

Ce médicament n'est plus autorisé

#### **ANNEXE I**

#### **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CRIXIVAN 200 mg, gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du sulfate d'indinavir correspondant à 200 mg d'indinavir.

### Excipient à effet notoire

Chaque gélule de 200 mg contient 74,8 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Les gélules sont blanches, semi-translucides et portent la mention CRIXIVAN<sup>TM</sup> 200 mg en bleu.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

CRIXIVAN est indiqué en association avec les antirétroviraux analogues des nucléosides dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

CRIXIVAN doit être administré par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH. D'après les données actuelles de pharmacodynamie, l'indinavir doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux. Lorsque l'indinavir est administré en monothérapie, des virus résistants se développent rapidement (voir rubrique 5.1).

### Posologie

La posologie recommandée d'indinavir est de 800 mg par voie orale toutes les 8 heures.

Des données issues d'études publiées suggèrent que CRIXIVAN 400 mg, associé à 100 mg de ritonavir par voie orale, deux fois par jour, peut constituer une alternative posologique. Cette proposition est basée sur des données publiées limitées (voir rubrique 5.2).

Une réduction de la posologie d'indinavir à 600 mg toutes les 8 heures doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole ou le kétoconazole (voir rubrique 4.5).

### Populations spéciales

#### Insuffisance hépatique

La posologie d'indinavir doit être réduite à 600 mg toutes les 8 heures chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose. La recommandation est basée sur des données pharmacocinétiques limitées (voir rubrique 5.2). On ne dispose pas d'études chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation de posologie ne peut être proposée (voir rubrique 4.4).

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients ayant une insuffisance rénale, la tolérance n'a pas été étudiée ; cependant, moins de 20 % d'indinavir sont excrétés dans les urines sous forme de produit inchangé ou de ses métabolites (voir rubrique 4.4).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de CRIVAN chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas encore été établies (voir rubriques 5.1 et 5.2). Les données actuellement disponibles chez les enfants de plus de 4 ans sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

### Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées intactes.

Comme CRIVAN doit être pris toutes les 8 heures, un schéma d'administration pratique pour le patient doit être mis au point. Pour une absorption optimale, CRIVAN doit être administré sans aliment mais avec de l'eau 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Sinon, CRIVAN peut être administré avec un repas léger pauvre en lipides.

En cas d'association au ritonavir, CRIVAN peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Afin d'assurer un degré d'hydratation convenable, il est recommandé que les adultes boivent au moins 1,5 litre de liquide par 24 heures.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique 6.1.

L'indinavir, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec des médicaments ayant des marges thérapeutiques étroites et qui sont des substrats du CYP3A4.

L'inhibition du CYP3A4, à la fois par CRIVAN et ritonavir, pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, et potentiellement provoquer un risque de réactions graves ou mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.5).

CRIVAN associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terféndine, le cisapride, l'astémizole, la quétiapine, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine (voir rubrique 4.4).

La co-administration de rifampicine avec CRIVAN, associé ou non à une faible dose de ritonavir, est contre-indiquée (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'indinavir avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

De plus, l'association indinavir/ritonavir ne doit pas être administrée avec l'alfuzosine, la mépéridine, le piroxicam, le propoxyphène, le buprénorphine, l'encainide, le flécaïnide, la propafénone, la quinidine, l'acide fusidique, la clozapine, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam et le flurazépam.

L'indinavir ne doit pas être administré de façon concomitante avec le ritonavir chez des patients ayant une maladie hépatique décompensée dans la mesure où le ritonavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie (voir rubrique 4.4).

