicerede data (se pkt. 5.2).

Dosisreduktion af indinavir til 600 mg hver 8. time bør overvejes, når itraconazol eller ketoconazol administreres samtidigt (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion på grund af cirrose, bør indinavirdosis reduceres til 600 mg hver 8. time. Anbefalingen er baseret på begrænsede farmakokinetiske data (se pkt. 5.2). Patienter med alvorligt nedsat leverfunktion er ikke undersøgt; derfor kan der ikke gives doseringsvejledning til disse patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Sikkerhed hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt; mindre end 20 % af indinavir udskilles imidlertid i urinen som uomdannet lægemiddel eller metabolitter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

CRIXIVANs sikkerhed og virkning hos børn under 4 år er ikke klarlagt (se pkt. 5.1 og 5.2). De tilgængelige data hos børn over 4 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1. og 5.2.

Administration

De hårde kapsler bør synkes hele.

Da CRIXIVAN skal tages med 8 timers intervaller, bør der udarbejdes en plan, der er tilpasset patienten. For optimal absorption, skal CRIXIVAN administreres uden mad, men med vand, 1 time før, eller 2 timer efter et måltid. Alternativt kan CRIXIVAN administreres med et fedtfattigt, let måltid.

Hvis CRIXIVAN administreres sammen med ritonavir, kan det administreres med eller uden mad.

For at sikre tilstrækkelig hydrering, anbefales det at voksne drikker mindst 1,5 liter væske i løbet af 24 timer.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Indinavir, med eller uden ritonavir, bør ikke administreres samtidigt med lægemidler, som har et snævert terapeutisk vindue, og som er substrater af CYP3A4. Både CRIXIVANs og ritonavirs hæmning af CYP3A4 kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler, og kan dermed medføre alvorlige eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).

CRIXIVAN, med eller uden ritonavir, bør ikke administreres samtidigt med amiodaron, terfenadin, cisaprid, astemizol, quetiapin, alprazolam, triazolam, midazolam administreret peroralt (mht. forsigtighed ved parenteralt administreret midazolam se pkt. 4.5), pimozid, ergotderivater, simvastatin eller lovastatin (se pkt. 4.4).

Kombinationen af rifampicin og CRIXIVAN med eller uden samtidig administration af ritonavir i lav dosis er kontraindiceret (se pkt. 4.5). Samtidig brug af indinavir og naturlægemidler med perikon (hypericum perforatum) er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Desuden må indinavir sammen med ritonavir ikke administreres samtidigt med alfuzosin, mepiridin, piroxicam, propoxyphen, bepridil, encainid, flecainid, propafenon, quinidin, fusidinsyre, clozapin, clorazepat, diazepam, estazolam og flurazepam.

Indinavir må ikke gives sammen med ritonavir til patienter med dekomenseret leversygdom, da ritonavir hovedsageligt metaboliseres og elimineres via leveren (se pkt. 4.4).

Se produktresumé for ritonavir vedrørende yderligere kontraindikationer, når CRIXIVAN anvendes sammen med ritonavir.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nefrolitiasis og tubulointerstitiel nefritis

Nefrolitiasis er set ved behandling med indinavir hos voksne patienter med en kumuleret frekvens på 12,4 % (interval på tværs af de enkelte forsøg: 4,7 % til 34,4 %). Den kumulerede frekvens af nefrolitiasishændelser stiger med stigende eksponering for CRIXIVAN; risikoen over tid forbliver dog relativt konstant. I nogle tilfælde har nefrolitiasis været associeret med nyreinsufficiens eller akut nyresvigt; i størstedelen af disse tilfælde var nyreinsufficiens og akut nyresvigt reversible. Hvis der opstår tegn og symptomer på nefrolitiasis, inklusive lændesmerter med eller uden hæmaturi (inklusive mikroskopisk hæmaturi), bør midlertidig seponering af behandling (fx 1-3 dage) under den akutte episode med nefrolitiasis eller seponering af behandling overvejes. Undersøgelsen kan bestå af

urinalyse, serumcarbamid og serumcreatinin samt ultralyd af blære og nyrer. Tilstrækkelig hydrering anbefales til alle patienter, som tager indinavir (se pkt. 4.2 og 4.8).

Medicinsk behandling af patienter med en eller flere episoder af nefrolitiasis skal indbefatte tilstrækkelig hydrering og kan involvere midlertidig afbrydelse af behandlingen (fx 1 - 3 dage) under den akutte episode af nefrolitiasis eller seponering af behandlingen.

Der er set tilfælde af interstitiel nefritis med medullær calcifikation og kortikal atrofi hos patienter med asymptomatisk svær leukocyturi (>100 celler/højt styrkefelt). Hos patienter med forhøjet risiko bør screening af urinen overvejes. Hvis der findes vedholdende, svær leukocyturi, kan yderligere undersøgelser være nødvendige.

Lægemiddelinteraktioner

Indinavir bør anvendes med forsigtighed sammen med andre lægemidler, som er potente CYP3A4 induktorer. Samtidig administration kan resultere i fald i plasmakoncentrationer af indinavir, og som konsekvens heraf øget risiko for suboptimal behandling og facilitering af resistensudvikling (se pkt. 4.5).

Hvis indinavir indgives sammen med ritonavir kan den mulige interaktion øges. Interaktionsafsnittet i ritonavir SPC bør også konsulteres for oplysninger om mulige interaktioner.

Både atazanavir og indinavir associeres med indirekte (ukonjugeret) hyperbilirubinæmi på grund af hæmning af UDP-glucuronosyltransferase (UGT). Kombinationer af atazanavir med eller uden ritonavir og CRIXIVAN er ikke undersøgt, og samtidig administration af disse lægemidler er ikke tilrådelig på grund af risikoen for forværring af disse bivirkninger.

Samtidig brug af indinavir og lovastatin eller simvastatin anbefales ikke på grund af en øget risiko for myopati omfattende rhabdomyolyse. Baseret på en interaktionsundersøgelse med lopanavir/ritonavir anbefales kombinationen af rosuvastatin og proteasehæmmere ikke. Der skal endvidere udvises forsigtighed, hvis indinavir anvendes samtidigt med atorvastatin. Indinavirs eller indinavir/ritonavirs interaktion med pravastatin eller fluvastatin er ukendt (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af CRIXIVAN med sildenafil, tadalafil og vardenafil (PDE 5-hæmmere) forventes at øge plasmakoncentrationerne af disse præparater markant og kan resultere i øgning af bivirkninger, der er forbundet med PDE5-hæmmere, herunder hypotension, synsforstyrrelser og priapismus (se pkt. 4.5).

Overførsel af hiv

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Akut hæmolytisk anæmi

Der er rapporteret akut hæmolytisk anæmi, som i nogle tilfælde var alvorlig og hurtigt progredierende. Så snart en diagnose er stillet, bør der tages passende forholdsregler for behandling af hæmolytisk anæmi, hvilket kan omfatte seponering af indinavir.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Leversygdom

Indinavirs sikkerhed og virkning er ikke fastlagt hos patienter med signifikant underliggende leversygdomme. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, og som har modtaget antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for at få alvorlige og potentielt fatale leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C bør de relevante produktinformationer for disse behandlingsregimer gennemgås.

Patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion inklusive kronisk, aktiv hepatitis har en øget frekvens af leverfunktionsabnormiteter ved antiretroviral kombinationsbehandling og bør kontrolleres efter gældende praksis. Hvis der er tegn på forværret leversygdom hos disse patienter, bør det overvejes enten at afbryde eller seponere behandlingen.

Der er set øget incidens af nefrolitiasis hos patienter med underliggende leversygdomme, når de behandles med indinavir.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmune hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Patienter med samtidigt eksisterende tilstande

Hos patienter med hæmofili A og B har der været flere rapporter om øget blødningstendens med spontane hudblødninger og ledblødninger under behandling med Plere. Hos nogle patienter blev der givet yderligere faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde blev behandlingen med Plere fortsat eller genoptaget, hvis behandlingen var seponeret. Der er en mulig årsagssammenhæng, selvom virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Patienter med hæmofili bør gøres opmærksom på risikoen for øget blødningstendens.

Hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens på grund af cirrose vil det være nødvendigt at reducere indinavirdosis på grund af nedsat metabolisme af indinavir (se pkt. 4.2). Patienter med svær leverinsufficiens er ikke undersøgt. Da sådanne undersøgelser ikke er udført, bør der udvises forsigtighed, da forhøjede niveauer af indinavir kan forekomme.

Sikkerhed hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt; mindre end 20 % af indinavir udskilles midlertid i urinen som uomdannet lægemiddel eller metabolitter (se pkt. 4.2).

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Lactose

Dette lægemiddel indeholder 299,2 mg lactose pr. 800 mg dosis (maksimal enkeltdosis).

Patienter med de sjældne arvelige problemer galactoseintolerance, Lapp lactosemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Indinavirs metabolisme er medieret af cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Derfor kan andre substanser, der enten metaboliseres ad samme vej eller modificerer CYP3A4-aktivitet, influere på indinavirs farmakokinetik. Tilsvarende kan indinavir ændre farmakokinetikken for substanser, der metaboliseres ad samme vej. Boostet indinavir (indinavir med ritonavir) kan have additiv farmakokinetisk effekt på substanser, som metaboliseres ad samme vej som CYP3A4, da både ritonavir og indinavir hæmmer cytochrom P450 enzymet, CYP3A4.

Indinavir, med eller uden ritonavir, bør ikke administreres samtidigt med lægemidler, som har et snævert terapeutisk vindue, og som er substrater af CYP3A4. CRXIVANs og ritonavirs hæmning af CYP3A4 kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler, hvilket potentielt kan medføre alvorlige eller livstruende reaktioner. CRXIVAN, med eller uden ritonavir, bør ikke administreres samtidigt med amiodaron, terfenadin, cisaprid, astemizol, quetiapin, alprazolam, triazolam, midazolam givet peroralt (mht. forsigtighed ved parenteralt administreret midazolam, se tabel 1 og 2 nedenfor), pimozid, ergotderivater, simvastatin eller lovastatin. Desuden bør indinavir kombineret med ritonavir ikke administreres sammen med alfuzosin, meperidin, piroxicam, propoxyfen, bepridil, encainid, flecanid, propafenon, quinidin, fusidinsyre, clozapin, clorazepat, diazepam, estazolam og flurazepam.

Samtidig brug af indinavir og rifampicin eller naturlægemidler med perikon (*hypericum perforatum*) er kontraindiceret.

De lægemidler, der nævnes ovenfor, gentages ikke i tabel 1 og 2, medmindre specifikke interaktionsdata er tilgængelige.

Se også pkt. 4.2 og 4.3.

Tabel 1. Interaktioner og dosisrekommendationer sammen med andre lægemidler – IKKE-BOOSTET INDINAVIR

Interaktioner mellem indinavir og andre lægemidler fremgår af tabellerne nedenfor (stigning er vist som "↑", fald som "↓", ingen ændring ($\leq \pm 20\%$) som "↔", enkeltdosis som "SD", én gang dagligt som "QD", to gange dagligt som "BID", tre gange dagligt som "TID", og fire gange dagligt som "QID").

