

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CRIXIVAN 200 mg kapslar, hårda.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller indinavirsulfat motsvarande 200 mg indinavir.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 200 mg kapsel innehåller 74,8 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

Kapslarna är halvgenomskinliga, vita och märkta "CRIXIVAN™ 200 mg" med blå text.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

De hårda kapslarna ska sväljas hela.

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Njursten och tubulointerstitiell nefrit

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

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

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

Läkemedelsinteraktioner

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

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

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

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

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

Hiv-överföring

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

Akut hemolytisk anemi

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

Vikt och metabola parametrar

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

Leversjukdom

Säkerheten och effekten av indinavir har inte fastställts hos patienter med underliggande signifikant leversjukdom. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Om

samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även den relevanta produktinformationen för dessa läkemedel.

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

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Patienter med andra samtidigt besvär

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

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

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

Osteonekros

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

Laktos

Detta läkemedel innehåller 299,2 mg laktos i varje dos om 800 mg (maximal engångsdos). Patienter med sällsynta ärftliga besvär med galaktosemi, laktasbrist eller glukos/galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av indinavir medieras av cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Därför kan andra substanser, som antingen delar denna metabola väg eller som påverkar CYP3A4-aktiviteten, påverka farmakokinetiken för indinavir. Analogt kan indinavir också påverka farmakokinetiken för andra

substanser som delar denna metabola väg. Stimulerat indinavir (indinavir med ritonavir) kan ha en additiv farmakokinetisk effekt på substanser som metaboliseras genom CYP3A4, eftersom både ritonavir och indinavir hämmar cytokrom P450 enzymet CYP3A4.

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

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

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

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

Se även avsnitt 4.2 och 4.3.

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

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Antiretrovirala läkemedel		
NRTIs		
Didanosin Beredning med buffert	En formell interaktionsstudie med indinavir och didanosin har ej utförts. Ett normalt (surt) pH i ventrikeln kan emellertid vara nödvändigt för optimal absorption av indinavir medan syra snabbt bryter ned didanosin, till vilket buffertmedel är tillsatt för att öka pH. Antiretrovirala aktiviteten var oförändrad när didanosin gavs tre timmar efter behandling med indinavir.	Indinavir och didanosin med buffert bör intas med minst 1 timmes mellanrum på fastande mage.
Didanosin enterodragerade 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (Jämfört med enbart indinavir 800 mg SD) Didanosin: ↔	Kan administreras utan restriktioner vad gäller tidpunkt för administrering eller föda.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Stavudin 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Stavudin AUC: ↑ 21% Stavudin C _{min} : har ej utvärderats	Indinavir och NRTIs kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Zidovudin 200 mg TID (Indinavir 1 000 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 1 000 mg TID) Zidovudin AUC: ↔ Zidovudin C _{min} : ↑ 51%	
Zidovudin/Lamivudin 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Zidovudin AUC: ↑ 39% Zidovudin C _{min} : ↔ Lamivudin AUC: ↔ Lamivudin C _{min} : ↔	
NNRTIs		
Delavirdin 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID) Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	Indinavir AUC: ↑ 53% Indinavir C _{min} : ↑ 298% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Delavirdin: ↔	En dosreduktion av CRIVAN till 400-600 mg var 8:e timme bör övervägas.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1 000 mg TID) Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 46% Indinavir C _{min} : ↓ 57% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) En ökad dos av indinavir (1 000 mg TID) kompenserar inte den inducerande effekten av efavirenz. Indinavir AUC: ↓ 31% Indinavir C _{min} : ↓ 40% Efavirenz AUC: ↔	Ingen särskild dosrekommendation kan ges.
Nevirapin 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 28% Nevirapin: ↔ (CYP3A induktion)	En dosökning av indinavir till 1 000 mg var 8:e timme bör övervägas när det ges med nevirapin.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
PIs		
Amprenavir 1 200 mg BID (Indinavir 1 200 mg BID)	Amprenavir AUC: ↑ 90% Indinavir: ↔	Lämplig dos med hänsyn till effekt och säkerhet har inte fastställts för denna kombination.
Atazanavir	Interaktionen har ej studerats.	Kombination atazanavir, med eller utan ritonavir, och CRIXIVAN rekommenderas inte pga ökad risk för hyperbilirubinemi (se avsnitt 4.4).
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 178% Indinavir C _{min} : ↑ 111-faldigt (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) Ritonavir AUC: ↑ 72% Ritonavir C _{min} : ↑ 62%	Lämpliga doser med hänsyn till effekt och säkerhet har inte fastställts för denna kombination.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 266% Indinavir C _{min} : ↑ 24-faldigt (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) Ritonavir AUC: ↑ 96% Ritonavir C _{min} : ↑ 371%	Preliminära kliniska data föreslår att CRIXIVAN 400 mg i kombination med ritonavir 100 mg, båda oralt administrerade två gånger dagligen, kan vara en alternativ dosering (se avsnitt 5.2). En stimulerad dos om 800 mg indinavir/100 mg ritonavir två gånger dagligen resulterar i en ökad risk för biverkningar.
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 220% Indinavir C _{min} : ↑ 24-faldigt (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 68% Indinavir C _{min} : ↑ 10-faldigt (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) (*historiska kontroller	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Sakvinavir 600 mg SD (hårda kapslar) (Indinavir 800 mg TID)	Sakvinavir AUC: ↑ 500% Sakvinavir C _{min} : ↑ 190% (Jämfört med enbart sakvinavir 600 mg SD (hårda kapslar))	Lämpliga doser med hänsyn till effekt och säkerhet har inte fastställts för denna kombination.
Sakvinavir 800 mg SD (mjuka kapslar) (Indinavir 800 mg TID)	Sakvinavir AUC: ↑ 620% Sakvinavir C _{min} : ↑ 450% (Jämfört med enbart sakvinavir 800 mg SD (mjuka kapslar))	
Sakvinavir 1 200 mg SD (mjuka kapslar) (Indinavir 800 mg TID)	Sakvinavir AUC: ↑ 360% Sakvinavir C _{min} : ↑ 450% (Jämfört med enbart sakvinavir 1 200 mg (mjuka kapslar)) Studieupplägget tillåter inte en definitiv utvärdering av effekten av sakvinavir på indinavir, men indikerar att ökningen är mindre än tvåfaldig av indinavir AUC _{sh} vid samtidig administrering med sakvinavir.	
Antibiotika		
Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 400 mg QID) Sulfametoxazol AUC och C _{min} : ↔	Indinavir och sulfametoxazol/trimetoprim kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Antimykotika		
Flukonazol 400 mg QD (Indinavir 1 000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 24% Indinavir C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 1 000 mg TID)	Indinavir och flukonazol kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Itrakonazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 49% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID)	Dosreduktion av CRIXIVAN till 600 mg var 8:e timme rekommenderas vid samtidig administrering med itraconazol.
Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 20% Indinavir C _{min} : ↑ 29% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID)	En dosreduktion av CRIXIVAN till 600 mg var 8:e timme bör övervägas.
Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 56% Indinavir C _{min} ↓ 27% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID)	
Antimikrobiella läkemedel		
Isoniazid 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Isoniazid AUC och C _{min} : ↔	Indinavir och isoniazid kan administreras samtidigt utan dosjustering.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Rifabutin 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 34% Indinavir C _{min} : ↓ 39% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID)	En dosreduktion av rifabutin och en dosökning av CRIXIVAN har inte bekräftats i kliniska studier. Samtidig administrering rekommenderas därför ej. Om behandling med rifabutin krävs bör alternativa läkemedel för behandling av hiv sökas.
Rifabutin 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Rifabutin AUC: ↑ 173% Rifabutin C _{min} : ↑ 244% (Jämfört med enbart rifabutin 300 mg QD)	
	Indinavir AUC: ↓ 32% Indinavir C _{min} : ↓ 40% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID)	
	Rifabutin AUC*: ↑ 54% Rifabutin C _{min} *: ↑ 99% (*Jämfört med enbart rifabutin 300 mg QD. Inga jämförande data har erhållits från rifabutin 150 mg QD i kombination med indinavir 800 mg TID mot en referensdos om enbart 150 mg rifabutin)	
Rifampicin 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 92% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Denna effekt beror på en induktion av CYP3A4 av rifampicin.	Användning av rifampicin tillsammans med indinavir är kontraindicerad.
ANALGETIKA		
Metadon 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ (Jämfört med indinavir 800 mg TID historiska kontroller) Metadon AUC och C _{min} : ↔	Indinavir och metadon kan administreras samtidigt utan dosjustering.
ANTIARRYTMIKA		
Kinidin 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med indinavir 400 mg SD) ↑ Kinidin koncentration förväntad (CYP3A4 inhibition av indinavir)	Försiktighet är motiverat och monitorering av terapeutiska koncentrationer av kinidin rekommenderas vid samtidig administrering med CRIXIVAN. Användning av indinavir/ritonavir tillsammans med kinidin är kontraindicerad.
ANTIASTMATIKA		
Teofyllin 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Teofyllin AUC och C _{min} : ↔	Indinavir och teofyllin kan administreras samtidigt utan dosjustering.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Har ej studerats, kombinerad administration kan resultera i förhöjda nivåer av warfarin.	Dosjustering av warfarin kan behövas.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ANTIKONVULSIVA LÄKEMEDEL		
Karbamazepin, fenobarbital fenytoin	Indinavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av dessa antikonvulsiva läkemedel. Samtidig användning av läkemedel som är inducerare av CYP3A4, såsom karbamazepin, fenobarbital och fenytoin, kan minska plasmakoncentrationen av indinavir.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel administreras tillsammans med indinavir.
ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Venlafaxin 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir AUC: ↓ 28% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg SD) Venlafaxin och aktiva metaboliten O-desmetyl-venlafaxin: ↔	Den kliniska signifikansen av detta fynd är okänd.
ANTIPSYKOTISKA LÄKEMEDEL		
Quetiapin	Inte studerad. Beroende på CYP3A-hämning av indinavir väntas koncentrationen av quetiapin öka.	Samtidig administrering av indinavir och quetiapin kan öka plasmakoncentrationen av quetiapin vilket kan leda till quetiapin-relaterad toxicitet, inkluderande koma. Samtidig administrering av quetiapin med indinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
KALCIUMANTAGONISTER		
Dihydropyridin: t ex, felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ dihydropyridin kalciumkanalblockerande koncentration Kalciumantagonister metaboliseras av CYP3A4 som inhiberas av indinavir.	Försiktighet är motiverat och klinisk övervakning av patienter rekommenderas.
NATURLÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 54% Indinavir C _{min} : ↓ 81% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Minskning av koncentrationen indinavir beroende på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner.	Naturläkemedel innehållande johannesört är kontraindicerade med CRIXIVAN. Om en patient redan använder johannesört; avbryt behandlingen med johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt indinavirnivåer. Indinavirnivåerna kan öka när användning av johannesört upphör och dosen av CRIXIVAN kan behöva justeras. Den inducerade effekten kan kvarstå i upp till 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört.
HISTAMIN H₂ ANTAGONISTER		
Cimetidin 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 400 mg SD)	Indinavir och cimetidin kan administreras samtidigt utan dosjustering.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
HMG-CoA REDUKTASHÄMMARE		
Lovastatin, simvastatin	Indinavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat markant öka plasmakoncentrationerna av HMG-CoA reductashämmare, vilka i hög grad är beroende av CYP3A4-metabolism.	Kombination är kontraindicerad på grund av den ökande risken för myopati inklusive rabdomyolys.
Rosuvastatin	Interaktionen har ej studerats. Interaktionsstudie med lopinavir/ritonavir + rosuvastatin: Rosuvastatin AUC ↑ 2.08 – faldigt Rosuvastatin C _{max} ↑ 4.66 – faldigt (Mekanism okänd)	Kombination rekommenderas ej.
Atorvastatin	↑ atorvastatinkoncentration Atorvastatin är mindre beroende av CYP3A4 för metabolism än lovastatin och simvastatin.	Använd den lägsta möjliga dosen av atorvastatin med noggrann övervakning. Försiktighet bör iakttas.
Pravastatin, fluvastatin	Interaktionen har ej studerats. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte beroende av CYP3A4. Interaktion genom effekt på transportproteiner kan inte uteslutas.	Interaktion okänd. Om ingen annan behandling finns tillgänglig, använd med noggrann övervakning.
IMMUNOSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Ciklosporin A	Ciklosporin A (CsA) nivåer ökar markant hos patienter som behandlas med PIs, inklusive indinavir.	Dosjustering av CsA kan krävas efter upprepade läkemedelskoncentrationsbestämningar (therapeutic medicinal product monitoring).
PERORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Noretindron/etinylöstradiol 1/35 1 mcg QD (Indinavir 800 mg TID)	Noretindron AUC: ↑ 26% Noretindron C _{min} : ↑ 44%	Indinavir och noretindron/etinylöstradiol 1/35 kan administreras samtidigt utan dosjustering.
PDE5-HÄMMARE		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 11% Sildenafil AUC ↑ 340% Samtidig administrering av CRIXIVAN med sildenafil resulterar troligen i en ökning av sildenafil genom kompetitiv hämning av dess metabolism.	Dosen av sildenafil bör ej överstiga ett maximum om 25 mg under en 48-timmarsperiod hos patienter som samtidigt får indinavirbehandling.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Vardenafil AUC: ↑ 16-faldigt Samtidig administrering av CRIXIVAN med vardenafil resulterar troligen i en ökning av vardenafil genom kompetitiv hämning av dess metabolism.	Dosen av vardenafil bör ej överstiga ett maximum om 2,5 mg under en 24-timmarsperiod hos patienter som samtidigt får indinavirbehandling.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Tadalafil	Interaktionen har ej studerats. Samtidig administrering av CRIXIVAN med tadalafil resulterar troligen i en ökning av tadalafil genom kompetitiv hämning av dess metabolism.	Dosen av tadalafil bör ej överstiga ett maximum av 10 mg under en 72-timmarsperiod hos patienter som samtidigt får indinavirbehandling.
SEDERANDE LÄKEMEDEL		
Midazolam (parenteralt)	Har ej studerats. Kombinerad administrering förväntas signifikant öka koncentrationen av midazolam, speciellt då midazolam givits peroralt. Midazolam metaboliseras i stor utsträckning av CYP3A4.	CRIXIVAN ska inte ges tillsammans med peroralt midazolam (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering med CRIXIVAN och parenteralt midazolam. Om CRIXIVAN ges tillsammans med parenteralt midazolam, bör detta ske på en intensivvårdavdelning för att garantera noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk vård med avseende på andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en engångsdos ges.
STEROIDER		
Dexametason	Interaktionen har ej studerats. ↑ dexametasonexponering förväntad (CYP3A inhibition). ↓ indinavir plasmakoncentrationer kan förväntas (CYP3A induktion).	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dexametason administreras tillsammans med indinavir.