Lorsque CRIVAN est administré avec du ritonavir, consulter le RCP du ritonavir pour des contre-indications complémentaires.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Lithiases des voies urinaires et néphrites tubulo-interstitielles

Des lithiases des voies urinaires sont survenues chez des patients adultes avec une fréquence cumulée de 12,4 % (valeurs comprises entre 4,7 % et 34,4 % selon les études). Plus l'exposition au CRIVAN est élevée, plus la fréquence cumulée des cas de lithiases des voies urinaires augmente ; cependant, le risque demeure relativement stable à travers le temps. Dans certains cas, elles ont été associées à une insuffisance rénale ou à une insuffisance rénale aiguë, qui dans la majorité des cas ont été réversibles. Si des signes et des symptômes de lithiases urinaires, en particulier des douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique) surviennent, une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu ou un arrêt du traitement peuvent être envisagés. L'évaluation peut consister en une analyse urinaire, un dosage de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique, et une échographie vésicale et rénale. Un apport hydrique adéquat est recommandé chez tous les patients traités par l'indinavir (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Chez les patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes de lithiase des voies urinaires, il convient de recommander un apport hydrique adéquat. Il peut être envisagé d'interrompre temporairement le traitement (par exemple de 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu de lithiase des voies urinaires, ou d'arrêter le traitement.

Des cas de néphrites interstitielles avec calcification médullaire et atrophie corticale ont été observés chez des patients présentant une leucocyturie sévère asymptomatique ( $\geq 100$  cellules / fort grossissement au microscope). Chez les patients présentant un risque important, un examen d'urines doit être envisagé. Si l'on observe une leucocyturie sévère et persistante, une exploration plus approfondie peut être justifiée.

##### Interactions médicamenteuses

L'indinavir doit être utilisé avec précaution avec d'autres médicaments qui sont des puissants inducteurs du CYP3A4. La co-administration peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'indinavir et par voie de conséquence un risque accru de moindre efficacité et de développement de résistance (voir rubrique 4.5).

Si l'indinavir est administré avec le ritonavir, les interactions potentielles peuvent augmenter. Le chapitre Interactions du RCP du ritonavir sera aussi consulté sur les interactions potentielles.

L'atazanavir comme l'indinavir sont associés à une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée) due à l'inhibition de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT). Les associations d'atazanavir avec ou sans ritonavir et CRIVAN n'ont pas été étudiées. La co-administration de ces médicaments n'est pas recommandée du fait du risque d'aggravation de cet effet indésirable.

L'utilisation concomitante de l'indinavir avec la lovastatine ou la simvastatine n'est pas recommandée en raison du risque accru d'atteinte musculaire y compris de rhabdomyolyse. Sur la base d'une étude d'interaction avec l'association lopinavir/ritonavir, la co-administration de la rosuvastatine avec les inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée. On doit également user de prudence si l'indinavir est utilisé simultanément avec l'atorvastatine. L'interaction entre l'indinavir seul ou l'indinavir/ritonavir avec la pravastatine ou la fluvastatine n'est pas connue (voir rubrique 4.5).

Une augmentation substantielle des concentrations plasmatiques du sildénafil, du tadalafil et du vardénafil (inhibiteurs de la PDE5) est attendue lors de l'utilisation concomitante de CRIVAN et de ces médicaments ; celle-ci peut entraîner une augmentation des effets indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE5 dont hypotension, modifications de la vision, et priapisme (voir rubrique 4.5).

### Transmission du VIH

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

### Anémie hémolytique aiguë

Des cas d'anémie hémolytique aiguë ont été rapportés ; certains ont été sévères et ont progressé rapidement. Une fois le diagnostic posé, des mesures appropriées pour le traitement de cette anémie doivent être prises, qui peuvent inclure l'arrêt du traitement par l'indinavir.

### Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

### Maladie hépatique

La tolérance et l'efficacité de l'indinavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Une incidence accrue de lithiases des voies urinaires a été observée chez des patients ayant des troubles hépatiques sous-jacents lorsqu'ils sont traités par l'indinavir.

### Syndrome de Restauration Immunitaire

Ce médicament n'est plus autorisé

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalo virus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans le cadre d'une restauration immunitaire. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement.

### Patients ayant des pathologies associées

Des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez les patients hémophiles de type A et B traités avec les IP. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été donnée chez certains patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les IP ou de le reprendre s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé.

Les patients hémophiles doivent, par conséquent, être informés de la possibilité d'une augmentation des saignements.