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommendationer vedr. samtidig administration
ANTI-INFEKTIVA		
Antiretrovirale lægemidler		
NRTI'er		
Didanosin Formulering med buffer	Der er ikke udført formel interaktionsundersøgelse. En normal (sur) gastrisk pH kan være nødvendig for optimal absorption af indinavir, hvorimod syre hurtigt nedbryder didanosin, som er formuleret med buffermidler for at øge pH. Den antiretrovirale aktivitet var uændret, når didanosin blev administreret 3 timer efter behandling med indinavir.	Indinavir- og didanosinformuleringer, der indeholder buffer, bør administreres med mindst en times mellemrum på tom mave.
Didanosin enterotablet 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (I forhold til indinavir 800 mg SD alene) Didanosin: ↔	Kan administreres uden restriktioner mht. tidspunkt for administration eller mad.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
Stavudin 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) Stavudin AUC: ↑ 21 % Stavudin C _{min} : ikke evalueret	Indinavir og NRTI'er kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Zidovudin 200 mg TID (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (I forhold 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} : ↔ (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) Zidovudin AUC: ↑ 39 % Zidovudin C _{min} : ↔ Lamivudin AUC: ↔ Lamivudin C _{min} : ↔	
NNRTI'er		
Delavirdin 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 53 % Indinavir C _{min} : ↑ 298 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene)	Dosisreduktion af CRIVAN til 400-600 mg hver 8. time bør overvejes.
Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) Delavirdin: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 46 % Indinavir C _{min} : ↓ 57 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) En øget dosis (1000 mg TID) indinavir kompenserer ikke for efavirenz' inducerende virkning.	Specifik dosisrekommandation kan ikke gives.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 31 % Indinavir C _{min} : ↓ 40 % Efavirenz AUC: ↔	
Nevirapin 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 28 % Nevirapin: ↔ (CYP3A-induktion)	En dosisøgning af indinavir til 1000 mg hver 8. time bør overvejes, hvis det gives sammen med nevirapin.
PI'er		
Amprenavir 1200 mg BID (Indinavir 1200 mg BID)	Amprenavir AUC: ↑ 90 % Indinavir: ↔	De rette doser til denne kombination mht. effekt og sikkerhed er ikke fastlagt.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
Atazanavir	Interaktion er ikke undersøgt.	Kombination af atazanavir med eller uden ritonavir og CRIVAN er ikke tilrådelig på grund af forøget risiko for hyperbilirubinæmi (se pkt. 4.4).
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24t} : ↑ 178 % Indinavir C _{min} : ↑ 111 gange; (I forhold til indinavir 800 mg TID alene*) Ritonavir AUC: ↑ 72 % Ritonavir C _{min} : ↑ 62 %	De rette doser til denne kombination mht. effekt og sikkerhed er ikke fastlagt. Præliminære kliniske data antyder, at CRIVAN 400 mg i kombination med ritonavir 100 mg, når begge administreres peroralt to gange dagligt, kan være et alternativt doseregimen (se pkt. 5.2). En øget dosis på 800 mg indinavir/100 mg ritonavir to gange dagligt medfører øget risiko for bivirkninger.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24t} : ↑ 266 % Indinavir C _{min} : ↑ 24 gange; (I forhold til indinavir 800 mg TID alene*) Ritonavir AUC: ↑ 96 % Ritonavir C _{min} : ↑ 371 %	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24t} : ↑ 220 % Indinavir C _{min} : ↑ 24 gange (I forhold til indinavir 800 mg TID alene*) Ritonavir AUC _{24t} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC _{24t} : ↑ 68 % Indinavir C _{min} : ↑ 10 gange (I forhold til indinavir 800 mg TID alene*) Ritonavir AUC _{24t} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC and C _{min} : ↔ (I forhold til indinavir 800 mg TID alene*) (*historisk kontrol)	
Saquinavir 600 mg SD (hård gelkapselformulering) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 500 % Saquinavir C _{min} : ↑ 190 % (I forhold til saquinavir 600 mg SD (hård gel-formulering) alene)	De rette doser til denne kombination mht. effekt og sikkerhed er ikke fastlagt.
Saquinavir 800 mg SD (blød gelkapselformulering) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 620 % Saquinavir C _{min} : ↑ 450 % (I forhold til saquinavir 800 mg SD (blød gel-formulering) alene)	
Saquinavir 1200 mg SD (blød gelkapselformulering) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 360 % Saquinavir C _{min} : ↑ 450 % (I forhold til saquinavir 1200 mg (blød gel-formulering) alene) Designet for undersøgelsen tager ikke hensyn til en definitiv vurdering af saquinavirs indvirkning på indinavir, men antyder at der er mindre end to gange stigning i indinavirs AUC _{8t} ved samtidig administration med saquinavir.	

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
Antibiotika		
Sulfamethoxazol/ Trime-thoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavirs AUC og C _{min} : ↔ (I forhold til indinavir 400 mg QID alene) Sulfamethoxazols AUC og C _{min} : ↔	Indinavir og sulfamethoxazol/trimethoprim kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Antimykotika		
Fluconazol 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 24 % Indinavir C _{min} : ↔ (I forhold til indinavir 1000 mg TID alene)	Indinavir og fluconazol kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Itraconazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 49 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene)	Ved samtidig administration af itraconazol anbefales dosisreduktion af CRIVAN til 600 mg hver 8. time.
Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 20 % Indinavir C _{min} : ↑ 29 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene)	Dosisreduktion af CRIVAN til 600 mg hver 8. time bør overvejes.
Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 56 % Indinavir C _{min} ↓ 27 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene)	
Antimykobakterielle læge-midler		
Isoniazid 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC og C _{min} : ↔ (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) Isoniazid AUC og C _{min} : ↔	Indinavir og isoniazid kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
Rifabutin 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 34 % Indinavir C _{min} : ↓ 39 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene)	Dosisreduktion af rifabutin og dosisøgning af CRIVAN er ikke bekræftet i kliniske undersøgelser. Derfor bør disse ikke gives samtidigt. Hvis behandling med rifabutin er påkrævet, bør alternative lægemidler til behandling af hiv-infektion søges.
Rifabutin 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Rifabutin AUC: ↑ 173 % Rifabutin C _{min} : ↑ 244 % (I forhold til rifabutin 300 mg QD alene)	
	Indinavir AUC: ↓ 32 % Indinavir C _{min} : ↓ 40 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene)	
	Rifabutin AUC*: ↑ 54 % Rifabutin C _{min} *: ↑ 99 % (*I forhold til rifabutin 300 mg QD alene. Data er ikke tilgængelige vedr. sammenligning af rifabutin 150 mg QD sammen med indinavir 800 mg TID og en referencedosis på 150 mg rifabutin alene)	
Rifampicin 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 92 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) Denne effekt skyldes rifampicins induktion af CYP3A4.	Brug af rifampicin sammen med indinavir er kontraindiceret.
ANALGETIKA		
Methadon 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ (I forhold til indinavir 800 mg TID historisk kontrol) Methadon AUC and C _{min} : ↔	Indinavir og methadon kan administreres samtidigt uden dosisjustering.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
ANTIARYTMIKA		
Quinidin 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC og C _{min} : ↔ (I forhold til indinavir 400 mg SD) ↑ Quinidinkoncentration forventelig (indinavirs CYP3A4-hæmning)	Forsigtighed tilrådes og monitorering af den terapeutiske koncentration anbefales for quinidin, når dette administreres sammen med CRIVAN. Brugen af indinavir/ritonavir sammen med quinidin er kontraindiceret.
ASTMAMIDLER		
Theophyllin 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Theophyllin AUC og C _{min} : ↔	Indinavir og theophyllin kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
ANTIAGOAGULANTIA		
Warfarin	Ikke undersøgt; kombineret administration kan medføre øget warfarinkoncentration.	Dosisjustering af warfarin kan være nødvendig.
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin, phenobarbital phenytoin	Indinavir hæmmer CYP3A4 og forventes derfor at øge disse antikonvulsivas plasmakoncentration. Samtidig brug af lægemidler, der inducerer CYP3A4, såsom carbamazepin, phenobarbital og phenytoin, kan reducere indinavirs plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler administreres samtidigt med indinavir.
ANTIDEPRESSIVA		
Venlafaxin 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir AUC: ↓ 28 % (I forhold til indinavir 800 mg SD alene) Venlafaxin og den aktive metabolit O-desmethyl-venlafaxin: ↔	Klinisk signifikans af dette fund er ukendt.
ANTIPSYKOTIKA		
Quetiapin	Ikke undersøgt. På grund af indinavirs hæmning af CYP3A4 forventes koncentrationen af quetiapin at stige.	Samtidig administration af indinavir og quetiapin kan øge plasmakoncentrationen af quetiapin og medføre quetiapin-relateret toksicitet herunder koma. Samtidig administration af quetiapin og indinavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
CALCIUMANTAGONISTER		
Dihydropyridin: fx felodipin, nifedipin, nicardipin	↑ dihydropyridin calciumantagonistkoncentration Calciumantagonister metaboliseres ved hjælp af CYP3A4, der hæmmes af indinavir.	Forsigtighed tilrådes og klinisk monitorering af patienterne anbefales.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (Hypericum perforatum) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 54 % Indinavir C _{min} : ↓ 81 % (I forhold til indinavir 800 mg TID alene) Reduktion af indinavirkoncentrationen på grund af induktion af lægemiddelmetabolisering og/eller perikons transportproteiner.	Naturlægemidler, der indeholder perikon er kontraindiceret sammen med CRIVAN. Hvis en patient allerede får perikon, skal dette stoppes og virusniveauerne, og om muligt indinavirkoncentrationen, kontrolleres. Indinavirkoncentrationen kan øges ved seponering af perikon, og det kan være nødvendigt at øge dosis for CRIVAN. Den inducerende virkning kan vare i op til 2 uger efter seponering af behandling med perikon.
HISTAMIN H₂-ANTAGONIST		
Cimetidin 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC og C _{min} : ↔ (I forhold til indinavir 400 mg SD alene)	Indinavir og cimetidin kan administreres samtidigt uden dosisjustering.
HMG-Co-REDUKTASEHÆMMERE		
Lovastatin, simvastatin	Indinavir hæmmer CYP3A4 og forventes derfor at øge plasmakoncentrationen af de HMG-CoA-reduktasehæmmere markant, som er yderst afhængige af CYP3A4-metabolismen.	Kombination er kontraindiceret pga. risiko for myopati, herunder rhabdomyolyse.
Rosuvastatin	Interaktion er ikke undersøgt. Interaktionsundersøgelse med lopinavir/ritonavir + rosuvastatin: Rosuvastatin AUC ↑ 2.08 gange Rosuvastatin C _{max} ↑ 4.66 gange (Ukendt mekanisme)	Kombination anbefales ikke.
Atorvastatin	↑ atorvastatinkoncentration Atorvastatin er mindre afhængig af CYP3A4 mht. metabolisme end lovastatin eller simvastatin	Brug den lavest mulige dosis atorvastatin med omhyggelig monitorering. Forsigtighed tilrådes.
Pravastatin, fluvastatin	Interaktion er ikke undersøgt. Pravastatins og fluvastatins metabolisme er ikke afhængig af CYP3A4. Interaktion via indvirkning på transportproteinerne kan ikke udelukkes.	Interaktion ukendt. Hvis alternativ behandling ikke er tilgængelig, bør disse anvendes med omhyggelig monitorering.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporin	Koncentrationen af ciclosporin (CsA) øges markant hos patienter på Pler, herunder indinavir.	CsA-koncentrationen kræver progressiv dosisjustering med anvendelse af terapeutisk lægemiddelmonitorering.
ORALE KONTRACEPTIVA		
Norethindron/ethinylestradiol 1/35 1 mcg QD (Indinavir 800 mg TID)	Norethindron AUC: ↑ 26 % Norethindron C _{min} : ↑ 44 %	Indinavir og norethindron/ethinylestradiol 1/35 kan administreres samtidigt uden dosisjustering.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
PDE5-HÆMMER		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 11 % Sildenafil AUC ↑ 340 % Samtidig administration af CRIXIVAN og sildenafil medfører sandsynligvis stigning i sildenafil ved kompetitiv hæmning af metabolismen.	Sildenafil-dosis bør ikke overstige max. 25 mg i en 48-timers periode hos patienter, der samtidig får indinavirbehandling.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Vardenafil AUC: ↑ 16 gange Samtidig administration af CRIXIVAN og vardenafil medfører sandsynligvis stigning i vardenafil ved kompetitiv hæmning af metabolismen.	Vardenafil-dosis bør ikke overstige max. 2,5 mg i en 24-timers periode hos patienter, der samtidig får indinavirbehandling.
Tadalafil	Interaktion er ikke undersøgt. Samtidig administration af CRIXIVAN og tadalafil medfører sandsynligvis stigning i tadalafil ved kompetitiv hæmning af metabolismen.	Tadalafil-dosis bør ikke overstige max. 10 mg i en 72-timers periode hos patienter, der samtidig får indinavirbehandling.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (parenteral)	Kombineret administration, som endnu ikke er undersøgt, forventes at øge koncentrationen af midazolam signifikant, især når midazolam gives peroralt. Midazolam metaboliseres ekstensivt af CYP3A4.	CRIXIVAN og oral midazolam bør ikke administreres samtidigt (see pkt. 4.3). Forsigtighed bør udvises ved samtidig administration af CRIXIVAN og parenteral midazolam. Hvis CRIXIVAN administreres samtidigt med parenteral midazolam, bør det gøres på en intensivafdeling med tæt klinisk monitorering i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedering. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, især hvis der gives mere end en enkelt dosis midazolam.
STEROIDER		
Dexamethason	Interaktion er ikke undersøgt. ↑ dexamethasoneksponering forventelig (CYP3A-hæmning). ↓ indinavirs plasmakoncentrationer forventelig (CYP3A-induktion).	Omhyggelig monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når dexamethason administreres samtidigt med indinavir.