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

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

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Efavirenz 600mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Indinavir AUC: ↓ 25% Indinavir C _{min} ↓ 50% (Jämfört med enbart indinavir/ritonavir 800/100 BID) Ritonavir AUC ↓ 36% Ritonavir C _{min} : ↓ 39% Efavirenz AUC och C _{min} : ↔	Dosökningar av indinavir/ritonavir vid samtidig administrering med efavirenz har ej studerats.
Antimikrobiella läkemedel		
Rifabutin	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Minskade koncentrationer av indinavir och ökande koncentrationer av rifabutin förväntas.	Dosrekommendation för indinavir/ritonavir med rifabutin kunde inte ges. Denna kombination rekommenderas därför ej. Om behandling med rifabutin krävs bör alternativa läkemedel för behandling av hiv sökas.
Rifampicin	Rifampicin är en stark inducerare av CYP3A4 och har visats orsaka en minskning av AUC för indinavir med 92%, vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling. I försök att kontrollera den minskade exponeringen genom att öka dosen av andra proteashämmare med ritonavir har en hög frekvens av leverpåverkan observerats.	Kombination av rifampicin och CRIVAN tillsammans med lågdos-ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
ANDRA INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Atovakvon	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Ritonavir inducerar glukuronidering, och förväntas som ett resultat minska plasmakoncentrationerna av atovakvon.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när atovakvon samtidigt administreras med indinavir/ritonavir.
Erytromycin, itraconazol	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4 och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av erytromycin och itraconazol.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när erytromycin eller itraconazol administreras samtidigt med indinavir/ritonavir.
Ketokonazol	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av ketokonazol. Samtidig administrering av ritonavir och ketokonazol orsakade en ökad incidens av gastrointestinala och lever-biverkningar.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när ketokonazol administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. Dosreduktion av ketokonazol bör övervägas vid samtidig administrering med indinavir/ritonavir.

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Trazodon 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Trazodon AUC: ↑ 2.4-faldigt En ökad incidens av trazodon-relaterade biverkningar sågs vid samtidig administrering med ritonavir.	Kombinationen trazodon och indinavir/ritonavir ska användas med försiktighet genom att initiera trazodon vid den lägsta dosen och övervaka för kliniskt svar och tolerabilitet.
ANTIHIISTAMINER		
Fexofenadin	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Ritonavir kan vid samtidig administrering modifiera P-glykoproteinmedierad fexofenadin efflux vilket resulterar i ökade koncentrationer av fexofenadin.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när fexofenadin administreras samtidigt med indinavir/ritonavir.
Loratadin	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av loratadin.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när loratadin administreras samtidigt med indinavir/ritonavir.
KALCIUMANTAGONISTER		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Diltiazem AUC _{0-24hr} : ↑ 43% Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	Modifiering av dosen kalciumantagonister bör övervägas vid samtidig administrering med indinavir/ritonavir då detta kan resultera i en ökad respons.
Amlodipin 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Amlodipin AUC _{0-24hr} : ↑ 80% Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	
HMG-CoA REDUKTASHÄMMARE		Samma rekommendationer som för indinavir utan ritonavirstimulering (se tabell 1).
IMMUNOSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Ciklosporin A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Efter initiering av indinavir/ritonavir 800/100 BID eller lopinavir/ritonavir 400/100 BID behövdes i en studie en dosreduktion av ciklosporin A till 5-20% av tidigare dos för att bibehålla ciklosporin A nivåer inom det terapeutiska intervallet.	Dosjustering av ciklosporin A bör göras enligt i blod uppmätta nivåer av ciklosporin A.
Takrolimus	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av takrolimus.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när takrolimus administreras samtidigt med indinavir/ritonavir.
PDE5-HÄMMARE		
Sildenafil, tadalafil	Interaktionen har ej studerats.	För sildenafil och tadalafil gäller samma rekommendationer som för indinavir utan ritonavirstimulering (se tabell 1).
Vardenafil	Interaktionen har ej studerats.	Dosen av vardenafil bör ej överstiga ett maximum om 2,5 mg under en 72-timmarsperiod när den ges med en stimulerad proteashämmare.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
SEDERANDE LÄKEMEDEL		
Buspiron	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av buspiron.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när buspiron administreras samtidigt med indinavir/ritonavir.
Midazolam (parenteralt)	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Kombinerad administrering förväntas signifikant öka koncentrationen av midazolam, speciellt då midazolam givits peroralt (CYP3A4 inhibition).	CRIXIVAN med ritonavir och peroralt midazolam ska inte ges tillsammans (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering med CRIXIVAN med ritonavir och parenteralt midazolam. Om CRIXIVAN med ritonavir ges tillsammans med parenteralt midazolam, bör detta ske på en intensivvårdavdelning för att garantera noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk vård med avseende på andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en engångsdos ges.
STEROIDER		
Dexametason	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. ↑ dexametasonexponering förväntad (CYP3A inhibition). ↓ indinavir plasmakoncentrationer kan förväntas (CYP3A induktion).	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dexametason administreras samtidigt med indinavir/ritonavir.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