Il est nécessaire de réduire la posologie de l'indinavir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose en raison de la réduction du métabolisme de l'indinavir (voir rubrique 4.2). On ne dispose pas d'études chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. En l'absence de telles études, la prudence s'impose car une augmentation des concentrations d'indinavir peut survenir.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la sécurité d'emploi n'a pas été étudiée ; cependant, moins de 20 % d'indinavir est excrété dans les urines sous forme de produit inchangé ou de ses métabolites (voir rubrique 4.2).

#### Ostéonécrose

Bien que la cause soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant une longue période d'exposition à un traitement par association d'antirétroviraux. Il doit être recommandé aux patients de rechercher un avis médical s'ils éprouvent des algies et des douleurs articulaires, une raideur articulaire ou des difficultés pour exécuter certains mouvements.

#### Lactose

Ce médicament contient 299,2 mg de lactose par dose de 800 mg (dose unique maximale).

Les patients ayant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose (rares), de déficit en lactase et de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'indinavir est métabolisé par l'intermédiaire de l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, d'autres substances qui soit partagent cette voie métabolique, soit modifient l'activité du CYP3A4, peuvent influencer la pharmacocinétique de l'indinavir. De même, l'indinavir pourrait également modifier la pharmacocinétique des autres substances qui partagent cette voie métabolique. L'indinavir boosté (association indinavir/ritonavir) peut avoir d'autres effets pharmacocinétiques sur des substances qui empruntent la voie métabolique du CYP3A4 dans la mesure où le ritonavir et l'indinavir inhibent, tous deux, l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

L'indinavir, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec des médicaments ayant des marges thérapeutiques étroites et qui sont des substrats du CYP3A4.

L'inhibition du CYP3A4 par, à la fois CRIVAN et ritonavir, pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, et provoquer potentiellement un risque de réactions graves ou mettre en jeu le pronostic vital.

CRIVAN, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terféndine, le cisapride, l'astémizole, la quétiapine, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir les tableaux 1 et 2, ci-dessous), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine. De plus, l'association indinavir/ritonavir ne doit pas être administrée avec l'alfuzosine, la mépéridine, le piroxicam, le propoxyphène, le bédridil, l'éncaïne, le flécaïne, la propafénone, la quinidine, l'acide fusidique, la clozapine, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam et le flurazépam.

L'utilisation concomitante d'indinavir et de rifampicine ou de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) est contre-indiquée.

Les médicaments listés ci-dessus, ne sont pas mentionnés dans les tableaux 1 et 2, sauf s'il existe des données d'interactions spécifiques.

Voir également rubriques 4.2 et 4.3.

**Tableau 1. Interactions et recommandations posologiques en association avec d'autres médicaments – INDINAVIR NON BOOSTE**

Les interactions entre l'indinavir et les autres médicaments sont listées dans les tableaux ci-dessous (augmentation est indiquée par “↑”, diminution par “↓” et aucun changement ( $\leq \pm 20\%$ ) par “↔”).

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Antirétroviraux</b>		
<b>INTI</b>		
Didanosine Formulation tamponnée	Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Un pH gastrique normal (acide) peut être nécessaire pour une absorption optimale de l'indinavir alors que l'acide dégrade rapidement la didanosine, dont la formulation contient des agents tampons, destinés à accroître le pH. L'activité antirétrovirale n'a pas été altérée lorsque la didanosine a été administrée trois heures après le traitement par indinavir.	Les administrations d'indinavir et de formulation tamponnée de didanosine doivent être espacées d'au moins une heure et être effectuées à jeun.
Didanosine 400 mg gélule gastrorésistante, en dose unique (Indinavir 800 mg, en dose unique)	Indinavir : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul, en dose unique) Didanosine : ↔	Administration possible sans aucune restriction par rapport à l'heure de prise ou à la prise de nourriture.
Stavudine 40 mg, deux fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ Indinavir $C_{min}$ : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)  Stavudine ASC : ↑ 21 % Stavudine $C_{min}$ : non évalué	L'indinavir et les INTI peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Zidovudine 200 mg, trois fois/jour (Indinavir 1 000 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ Indinavir $C_{min}$ : ↔ (Par rapport à indinavir 1 000 mg seul, trois fois/jour)  Zidovudine ASC : ↔ Zidovudine $C_{min}$ : ↑ 51 %	
Zidovudine/Lamivudine 200/150 mg, trois fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ Indinavir $C_{min}$ : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois/jour)  Zidovudine ASC : ↑ 39 % Zidovudine $C_{min}$ : ↔  Lamivudine ASC : ↔ Lamivudine $C_{min}$ : ↔	