Tabel 2. Interaktioner og dosisrekommendationer sammen med andre lægemidler – INDINAVIR BOOSTET MED INDINAVIR. Specifikke interaktionsundersøgelser er ikke udført med den boostede dosis af indinavir 400 mg og ritonavir 100 mg.

Interaktioner mellem indinavir/ritonavir og andre lægemidler fremgår af tabellerne nedenfor (stigning er vist som "↑", fald som "↓", ingen ændring ($\leq \pm 20\%$) som " $\leftrightarrow$ ", enkeltdosis som "SD", én gang dagligt som "QD", to gange dagligt som "BID", tre gange dagligt som "TID", og fire gange dagligt som "QID").

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommendationer vedr. samtidig administration
ANTI-INFEKTIVA		
Antiretrovirale lægemidler		
Amprenavir	Amprenavir 1200 mg BID AUC ↑ 90 % med 800 mg TID indinavir alene (se tabel 1). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64 % med 100 mg BID ritonavir alene (i forhold til amprenavir 1200 mg BID alene). Ritonavir øger amprenavirs serumkoncentration som følge af CYP3A4-hæmning. Interaktionsdata er ikke tilgængelige vedr. administration af indinavir/ritonavir og amprenavir.	De rette doser for denne kombination mht. effekt og sikkerhed er ikke fastlagt. Ritonavir oral opløsning bør ikke administreres samtidigt med amprenavir oral opløsning til børn på grund af risikoen for toksicitet fra hjælpestofferne i de to formuleringer.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Indinavir AUC: ↓ 25 % Indinavir C_{min} ↓ 50 % (I forhold til indinavir/ritonavir 800/100 BID alene) Ritonavir AUC ↓ 36 % Ritonavir C_{min} ↓ 39 % Efavirenz AUC og C_{min} : $\leftrightarrow$	Dosisøgning af indinavir/ritonavir, når dette gives sammen med efavirenz er ikke undersøgt.
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifabutin	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Nedsat indinavirkoncentration og øget rifabutinkoncentration er forventelig.	Der kunne ikke gives dosisrekommendation for indinavir/ritonavir sammen med rifabutin, derfor anbefales kombinationen ikke. Hvis behandling med rifabutin er påkrævet, bør der søges alternative lægemidler til behandling af hiv-infektion.
Rifampicin	Rifampicin er en stærk CYP3A4-induktor og har forårsaget et fald på 92 % i indinavirs AUC, hvilket kan medføre virologisk svigt og resistensudvikling. Under forsøg på at overvinde den øgede eksponering ved at øge dosis af andre proteasehæmmere sammen med ritonavir sås en høj frekvens af leverreaktioner.	Kombinationen af rifampicin og CRIVAN og samtidig administration af ritonavir i lav dosis er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Andre anti-infektiva		
Atovaquon	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Ritonavir inducerer glucuronidering og som følge heraf forventes fald i atovaquons plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når atovaquon administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
Erythromycin, itraconazol	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge erythromycins og itraconazols plasmakoncentrationer.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når erythromycin eller itraconazol administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
Ketoconazol	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge ketoconazols plasmakoncentration. Samtidig administration af ritonavir og ketoconazol medførte øget incidens af gastrointestinale og hepatiske bivirkninger.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når ketoconazol administreres samtidigt med indinavir/ritonavir. Dosisreduktion af ketoconazol bør overvejes, når dette administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
ANALGETIKA		
Fentanyl	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge fentanyls plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når fentanyl administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
Methadon	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Der er ingen signifikant virkning af ikke-boosteret indinavir på methadons AUC (se tabel 1 ovenfor). Der er observeret fald i methadons AUC sammen med andre ritonavir-boosterede proteasehæmmere. Ritonavir kan inducere glucuronidering af methadon.	Det kan være nødvendigt at øge methadondosis, når det administreres samtidigt med indinavir/ritonavir. Dosisjustering bør overvejes på basis af patientens kliniske respons på methadonbehandling.
Morphin	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Morphinkoncentrationen kan falde på grund af induktion af glucuronidering i forbindelse med samtidig administration af ritonavir.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når morfin administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
ANTIARYTMIA		
Digoxin 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Digoxin AUC: ↑ 22 %.	Ritonavir kan øge digoxinkoncentrationen på grund af modificering af P-glycoproteinmedieret digoxinefflux. Omhyggelig monitorering af digoxinkoncentrationen anbefales, når digoxin administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin Ritonavir 400 mg BID	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. R-warfarinkoncentrationen kan falde, hvilket fører til reduceret antikoagulation på grund af ritonavirs induktion af CYP1A2 og CYP2C9.	Antikoagulationsparametrene bør monitoreres, når warfarin administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge carbamazepins plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når carbamazepin administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
Divalproex, lamotrigin, phenytoin	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Ritonavir inducerer oxidering ved CYP2C9 samt glucuronidering og som følge heraf forventes det at reducere plasmakoncentrationen af antikonvulsiva.	Omhyggelig monitorering af serumkoncentrationen eller den terapeutiske virkning, når disse lægemidler administreres samtidigt med indinavir/ritonavir. Phenytoin kan reducere ritonavirs serumkoncentration.
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Trazodon AUC: ↑ 2,4 gange. En stigning i incidensen af trazodonrelaterede bivirkninger blev observeret, når dette blev administreret samtidigt med ritonavir.	Kombinationen af trazodon og indinavir/ritonavir bør anvendes med forsigtighed ved at initiere behandling med trazodon i laveste dosering og monitorere mht. klinisk respons og tolerabilitet.
ANTIISTAMINER		
Fexofenadin	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Ritonavir kan modificere P-glycoproteinmedieret fexofenadinefflux, når det ved samtidig administration medfører øget koncentration af fexofenadin.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når fexofenadin administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
Loratidin	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge loratidins plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutiske virkninger og bivirkninger anbefales, når loratidin administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
CALCIUMANTAGONISTER		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Diltiazem AUC _{0-24h} : ↑ 43 %. Indinavir/ritonavir AUC: ↔	Dosismodificering af calciumantagonister bør overvejes, når de administreres samtidigt med indinavir/ritonavir, da det kan medføre øget respons.
Amlodipin 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Amlodipin AUC _{0-24h} : ↑ 80 % Indinavir/ritonavir AUC: ↔	

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMERE		Samme anbefalinger som for indinavir uden ritonavir-boosting (se tabel 1).
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Efter initiering af behandling med indinavir/ritonavir 800/100 BID eller lopinavir/ritonavir 400/100 BID var det nødvendigt med dosisreduktion af ciclosporin til 5-20% af tidligere dosis for at opretholde ciclosporinkoncentrationen inden for det terapeutiske område i én undersøgelse.	Dosisjustering af ciclosporin bør foretages i henhold til den lavest målte ciclosporinkoncentration i blodet.
Tacrolimus	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge tacrolimus' plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når tacrolimus administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
PDE5-HÆMMER		
Sildenafil, tadalafil	Interaktion er ikke undersøgt.	For sildenafil og tadalafil gælder de samme anbefalinger som for indinavir uden ritonavir-boosting (se tabel 1).
Vardenafil	Interaktion er ikke undersøgt.	Vardenafildosis bør ikke overstige max. 2,5 mg over en 72-timers periode, når det gives sammen med en boostet proteasehæmmer.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. Indinavir og ritonavir hæmmer CYP3A4 og som følge heraf forventes de at øge buspions plasmakoncentration.	Omhyggelig monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når buspiron administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.
Midazolam (parenteral)	Interaktion med indinavir/ritonavir. Kombineret administration, som endnu ikke er undersøgt, forventes at øge koncentrationen af midazolam signifikant, især når midazolam gives peroralt (CYP3A4-hæmning).	CRIXIVAN bør ikke administreres samtidigt med ritonavir og oral midazolam (se pkt. 4.3). Forsigtighed bør udvises ved samtidig administration af CRIXIVAN og ritonavir samt parenteral midazolam. Hvis CRIXIVAN og ritonavir administreres samtidigt med parenteral midazolam, bør det gøres på en intensivafdeling med tæt klinisk monitorering i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedering. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, især hvis der gives mere end en enkelt dosis midazolam.

Lægemidler i henhold til terapeutisk område	Interaktion	Rekommandationer vedr. samtidig administration
STEROIDER		
Dexamethason	Interaktion med indinavir/ritonavir er ikke undersøgt. ↑ dexamethasoneksponering forventes (CYP3A-hæmning). ↓ indinavirs plasmakoncentrationer kan forventes (CYP3A-induktion).	Omhyggelig monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når dexamethason administreres samtidigt med indinavir/ritonavir.

For information om effekt af diæt eller mad på indinavirabsorption (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes ikke nogle tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser hos gravide patienter. Indinavir bør kun bruges under graviditet, hvis de potentielle fordele retfærdiggør de potentielle risici for fostret. Taget i betragtning at betydeligt lavere eksponering før fødslen er set i en lille undersøgelse af hiv-inficerede gravide patienter, og de begrænsede data fra denne population, anbefales det ikke at bruge indinavir til hiv-inficerede gravide patienter (se pkt. 5.2).

Hyperbilirubinæmi, fortrinsvis rapporteret som forhøjet indirekte bilirubin, er observeret hos 14 % af patienterne under behandling med indinavir. Da det er uvist, om indinavir vil forværre fysiologisk hyperbilirubinæmi hos nyfødte, må det nøje overvejes, om indinavir skal anvendes til gravide kvinder omkring fødselstidspunktet (se pkt. 4.8).

Hos Rhesusaber fremkaldte administration af indinavir til nyfødte mild eksacerbation af den forbigående fysiologiske hyperbilirubinæmi, der ses hos disse arter efter fødsel. Administration af indinavir til gravide Rhesusaber i tredje trimester fremkaldte ikke en tilsvarende eksacerbation hos nyfødte; imidlertid sås kun begrænset placentaoverførsel af indinavir.

Amning

Det anbefales at hiv-smittede kvinder, for at undgå overførsel af hiv, ikke under nogen omstændigheder ammer deres børn. Det er uvist, om indinavir udskilles i human mælk. Mødre bør instrueres i at ophøre med amning under behandling.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende potentiel effekt af CRIVAN-behandling på fertiliteten hos mænd eller kvinder.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er ingen data der viser, at indinavir påvirker evnen til at køre bil og anvende maskiner. Patienterne bør imidlertid informeres om, at svimmelhed og sløret syn er rapporteret under behandling med indinavir.

4.8 Bivirkninger

Nefrolitiasis forekom hos ca. 10 % af de patienter, der blev behandlet med den anbefalede (uboostede) dosis CRIXIVAN i en poollet analyse af kontrollerede kliniske undersøgelser (se også tabellen nedenfor samt pkt. 4.4).