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

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

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

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar CRIXIVAN
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	förhöjningar av MCV, minskat antal neutrofiler
	Ingen känd frekvens*	ökad spontanblödning hos patienter med hemofili, anemi inklusive akut hemolytisk anemi, trombocytopeni (se avsnitt 4.4)
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*	anafylaktoida reaktioner
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens*	nyupptäckt diabetes mellitus eller hyperglykemi, eller exacerbation av manifest diabetes mellitus, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	huvudvärk, yrsel
	Vanliga	insomnia, hypestesi, parestesi
	Ingen känd frekvens*	oral parestesi
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi
	Vanliga	flatulens, muntorrhet, sura uppstötningar
	Ingen känd frekvens*	hepatit inklusive rapporter om leversvikt, pankreatit
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	isolerad asymtomatisk hyperbilirubinemi, förhöjt ALAT och ASAT
	Ingen känd frekvens*	leverfunktionsavvikelser
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	hudutslag, torr hud
	Vanliga	klåda
	Ingen känd frekvens*	hudutslag inklusive erytema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom, överkänslighetsvaskulit, alopeci, hyperpigmentering, urtikaria, inåtväxande tånaglar och/eller paronyki
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	myalgi
	Ingen känd frekvens*	myosit, rabdomyolys, förhöjd CPK, osteonekros (se avsnitt 4.4), periartrit

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar CRIXIVAN
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	hematuri, proteinuri, kristallutfällning i urinen
	Vanliga	njursten, dysuri
	Ingen känd frekvens*	njursten, i några fall med njurinsufficiens eller akut njursvikt, pyelonefrit, interstitiell nefrit, ibland förknippat med kristallutfällning av indinavir. Hos vissa patienter gick den interstitiella nefriten ej i regress efter utsättande av indinavir, njurinsufficiens, njursvikt, leukocyturi (se avsnitt 4.4)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	asteni/trötthet, smakförändringar, buksmärta

Metabola parametrar

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

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

Beskrivning av valda biverkningar

Njursten

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

Hyperbilirubinemi

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

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Mikrobiologi

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

Läkemedelsresistens

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

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

Det bör framhållas att minskad suppression av virala RNA-nivåer sågs mer frekvent då behandling med indinavir initierades med doser lägre än den rekommenderade perorala dosen 2,4 g/dag. **Därför**

ska behandling med indinavir påbörjas med den rekommenderade dosen för att öka suppressionen av viral replikation och därmed förhindra uppkomsten av resistenta virusstammar.

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

Korsresistens

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

Farmakodynamiska effekter

Vuxna

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

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

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

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

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

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

Effekten på virusmängd var genomgående mer uttalad hos patienter behandlade med indinavir i kombination med nukleosidanaloger, men andelen patienter där mängden viralt RNA var lägre än

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Effekt av föda

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

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

Hiv-infekterade barn och ungdomar fick, efter en dosregim av indinavir hårda kapslar 500 mg/m² var 8:e timme, AUC_{0-8h} 27412 nM*h, maximal plasmakoncentration på 12182 nM och plasmakoncentration 8 timmar efter dosering på 122 nM. AUC och maximal plasmakoncentration

liknade i allmänhet de som tidigare setts för hiv-infekterade vuxna vilka fick den rekommenderade dosen 800 mg var 8:e timme. Observera att plasmakoncentrationen efter 8 timmar var lägre.

Under graviditet har det visats att den systemiska exponeringen av indinavir är relevant minskad (PACTG 358 Crixivan, 800 mg var 8:e timme + zidovudin 200 mg var 8:e timme och lamivudin 150 mg två gånger dagligen). Den genomsnittliga AUC_{0-8h} för indinavir i plasma vid vecka 30-32 under graviditeten (n=11) var 9231 nM*h, vilket är 74% (95% CI: 50%, 86%) lägre än observerat 6 veckor efter förlossningen. Sex av dessa 11 (55%) patienter hade 8 timmar efter dosering genomsnittliga plasmakoncentrationer av indinavir (C_{min}) som var lägre än gränsen för pålitlig analysbestämning. Farmakokinetiken för indinavir hos dessa 11 patienter 6 veckor efter förlossningen liknade i allmänhet den som observerats hos icke-gravida patienter i en annan studie (se avsnitt 4.6).

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Patientfaktorer

Farmakokinetiken av indinavir tycks ej påverkas av ras.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kristaller har setts i urinen hos råttor, en apa och en hund. Kristallerna har ej satts i samband med läkemedelsinducerad njurskada. En ökning av tyreoides vikt samt follikulär cellhyperplasi av tyreoides, beroende på en ökning i tyroxin-clearance, sågs hos råttor behandlade med indinavir vid doser ≥ 160 mg/kg/dag. En ökning av leverns vikt sågs hos råttor behandlade med indinavir vid doser ≥ 40 mg/kg/dag och åtföljdes av hepatocellulär hypertrofi vid doser ≥ 320 mg/kg/dag.

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

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

Mutagenicitet

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

Carcinogenicitet

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

Toxicitetsstudier avseende fosterutveckling

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

vattenfri laktos
magnesiumstearat

Kapselhölje:

gelatin
titandioxid (E171)
tryckfärg: indigokarmin (E132).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl, fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar med ett polypropylenlock och folieförsegling innehållande 180, 270 eller 360 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Burkarna innehåller torkmedel, som ej ska avlägsnas från förpackningen. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 04 oktober 1996
Datum för senaste förnyat godkännande: 18 juli 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CRIXIVAN 400 mg kapslar, hårda.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller indinavirsulfat motsvarande 400 mg indinavir.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 400 mg kapsel innehåller 149,6 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

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

Administreringsätt

De hårda kapslarna ska sväljas hela.

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Njursten och tubulointerstitiell nefrit

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

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

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

Läkemedelsinteraktioner

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

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

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

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

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

Hiv-överföring

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

Akut hemolytisk anemi

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

Vikt och metabola parametrar

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

Leversjukdom

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

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

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Patienter med andra samtidiga besvär

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

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

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

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för

antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådats att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Laktos

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Indinavir, ensamt eller i kombination med ritonavir, ska inte ges samtidigt med läkemedel som har en smal terapeutisk bredd och som samtidigt är substrat till CYP3A4. Hämmningen av CYP3A4 av både CRIVAN och ritonavir kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel och potentiellt orsaka allvarliga eller livshotande reaktioner. CRIVAN med eller utan ritonavir ska inte administreras tillsammans med amiodaron, terfenadin, cisaprid, astemizol, quetiapin, alprazolam, triazolam, midazolam som ges peroralt (beträffande försiktighet med parenteralt administrerat midazolam, se tabell 1 och 2 nedan), pimozid, ergotalkaloider, simvastatin eller lovastatin. Dessutom ska inte en kombination av indinavir och ritonavir administreras samtidigt som alfuzosin, meperidin, piroxicam, propoxyfen, bepridil, enkainid, flekanid, propafenon, kinidin, fusidinsyra, klozapin, klorazepat, diazepam, estazolam och flurazepam.

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

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

Se även avsnitt 4.2 och 4.3.

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

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

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
NNRTIs		
Delavirdin 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 53% Indinavir C _{min} ↑ 298% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID)	En dosreduktion av CRIVAN till 400-600 mg var 8:e timme bör övervägas.
Delavirdin 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Delavirdin: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1 000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 46% Indinavir C _{min} : ↓ 57% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) En ökad dos av indinavir (1 000 mg TID) kompenserar inte den inducerande effekten av efavirenz.	Ingen särskild dosrekommendation kan ges.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 31% Indinavir C _{min} : ↓ 40% Efavirenz AUC: ↔	
Nevirapin 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 28% Nevirapin: ↔ (CYP3A induktion)	En dosökning av indinavir till 1 000 mg var 8:e timme bör övervägas när det ges med nevirapin.
PIs		
Amprenavir 1 200 mg BID (Indinavir 1 200 mg BID)	Amprenavir AUC: ↑ 90% Indinavir: ↔	Lämplig dos med hänsyn till effekt och säkerhet har inte fastställts för denna kombination.
Atazanavir	Interaktionen har ej studerats.	Kombination atazanavir, med eller utan ritonavir, och CRIVAN rekommenderas inte pga ökad risk för hyperbilirubinemi (se avsnitt 4.4).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 178% Indinavir C _{min} : ↑ 111-faldigt (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) Ritonavir AUC: ↑ 72% Ritonavir C _{min} : ↑ 62%	Lämpliga doser med hänsyn till effekt och säkerhet har inte fastställts för denna kombination.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 266% Indinavir C _{min} : ↑ 24-faldigt (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) Ritonavir AUC: ↑ 96% Ritonavir C _{min} : ↑ 371%	Preliminära kliniska data föreslår att CRIXIVAN 400 mg i kombination med ritonavir 100 mg, båda oralt administrerade två gånger dagligen, kan vara en alternativ dosering (se avsnitt 5.2). En stimulerad dos om 800 mg indinavir/100 mg ritonavir två gånger dagligen resulterar i en ökad risk för biverkningar.
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 220% Indinavir C _{min} : ↑ 24-faldigt (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 68% Indinavir C _{min} : ↑ 10-faldigt (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID*) (*historiska kontroller	
Sakvinavir 600 mg SD (hårda kapslar) (Indinavir 800 mg TID)	Sakvinavir AUC: ↑ 500% Sakvinavir C _{min} : ↑ 190% (Jämfört med enbart sakvinavir 600 mg SD (hårda kapslar))	Lämpliga doser med hänsyn till effekt och säkerhet har inte fastställts för denna kombination.
Sakvinavir 800 mg SD (mjuka kapslar) (Indinavir 800 mg TID)	Sakvinavir AUC: ↑ 620% Sakvinavir C _{min} : ↑ 450% (Jämfört med enbart sakvinavir 800 mg SD (mjuka kapslar))	
Sakvinavir 1 200 mg SD (mjuka kapslar) (Indinavir 800 mg TID)	Sakvinavir AUC: ↑ 360% Sakvinavir C _{min} : ↑ 450% (Jämfört med enbart sakvinavir 1 200 mg (mjuka kapslar)) Studieupplägget tillåter inte en definitiv utvärdering av effekten av sakvinavir på indinavir, men indikerar att ökningen är mindre än tvåfaldig av indinavir AUC _{8h} vid samtidig administrering med sakvinavir.	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Antibiotika		
Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 400 mg QID) Sulfametoxazol AUC och C _{min} : ↔	Indinavir och sulfametoxazol/trimetoprim kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Antimykotika		
Flukonazol 400 mg QD (Indinavir 1 000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 24% Indinavir C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 1 000 mg TID)	Indinavir och flukonazol kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Itrakonazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 49% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID)	Dosreduktion av CRIXIVAN till 600 mg var 8:e timme rekommenderas vid samtidig administrering med itrakonazol.
Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 20% Indinavir C _{min} : ↑ 29% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID)	En dosreduktion av CRIXIVAN till 600 mg var 8:e timme bör övervägas.
Ketokonazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 56% Indinavir C _{min} ↓ 27% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID)	
Antimikrobiella läkemedel		
Isoniazid 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Isoniazid AUC och C _{min} : ↔	Indinavir och isoniazid kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Rifabutin 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 34% Indinavir C _{min} : ↓ 39% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Rifabutin AUC: ↑ 173% Rifabutin C _{min} : ↑ 244% (Jämfört med enbart rifabutin 300 mg QD)	En dosreduktion av rifabutin och en dosökning av CRIXIVAN har inte bekräftats i kliniska studier. Samtidig administrering rekommenderas därför ej. Om behandling med rifabutin krävs bör alternativa läkemedel för behandling av hiv sökas.
Rifabutin 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 32% Indinavir C _{min} : ↓ 40% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Rifabutin AUC*: ↑ 54% Rifabutin C _{min} *: ↑ 99% (*Jämfört med enbart rifabutin 300 mg QD. Inga jämförande data har erhållits från rifabutin 150 mg QD i kombination med indinavir 800 mg TID mot en referensdos om enbart 150 mg rifabutin)	