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>INNTI</b>		
Delavirdine 400 mg, trois fois/jour (Indinavir 600 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC: ↑ 53 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↑ 298 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)	Une diminution de la dose de CRIXIVAN à 400-600 mg, toutes les 8 heures, doit être envisagée.
Delavirdine 400 mg, trois fois/jour Indinavir 400 mg, trois fois/jour	Indinavir ASC : ↔ Indinavir C <sub>min</sub> : ↑ 118 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)  Delavirdine : ↔	
Efavirenz 600 mg, une fois/jour (Indinavir 1 000 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 46 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 57 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour) Une dose élevée d'indinavir (1 000 mg, trois fois par jour) ne peut compenser l'effet inducteur de l'efavirenz.	Aucune recommandation particulière ne peut être donnée.
Efavirenz 200 mg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 31 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 40 %  Efavirenz ASC : ↔	
Névirapine 200 mg, deux fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 28 % Névirapine : ↔ (induction du CYP3A)	En cas d'administration avec la névirapine, une augmentation de la dose de CRIXIVAN à 1 000 mg, toutes les 8 heures, doit être envisagée.
<b>IP</b>		
Amprénavir 1 200 mg, deux fois/jour (Indinavir 1 200 mg, deux fois/jour)	Amprénavir ASC : ↑ 90 % Indinavir : ↔	La posologie appropriée pour cette association, en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance, n'a pas été établie.
Atazanavir	Interaction non étudiée	Les associations d'atazanavir avec ou sans ritonavir et CRIXIVAN ne sont pas recommandées du fait de l'augmentation du risque d'hyperbilirubinémie (voir rubrique 4.4)



Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Ritonavir 100 mg, deux fois/jour (Indinavir 800 mg, deux fois/jour)	Indinavir ASC <sub>24h</sub> : ↑ 178 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↑ 111 fois (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, trois fois/jour) Ritonavir ASC : ↑ 72 % Ritonavir C <sub>min</sub> : ↑ 62 %	La posologie appropriée pour cette association, en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance, n'a pas été établie. Des données cliniques préliminaires semblent indiquer que l'association de CRIVAN 400 mg et de ritonavir 100 mg, tous deux administrés par voie orale, deux fois par jour, peut constituer une alternative de schéma posologique (voir rubrique 5.2). Une dose de 800 mg d'indinavir/100 mg de ritonavir, deux fois par jour, entraîne un risque accru d'effets indésirables.
Ritonavir 200 mg, deux fois/jour (Indinavir 800 mg, deux fois/jour)	Indinavir ASC <sub>24h</sub> : ↑ 266 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↑ 24 fois (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, trois fois/jour) Ritonavir ASC : ↑ 96 % Ritonavir C <sub>min</sub> : ↑ 371 %	
Ritonavir 400 mg, deux fois/jour (Indinavir 800 mg, deux fois/jour)	Indinavir ASC <sub>24h</sub> : ↑ 220 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↑ 24 fois (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, trois fois/jour) Ritonavir ASC <sub>24h</sub> : ↔	
Ritonavir 400 mg, deux fois/jour (Indinavir 400 mg, deux fois/jour)	Indinavir ASC <sub>24h</sub> : ↑ 68 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↑ 10 fois (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, trois fois/jour) Ritonavir ASC <sub>24h</sub> : ↔	
Ritonavir 100 mg, deux fois/jour (Indinavir 400 mg, deux fois/jour)	Indinavir ASC et C <sub>min</sub> : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, trois fois/jour)  (*) contrôles historiques	
Saquinavir 600 mg, en dose unique (gélule) (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Saquinavir ASC : ↑ 500 % Saquinavir C <sub>min</sub> : ↑ 190 % (Par rapport au saquinavir 600 mg seul (gélule), en dose unique)	La posologie appropriée pour cette association, en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance, n'a pas été établie.
Saquinavir 800 mg, en dose unique (capsule molle) (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Saquinavir ASC : ↑ 620 % Saquinavir C <sub>min</sub> : ↑ 450 % (Par rapport au saquinavir 800 mg seul (capsule molle), en dose unique)	
Saquinavir 1 200 mg, en dose unique (capsule molle) (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Saquinavir ASC : ↑ 360 % Saquinavir C <sub>min</sub> : ↑ 450 % (Par rapport au saquinavir 1 200 mg (capsule molle) seul)  Le schéma de l'étude ne permet pas une évaluation définitive de l'effet du saquinavir sur l'indinavir, mais semble indiquer une augmentation de l'ASC <sub>8h</sub> de l'indinavir inférieure à deux fois, lors de la co-administration avec le saquinavir.	
Antibiotiques		
Sulfaméthoxazole/Triméthoprim 800 mg/160 mg, deux fois/jour (Indinavir 400 mg, quatre fois/jour)	Indinavir ASC and C <sub>min</sub> : ↔ (Par rapport à indinavir 400 mg seul, une fois/jour) Sulfaméthoxazole ASC and C <sub>min</sub> : ↔	L'indinavir et le sulfaméthoxazole/triméthoprim peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>Antifongiques</b>		
Fluconazole 400 mg, une fois/jour (Indinavir 1 000 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 24 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↔ (Par rapport à indinavir 1 000 mg seul, trois fois/jour)	L'indinavir et le fluconazole peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Itraconazole 200 mg, deux fois/jour (Indinavir 600 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ Indinavir C <sub>min</sub> : ↑ 49 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)	En cas d'administration concomitante avec l'itraconazole, une diminution de la dose de CRIVAN à 600 mg, toutes les 8 heures, est recommandée.
Kétoconazole 400 mg, une fois/jour (Indinavir 600 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 20 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↑ 29 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)	Une diminution de la dose de CRIVAN à 600 mg, toutes les 8 heures, doit être envisagée.
Kétoconazole 400 mg, une fois/jour (Indinavir 400 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 56 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 27 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)	
<b>Antimycobactériens</b>		
Isoniazide 300 mg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC et C <sub>min</sub> : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour) Isoniazide ASC et C <sub>min</sub> : ↔	L'indinavir et l'isoniazide peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Rifabutine 300 mg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 34 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 39 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)  Rifabutine ASC : ↑ 173 % Rifabutine C <sub>min</sub> : ↑ 244 % (Par rapport à la rifabutine 300 mg seule, une fois/jour)	Une diminution de dose de rifabutine et une augmentation de dose de CRIVAN n'ont pas été testées dans les études cliniques. Par conséquent, la co-administration n'est pas recommandée. Si le traitement par rifabutine ne peut être évité, une alternative thérapeutique devra être recherchée, pour traiter l'infection par le VIH.