Kliniske bivirkninger, af investigatorene indberettet som muligvis, sandsynligvis eller definitivt relaterede til CRIXIVAN, hos $\geq 5\%$ af patienterne behandlet med CRIXIVAN, alene eller i kombination med NRTI (n=309), i 24 uger er listet nedenfor. Mange af disse bivirkninger blev også fundet almindeligt eller hyppigt forekommende tilstande i denne befolkningsgruppe. Disse bivirkninger var: kvalme (35,3 %), hovedpine (25,2 %), diarré (24,6 %), asteni/træthed (24,3 %) udslæt (19,1 %), smagsforstyrrelse (19,1 %), tør hud (16,2 %), abdominalsmerter (14,6 %), opkastning (11,0 %) og svimmelhed (10,7 %). Med undtagelse af tør hud, udslæt og smagsforstyrrelser var forekomsten af bivirkninger den samme, eller højere, hos patienter i antiretroviral nukleosidanalog-kontrolgruppen end hos patienter behandlet med CRIXIVAN alene eller i kombination med NRTI. Denne overordnede sikkerhedsprofil forblev ens for 107 patienter behandlet med CRIXIVAN alene eller i kombination med NRTI i op til 48 uger. Bivirkninger, inklusive nefrolitiasis, kan føre til seponering.

I kontrollerede, kliniske undersøgelser, udført over hele verden, blev indinavir administreret alene eller i kombination med andre antiretrovirale stoffer (zidovudin, didanosin, stavudin og/eller lamivudin) til ca. 2.000 patienter, af hvilke hovedparten var voksne mænd af europæisk afstamning (15 % kvinder).

Indinavir ændrede ikke type, frekvens eller sværhedsgrad af de vigtigste, kendte bivirkninger forbundet med anvendelse af zidovudin, didanosin eller lamivudin.

Følgende bivirkninger er rapporteret for CRIXIVAN under kliniske undersøgelser hos voksne og/eller efter markedsføring, når CRIXIVAN blev givet som monoterapi og/eller i kombination med antiretroviral terapi (CART).

Meget almindelige ($\geq 1/10$); Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjældne ($< 1/10.000$); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Der er også rapporteret bivirkninger efter markedsføring*; da disse er kommet fra spontane rapporter kan incidensen ikke vurderes.

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkninger CRIXIVAN
Blod- og lymfesystem	Meget almindelig	Stigning i middelcellevolumen, fald i neutrofiler
	Ikke kendt*	Øget antal spontane blødninger hos patienter med hæmofili, anæmi inklusive akut hæmolytisk anæmi; trombocytopeni (se pkt. 4.4).
Immunsystemet	Ikke kendt*	Anafylaktiske reaktioner
Metabolisme og ernæring	Ikke kendt*	Debuterende diabetes mellitus eller hyperglykæmi, eller forværring af allerede eksisterende diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi.
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed
	Almindelig	Insomnia, hypæstesi, paræstesi
	Ikke kendt*	Oral paræstesi

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkninger CRIXIVAN
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme; opkastning; diarré; dyspepsi
	Almindelig	Flatulens, tør mund, syreregurgitation
	Ikke kendt*	Hepatitis inklusive rapporter om leversvigt; pancreatitis
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Isoleret asymptomatisk hyperbilirubinæmi, stigning i ALAT og ASAT
	Ikke kendt*	Abnorm leverfunktion
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt, tør hud
	Almindelig	Pruritus
	Ikke kendt*	Udslæt inklusive erythema multiforme og Stevens-Johnsons syndrom, overfølsomhedsvaskulit, alopeci, hyperpigmentering, urticaria, nedgroede tånegle og/eller paronychia.
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Myalgi
	Ikke kendt*	Myositis, rhabdomyolyse, stigning i kreatinkinase, osteonekrose (se pkt. 4.4), periartitis
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	Hæmaturi, proteinuri, krystalluri
	Almindelig	Nefrolitiasis, dysuri
	Ikke kendt*	Nefrolitiasis, i nogle tilfælde med nyreinsufficiens eller akut nyresvigt; pyelonefritis, interstitiel nefritis, i nogle tilfælde associeret med krystalaflejringer af indinavir. Hos nogle patienter svandt den interstitielle nefritis ikke ved seponering af behandling med indinavir; nyreinsufficiens, nyresvigt, leukocyturi (se pkt. 4.4)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Asteni/træthed, smagsforstyrrelser, mavesmerter

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med svær immundefekt kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nefrolitiasis

Der er rapporteret om nefrolitiasis, inkluderende lændesmerter med eller uden hæmaturi (inklusive mikroskopisk hæmaturi) hos ca. 10 % (252/2.577) af de patienter, der fik CRIVAN i kliniske

undersøgelser i den anbefalede dosis sammenlignet med 2,2 % i kontrolgrupperne. Generelt blev disse hændelser ikke forbundet med renal dysfunktion og blev løst med hydrering og midlertidig seponering af behandlingen (fx 1-3 dage).

Hyperbilirubinæmi

Der er rapporteret om isoleret asymptomatisk hyperbilirubinæmi (totalbilirubin $\geq 2,5$ mg/dl, 43 $\mu\text{mol/l}$) overvejende som forhøjet indirekte bilirubin og sjældent forbundet med stigning i ALAT, ASAT eller alkalisk fosfatase hos ca. 14% af de patienter, der blev behandlet med CRIXIVAN alene eller i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. De fleste patienter fortsatte behandlingen med CRIXIVAN uden dosisreduktion, og bilirubinværdierne faldt gradvis mod baseline.

Hyperbilirubinæmi forekom hyppigere ved doser over 2,4 g/dag i sammenligning med doser under 2,4 g/dag.

Pædiatrisk population

Hos pædiatriske patienter (≥ 3 år) i kliniske undersøgelser var bivirkningsprofilen den samme som hos voksne patienter med undtagelse af en højere frekvens af nefrolitiasis på 29 % (20/70) hos pædiatriske patienter, der var blevet behandlet med CRIXIVAN. Asymptomatisk pyuri af ukendt ætiologi sås hos 10,9 % (6/55) af de pædiatriske patienter, der fik CRIXIVAN. Nogle af disse hændelser var forbundet med en let stigning i serumkreatinin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der har været rapporter om human overdosis med CRIXIVAN. De hyppigst rapporterede symptomer var gastrointestinale (fx kvalme, opkastning, diarré) og renale (fx nefrolitiasis, lændesmerter, hæmaturi).

Det vides ikke om indinavir er dialyserbart ved peritonealdialyse eller hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, proteasehæmmere, ATC kode: J05AE02

Virkningsmekanismer

Indinavir hæmmer rekombinant hiv-1 og hiv-2 protease med ca. 10 gange selektivitet for hiv-1 i forhold til hiv-2 proteinase. Indinavir bindes reversibelt til det proteaseaktive site, hæmmer kompetitivt enzymet og forebygger derved den spaltning af det virale precursor polyprotein, som sker under modning af den nydannede, virale partikel. De derfor umodne partikler er non-infektive og ude af stand til at etablere nye infektionscyklus. Indinavir hæmmer ikke de eukaryote proteaser, human renin, human katepsin D, human elastase og human faktor Xa i signifikant grad.

Mikrobiologi

Indinavir medierede i koncentrationer på 50-100 nM 95 % hæmning (IC_{95}) af viral spredning (i forhold til en ubehandlet virusinficeret kontrol) i humane T-lymfocytcellekulturer og primære humane monocytter/makrofager inficeret med henholdsvis hiv-1 varianterne LAI, MN, RF og en makrofagetrofisk variant SF-162. Indinavir i koncentrationer på 25-100 nM medierede 95% hæmning af viral spredning i kulturer af mitogenaktiverede blodmononukleare celler fra perifert blod inficeret med forskellige, primære kliniske isolater af hiv-1, inklusive isolater som var resistente over for zidovudin, samt non-nukleosid revers transcriptasehæmmere. Der sås synergistisk antiretroviral

aktivitet, når humane T-lymfeceller inficerede med LAI varianten af hiv-1 blev inkuberet med indinavir og enten zidovudin, didanosin eller en non-nukleosid revers transcriptasehæmmer.

Lægemedelresistens

Nedsat suppression af virus-RNA forekom hos nogle patienter; CD4-celletallet holdt sig imidlertid ofte over niveauet fra før behandlingen. Når nedsat virus-RNA-suppression opstod, var det typisk forbundet med erstatning af cirkulerende følsomme virus med resistente virusvarianter. Resistens var korreleret til akkumulering af mutationer i det virale genom, som førte til ekspresion af aminosyresubstitutioner i den virale protease.

Mindst 11 aminosyresteder i proteasen er blevet associeret med indinavirresistens: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 og L90. Baggrunden for deres resistensbidrag er imidlertid kompleks. Ingen af disse substitutioner var hverken nødvendige for eller tilstrækkelige til resistens. En kunne ingen enkeltsubstitution eller substitutionspar skabe målelig ($\geq$ fire gange) indinavirresistens, og resistensniveauet var afhængig af måden flere substitutioner kombineredes på. Generelt skyldtes højere resistensniveauer imidlertid co-ekspresion af et større antal substitutioner ved de 11 identificerede positioner. Blandt patienter der oplevede viral RNA rebound under monoterapi med indinavir, 800 mg hver 8 time, sås der hos de fleste patienter kun substitution i 3 af disse positioner: V82 (til A eller F), M46 (til I eller L) og L10 (til I eller R). Andre substitutioner sås mindre hyppigt. De observerede aminosyresubstitutioner sås at akkumulere sekventielt og ikke i nogen konsistent rækkefølge, sandsynligvis på grund af vedvarende virusreplikation.

Det bør bemærkes at faldet i suppression af virus-RNA sås hyppigere, når behandling med indinavir blev initieret ved lavere doser end den anbefalede orale dosis på 2,4 g/dag. **Derfor bør behandling med indinavir initieres ved den anbefalede dosis for at øge suppressionen af virusreplikation og dermed hæmme udviklingen af resistent virus.**

Samtidig brug af indinavir og nukleosidanaloger (over for hvilke patienten er naiv) kan mindske risikoen for udvikling af resistens over for både indinavir og nukleosidanaloger. I en sammenlignende undersøgelse, gav kombinationsbehandling med nukleosidanaloger (trippelterapi med zidovudin plus didanosin) beskyttelse mod selektion af virus med mindst en resistensassocieret aminosyresubstitution over for både indinavir (fra 13/24 til 2/20 ved behandlingsuge 24) og over for nukleosidanalogerne (fra 10/16 til 0/20 ved behandlingsuge 24).

Krydsresistens

Isolater fra hiv-1 patienter med nedsat følsomhed overfor indinavir udviste varierende mønstre og grader af krydsresistens overfor serier af forskellige hiv-proteasehæmmere, inklusive ritonavir og saquinavir. Fuldstændig krydsresistens fandtes mellem indinavir og ritonavir, medens krydsresistens over for saquinavir varierede mellem isolaterne. Mange af de protease-aminosyresubstitutioner, som er fundet at være associeret med resistens over for ritonavir og saquinavir, er også forbundet med resistens over for indinavir.

Farmakodynamiske virkninger

Voksne

Behandling med indinavir alene eller i kombination med andre antiretrovirale stoffer (dvs. nukleosidanaloger) er indtil nu dokumenteret at reducere den virale belastning og at øge CD4-lymfocytter hos patienter med CD4-celletal < 500 celler/mm³.

I en publiceret undersøgelse blev 20 hiv-inficerede patienter med upåviselig virusbelastning i plasma (< 200 kopier/ml), og som fik indinavir 800 mg hver 8. time, skiftet over til indinavir/ritonavir 400/100 mg hver 12. time i et åbent, cross-over design. 18 patienter fuldførte undersøgelsen til uge 48. Virusbelastningen forblev < 200 kopier/ml i 48 uger hos alle patienterne.