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Rifampicin 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 92% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Denna effekt beror på en induktion av CYP3A4 av rifampicin	Användning av rifampicin tillsammans med indinavir är kontraindicerad.
ANALGETIKA		
Metadon 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ (Jämfört med indinavir 800 mg TID historiska kontroller) Metadon AUC och C _{min} : ↔	Indinavir och metadon kan administreras samtidigt utan dosjustering.
ANTIARRYTMIKA		
Kinidin 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med indinavir 400 mg SD) ↑ Kinidin koncentration förväntad (CYP3A4 inhibition av indinavir)	Försiktighet är motiverat och monitorering av terapeutiska koncentrationer av kinidin rekommenderas vid samtidig administrering med CRIVAN. Användning av indinavir/ritonavir tillsammans med kinidin är kontraindicerad.
ANTIASTMATIKA		
Teofyllin 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Teofyllin AUC och C _{min} : ↔	Indinavir och teofyllin kan administreras samtidigt utan dosjustering.
ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin	Har ej studerats, kombinerad administration kan resultera i förhöjda nivåer av warfarin.	Dosjustering av warfarin kan behövas.
ANTIKNVULSIVA LÄKEMEDEL		
Karbamazepin, fenobarbital fenytoin	Indinavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av dessa antikonvulsiva läkemedel. Samtidig användning av läkemedel som är inducerare av CYP3A4, såsom karbamazepin, fenobarbital och fenytoin, kan minska plasmakoncentrationen av indinavir.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel administreras tillsammans med indinavir.
ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Venlafaxin 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir AUC: ↓ 28% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg SD) Venlafaxin och aktiva metaboliten O-desmetyl-venlafaxin: ↔	Den kliniska signifikansen av detta fynd är okänd.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ANTIPSYKOTISKA LÄKEMEDEL		
Quetiapin	Inte studerad. Beroende på CYP3A-hämning av indinavir väntas koncentrationen av quetiapin öka.	Samtidig administrering av indinavir och quetiapin kan öka plasmakoncentrationen av quetiapin vilket kan leda till quetiapin-relaterad toxicitet, inkluderande koma. Samtidig administrering av quetiapin med indinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
KALCIUMANTAGONISTER		
Dihydropyridin: t ex, felodipin, nifedipin, nikardipin	↑ dihydropyridin kalciumkanalblockerande koncentration Kalciumantagonister metaboliseras av CYP3A4 som inhiberas av indinavir.	Försiktighet är motiverat och klinisk övervakning av patienter rekommenderas.
NATURLÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 54% Indinavir C _{min} : ↓ 81% (Jämfört med enbart indinavir 800 mg TID) Minskning av koncentrationen indinavir beroende på att johannesört inducerar läkemedelsmetaboliserande enzymer och/eller transportproteiner.	Naturläkemedel innehållande johannesört är kontraindicerade med CRIXIVAN. Om en patient redan använder johannesört; avbryt behandlingen med johannesört, kontrollera virusnivåer och om möjligt indinavirnivåer. Indinavirnivåerna kan öka när användning av johannesört upphör och dosen av CRIXIVAN kan behöva justeras. Den inducerade effekten kan kvarstå i upp till 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört.
HISTAMIN H₂ ANTAGONISTER		
Cimetidin 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC och C _{min} : ↔ (Jämfört med enbart indinavir 400 mg SD)	Indinavir och cimetidin kan administreras samtidigt utan dosjustering.
HMG-CoA REDUKTASHÄMMARE		
Lovastatin, simvastatin	Indinavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat markant öka plasmakoncentrationerna av HMG-CoA reductashämmare, vilka i hög grad är beroende av CYP3A4-metabolism.	Kombination är kontraindicerad på grund av den ökande risken för myopati inklusive rabdomyolys.
Rosuvastatin	Interaktionen har ej studerats. Interaktionsstudie med lopinavir/ritonavir + rosuvastatin: Rosuvastatin AUC ↑ 2.08 – faldigt Rosuvastatin C _{max} ↑ 4.66 – faldigt (Mekanism okänd)	Kombination rekommenderas ej.
Atorvastatin	↑ atorvastatinkoncentration Atorvastatin är mindre beroende av CYP3A4 för metabolism än lovastatin och simvastatin.	Använd den lägsta möjliga dosen av atorvastatin med noggrann övervakning. Försiktighet bör iakttas.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Pravastatin, fluvastatin	Interaktionen har ej studerats. Metabolismen av pravastatin och fluvastatin är inte beroende av CYP3A4. Interaktion genom effekt på transportproteiner kan inte uteslutas.	Interaktion okänd. Om ingen annan behandling finns tillgänglig, använd med noggrann övervakning.
IMMUNOSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Ciklosporin A	Ciklosporin A (CsA) nivåer ökar markant hos patienter som behandlas med PIs, inklusive indinavir.	Dosjustering av CsA kan krävas efter upprepade läkemedelskoncentrationsbestämningar (therapeutic medicinal product monitoring).
PERORALA ANTIKONCEPTIONSMEDEL		
Noretindron/etinylostradiol 1/35 1 mcg QD (Indinavir 800 mg TID)	Noretindron AUC: ↑ 26% Noretindron C _{min} : ↑ 44%	Indinavir och noretindron/etinylostradiol 1/35 kan administreras samtidigt utan dosjustering.
PDE5-HÄMMARE		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 11% Sildenafil AUC ↑ 340% Samtidig administrering av CRIXIVAN med sildenafil resulterar troligen i en ökning av sildenafil genom kompetitiv hämning av dess metabolism.	Dosen av sildenafil bör ej överstiga ett maximum om 25 mg under en 48-timmarsperiod hos patienter som samtidigt får indinavirbehandling.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Vardenafil AUC: ↑ 16-faldigt Samtidig administrering av CRIXIVAN med vardenafil resulterar troligen i en ökning av vardenafil genom kompetitiv hämning av dess metabolism.	Dosen av vardenafil bör ej överstiga ett maximum om 2,5 mg under en 24-timmarsperiod hos patienter som samtidigt får indinavirbehandling.
Tadalafil	Interaktionen har ej studerats. Samtidig administrering av CRIXIVAN med tadalafil resulterar troligen i en ökning av tadalafil genom kompetitiv hämning av dess metabolism.	Dosen av tadalafil bör ej överstiga ett maximum av 10 mg under en 72-timmarsperiod hos patienter som samtidigt får indinavirbehandling.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
<i>SEDERANDE LÄKEMEDEL</i>		
Midazolam (parenteralt)	Har ej studerats. Kombinerad administrering förväntas signifikant öka koncentrationen av midazolam, speciellt då midazolam givits peroralt. Midazolam metaboliseras i stor utsträckning av CYP3A4.	CRIXIVAN ska inte ges tillsammans med peroralt midazolam (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering med CRIXIVAN och parenteralt midazolam. Om CRIXIVAN ges tillsammans med parenteralt midazolam, bör detta ske på en intensivvårdavdelning för att garantera noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk vård med avseende på andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en engångsdos ges.
<i>STEROIDER</i>		
Dexametason	Interaktionen har ej studerats. ↑ dexametasonexponering förväntad (CYP3A inhibition). ↓ indinavir plasmakoncentrationer kan förväntas (CYP3A induktion).	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dexametason administreras tillsammans med indinavir.

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

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
<i>INFEKTIONSLÄKEMEDEL</i>		
Antiretrovirala läkemedel		
Amprenavir	Amprenavir 1 200 mg BID AUC ↑90% med 800 mg TID enbart indinavir (se tabell 1). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64% med 100 mg BID enbart ritonavir (jämfört med enbart amprenavir 1 200 mg BID). Ritonavir ökar plasmanivåerna av amprenavir som en följd av CYP3A4 inhibition. Det finns inga interaktionsdata tillgängliga vad gäller samtidig administration av indinavir/ritonavir och amprenavir.	Lämpliga doser med hänsyn till effekt och säkerhet har inte fastställts för denna kombination. Ritonavir oral lösning ska ej administreras samtidigt med amprenavir oral lösning till barn. Detta på grund av risken för toxicitet från hjälpämnen i de två beredningarna.