Rifabutine 150 mg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 32 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 40 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)  Rifabutine ASC* : ↑ 54 % Rifabutine C <sub>min</sub> * : ↑ 99 % (*Par rapport à la rifabutine 300 mg seule, une fois/jour. Il n'y a pas de résultats concernant la comparaison entre la rifabutine 150 mg, une fois par jour en association avec l'indinavir 800 mg, trois fois par jour et une dose de référence de 150 mg de rifabutine seule)	
Rifampicine 600 mg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 92 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour) Cet effet est dû à une induction du CYP3A4 par la rifampicine.	La co-administration de la rifampicine avec l'indinavir est contre-indiquée.
<b>ANALGESIQUES</b>		
Méthadone 20 à 60 mg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg, trois fois/jour ; contrôles historiques) Méthadone ASC and C <sub>min</sub> : ↔	L'indinavir et la méthadone peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>		
Quinidine 200 mg, en dose unique (Indinavir 400 mg, en dose unique)	Indinavir ASC et $C_{min}$ : $\leftrightarrow$ (Par rapport à indinavir 400 mg, en dose unique) $\uparrow$ de la concentration de la quinidine est attendue (inhibition du CYP3A4 par l'indinavir)	En cas de co-administration avec CRIVAN, une vigilance particulière et une surveillance des concentrations thérapeutiques de la quinidine sont recommandées. La co-administration d'indinavir/ritonavir avec la quinidine est contre-indiquée.
<b>ANTIASTHMATIQUE</b>		
Théophylline 250 mg, en dose unique (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Théophylline ASC et $C_{min}$ : $\leftrightarrow$	L'indinavir et la théophylline peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
<b>ANTICOAGULANT</b>		
Warfarine	L'interaction n'a pas été évaluée. L'administration concomitante peut entraîner une augmentation des concentrations de warfarine.	Un ajustement posologique de la warfarine peut être nécessaire.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	L'indinavir inhibe le CYP3A4 et par conséquent, il est attendu que les concentrations plasmatiques de ces anticonvulsivants augmentent. La co-administration avec des médicaments qui sont des inducteurs du CYP3A4, tels que la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne peut réduire les concentrations plasmatiques de l'indinavir.	En cas d'administration concomitante de ces médicaments avec l'indinavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
<b>ANTIDEPRESSEURS</b>		
Venlafaxine 50 mg, trois fois/jour (Indinavir 800 mg, en dose unique)	Indinavir ASC $\downarrow$ 28 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, dose unique) Venlafaxine et son métabolite actif O-dés-méthyl-venlafaxine : $\leftrightarrow$	La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.
<b>ANTIPSYCHOTIQUES</b>		
Quétiapine	Non étudiée. Du fait de l'inhibition du CYP3A par l'indinavir, une augmentation des concentrations de la quétiapine est attendue.	L'administration concomitante de l'indinavir et de la quétiapine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la quétiapine, et entraîner une toxicité de cette dernière, dont un coma. La co-administration de la quétiapine avec l'indinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>INHIBITEURS CALCIQUES</b>		
Classe des dihydropyridines : par exemple, félodipine, nifédipine, nicardipine	$\uparrow$ de la concentration de l'inhibiteur calcique de type dihydropyridine. Les inhibiteurs calciques sont métabolisés par le CYP3A4 qui est inhibé par l'indinavir.	Une vigilance particulière et un suivi clinique des patients sont recommandés.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>PLANTES MEDICINALES</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ) 300 mg, trois fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 54 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 81 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour) Diminution des concentrations plasmatiques de l'indinavir due à un effet inducteur enzymatique du millepertuis sur le métabolisme du médicament et/ou sur des protéines de transport.	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis sont contre-indiquées avec CRIVAN. Si un patient prend déjà du millepertuis, arrêter le millepertuis, vérifier la charge virale et si possible les taux d'indinavir. Les taux d'indinavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis et la dose de CRIVAN peut nécessiter un ajustement. L'effet inducteur peut persister jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par le millepertuis.
<b>ANTAGONISTE DES RECEPTEURS H<sub>2</sub> A L'HISTAMINE</b>		