En anden publiceret undersøgelse vurderede effekt og sikkerhed for indinavir/ritonavir 400/100 mg hver 12. time hos 40 antiretroviralt naive patienter. 30 forsøgspersoner fuldførte 48 ugers behandling. Ved uge 4 var indinavirs $C_{\min}$ 500 ng/ml med væsentlig variabilitet i minimumsværdien (5-8100

ng/ml). Ved analyse af intent-to-treat havde 65 % af patienterne hiv RNA <400 kopier/ml, og 50 % havde en virusbelastning på <50 kopier/ml; ved analyse af on-treatment havde 96 % af disse hiv RNA < 400 kopier/ml, og 74 % havde en virusbelastning på < 50 kopier/ml.

80 antiretroviralt naive patienter blev inkluderet i en tredje publiceret undersøgelse. I denne åbne ikke-randomiserede undersøgelse med én arm blev patienterne behandlet med stavudin og lamivudin plus indinavir/ritonavir 400/100 mg hver 12. time. 62 patienter fuldførte undersøgelsen til uge 96. I analyserne af intent-to-treat og on-treatment var andelen af patienter med hiv RNA < 50 kopier/ml henholdsvis 68,8 % og 88,7 % ved uge 96.

Indinavir alene eller i kombination med nukleosidanaloger (zidovudin/stavudin og lamivudin) har vist at forsinke den kliniske progressionsrate sammenlignet med nukleosidanaloger og yder en vedvarende effekt på viralmængden og CD4-tallet.

Hos patienter, der havde fået zidovudin, reducerede yderligere behandling med en kombination af indinavir, zidovudin og lamivudin sandsynligheden for aids-definerende sygdomme eller død (ADID) efter 48 uger fra 13 % til 7 % sammenlignet med lamivudin og zidovudin. Hos antiretroviralt naive patienter, reducerede indinavir ligeledes, med og uden zidovudin, sandsynligheden for ADID efter 48 uger fra 15 % med zidovudin alene til ca. 6 % med indinavir alene eller i kombination med zidovudin.

Effekten på viralmængden var betydeligt mere udtalt hos patienter behandlet med indinavir i kombination med nukleosidanaloger, men andelen af patienter med serumviral RNA under grænsen for kvantifikation (500 kopier/ml) varierede undersøgelserne imellem ved uge 24 fra 40 % til mere end 80 %. Denne andel synes at forblive stabil over længerevarende follow-up perioder. Ligeledes synes effekten på CD4-celletal at være mere udtalt hos patienter behandlet med indinavir i kombination med nukleosidanaloger sammenlignet med indinavir alene. Denne effekt er vedvarende i undersøgelser, også efter længerevarende follow-up perioder.

Pædiatrisk population

To kliniske undersøgelser med 41 pædiatriske patienter (i alderen 4-15 år) er designet til at karakterisere indinavirs sikkerhed, antiretroviral aktivitet og farmakokinetik i kombination med stavudin og lamivudin. I én undersøgelse var andelen af patienter med plasmaviral RNA under 400 kopier/ml 60 % i uge 24, middelstigningen i CD4-celletal var 242 celler/mm³, og middelstigningen af CD4-celletal var, angivet i procent, 4,2 %. I uge 60 var andelen af patienter med plasmaviral RNA under 400 kopier/ml 59 %. I en anden undersøgelse var andelen af patienter med plasmaviral RNA under 400 kopier/ml 59 % i uge 16, middelstigningen i CD4-celletal var 73 celler/mm³, og middelstigningen af CD4-celletal var, angivet i procent, 1,2 %. I uge 24 var andelen af patienter med plasmaviral RNA under 400 kopier/ml 60 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Indinavir absorberes hurtigt i fastende tilstand med 0,8 times varighed $\pm$ 0,3 time (middelværdi $\pm$ S.D.) til maksimalt plasmaniveau nås. Ved dosisintervallet 200-800 mg var øgningen i plasmakoncentrationerne større end dosisproportional. Ved doser mellem 800 mg og 1000 mg er afvigelsen fra dosisproportionalitet mindre udtalt. Som resultat af den korte halveringstid $t_{1/2} = 0,4$ timer, sås kun minimal stigning i plasmakoncentrationer efter gentagne doser. Biotilgængeligheden var ca. 65 % af en enkelt 800 mg dosis af indinavir (90 % CI, 58-72%).

Data fra en steady state undersøgelse på raske frivillige indikerer, at der er en daglig variation i indinavir farmakokinetikken. Efter et dosisregime på 800 mg hver 8. time var de målte peak plasmakoncentrationer (C_{max}) efter morgen-, eftermiddags- og aftendosis hhv. 15.550 nM, 8.720 nM og 8.880 nM. Tilsvarende plasmakoncentrationer 8 timer efter dosis var hhv. 220 nM, 210 nM og 370 nM. Relevansen af disse fund for ritonavir-boostet indinavir kendes ikke. Ved steady state efter et dosisregime på 800 mg, hver 8. time, opnåede hiv-seropositive patienter i en undersøgelse geometriske middelværdier af: $AUC_{0-8 \text{ timer}}$ på 27813 nM¹ t, (90 % konfidensinterval = 22185, 34869), maksimale

plasmakoncentrationer på 11144 nM (90 % konfidensinterval = 9192, 13512) og plasmakoncentrationer 8 timer efter dosering på 211 nM (90 % konfidensinterval = 163, 274).

Virkning af mad

Ved *steady state* efter et dosisregime på 800 mg/100 mg indinavir/ritonavirterapi hver 12. time i kombination med et fedtfattigt måltid, opnåedes i en undersøgelse følgende geometriske middelværdier: $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ på 116067 nM·t (90 % konfidensinterval = 101680, 132490), maksimale plasmakoncentrationer på 19001 nM (90 % konfidensinterval = 17538, 20588) og plasmakoncentrationer 12 timer efter dosering på 2274 nM (90 % konfidensinterval = 1701, 3042) hos raske frivillige. Der sås ingen signifikant forskel i eksponeringen, når behandlingen blev givet sammen med et fuldfedt måltid.

Regimen med boostet indinavir. Der foreligger begrænsede data vedrørende indinavirs farmakokinetik i forbindelse med ritonavir i lav dosis. Indinavirs farmakokinetik (400 mg) sammen med ritonavir (100 mg) givet to gange dagligt blev undersøgt i to undersøgelser. Farmakokinetisk analyse af den ene af undersøgelseerne blev udført på 19 af patienterne med gennemsnitligt $AUC_{0-12 \text{ timer}}$, C_{max} og C_{min} på henholdsvis 25421 nM·h (21489-36236 nM·h), 5758 nM (5056-6742 nM) og 239 (169-421 nM) for indinavir. De farmakokinetiske parametre i den anden undersøgelse var de samme.

I hiv-inficerede pædiatriske patienter, gav et dosisregimen af indinavir hårde kapsler, 500 mg/m² hver 8. time $AUC_{0-8 \text{ timer}}$ værdier på 27412 nM·t, maksimale plasmakoncentrationer på 12182 nM og plasmakoncentrationer på 122 nM 8 timer efter dosering. AUC og maksimale plasmakoncentrationer var generelt lig dem, der tidligere er observeret hos hiv-inficerede voksne, som fik den anbefalede dosis på 800 mg hver 8. time; man bør være opmærksom på at plasmakoncentrationerne 8 timer efter dosering var lavere.

Der er vist at den systemiske eksponering for indinavir under graviditet er relativt formindsket (PACTG 358). CRIVAN 800 mg hver 8. time + zidovudin 200 mg hver 8. time og lamivudin 150 mg to gange dagligt). Middel indinavir plasma $AUC_{0-8 \text{ timer}}$ ved 30-32 ugers gestation (n = 11) var 9231 nM·timer, hvilket er 74% (95 % konfidensinterval: 50 %, 86 %) lavere end hvad der blev set 6 uger efter fødslen. Seks af disse 11 patienter (55 %) havde middel indinavir plasmakoncentrationer 8 timer efter doseringen (C_{min}) under assaygrænsen for pålidelig kvantificering. Indinavirs farmakokinetik hos disse 11 patienter 6 uger efter fødslen var generelt magen til den som blev set hos ikke-gravide patienter i et andet studie (se pkt. 4.6).

Administration af indinavir sammen med et måltid med højt indhold af kalorier, fedt og protein resulterede i en svækket og reduceret absorption med en reduktion på ca. 80 % i AUC og 86 % reduktion i C_{max} . Administration sammen med lette måltider (fx tørt ristet brød med syltetøj eller marmelade, æblejuice og kaffe med skummetmælk eller fedtfri mælk og sukker eller cornflakes med skummetmælk eller fedtfri mælk og sukker) resulterede i en plasmakoncentration sammenlignelig med de tilsvarende fastende værdier.

Farmakokinetikken for indinavir taget som indinavirsulfatsalt (fra åbne, hårde kapsler) blandet i æblemos var generelt sammenlignelig med farmakokinetikken for indinavir taget fastende som hårde kapsler. I hiv-inficerede pædiatriske patienter var indinavirs farmakokinetiske parametre i æblemos: $AUC_{0-8 \text{ timer}}$ på 26980 nM·t; maksimal plasmakoncentration på 13711 nM og plasmakoncentration på 146 nM 8 timer efter dosering.

Fordeling

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

Der findes ingen data vedrørende passage af indinavir ind i centralnervesystemet hos mennesker.

Biotransformation

Der er fundet 7 hovedmetabolitter og de metaboliske veje er vist at være glukuronidering ved pyridin-nitrogenatomet, pyridin-N-oxidation med og uden 3'-hydroxylering på indanringen, 3'-hydroxylering af indan, p-hydroxylering af phenylmethylgruppen, og N-depyridomethylering med og uden 3'-

hydroxylering. *In vitro* undersøgelser med humane levermikrosomer har vist at cytokrom CYP3A4 er det eneste P450 isozym, som spiller en større rolle i den oxidative metabolisme af indinavir. Analyser af plasma- og urinprøver, fra personer som fik indinavir, viste at indinavirmetabolitter har ringe proteinasehæmmende aktivitet.

Elimination

I dosisintervallet 200-1000 mg administreret til både raske frivillige og hiv-smittede patienter, fandtes lidt større end dosisproportional stigning af indinavir i urinen. Den renale clearance (116 ml/min) af indinavir er koncentrationsuafhængig i det kliniske dosisinterval. Mindre end 20% af indinavir udskilles renalt. Den gennemsnitlige urinudskillelse af uomdannet lægemiddel efter administration af enkelt-doser givet i fastende tilstand var 10,4 % efter en 700 mg dosis og 12 % efter en 1000 mg dosis. Indinavir blev hurtigt elimineret med en halveringstid på 1,8 timer.

Patientkarakteristika

Farmakokinetikken af indinavir synes ikke at påvirkes af race.

Der er ingen klinisk signifikante forskelle i indinavirs farmakokinetik hos hiv-seropositive kvinder sammenlignet med hiv-seropositive mænd.

Patienter med mild til moderat leverinsufficiens og kliniske tegn på cirrose viste tegn på nedsat metabolisme af indinavir resulterende i ca. 60 % højere gennemsnitlig AUC efter en 400 mg dosis. Den gennemsnitlige halveringstid for indinavir steg til ca. 2,8 timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er set krystaller i urinen fra rotter, én abe og én hund. Krystallerne er ikke blevet sat i forbindelse med lægemiddelinduceret renal skade. Forhøjet thyroideavægt og thyroidal follikelcellehyperplasi som følge af forhøjet thyroxinclearance sås hos rotter behandlet med indinavir i doser ≥ 160 mg/kg/dag. Forhøjet levervægt forekom hos rotter behandlet med indinavir i doser ≥ 40 mg/kg/dag og blev ledsaget af hepatocellulær hypertrofi ved doser ≥ 320 mg/kg/dag.

Den maksimale, ikke-letale, orale dosis indinavir var mindst 5000 mg/kg hos rotter og mus, den højeste dosis undersøgt i akutte toksicitetsundersøgelser.