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Efavirenz 600mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Indinavir AUC: ↓ 25% Indinavir C _{min} ↓ 50% (Jämfört med enbart indinavir/ritonavir 800/100 BID) Ritonavir AUC ↓ 36% Ritonavir C _{min} : ↓ 39% Efavirenz AUC och C _{min} : ↔	Dosökningar av indinavir/ritonavir vid samtidig administrering med efavirenz har ej studerats.
Antimikrobiella läkemedel		
Rifabutin	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Minskade koncentrationer av indinavir och ökande koncentrationer av rifabutin förväntas.	Dosrekommendation för indinavir/ritonavir med rifabutin kunde inte ges. Denna kombination rekommenderas därför ej. Om behandling med rifabutin krävs bör alternativa läkemedel för behandling av hiv sökas.
Rifampicin	Rifampicin är en stark inducerare av CYP3A4 och har visats orsaka en minskning av AUC för indinavir med 92%, vilket kan leda till virologisk svikt och resistensutveckling. I försök att kontrollera den minskade exponeringen genom att öka dosen av andra proteashämmare med ritonavir har en hög frekvens av leverpåverkan observerats.	Kombination av rifampicin och CRIVAN tillsammans med lågdos-ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
ANDRA INFEKTIONSLÄKEMEDEL		
Atovakvon	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Ritonavir inducerar glukuronidering, och förväntas som ett resultat minska plasmakoncentrationerna av atovakvon.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när atovakvon samtidigt administreras med indinavir/ritonavir.
Erytromycin, itraconazol	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4 och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av erytromycin och itraconazol.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när erytromycin eller itraconazol administreras samtidigt med indinavir/ritonavir.
Ketokonazol	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av ketokonazol. Samtidig administrering av ritonavir och ketokonazol orsakade en ökad incidens av gastrointestinala och lever-biverkningar.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när ketokonazol administreras samtidigt med indinavir/ritonavir. Dosreduktion av ketokonazol bör övervägas vid samtidig administrering med indinavir/ritonavir.

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

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ANTIDEPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Trazodon 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Trazodon AUC: ↑ 2.4-faldigt En ökad incidens av trazodon-relaterade biverkningar sågs vid samtidig administrering med ritonavir.	Kombinationen trazodon och indinavir/ritonavir ska användas med försiktighet genom att initiera trazodon vid den lägsta dosen och övervaka för kliniskt svar och tolerabilitet.
ANTIHIISTAMINER		
Fexofenadin	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Ritonavir kan vid samtidig administrering modifiera P-glykoproteinmedierad fexofenadin efflux vilket resulterar i ökade koncentrationer av fexofenadin.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när fexofenadin administreras samtidigt med indinavir/ritonavir.
Loratadin	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av loratadin.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när loratadin administreras samtidigt med indinavir/ritonavir.
KALCIUMANTAGONISTER		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Diltiazem AUC _{0-24hr} : ↑ 43% Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	Modifiering av dosen kalciumantagonister bör övervägas vid samtidig administrering med indinavir/ritonavir då detta kan resultera i en ökad respons.
Amlodipin 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Amlodipin AUC _{0-24hr} : ↑ 80% Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	
HMG-CoA REDUKTASHÄMMARE		Samma rekommendationer som för indinavir utan ritonavirstimulering (se tabell 1).
IMMUNOSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Ciklosporin A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Efter initiering av indinavir/ritonavir 800/100 BID eller lopinavir/ritonavir 400/100 BID behövdes i en studie en dosreduktion av ciklosporin A till 5-20% av tidigare dos för att bibehålla ciklosporin A nivåer inom det terapeutiska intervallet.	Dosjustering av ciklosporin A bör göras enligt i blod uppmätta nivåer av ciklosporin A.
Takrolimus	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av takrolimus.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när takrolimus administreras samtidigt med indinavir/ritonavir.
PDE5-HÄMMARE		
Sildenafil, tadalafil	Interaktionen har ej studerats.	För sildenafil och tadalafil gäller samma rekommendationer som för indinavir utan ritonavirstimulering (se tabell 1).

Läkemedel uppdelade efter behandlingsområde	Interaktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Vardenafil	Interaktionen har ej studerats.	Dosen av vardenafil bör ej överstiga ett maximum om 2,5 mg under en 72-timmarsperiod när den ges med en stimulerad proteashämmare.
SEDERANDE LÄKEMEDEL		
Buspiron	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Indinavir och ritonavir inhiberar CYP3A4, och förväntas som ett resultat öka plasmakoncentrationerna av buspiron.	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när buspiron administreras samtidigt med indinavir/ritonavir.
Midazolam (parenteralt)	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. Kombinerad administrering förväntas signifikant öka koncentrationen av midazolam, speciellt då midazolam givits peroralt (CYP3A4 inhibition).	CRIXIVAN med ritonavir och peroralt midazolam ska inte ges tillsammans (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering med CRIXIVAN med ritonavir och parenteralt midazolam. Om CRIXIVAN med ritonavir ges tillsammans med parenteralt midazolam, bör detta ske på en intensivvårdavdelning för att garantera noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk vård med avseende på andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en engångsdos ges.
STEROIDER		
Dexametason	Interaktion med indinavir/ritonavir ej studerad. ↑ dexametasonexponering förväntad (CYP3A inhibition). ↓ indinavir plasmakoncentrationer kan förväntas (CYP3A induktion).	Noggrann övervakning av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dexametason administreras samtidigt med indinavir/ritonavir.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

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

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

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

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar CRIXIVAN
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	förhöjningar av MCV, minskat antal neutrofiler
	Ingen känd frekvens*	ökad spontanblödning hos patienter med hemofili, anemi inklusive akut hemolytisk anemi, trombocytopeni (se avsnitt 4.4)
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*	anafylaktoida reaktioner
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens*	nyupptäckt diabetes mellitus eller hyperglykemi, eller exacerbation av manifest diabetes mellitus, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	huvudvärk, yrsel
	Vanliga	insomnia, hypestesi, parestesi
	Ingen känd frekvens*	oral parestesi
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi
	Vanliga	flatulens, muntorrhet, sura uppstötningar
	Ingen känd frekvens*	hepatit inklusive rapporter om leversvikt, pankreatit
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	isolerad asymtomatisk hyperbilirubinemi, förhöjt ALAT och ASAT
	Ingen känd frekvens*	leverfunktionsavvikelser
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	hudutslag, torr hud
	Vanliga	klåda
	Ingen känd frekvens*	hudutslag inklusive erytema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom, överkänslighetsvaskulit, alopeci, hyperpigmentering, urtikaria, inåtväxande tånaglar och/eller paronyki
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	myalgi
	Ingen känd frekvens*	myosit, rabdomyolys, förhöjd CPK, osteonekros (se avsnitt 4.4), periartrit

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar CRIXIVAN
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	hematuri, proteinuri, kristallutfällning i urinen
	Vanliga	njursten, dysuri.
	Ingen känd frekvens*	njursten, i några fall med njurinsufficiens eller akut njursvikt, pyelonefrit, interstitiell nefrit, ibland förknippat med kristallutfällning av indinavir. Hos vissa patienter gick den interstitiella nefriten ej i regress efter utsättande av indinavir, njurinsufficiens, njursvikt, leukocyturi (se avsnitt 4.4)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	asteni/trötthet, smakförändringar, buksmärta

Metabola parametrar

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

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

Beskrivning av valda biverkningar

Njursten

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

Hyperbilirubinemi

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

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Mikrobiologi

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

Läkemedelsresistens

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

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

Det bör framhållas att minskad suppression av virala RNA-nivåer sågs mer frekvent då behandling med indinavir initierades med doser lägre än den rekommenderade perorala dosen 2,4 g/dag. **Därför**

ska behandling med indinavir påbörjas med den rekommenderade dosen för att öka suppressionen av viral replikation och därmed förhindra uppkomsten av resistenta virusstammar.

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

Korsresistens

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

Farmakodynamiska effekter

Vuxna

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

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

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

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

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

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

Effekten på virusmängd var genomgående mer uttalad hos patienter behandlade med indinavir i kombination med nukleosidanaloger, men andelen patienter där mängden viralt RNA var lägre än

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Effekt av föda

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

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

hiv-infekterade barn och ungdomar fick, efter en dosregim av indinavir hårda kapslar 500 mg/m² var 8:e timme, AUC_{0-8h} 27412 nM*h, maximal plasmakoncentration på 12182 nM och plasmakoncentration 8 timmar efter dosering på 122 nM. AUC och maximal plasmakoncentration

liknade i allmänhet de som tidigare setts för hiv-infekterade vuxna vilka fick den rekommenderade dosen 800 mg var 8:e timme. Observera att plasmakoncentrationen efter 8 timmar var lägre.

Under graviditet har det visats att den systemiska exponeringen av indinavir är relevant minskad (PACTG 358 Crixivan, 800 mg var 8:e timme + zidovudin 200 mg var 8:e timme och lamivudin 150 mg två gånger dagligen). Den genomsnittliga AUC_{0-8h} för indinavir i plasma vid vecka 30-32 under graviditeten (n=11) var 9231 nM*h, vilket är 74% (95% CI: 50%, 86%) lägre än observerat 6 veckor efter förlossningen. Sex av dessa 11 (55%) patienter hade 8 timmar efter dosering genomsnittliga plasmakoncentrationer av indinavir (C_{min}) som var lägre än gränsen för pålitlig analysbestämning. Farmakokinetiken för indinavir hos dessa 11 patienter 6 veckor efter förlossningen liknade i allmänhet den som observerats hos icke-gravida patienter i en annan studie (se avsnitt 4.6).

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Patientfaktorer

Farmakokinetiken av indinavir tycks ej påverkas av ras.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kristaller har setts i urinen hos råttor, en apa och en hund. Kristallerna har ej satts i samband med läkemedelsinducerad njurskada. En ökning av tyreoides vikt samt follikulär cellhyperplasi av tyreoides, beroende på en ökning i tyroxin-clearance, sågs hos råttor behandlade med indinavir vid doser ≥ 160 mg/kg/dag. En ökning av leverns vikt sågs hos råttor behandlade med indinavir vid doser ≥ 40 mg/kg/dag och åtföljdes av hepatocellulär hypertrofi vid doser ≥ 320 mg/kg/dag.

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

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

Mutagenicitet

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

Carcinogenicitet

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

Toxicitetsstudier avseende fosterutveckling

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

- vattenfri laktos
- magnesiumstearat.