Rotteundersøgelser indikerer at optagelsen i hjernevæv er begrænset, distributionen ind og ud af det lymfatiske system er hurtig og ekskretionen i mælk fra diegivende rotter er ekstensiv. Distributionen af indinavir over placentabarrieren er signifikant hos rotter, men begrænset hos kaniner.

Mutagenicitet

Indinavir havde ikke nogen mutagen eller genotoksisk aktivitet i undersøgelser med og uden metabolisk aktivering.

Karcinogenicitet

Der sås ingen karcinogenicitet hos mus ved den maksimalt tolererede dosis, svarende til en systemisk eksposition ca. 2-3 gange højere end klinisk eksposition. Ved lignende eksposition hos rotter sås en øget forekomst af thyroide adenomer, sandsynligvis relateret til en stigning i frigørelsen af thyroideastimulerende hormon sekundært til en stigning i thyroxinclearance. Relevansen af disse fund for mennesker er sandsynligvis begrænset.

Reproduktion

Der blev udført reproduktionsundersøgelser med rotter, kaniner og hunde (ved doser der gav systemisk eksponering sammenlignelig med eller lidt større end human eksponering), og disse viste ingen tegn på teratogenicitet. Der sås ingen eksterne eller viscerale forandringer hos rotter, dog sås øget forekomst af overtallige ribben samt cervikale ribben. Der sås ingen eksterne, viscerale eller skeletale forandringer hos kaniner eller hunde. Der sås ingen virkninger på embryo/føtaloverlevelse eller føtalvægt hos rotter og kaniner. Hos hunde sås lille stigning i resorptioner, dog var alle fostre hos

medicinbehandlede dyr levedygtige og incidensen af levende fostre hos medicinbehandlede dyr svarede til kontrolgruppens.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

lactose, vandfri
magnesiumstearat

Kapselskal:

gelatine
titandioxid (E171)
prægeblæk: Titandioxid (E 171), indigocarmin (E 132) og jernoxid (E 172).

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år for HDPE-beholder indeholdende 90 og 180 hårde kapsler.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt lukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholder med polypropylenlåg og folielukning indeholdende 90 eller 180 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Beholderen indeholder et fugtabsorberende middel som bør forblive i beholderen.
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2001 BN Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/024/004
EU/1/96/024/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 04 oktober 1996

Dato for seneste fornyelse: 18 juli 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om CRIXIVAN findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSBILLAGET**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**CRIXIVAN 200 mg – pakninger med 180, 270 og 360 kapsler – Ydre æske****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CRIXIVAN 200 mg hårde kapsler
Indinavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder: Indinavirsulfat svarende til 200 mg indinavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose, vandfri. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 hårde kapsler
270 hårde kapsler
360 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
De hårde kapsler bør synkes hele.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Fjern ikke det fugtabsorberende middel fra beholderen.
Det fugtabsorberende middel må ikke spises.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLYVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CRIXIVAN 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**CRIXIVAN 200 mg – pakning med 180, 270 og 360 kapsler - Beholderetiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CRIXIVAN 200 mg hårde kapsler
Indinavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder: Indinavirsulfat svarende til 200 mg indinavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose, vandfri. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 hårde kapsler
270 kapsler
360 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
De hårde kapsler bør synkes hele.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Fjern ikke det fugtabsorberende middel fra beholderen.
Det fugtabsorberende middel må ikke spises.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**CRIXIVAN 400 mg – pakning med 90 og 180 kapsler – Ydre æske****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CRIXIVAN 400 mg hårde kapsler
Indinavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder: Indinavirsulfat svarende til 400 mg indinavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose, vandfri. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 hårde kapsler
180 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
De hårde kapsler bør synkes hele.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Fjern ikke det fugtabsorberende middel fra beholderen.
Det fugtabsorberende middel må ikke spises.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FORTIDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CRIXIVAN 400 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**CRIXIVAN 400 mg – pakning med 90 og 180 kapsler – Beholderetiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CRIXIVAN 400 mg hårde kapsler
Indinavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder: Indinavirsulfat svarende til 400 mg indinavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Lactose, vandfri. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 hårde kapsler
180 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
De hårde kapsler bør synkes hele.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Fjern ikke det fugtabsorberende middel fra beholderen.
Det fugtabsorberende middel må ikke spises.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

CRIXIVAN 200 hårde kapsler indinavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage CRIXIVAN
3. Sådan skal De tage CRIXIVAN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er CRIXIVAN

CRIXIVAN indeholder et stof, som kaldes indinavir. Det tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes proteasehæmmere.

Anvendelse

CRIXIVAN anvendes til behandling af humant immundefekt-virus (hiv) hos voksne. CRIXIVAN anvendes sammen med andre former for hiv-behandling (antiretrovirale lægemidler). Dette kaldes antiretroviral kombinationsbehandling.

- Et eksempel på et andet lægemiddel, De kan få sammen med CRIXIVAN, er ritonavir.

Virkning

CRIXIVAN bruges mod hiv og medvirker til at nedsætte antallet af hiv-partikler i Deres blod.

CRIXIVAN hjælper med til at:

- mindske Deres risiko for at få hiv-relaterede sygdomme
- nedsætte mængden af hiv i kroppen (Deres "virusbelastning")
- øge CD4 (T)-celletallet i Deres krop. CD4-celler er en vigtig del af immunsystemet. Immunsystemets væsentligste rolle er at beskytte Dem mod infektioner.

CRIXIVAN vil måske ikke gøre dette hos alle patienter. Deres læge vil overvåge, hvordan lægemidlet virker hos Dem.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage CRIXIVAN

Tag ikke CRIXIVAN:

- hvis De er allergisk over for indinavir eller et af de øvrige indholdstoffer i CRIXIVAN (angivet i punkt 6).
- hvis De tager nogen af følgende lægemidler:

- rifampicin – et antibiotikum til behandling af infektioner
- cisaprid – anvendes ved maveproblemer
- amiodaron – anvendes mod forstyrrelser i hjerterytmen
- pimozid – anvendes ved visse psykiske sygdomme
- lovastatin eller simvastatin – anvendes til at sænke kolesterol i blodet
- perikon (*Hypericum perforatum*) – naturlægemiddel til behandling af depression
- ergotamintartrat (med eller uden koffein) – anvendes imod migræne
- astemizol eller terfenadin – antihistaminer, der anvendes imod høfeber og andre allergier
- quetiapin – anvendes til visse sindslidelser, fx skizofreni, bipolare affektive sindslidelser (manio-depressiv sygdom) og moderat til svær depression
- alprazolam, triazolam og midazolam (taget gennem munden) – anvendes som beroligende middel eller som sovemiddel.

Tag ikke CRIXIVAN, hvis noget af ovenstående gælder for Dem. Er De i tvivl, så spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN.

Når CRIXIVAN gives sammen med lægemidlet ritonavir:

Tag ikke CRIXIVAN eller ritonavir:

- hvis De har leverproblemer
- hvis De tager nogle af følgende lægemidler:
 - fusidinsyre – et antibiotikum til behandling af infektioner
 - piroxicam – anvendes mod leddegigt
 - alfuzosin – anvendes ved prostataproblemer
 - bepridil – anvendes mod brystmerter (angina)
 - clozapin – anvendes ved visse psykiske sygdomme
 - pethidin eller propoxyphen – anvendes mod smerter
 - estazolam eller flurazepam – anvendes som sovemiddel
 - clorazepat eller diazepam – anvendes som beroligende middel
 - encainid, flecanid, propafenon eller quinidin – anvendes ved forstyrrelser i hjerterytmen.

Tag ikke enten CRIXIVAN eller ritonavir, hvis noget af ovenstående gælder for Dem. Hvis De er i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN, hvis De har haft eller får noget af følgende:

- **allergier**
- **nyreproblemer** (inklusive nyrebetændelse, nyresten, eller rygsmerter med eller uden blod i urinen)
- **"hæmofili" (blødersygdom)** – CRIXIVAN kan øge risikoen for, at De bløder. Kontakt straks Deres læge, hvis der opstår blødninger eller hvis De føler Dem svag.
- **leverproblemer** – patienter med kronisk hepatitis B eller C eller cirrose, der bliver behandlet med antiretrovirale lægemidler, har større risiko for at få alvorlige og potentielt livsfarlige leverpåvirkninger med dette lægemiddel. Lægen vil muligvis tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt Deres lever virker.
- **alvorlige smerter, ømhed eller svækkelse af Deres muskler** – der er større risiko for dette, hvis De tager kolesterolsænkende lægemidler kaldet statiner (såsom simvastatin). I sjældne tilfælde kan muskelproblemerne være alvorlige (rabdomyolyse). Informer Deres læge hurtigst muligt, hvis De får alvorlige muskelsmerter eller oplever svækkelse.

- **tegn på infektion** – dette kan være en tidligere infektion, der vender tilbage kort efter, anti-hiv-behandlingen er startet. Årsagen til dette kan være, at kroppen igen kan bekæmpe infektioner. Dette sker hos nogle mennesker med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft hiv-relaterede infektioner. Hvis De opdager symptomer på infektion, skal De straks fortælle det til Deres læge.
- **autoimmune lidelser** (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) kan også opstå, efter De er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, De er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
- **knogleproblemer** – tegnene omfatter stive led, ømhed og smerter, især i hoften, samt bevægelsesproblemer. Tal med Deres læge, hvis De opdager nogen af disse tegn. Sådanne problemer kan skyldes en knoglesygdom kaldet ”osteneekrose” (knogledød på grund af manglende blodtilførsel til knoglerne), som kan forekomme to år efter påbegyndelse af hiv-behandling. Risikoen for, at De får knogleproblemer er større, hvis De:
 - drikker alkohol
 - har et højt BMI-tal (er overvægtig)
 - har et meget svagt immunsystem
 - har taget kortikosteroider sammen med CRIXIVAN
 - tager antiretroviral kombinationsbehandling over en længere periode.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem (eller De er i tvivl), så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN.

Børn og unge

CRIXIVAN anbefales ikke til børn under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med CRIXIVAN

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis De tager anden medicin, eller De har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

CRIXIVAN kan påvirke behandlingen med nogle lægemidler. Andre lægemidler kan også påvirke behandlingen med CRIXIVAN.

Ritonavir

Ritonavir anvendes til at øge indholdet af CRIXIVAN i blodet eller, mindre hyppigt og i højere doser, til behandling af hiv. Tal med lægen, hvis De skal tage både CRIXIVAN og ritonavir. Se også indlægssedlen for ritonavir.

Se "**Tag ikke CRIXIVAN**" og "**Tag ikke CRIXIVAN eller ritonavir**" oven for under punkt 2 for en vigtig liste over lægemidler, De ikke må kombinere med CRIXIVAN. Tag ikke CRIXIVAN, hvis De tager nogen af disse lægemidler eller har taget dem for nyligt. Er De i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN.

Tal også med Deres læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN, hvis De tager nogen af følgende lægemidler, da Deres læge måske vil justere dosis af Deres lægemidler:

- theophyllin – anvendes mod astma
- warfarin – anvendes som blodfortyndende middel
- morfin, fentanyl – anvendes mod smerter
- buspiron – anvendes som beroligende middel
- fluconazol – anvendes mod svampeinfektioner

- venlafaxin, trazodon – anvendes mod depression
- tacrolimus, ciclosporin – anvendes hovedsageligt efter organtransplantation
- delavirdin, efavirenz, nevirapin – anvendes mod hiv
- amprenavir, saquinavir, atazanavir – anvendes mod hiv
- sildenafil, vardenafil, tadalafil – anvendes mod impotens
- dexamethason – anvendes til at stoppe hævelser (betændelses- eller irritationstilstande)
- itraconazol, ketoconazol – anvendes til behandling af svampeinfektioner
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin – anvendes til at sænke kolesteroltallet
- fexofenadin, loratidin – antihistaminer, der anvendes mod høfeber og andre allergier
- orale præventionsmidler (p-piller), der indeholder norethindron eller ethinylestradiol
- phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, divalproex, lamotrigin anvendes til behandling af krampeanfald (epilepsi)
- midazolam (ved injektion) – anvendes til akutte krampeanfald (epileptisk anfald) og til bedøvelse, før visse indgreb
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nicardipin, digoxin, diltiazem – anvendes mod forhøjet blodtryk og visse hjertelidelser
- quetiapin – anvendes til visse sindslidelser, fx skizofreni, bipolare affektive sindslidelser (manio-depressiv sygdom) og moderat til svær depression.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem (eller hvis De er i tvivl), så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN.