Kapselhölje:

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl, fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Burkarna innehåller torkmedel, som ej ska avlägsnas från förpackningen. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 04 oktober 1996
Datum för senaste förnyat godkännande: 18 juli 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

CRIXIVAN 200 mg – förpackningar med 180, 270 och 360 kapslar – Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CRIXIVAN 200 mg kapslar, hårda
indinavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller indinavirsulfat motsvarande 200 mg indinavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även vattenfri laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

180 kapslar, hårda
270 kapslar, hårda
360 kapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Kapslarna ska sväljas hela.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte avlägsnas från förpackningen.
Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/024/001 180 kapslar, hårda
EU/1/96/024/002 270 kapslar, hårda
EU/1/96/024/003 360 kapslar, hårda

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

crixivan 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

CRIXIVAN 200 mg – förpackningar med 180, 270 och 360 kapslar – Burketikett

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CRIXIVAN 200 mg kapslar, hårda
indinavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller indinavirsulfat motsvarande 200 mg indinavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även vattenfri laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

180 kapslar, hårda
270 kapslar, hårda
360 kapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Kapslarna ska sväljas hela.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte avlägsnas från förpackningen.
Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/024/001 180 kapslar, hårda
EU/1/96/024/002 270 kapslar, hårda
EU/1/96/024/003 360 kapslar, hårda

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

CRIXIVAN 400 mg – förpackningar med 90 och 180 kapslar – Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CRIXIVAN 400 mg kapslar, hårda
indinavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller indinavirsulfat motsvarande 400 mg indinavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även vattenfri laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

90 kapslar, hårda
180 kapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Kapslarna ska sväljas hela.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte avlägsnas från förpackningen.
Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/024/004 90 kapslar, hårda
EU/1/96/024/005 180 kapslar, hårda

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

crixivan 400 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

CRIXIVAN 400 mg – förpackningar med 90 och 180 kapslar – Burketikett

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CRIXIVAN 400 mg kapslar, hårda
indinavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller indinavirsulfat motsvarande 400 mg indinavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även vattenfri laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

90 kapslar, hårda
180 kapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Kapslarna ska sväljas hela.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte avlägsnas från förpackningen.
Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/024/004 90 kapslar, hårda
EU/1/96/024/005 180 kapslar, hårda

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I BLINDSKRIFT****17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

CRIXIVAN 200 mg hårda kapslar indinavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CRIXIVAN är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar CRIXIVAN
3. Hur du tar CRIXIVAN
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CRIXIVAN ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CRIXIVAN är och vad det används för

Vad CRIXIVAN är

CRIXIVAN innehåller en substans som heter indinavir. Den tillhör en läkemedelsgrupp som kallas "proteashämmare".

Vad CRIXIVAN används för

CRIXIVAN används för att behandla humant immunbristvirus (hiv) hos vuxna. CRIXIVAN används tillsammans med andra hiv-behandlingar (antiretrovirala läkemedel). Detta kallas för antiretroviral kombinationsbehandling.

- Ett exempel på ett annat läkemedel som du kan få samtidigt som CRIXIVAN är ritonavir.

Hur CRIXIVAN fungerar

CRIXIVAN behandlar hiv och hjälper till att minska antalet hiv-partiklar i blodet.

CRIXIVAN hjälper till att:

- minska risken att du får sjukdomar förenade med hiv
- sänka mängden hiv i kroppen (din "viral load")
- öka antalet CD4 (T-)-celler. CD4-celler är en viktig del av ditt immunsystem. Immunsystemets huvudsakliga uppgift är att skydda dig från infektioner.

CRIXIVAN har eventuellt inte dessa effekter hos alla patienter. Din läkare kommer att kontrollera hur detta läkemedel fungerar för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar CRIXIVAN

Ta inte CRIXIVAN:

- om du är allergisk mot indinavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar något av följande läkemedel:
 - rifampicin - ett antibiotikum som används för att behandla infektioner
 - cisaprid - används vid tarmbesvär
 - amiodaron - används vid besvär med hjärtrytm
 - pimozid - används vid vissa mentala hälsoproblem

- lovastatin eller simvastatin - används för att sänka kolesterolnivån
- johannesört (*Hypericum perforatum*) - naturläkemedel som används vid depression
- ergotamintartrat (med eller utan koffein) - används vid migrän
- aztemisol eller terfenadin - antihistaminer som används vid hösnuva och andra allergier
- quetiapin - används vid vissa psykiska sjukdomar såsom schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression
- alprazolam, triazolam och midazolam (som tas via munnen) - används som lugnande medel och vid sömnsvårigheter.

Ta inte CRIXIVAN om något av det som nämns ovan gäller dig. Om du är osäker tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN.

CRIXIVAN kan ges samtidigt som läkemedlet ritonavir: **Ta varken CRIXIVAN eller ritonavir:**

- om du har leverbesvär
- om du tar något av följande läkemedel:
 - fusidinsyra - ett antibiotikum som används för att behandla infektioner
 - piroxikam - används vid artrit
 - alfuzosin - används vid prostatabesvär
 - bepridil - används vid bröstsmärta (angina)
 - klozapin - används vid vissa mentala hälsoproblem
 - petidin eller propoxyfen - används vid smärta
 - estazolam eller flurazepam - används vid sömnsvårigheter
 - klorazepat eller diazepam - används som lugnande medel
 - enkainid, flekanid, propafenon eller kinidin - används vid besvär med ojämna hjärtslag.

Ta inte CRIXIVAN eller ritonavir om något av det som nämns ovan gäller dig. Om du är osäker tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN om du tidigare haft eller utvecklar något av följande:

- **allergier**
- **njurbesvär** (inklusive njurinflammation, njursten eller ryggsmärta med eller utan blod i urinen)
- **blödarsjuka** - CRIXIVAN kan göra att du blöder lättare. Om du noterar blödning eller om du känner dig svag, tala genast med läkare.
- **leverbesvär** - personer med kronisk hepatit B eller C eller cirros, som behandlas med antiretrovirala läkemedel är mer benägna att få allvarliga och eventuellt livshotande leverbiverkningar med detta läkemedel. Du kan behöva ta blodprover för att undersöka hur din lever fungerar.
- **svår muskelsmärta, muskelömheter eller muskelsvaghet** - risken för detta ökar om du tar kolesterolsänkande läkemedel som kallas statiner (såsom simvastatin). I sällsynta fall kan muskelbesvären vara allvarliga (rabdomyolys). Informera läkare så snart som möjligt om du utvecklar svår muskelsmärta eller muskelsvaghet.
- **tecken på infektion** - detta kan vara en tidigare infektion som kommer tillbaka kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Detta kan bero på att kroppen återfått förmågan att bekämpa infektioner. Detta sker hos vissa personer med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft hiv-relaterade infektioner. Om du märker några symtom på infektion, informera läkare omgående.
- **autoimmuna störningar** (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) kan också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna

störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symptom på infektion eller andra symptom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

- **besvär med benvävnad** - tecken inkluderar stela leder, värk och smärta, särskilt i höft, samt besvär med rörlighet. Om du märker några av dessa tecken, tala med läkare. Dessa besvär kan bero på en bensjukdom som heter osteonekros (förlorad blodtillförsel till benvävnad som kan orsaka vävnadsdöd i benet), och som kan inträffa månader eller år efter att behandlingen av hiv påbörjades. Risken för att du får besvär med benvävnad är större om du:
 - dricker alkohol
 - har högt BMI (kroppsmasseindex)
 - har ett mycket svagt immunförsvar
 - har tagit kortikosteroider tillsammans med CRIXIVAN
 - får antiretroviral kombinationsbehandling under lång tid.

Om något av det som nämns ovan gäller dig (eller om du är osäker) tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN.

Barn och ungdomar

CRIXIVAN rekommenderas inte till barn under 18 års ålder.

Andra läkemedel och CRIXIVAN

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel även receptfria sådana, inklusive naturläkemedel.

CRIXIVAN kan påverka hur andra läkemedel fungerar. Vissa andra läkemedel kan även påverka hur CRIXIVAN fungerar.

Ritonavir

Ritonavir används för att öka blodkoncentrationen av CRIXIVAN eller, mer sällan, för behandling av hiv och då vid högre doser. Tala med läkare om du ska ta både CRIXIVAN och ritonavir. Titta även i bipacksedeln för ritonavir.

Vänligen se i avsnittet ovan "**Ta inte CRIXIVAN**" och "**Ta varken CRIXIVAN eller ritonavir**" under avsnitt 2 för en viktig lista över läkemedel som du inte får kombinera med CRIXIVAN. Ta inte CRIXIVAN om du tar eller nyligen har tagit något av dessa läkemedel. Om du är osäker tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN.

Tala även med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN om du tar något av följande läkemedel då läkaren kan komma att vilja justera dosen av dina läkemedel:

- teofyllin - används vid astma
- warfarin - blodförtunnande läkemedel
- morfin, fentanyl - används vid smärta
- buspiron - används som lugnande medel
- flukonazol - används vid svampinfektioner
- venlafaxin, trazodon - används vid depression
- takrolimus, ciklosporin – används huvudsakligen efter organtransplantation
- delavirdin, efavirenz, nevirapin - används vid hiv
- amprenavir, sakvinavir, atazanavir - används vid hiv
- sildenafil, vardenafil, tadalafil - används vid impotens
- dexametason - används för att förhindra svullnad (inflammation)
- itraconazol, ketokonazol - används vid behandling av svampinfektioner
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin - används för att sänka kolesterolnivån
- fexofenadin, loratadin - antihistaminer som används vid hösnuva eller andra allergiska tillstånd
- p-piller som innehåller noretindron eller etinylöstradiol

- fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, divalproex, lamotrigin - används vid behandling av kramper (epilepsi)
- midazolam (som injektion) - används vid akuta krampanfall och för att söva patienter inför vissa medicinska ingrepp
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nikardipin, digoxin, diltiazem - används vid högt blodtryck och vissa hjärtproblem
- quetiapin - används vid vissa psykiska sjukdomar såsom schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression.

Om något av det som nämns ovan gäller dig (eller om du är osäker) tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN.

CRIXIVAN med mat och dryck

Se avsnitt 3 nedan för information om hur du tar CRIXIVAN. Det är särskilt viktigt att du:

- inte tar CRIXIVAN tillsammans med mat som är rik på kalorier, fett och protein. Detta på grund av att denna typ av mat minskar kroppens förmåga att ta upp CRIXIVAN som då inte kommer att ha lika bra effekt.

Graviditet och amning

- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, ta endast CRIXIVAN om din läkare bestämmer att det finns ett klart behov. Det är okänt om CRIXIVAN är skadligt för fostret, när det används av en gravid kvinna.
- Det rekommenderas att kvinnor med hiv inte ska amma. Detta för att förhindra överföring av hiv till spädbarnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel och dimsyn har rapporterats under behandling med CRIXIVAN. Om detta inträffar, undvik att köra bil eller använda maskiner.

Annat som du bör känna till

CRIXIVAN är inget botemedel för hiv. Du kan fortfarande få infektioner eller andra sjukdomar som hör samman med hiv. Du behöver fortfarande träffa din läkare medan du tar CRIXIVAN.

Hiv sprids via blod eller sexuell kontakt med en person som har hiv. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

CRIXIVAN innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller laktos (en typ av socker). Om du inte tål vissa sockerarter, tala med läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar CRIXIVAN

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Den rekommenderade dosen av CRIXIVAN är:

- Fyra 200 mg kapslar (800 mg) - taget tre gånger per dag (var 8:e timme). Detta betyder att du totalt kommer ta tolv 200 mg kapslar (2400 mg) varje dag.

Du tar vanligtvis mindre CRIXIVAN om du även tar ritonavir. De rekommenderade doserna är:

- CRIXIVAN - två 200 mg kapslar (400 mg) - taget två gånger per dag.

- Detta betyder att du totalt kommer ta fyra 200 mg kapslar (800 mg) varje dag.
- ritonavir - 100 mg – taget två gånger per dag.

Att ta detta läkemedel

- Ta detta läkemedel via munnen.
- Svälj kapseln hel med vatten, skummjolk eller lättmjolk, juice, te eller kaffe.
- Kapseln ska inte krossas eller tuggas.
- Det är viktigt för vuxna att dricka minst 1,5 liter vätska varje dag under tiden CRIXIVAN tas. Detta hjälper till att minska risken för att du får njursten.
- Ta inte CRIXIVAN tillsammans med mat som är rik på kalorier, fett och protein. Detta på grund av att denna typ av mat minskar kroppens förmåga att ta upp CRIXIVAN som då inte kommer att ha lika bra effekt.

När du ska ta detta läkemedel

- Ta läkemedlet 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.
- Om du inte kan ta CRIXIVAN utan mat, ta det då tillsammans med en måltid som har lågt fettinnehåll.
- Om du även tar ritonavir kan du ta CRIXIVAN när som helst på dagen med eller utan mat.

Om du tagit för stor mängd av CRIXIVAN

Tala med din läkare så snart som möjligt om du tagit större mängd CRIXIVAN än du borde. Följande effekter kan förekomma:

- illamående
- kräkningar
- diarré
- ryggsmärta
- blod i urinen.

Om du har glömt att ta CRIXIVAN

Ta inte en dubbel dos för att kompensera för en glömd dos. Om du har glömt bort att ta en dos, ta den inte senare på dagen. Fortsätt helt enkelt att följa det vanliga schemat.

Om du slutar att ta CRIXIVAN

Det är viktigt att du tar CRIXIVAN precis som läkaren sagt - han eller hon kommer att tala om för dig hur länge du ska ta ditt läkemedel.

- Sluta inte att ta CRIXIVAN utan att prata med läkare.
- Detta på grund av att minskade eller uteblivna doser ökar risken för att hiv-viruset blir resistent mot CRIXIVAN.
- Om detta sker kommer din behandling att sluta fungera.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats av patienter som tar CRIXIVAN:

Uppsök läkare omgående om du märker några av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva omedelbar medicinsk behandling:

- allergiska reaktioner - tecken på detta kan vara hudklåda, hudrodnad, nässelfeber eller nässelutslag, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg samt andningssvårigheter. Det är inte känt hur ofta detta kan hända (kan inte beräknas från tillgängliga data), men reaktionen kan ibland vara svår och inkludera chock.

Det finns även andra biverkningar som du kan få när du tar detta läkemedel såsom ökad blödning hos blödarsjuka, muskelbesvär, tecken på infektion och besvär med benvävnad. Vänligen se "Varningar och försiktighet" avsnitt 2 ovan.

Övriga biverkningar omfattar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- huvudvärk
- hudutslag eller torr hud
- illamående
- kräkningar
- smakförändringar
- matsmältningsbesvär eller diarré
- buksmärta eller svullnad
- yrselkänsla, svaghet eller trötthet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- gaser
- klåda
- muntorrhet
- sura uppstötningar
- muskelsmärta
- smärta vid urinering
- svårigheter att somna
- domningskänsla eller ovanlig känsla i huden.

Följande biverkningar har även rapporterats under användning av läkemedlet. Det är inte känt hur ofta de förekommer:

- håravfall
- inflammation i bukspottkörteln
- svåra hudreaktioner
- mörkare hudfärg
- domningar i munnen
- lågt antal röda blodkroppar
- inåtväxande tånaglar med eller utan infektion
- leverbesvär såsom inflammation eller leversvikt
- njurbesvär såsom njurinfektion, försämring eller förlust av njurfunktion
- smärta och svårigheter att röra axeln.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CRIXIVAN ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken eller kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara CRIXIVAN i originalförpackningen. Tillslut burken väl, fukt känsligt. Burken innehåller torkmedel som ska vara kvar i burken.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen om hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är indinavir. Varje hård kapsel innehåller indinavirsulfat motsvarande 200 mg indinavir.
- Övriga innehållsämnena är vattenfri laktos, magnesiumstearat, gelatin och titandioxid (E171).
- Kapslarna är märkta med tryckfärg som innehåller indigokarmin (E132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

CRIXIVAN 200 mg hårda kapslar tillhandahålls i HDPE-burkar, med ett polypropenlock och folieförsegling, innehållande 180, 270 eller 360 kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Kapslarna är halvgenomskinliga, vita och märkta "CRIXIVAN™ 200 mg" med blå text.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nederländerna

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/ESS-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Bipacksedel: Information till användaren

CRIXIVAN 400 mg hårda kapslar indinavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CRIXIVAN är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar CRIXIVAN
3. Hur du tar CRIXIVAN
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CRIXIVAN ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad CRIXIVAN är och vad det används för

Vad CRIXIVAN är

CRIXIVAN innehåller en substans som heter indinavir. Den tillhör en läkemedelsgrupp som kallas "proteashämmare".

Vad CRIXIVAN används för

CRIXIVAN används för att behandla humant immunbristvirus (hiv-1) hos vuxna. CRIXIVAN används tillsammans med andra hiv-behandlingar (antiretrovirala läkemedel). Detta kallas för antiretroviral kombinationsbehandling.

- Ett exempel på ett annat läkemedel som du kan få samtidigt som CRIXIVAN är ritonavir.

Hur CRIXIVAN fungerar

CRIXIVAN behandlar hiv och hjälper till att minska antalet hiv-partiklar i blodet.

CRIXIVAN hjälper till att:

- minska risken att du får sjukdomar förenade med hiv
- sänka mängden hiv i kroppen (din "viral load")
- öka antalet CD4 (T-)celler. CD4-celler är en viktig del av ditt immunsystem. Immunsystemets huvudsakliga uppgift är att skydda dig från infektioner.

CRIXIVAN har eventuellt inte dessa effekter hos alla patienter. Din läkare kommer att kontrollera hur detta läkemedel fungerar för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar CRIXIVAN

Ta inte CRIXIVAN:

- om du är allergisk mot indinavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar något av följande läkemedel:
 - rifampicin - ett antibiotikum som används för att behandla infektioner
 - cisaprid - används vid tarmbesvär
 - amiodaron - används vid besvär med hjärtrytm
 - pimozid - används vid vissa mentala hälsoproblem

- lovastatin eller simvastatin - används för att sänka kolesterolnivån
- johannesört (*Hypericum perforatum*) - naturläkemedel som används vid depression
- ergotamintartrat (med eller utan koffein) - används vid migrän
- aztemisol eller terfenadin - antihistaminer som används vid hösnuva och andra allergier
- quetiapin - används vid vissa psykiska sjukdomar såsom schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression
- alprazolam, triazolam och midazolam (som tas via munnen) - används som lugnande medel och vid sömnsvårigheter.

Ta inte CRIXIVAN om något av det som nämns ovan gäller dig. Om du är osäker tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN

CRIXIVAN kan ges samtidigt som läkemedlet ritonavir: **Ta varken CRIXIVAN eller ritonavir:**

- om du har leverbesvär
- om du tar något av följande läkemedel:
 - fusidinsyra - ett antibiotikum som används för att behandla infektioner
 - piroxikam - används vid artrit
 - alfuzosin - används vid prostatabesvär
 - bepridil - används vid bröstsmärta (angina)
 - klozapin - används vid vissa mentala hälsoproblem
 - petidin eller propoxyfen - används vid smärta
 - estazolam eller flurazepam - används vid sömnsvårigheter
 - klorazepat eller diazepam - används som lugnande medel
 - enkainid, flekanid, propafenon eller kinidin - används vid besvär med ojämna hjärtslag.