Brug af CRIXIVAN sammen med mad og drikke

Se punkt 3 nedenfor for oplysninger om, hvordan CRIXIVAN tages. Det er dog især vigtigt, at De:

- ikke tager CRIXIVAN sammen med mad, der har et højt indhold af kalorier, fedt og protein. Dette skyldes, at disse former for mad gør, at Deres krop ikke kan optage så meget CRIXIVAN og det derfor ikke vil være lige så effektivt.

Graviditet og amning

- Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De kun tage CRIXIVAN, hvis lægen beslutter, at det er absolut nødvendigt. Det vides ikke, om CRIXIVAN kan skade et ufødt barn, når det tages af en gravid kvinde.
- For at undgå, at hiv-smitte overføres til barnet, anbefales det, at kvinder med hiv ikke ammer.

Trafik- og arbejdsikkerhed

Der er indberettet svimmelhed og sløret syn under behandling med CRIXIVAN. Hvis De oplever dette, må De ikke køre bil eller betjene maskiner.

Andet, De skal vide

CRIXIVAN kan ikke kurere hiv. De kan stadig få infektioner eller andre sygdomme relateret til hiv. Derfor skal De fortsat gå til kontrol hos Deres læge, mens De tager CRIXIVAN.

Hiv spredtes via blodet eller ved seksuel omgang med en person, som har hiv. De kan stadig smitte andre med hiv, selvom De tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral behandling. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer.

CRIXIVAN indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose (en slags sukker). Hvis De har fået at vide af Deres læge, at De ikke kan tåle eller fordøje visse sukkerarter, skal De tale med Deres læge, før De tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal De tage CRIXIVAN

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sundhedspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Hvor meget skal De tage

Den anbefalede dosis CRIXIVAN er:

- Fire 200 mg kapsler (800 mg) tre gange dagligt (hver 8. time).
Dette betyder, at De i alt skal tage tolv 200 mg kapsler (2.400 mg) hver dag.

De skal normalt tage mindre CRIXIVAN, hvis De også tager ritonavir. De anbefalede doser er:

- CRIXIVAN - to 200 mg kapsler (400 mg) to gange dagligt.
Dette betyder, at De i alt skal tage fire 200 mg kapsler (800 mg) hver dag.
- ritonavir - 100 mg to gange dagligt.

Sådan skal De tage medicinen

- Tag denne medicin gennem munden.
- Synk kapslerne hele med vand, mælk med lavt fedtindhold, juice, te eller kaffe.
- Kapslerne må ikke knuses eller tygges.
- Det er vigtigt, at De drikker mindst 1,5 liter væske hver dag, når De tager CRIXIVAN. Dette vil være med til at mindske risikoen for, at De får nyresten.
- Tag ikke CRIXIVAN sammen med mad, der har højt indhold af kalorier, fedt og protein. Dette skyldes, at disse former for mad gør, at Deres krop ikke kan optage så meget CRIXIVAN og det derfor ikke vil være lige så effektivt.

Hvornår skal De tage medicinen

- Tag CRIXIVAN 1 time før eller 2 timer efter et måltid.
- Hvis De ikke kan tage det uden mad, så tag CRIXIVAN med et fedtfattigt, let måltid. For eksempel ristet brød med marmelade eller cornflakes med mælk med lavt fedtindhold og sukker.
- Hvis De også tager ritonavir, kan De tage CRIXIVAN på et hvilket som helst tidspunkt på dagen med eller uden mad.

Hvis De har taget for meget CRIXIVAN

Tal med Deres læge snarest muligt, hvis De har taget mere CRIXIVAN, end De skulle. Følgende bivirkninger kan forekomme:

- kvalme
- opkastning
- diarré
- rygsmerter
- blod i urinen.

Hvis De har glemt at tage CRIXIVAN

Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis De er kommet til at springe en dosis over, skal De ikke tage den senere på dagen. Fortsæt ganske enkelt Deres normale program.

Hvis De holder op med at tage CRIXIVAN

Det er vigtigt, at De tager CRIXIVAN nøjagtigt efter lægens anvisning – han/hun vil fortælle Dem, hvor lang tid, De skal tage medicinen.

- Hold ikke op med at tage CRIXIVAN, før De har talt med Deres læge.
- Dette skyldes, at lavere eller manglende doser kan øge risikoen for, at hiv bliver resistent over for CRIXIVAN
- Hvis dette sker, vil behandlingen miste sin virkning.

Spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er blevet indberettet af patienter, der tager CRIXIVAN:

Kontakt straks lægen, hvis De bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger – De kan have brug for omgående lægehjælp:

- allergiske reaktioner – fx følgende symptomer: hudkløe, hudrødme, blærer eller nældefeber, hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg samt vejrtrækningsbesvær. Det er ikke kendt, hvor ofte dette kan ske (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data), men reaktionen kan i nogle tilfælde være alvorlig og omfatte shock.

De kan også få andre bivirkninger, mens De tager dette lægemiddel, såsom øget blødning hos blødere, muskelproblemer, tegn på infektion og knogleproblemer. Se "Advarsler og forsigtighedsregler" i punkt 2 ovenfor.

Yderligere bivirkninger:

Meget almindelige (berører flere end 1 person ud af 10):

- hovedpine
- udslæt eller tør hud
- kvalme
- opkastning
- ændret smagsoplevelse
- fordøjelsesproblemer eller diarré
- mavesmerter eller oppustethed
- svimmelhed, svækkelse eller træthed

Almindelige (berører færre end 1 person ud af 10):

- luft i maven
- kløe
- tør mund
- sure opstød
- kløe
- muskelsmerter
- smerte ved vandladning
- problemer med at falde i søvn
- følelsesløshed eller en underlig fornemmelse i huden

Følgende bivirkninger er også indberettet, efter lægemidlet er blevet anvendt. Det er ikke kendt, hvor ofte det sker:

- hårtab
- betændelse i bugspytkirtlen
- alvorlige hudreaktioner
- mørkfarvning af huden
- følelsesløshed i munden
- lavt antal røde blodlegemer (blodmangel)
- nedgroede tånegle med eller uden infektion
- leverproblemer såsom leverbetændelse eller leversvigt

- nyreproblemer såsom nyreinfektion eller forværring eller svigt af nyrefunktion
- smerter og besvær med at bevæge skulderen

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken eller æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar CRIXIVAN i den originale flaske og hold flasken tæt tillukket, så kapslerne beskyttes mod fugt. Flasken indeholder et fugtabsorberende middel, som skal blive i flasken.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CRIXIVAN indeholder

- Aktivt stof: Indinavir. Hver hård kapsel indeholder indinavirsulfat svarende til 200 mg indinavir.
- Øvrige indholdsstoffer: Lactose, vandfri, magnesiumstearat, gelatine og titandioxid (E171).
- Kapslerne er præget med blæk, der indeholder indigocarmin (E132).

Udseende og pakningsstørrelser

CRIXIVAN 200 mg hårde kapsler leveres i HDPE-beholdere med polypropylenhætte og beskyttende folielukning, der indeholder 180, 270 eller 360 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Kapslerne er delvist gennemsigtige, hvide og prægede "CRIXIVANTM 200 mg" med blå skrift.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holland.

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +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 44 82 40 00

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.B.E.E.

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

France

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

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: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

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 67364 224
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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs
<http://www.ema.europa.eu> hjemmeside.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs
hjemmeside.

Indlægsseddel: Information til brugeren

CRIXIVAN 400 mg hårde kapsler indinavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage CRIXIVAN
3. Sådan skal De tage CRIXIVAN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er CRIXIVAN

CRIXIVAN indeholder et stof, som kaldes indinavir. Det tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes "proteasehæmmere".

Anvendelse

CRIXIVAN anvendes til behandling af humant immundefekt-virus (hiv) hos voksne. CRIXIVAN anvendes sammen med andre former for hiv-behandling (antiretrovirale lægemidler). Dette kaldes antiretroviral kombinationsbehandling.

- Et eksempel på et andet lægemiddel, De kan få sammen med CRIXIVAN, er ritonavir.

Virkning

CRIXIVAN bruges mod hiv og medvirker til at nedsætte antallet af hiv-partikler i Deres blod.

CRIXIVAN hjælper med til at:

- mindske Deres risiko for at få hiv-relaterede sygdomme
- nedsætte mængden af hiv i kroppen (Deres "virusbelastning")
- øge CD4 (T)-celletallet i Deres krop. CD4-celler er en vigtig del af immunsystemet. Immunsystemets væsentligste rolle er at beskytte Dem mod infektioner.

CRIXIVAN vil måske ikke gøre dette for alle patienter. Deres læge vil overvåge, hvordan lægemidlet virker hos Dem.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage CRIXIVAN

Tag ikke CRIXIVAN:

- hvis De er allergisk over for indinavir eller et af de øvrige indholdstoffer i CRIXIVAN (angivet i punkt 6).
- hvis De tager nogen af følgende lægemidler:

- rifampicin – et antibiotikum til behandling af infektioner
- cisaprid – anvendes ved maveproblemer
- amiodaron – anvendes mod forstyrrelser i hjerterytmen
- pimozid – anvendes ved visse psykiske sygdomme
- lovastatin eller simvastatin – anvendes til at sænke kolesterol i blodet
- perikon (*Hypericum perforatum*) – naturlægemiddel til behandling af depression
- ergotamintartrat (med eller uden koffein) – anvendes imod migræne
- astemizol eller terfenadin – antihistaminer, der anvendes imod høfeber og andre allergier
- quetiapin – anvendes til visse sindslidelser, fx skizofreni, bipolare affektive sindslidelser (manio-depressiv sygdom) og moderat til svær depression
- alprazolam, triazolam og midazolam (taget gennem munden) – anvendes som beroligende middel eller som sovemiddel.

Tag ikke CRIXIVAN, hvis noget af ovenstående gælder for Dem. Er De i tvivl, så spørg lægen på apoteket eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN.

Når CRIXIVAN gives sammen med lægemidlet ritonavir:

Tag ikke CRIXIVAN eller ritonavir:

- hvis De har leverproblemer
- hvis De tager nogle af følgende lægemidler:
 - fusidinsyre – et antibiotikum til behandling af infektioner
 - piroxicam – anvendes mod leddegigt
 - alfuzosin – anvendes ved prostataproblemer
 - bepridil – anvendes mod brystmerter (angina)
 - clozapin – anvendes ved visse psykiske sygdomme
 - pethidin eller propoxyphen – anvendes mod smerter
 - estazolam eller flurazepam – anvendes som sovemiddel
 - clorazepat eller diazepam – anvendes som beroligende middel
 - encainid, flecanid, propafenon eller quinidin – anvendes ved forstyrrelser i hjerterytmen.

Tag ikke enten CRIXIVAN eller ritonavir, hvis noget af ovenstående gælder for Dem. Hvis De er i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN, hvis De har haft eller får noget af følgende:

- **allergier**
- **nyreproblemer** (inklusive nyrebetændelse, nyresten, eller rygsmerter med eller uden blod i urinen)
- **"hæmofili" (blødersygdom)** – CRIXIVAN kan øge risikoen for, at De bløder. Kontakt straks Deres læge, hvis der opstår blødninger eller hvis De føler Dem svag.
- **leverproblemer** – patienter med kronisk hepatitis B eller C eller cirrose, der bliver behandlet med antiretrovirale lægemidler, har større risiko for at få alvorlige og potentielt livsfarlige leverpåvirkninger med dette lægemiddel. Lægen vil muligvis tage blodprøver for at kontrollere, hvor godt Deres lever virker.
- **alvorlige smerter, ømhed eller svækkelse af Deres muskler** – der er større risiko for dette, hvis De tager kolesterolsænkende lægemidler kaldet statiner (såsom simvastatin). I sjældne tilfælde kan muskelproblemerne være alvorlige (rabdomyolyse). Informer Deres læge hurtigst muligt, hvis De får alvorlige muskelsmerter eller oplever svækkelse.

- **tegn på infektion** – dette kan være en tidligere infektion, der vender tilbage kort efter, anti-hiv-behandlingen er startet. Årsagen til dette kan være, at kroppen igen kan bekæmpe infektioner. Dette sker hos nogle mennesker med fremskreden hiv-infektion (aids), som tidligere har haft hiv-relaterede infektioner. Hvis De opdager symptomer på infektion, skal De straks fortælle det til Deres læge.
- **autoimmune lidelser** (skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) kan også opstå, efter De er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, De er påbegyndt behandling. De skal straks informere Deres læge for at få den nødvendige behandling, hvis De bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.
- **knogleproblemer** – tegnene omfatter stive led, ømhed og smerter, især i hoften samt bevægelsesproblemer. Tal med Deres læge, hvis De opdager nogen af disse tegn. Sådanne problemer kan skyldes en knoglesygdom kaldet ”osteonekrose”, (knogledød på grund af manglende blodtilførsel til knoglerne), som kan forekomme to år efter påbegyndelse af hiv-behandling. Risikoen for, at De får knogleproblemer er større, hvis De:
 - drikker alkohol
 - har et højt BMI-tal (er overvægtig)
 - har et meget svagt immunsystem
 - har taget kortikosteroider sammen med CRIXIVAN
 - tager antiretroviral kombinationsbehandling over en længere periode.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem (eller De er i tvivl), så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN.

Børn og unge

CRIXIVAN anbefales ikke til børn under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med CRIXIVAN

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis De tager anden medicin eller De har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

CRIXIVAN kan påvirke behandlingen med nogle lægemidler. Andre lægemidler kan også påvirke behandlingen med CRIXIVAN.

Ritonavir

Ritonavir anvendes til at øge indholdet af CRIXIVAN i blodet eller, mindre hyppigt og i højere doser, til behandling af hiv. Tal med lægen, hvis De skal tage både CRIXIVAN og ritonavir. Se også indlægssedlen for ritonavir.

Se "**Tag ikke CRIXIVAN**" og "**Tag ikke CRIXIVAN eller ritonavir**" oven for under punkt 2 for en vigtig liste over lægemidler, De ikke må kombinere med CRIXIVAN. Tag ikke CRIXIVAN, hvis De tager nogen af disse lægemidler eller har taget dem for nyligt. Er De i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN.

Tal også med Deres læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN, hvis De tager nogen af følgende lægemidler, da Deres læge måske vil justere dosis af Deres lægemidler:

- theophyllin – anvendes mod astma
- warfarin – anvendes som blodfortyndende middel
- morfin, fentanyl – anvendes mod smerter
- buspiron – anvendes som beroligende middel
- fluconazol – anvendes mod svampeinfektioner
- venlafaxin, trazodon – anvendes mod depression

- tacrolimus, ciclosporin – anvendes hovedsageligt efter organtransplantation
- delavirdin, efavirenz, nevirapin – anvendes mod hiv
- amprenavir, saquinavir, atazanavir – anvendes mod hiv
- sildenafil, vardenafil, tadalafil – anvendes mod impotens
- dexamethason – anvendes til at stoppe hævelser (betændelses eller irritationsstilstande)
- itraconazol, ketoconazol – anvendes til behandling af svampeinfektioner
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin – anvendes til at sænke kolesteroltallet
- fexofenadin, loratidin – antihistaminer, der anvendes mod høfeber og andre allergier
- orale præventionsmidler (p-piller), der indeholder norethindron eller ethinylestradiol
- phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, divalproex, lamotrigin – anvendes til behandling af krampeanfald (epilepsi)
- midazolam (ved injektion) – anvendes til akutte krampeanfald (epileptisk anfald) og til bedøvelse, før visse indgreb
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nicardipin, digoxin, diltiazem – anvendes mod forhøjet blodtryk og visse hjertelidelser
- quetiapin – anvendes til visse sindslidelser, fx skizofreni, bipolare affektive sindslidelser (manio-depressiv sygdom) og moderat til svær depression.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem (eller hvis De er i tvivl), så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager CRIXIVAN.

Brug af CRIXIVAN sammen med mad og drikke

Se punkt 3 nedenfor for oplysninger om, hvordan CRIXIVAN tages. Det er dog især vigtigt, at De:

- ikke tager CRIXIVAN sammen med mad, der har et højt indhold af kalorier, fedt og protein. Dette skyldes, at disse former for mad gør, at Deres krop ikke kan optage så meget CRIXIVAN og det derfor ikke vil være lige så effektivt.

Graviditet og amning

- Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De kun tage CRIXIVAN, hvis lægen beslutter, at det er absolut nødvendigt. Det vides ikke, om CRIXIVAN kan skade et ufødt barn, når det tages af en gravid kvinde.
- For at undgå, at hiv-smitte overføres til barnet, anbefales det, at kvinder med hiv ikke ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er indberettet svimmelhed og sløret syn under behandling med CRIXIVAN. Hvis De oplever dette, må De ikke køre bil eller betjene maskiner.

Andet, De skal vide

CRIXIVAN kan ikke kurere hiv. De kan stadig få infektioner eller andre sygdomme relateret til hiv. Derfor skal De fortsat gå til kontrol hos Deres læge, mens De tager CRIXIVAN.

Hiv spredes via blodet eller ved seksuel omgang med en person med hiv. De kan stadig smitte andre med hiv, selvom De tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral behandling. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer.

CRIXIVAN indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose (en slags sukker). Hvis De har fået at vide af Deres læge, at De ikke kan tåle eller kan fordøje visse sukkerarter, skal De tale med Deres læge, før De tager denne medicin.

3. Sådan skal De tage CRIXIVAN

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, sundhedspersonalets eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Hvor meget skal De tage

Den anbefalede dosis CRIXIVAN er:

- To 400 mg kapsler (800 mg) –tre gange dagligt (hver 8. time).
Dette betyder, at De i alt skal tage seks 400 mg kapsler (2.400 mg) hver dag.

De skal normalt tage mindre CRIXIVAN, hvis De også tager ritonavir. De anbefalede doser er:

- CRIXIVAN - én 400 mg kapsel (400 mg) –to gange dagligt.
Dette betyder, at De i alt skal tage to 400 mg kapsler (800 mg) hver dag.
- ritonavir - 100 mg – to gange dagligt.

Sådan skal De tage medicinen

- Tag denne medicin gennem munden.
- Synk kapslerne hele med vand, mælk med lavt fedtindhold, juice, te eller kaffe.
- Kapslerne må ikke knuses eller tygges.
- Det er vigtigt, at De drikker mindst 1,5 liter væske hver dag, når De tager CRIXIVAN. Dette vil være med til at mindske risikoen for, at De får nyresten.
- Tag ikke CRIXIVAN sammen med mad, der har højt indhold af kalorier, fedt og protein. Dette skyldes, at disse former for mad gør, at Deres krop ikke kan optage så meget CRIXIVAN og det derfor ikke vil være lige så effektivt.

Hvornår skal De tage medicinen

- Tag CRIXIVAN 1 time før eller 2 timer efter et måltid.
- Hvis De ikke kan tage det uden mad, så tag CRIXIVAN med et fedtfattigt, let måltid. For eksempel ristet brød med marmelade eller cornflakes med mælk med lavt fedtindhold og sukker.
- Hvis De også tager ritonavir, kan De tage CRIXIVAN på et hvilket som helst tidspunkt på dagen med eller uden mad.

Hvis De har taget for meget CRIXIVAN

Tal med Deres læge snarest muligt, hvis De har taget mere CRIXIVAN, end De skulle.

Følgende bivirkninger kan forekomme:

- kvalme
- opkastning
- diarré
- rygsmerter
- blod i urinen.

Hvis De har glemt at tage CRIXIVAN

Tag ikke dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis De er kommet til at springe en dosis over, skal De ikke tage den senere på dagen. Fortsæt ganske enkelt Deres normale program.

Hvis De holder op med at tage CRIXIVAN

Det er vigtigt, at De tager CRIXIVAN nøjagtigt efter lægens anvisning – han/hun vil fortælle Dem, hvor lang tid, De skal tage medicinen.

- Hold ikke op med at tage CRIXIVAN, før De har talt med Deres læge.
- Dette skyldes, at lavere eller manglende doser kan øge risikoen for, at hiv bliver resistent over for CRIXIVAN
- Hvis dette sker, vil behandlingen med dette lægemiddel miste sin virkning.

Spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er blevet indberettet af patienter, der tager CRIVAN:

Kontakt straks lægen, hvis De bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger – De kan have brug for omgående lægehjælp:

- allergiske reaktioner – fx følgende symptomer: hudkløe, hudrødme, blærer eller nældefeber, hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg samt vejrtrækningsbesvær. Det er ikke kendt, hvor ofte dette kan ske (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data), men reaktionen kan i nogle tilfælde være alvorlig og omfatte shock.

De kan også få andre bivirkninger, mens De tager dette lægemiddel, såsom øget blødning hos blødere, muskelproblemer, tegn på infektion og knogleproblemer. Se "Advarsler og forsigtighedsregler" i punkt 2 ovenfor.

Yderligere bivirkninger

Meget almindelige (berører flere end 1 person ud af 10):

- hovedpine
- udslæt eller tør hud
- kvalme
- opkastning
- ændret smagsoplevelse
- fordøjelsesproblemer eller diarré
- mavesmerter eller oppustethed
- svimmelhed, svækkelse eller træthed

Almindelige (berører færre end 1 person ud af 10):

- luft i maven
- kløe
- tør mund
- sure opstød
- muskelsmerter
- smerte ved vandladning
- problemer med at falde i søvn
- følelsesløshed eller en underlig fornemmelse i huden

Følgende bivirkninger er også indberettet, efter lægemidlet er blevet anvendt. Det er ikke kendt, hvor ofte det sker:

- hårtab
- betændelse i bugspytkirtlen
- alvorlige hudreaktioner
- mørkfarvning af huden
- følelsesløshed i munden
- lavt antal røde blodlegemer (blodmangel)
- nedgroede tånegle med eller uden infektion
- leverproblemer såsom leverbetændelse eller leversvigt

- nyreproblemer såsom nyreinfektion eller forværring eller svigt af nyrefunktion
- smerter og besvær med at bevæge skulderen

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken eller æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar CRIXIVAN i den originale flaske og hold flasken tæt tillukket, så kapslerne beskyttes mod fugt. Flasken indeholder et fugtabsorberende middel, som skal blive i flasken.

Spørg på apoteket hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CRIXIVAN indeholder

- Aktivt stof: Indinavir. Hver hård kapsel indeholder indinavirsulfat svarende til 400 mg indinavir.
- Øvrige indholdsstoffer: Lactose, vandfri, magnesiumstearat, gelatine og titandioxid (E171).
- Kapslerne er præget med blæk, der indeholder titandioxid (E171), indigocarmin (E132) og jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

CRIXIVAN 400 mg hårde kapsler leveres i HDPE-beholdere med polypropylenhætte og beskyttende folielukning, der indeholder 90 eller 180 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Kapslerne er delvist gennemsigtige, hvide og prægede "CRIXIVANTM 400 mg" med grøn skrift.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Holland.

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +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 44 82 40 00

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.B.E.E.

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

France

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

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: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

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 67364 224
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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs
<http://www.ema.europa.eu/hjemmeside>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs
hjemmeside.