Ta inte CRIXIVAN eller ritonavir om något av det som nämns ovan gäller dig. Om du är osäker tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN om du tidigare haft eller utvecklar något av följande:

- **allergier**
- **njurbesvär** (inklusive njurinflammation, njursten eller ryggsmärta med eller utan blod i urinen)
- **blödarsjuka** - CRIXIVAN kan göra att du blöder lättare. Om du noterar blödning eller om du känner dig svag, tala genast med läkare.
- **leverbesvär** - personer med kronisk hepatit B eller C eller cirros, som behandlas med antiretrovirala läkemedel är mer benägna att få allvarliga och eventuellt livshotande leverbiverkningar med detta läkemedel. Du kan behöva ta blodprover för att undersöka hur din lever fungerar.
- **svår muskelsmärta, muskelömheter eller muskelsvaghet** - risken för detta ökar om du tar kolesterolsänkande läkemedel som kallas statiner (såsom simvastatin). I sällsynta fall kan muskelbesvären vara allvarliga (rabdomyolys). Informera läkare så snart som möjligt om du utvecklar svår muskelsmärta eller muskelsvaghet.
- **tecken på infektion** - detta kan vara en tidigare infektion som kommer tillbaka kort tid efter att behandlingen mot hiv påbörjats. Detta kan bero på att kroppen återfått förmågan att bekämpa infektioner. Detta sker hos vissa personer med framskriden hiv-infektion (AIDS) och som tidigare haft hiv-relaterade infektioner. Om du märker några symtom på infektion, informera läkare omgående.
- **autoimmuna störningar** (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) kan också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna

störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

- **besvär med benvävnad** - tecken inkluderar stela leder, värk och smärta, särskilt i höft, samt besvär med rörlighet. Om du märker några av dessa tecken, tala med läkare. Dessa besvär kan bero på en bensjukdom som heter osteonekros (förlorad blodtillförsel till benvävnad som kan orsaka vävnadsdöd i benet), och som kan inträffa månader eller år efter att behandlingen av hiv påbörjades. Risken för att du får besvär med benvävnad är större om du:
 - dricker alkohol
 - har högt BMI (kroppsmasseindex)
 - har ett mycket svagt immunförsvar
 - har tagit kortikosteroider tillsammans med CRIXIVAN
 - får antiretroviral kombinationsbehandling under lång tid.

Om något av det som nämns ovan gäller dig (eller om du är osäker) tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN.

Barn och ungdomar

CRIXIVAN rekommenderas inte till barn under 18 års ålder.

Andra läkemedel och CRIXIVAN

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel även receptfria sådana, inklusive naturläkemedel.

CRIXIVAN kan påverka hur andra läkemedel fungerar. Vissa andra läkemedel kan även påverka hur CRIXIVAN fungerar.

Ritonavir

Ritonavir används för att öka blodkoncentrationen av CRIXIVAN eller, mer sällan, för behandling av hiv och då vid högre doser. Tala med läkare om du ska ta både CRIXIVAN och ritonavir. Titta även i bipacksedeln för ritonavir.

Vänligen se i avsnittet ovan "**Ta inte CRIXIVAN**" och "**Ta varken CRIXIVAN eller ritonavir**" under avsnitt 2 för en viktig lista över läkemedel som du inte får kombinera med CRIXIVAN. Ta inte CRIXIVAN om du tar eller nyligen har tagit något av dessa läkemedel. Om du är osäker tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN.

Tala även med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN om du tar något av följande läkemedel då läkaren kan komma att vilja justera dosen av dina läkemedel:

- teofyllin - används vid astma
- warfarin - blodförtunnande läkemedel
- morfin, fentanyl - används vid smärta
- buspiron - används som lugnande medel
- flukonazol - används vid svampinfektioner
- venlafaxin, trazodon - används vid depression
- takrolimus, ciklosporin – används huvudsakligen efter organtransplantation
- delavirdin, efavirenz, nevirapin - används vid hiv
- amprenavir, sakvinavir, atazanavir - används vid hiv
- sildenafil, vardenafil, tadalafil - används vid impotens
- dexametason - används för att förhindra svullnad (inflammation)
- itrakonazol, ketokonazol - används vid behandling av svampinfektioner
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin - används för att sänka kolesterolnivån
- fexofenadin, loratadin - antihistaminer som används vid hösnuva eller andra allergiska tillstånd
- p-piller som innehåller noretindron eller etinylöstradiol

- fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, divalproex, lamotrigin - används vid behandling av kramper (epilepsi)
- midazolam (som injektion) - används vid akuta krampanfall och för att söva patienter inför vissa medicinska ingrepp
- amlodipin, felodipin, nifedipin, nikardipin, digoxin, diltiazem - används vid högt blodtryck och vissa hjärtproblem
- quetiapin - används vid vissa psykiska sjukdomar såsom schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression.

Om något av det som nämns ovan gäller dig (eller om du är osäker) tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar CRIXIVAN.

CRIXIVAN med mat och dryck

Se avsnitt 3 nedan för information om hur du tar CRIXIVAN. Det är särskilt viktigt att du:

- inte tar CRIXIVAN tillsammans med mat som är rik på kalorier, fett och protein. Detta på grund av att denna typ av mat minskar kroppens förmåga att ta upp CRIXIVAN som då inte kommer att ha lika bra effekt.

Graviditet och amning

- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, ta endast CRIXIVAN om din läkare bestämmer att det finns ett klart behov.
Det är okänt om CRIXIVAN är skadligt för fostret, när det används av en gravid kvinna.
- Det rekommenderas att kvinnor med hiv inte ska amma. Detta för att förhindra överföring av hiv till spädbarnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel och dimsyn har rapporterats under behandling med CRIXIVAN. Om detta inträffar, undvik att köra bil eller använda maskiner.

Annat som du bör känna till

CRIXIVAN är inget botemedel för hiv. Du kan fortfarande få infektioner eller andra sjukdomar som hör samman med hiv. Du behöver fortfarande träffa din läkare medan du tar CRIXIVAN.

Hiv sprids via blod eller sexuell kontakt med en person som har hiv. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

CRIXIVAN innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller laktos (en typ av socker). Om du inte tål vissa sockerarter, tala med läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar CRIXIVAN

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Den rekommenderade dosen av CRIXIVAN är:

- Två 400 mg kapslar (800 mg) - taget tre gånger per dag (var 8:e timme).
Detta betyder att du totalt kommer ta sex 400 mg kapslar (2400 mg) varje dag.

Du tar vanligtvis mindre CRIXIVAN om du även tar ritonavir. De rekommenderade doserna är:

- CRIXIVAN - en 400 mg kapsel (400 mg) - taget två gånger per dag.

- Detta betyder att du totalt kommer ta två 400 mg kapslar (800 mg) varje dag.
- ritonavir - 100 mg – taget två gånger per dag.

Att ta detta läkemedel

- Ta detta läkemedel via munnen.
- Svälj kapseln hel med vatten, skummjolk eller lättmjolk, juice, te eller kaffe.
- Kapseln ska inte krossas eller tuggas.
- Det är viktigt för vuxna att dricka minst 1,5 liter vätska varje dag under tiden CRIXIVAN tas. Detta hjälper till att minska risken för att du får njursten.
- Ta inte CRIXIVAN tillsammans med mat som är rik på kalorier, fett och protein. Detta på grund av att denna typ av mat minskar kroppens förmåga att ta upp CRIXIVAN som då inte kommer att ha lika bra effekt.

När du ska ta detta läkemedel

- Ta läkemedlet 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.
- Om du inte kan ta CRIXIVAN utan mat, ta det då tillsammans med en måltid som har lågt fettinnehåll.
- Om du även tar ritonavir kan du ta CRIXIVAN när som helst på dagen med eller utan mat.

Om du tagit för stor mängd av CRIXIVAN

Tala med din läkare så snart som möjligt om du tagit större mängd CRIXIVAN än du borde. Följande effekter kan förekomma:

- illamående
- kräkningar
- diarré
- ryggsmärta
- blod i urinen.

Om du har glömt att ta CRIXIVAN

Ta inte en dubbel dos för att kompensera för en glömd dos. Om du har glömt bort att ta en dos, ta den inte senare på dagen. Fortsätt helt enkelt att följa det vanliga schemat.

Om du slutar att ta CRIXIVAN

Det är viktigt att du tar CRIXIVAN precis som läkaren sagt - han eller hon kommer att tala om för dig hur länge du ska ta ditt läkemedel.

- Sluta inte att ta CRIXIVAN utan att prata med läkare.
- Detta på grund av att minskade eller uteblivna doser ökar risken för att hiv-viruset blir resistent mot CRIXIVAN.
- Om detta sker kommer din behandling att sluta fungera.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats av patienter som tar CRIXIVAN:

Uppsök läkare omgående om du märker några av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva omedelbar medicinsk behandling:

- allergiska reaktioner - tecken på detta kan vara hudklåda, hudrodnad, nässelfeber eller nässelutslag, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg samt andningssvårigheter. Det är inte känt hur ofta detta kan hända (kan inte beräknas från tillgängliga data), men reaktionen kan ibland vara svår och inkludera chock.

Det finns även andra biverkningar som du kan få när du tar detta läkemedel såsom ökad blödning hos blödarsjuka, muskelbesvär, tecken på infektion och besvär med benvävnad. Vänligen se "Varningar och försiktighet" avsnitt 2 ovan.

Övriga biverkningar omfattar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- huvudvärk
- hudutslag eller torr hud
- illamående
- kräkningar
- smakförändringar
- matsmältningsbesvär eller diarré
- buksmärta eller svullnad
- yrselkänsla, svaghet eller trötthet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- gaser
- klåda
- muntorrhet
- sura uppstötningar
- muskelsmärta
- smärta vid urinering
- svårigheter att somna
- domningskänsla eller ovanlig känsla i huden.

Följande biverkningar har även rapporterats under användning av läkemedlet. Det är inte känt hur ofta de förekommer:

- håravfall
- inflammation i bukspottkörteln
- svåra hudreaktioner
- mörkare hudfärg
- domningar i munnen
- lågt antal röda blodkroppar
- inåtväxande tånaglar med eller utan infektion
- leverbesvär såsom inflammation eller leversvikt
- njurbesvär såsom njurinfektion, försämring eller förlust av njurfunktion
- smärta och svårigheter att röra axeln.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CRIXIVAN ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken eller kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara CRIXIVAN i originalförpackningen. Tillslut burken väl, fukt känsligt. Burken innehåller torkmedel som ska vara kvar i burken.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen om hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är indinavir. Varje hård kapsel innehåller indinavirsulfat motsvarande 400 mg indinavir.
- Övriga innehållsämnen är vattenfri laktos, magnesiumstearat, gelatin och titandioxid (E171).
- Kapslarna är märkta med tryckfärg som innehåller titandioxid (E171), indigokarmin (E132) och järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

CRIXIVAN 400 mg hårda kapslar tillhandahålls i HDPE-burkar, med ett polypropenlock och folieförsegling, innehållande 90 eller 180 kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nederländerna

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/ESS-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.