Cimétidine 600 mg, deux fois/jour (Indinavir 400 mg, en dose unique)	Indinavir ASC et C <sub>min</sub> : ↔ (Par rapport à indinavir 400 mg seul, en dose unique).	L'indinavir et la cimétidine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
<b>INHIBITEURS DE L' HMG-CoA REDUCTASE</b>		
Lovastatine, simvastatine	L'indinavir inhibe le CYP3A4 et par conséquent, il est attendu qu'il augmente significativement les concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase dont le métabolisme est hautement dépendant du CYP3A4.	Association contre-indiquée en raison du risque accru de myopathie y compris de rhabdomyolyse.
Rosuvastatine	L'interaction n'a pas été évaluée. Etude d'interaction avec lopinavir/ritonavir + rosuvastatine : Rosuvastatine ASC : ↑ 2,08 fois Rosuvastatine C <sub>max</sub> : ↑ 4,66 fois (Mécanisme non connu).	Association déconseillée.
Atorvastatine	↑ de la concentration de l'atorvastatine. Le métabolisme de l'atorvastatine est moins dépendant du CYP3A4 que celui de la lovastatine ou de la simvastatine.	Utiliser la plus faible dose d'atorvastatine et assurer un suivi attentif. La prudence est recommandée.
Pravastatine, fluvastatine	L'interaction n'a pas été évaluée. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine n'est pas dépendant du CYP3A4. Une interaction via des effets sur les protéines de transport ne peut être exclue.	Interaction non connue. Si aucun traitement alternatif n'est disponible, assurer un suivi attentif.
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		
Ciclosporine A	Les concentrations de la ciclosporine A (CsA) augmentent significativement chez les patients sous IP, y compris sous indinavir.	Un ajustement posologique progressif de la CsA est nécessaire avec une surveillance des concentrations de CsA.
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>		
Noréthindrone/éthynyl estradiol 1/35 1 mcg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Noréthindrone ASC : ↑ 26 % Noréthindrone C <sub>min</sub> : ↑ 44 %	L'indinavir et le noréthindrone/éthynyl estradiol 1/35 peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>INHIBITEURS DE LA PDE5</b>		
Sildénafil 25 mg, en dose unique (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↑ 11 % Sildénafil ASC : ↑ 340 %  Il est vraisemblable que la co-administration de CRIXIVAN et de sildénafil entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du sildénafil par inhibition compétitive du métabolisme.	La dose de sildénafil ne doit pas dépasser un maximum de 25 mg par 48 heures chez les patients recevant un traitement concomitant par indinavir.
Vardénafil 10 mg, en dose unique (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Vardénafil ASC: ↑ 16 fois  Il est vraisemblable que la co-administration de CRIXIVAN et de vardénafil entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du vardénafil par inhibition compétitive du métabolisme.	La dose de vardénafil ne doit pas dépasser un maximum de 2,5 mg par 24 heures chez les patients recevant un traitement concomitant par indinavir.
Tadalafil	L'interaction n'a pas été évaluée. Il est vraisemblable que la co-administration de CRIXIVAN et de tadalafil entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du tadalafil par inhibition compétitive du métabolisme.	La dose de tadalafil ne doit pas dépasser un maximum de 10 mg par 72 heures chez les patients recevant un traitement concomitant par indinavir.
<b>SEDATIFS/SOMNIFERES</b>		
Midazolam (voie parentérale)	L'interaction n'a pas été évaluée. Il est attendu que l'association de CRIXIVAN et de midazolam augmente significativement les concentrations plasmatiques du midazolam, notamment lorsque le midazolam est administré par voie orale.  Le midazolam est très largement métabolisé par le CYP3A4.	CRIXIVAN ne doit pas être co-administré avec du midazolam pris par voie orale (voir rubrique 4.3). Des précautions doivent être prises en cas de co-administration de CRIXIVAN et de midazolam par voie parentérale. Si CRIXIVAN est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs avec une surveillance clinique étroite en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.
<b>CORTICOIDES</b>		
Dexaméthasone	L'interaction n'a pas été évaluée. ↑ de l'exposition de la dexaméthasone est attendue (inhibition du CYP3A). ↓ des concentrations plasmatiques de l'indinavir peut être escomptée (induction du CYP3A).	En cas d'administration concomitante de dexaméthasone et d'indinavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.

**Tableau 2. Interactions et recommandations posologiques en association avec d'autres médicaments – INDINAVIR BOOSTE avec ritonavir.** *Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée avec la dose de 400 mg d'indinavir boosté associé à 100 mg de ritonavir.*

Les interactions entre l'indinavir/ritonavir et les autres médicaments sont listés dans les tableaux ci-dessous (augmentation est indiquée par “↑”, diminution par “↓” et aucun changement ( $\leq \pm 20\%$ ) par “↔”).

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Antirétroviraux</b>		
Amprénavir	<p>↑ 90 % de l'ASC de l'amprénavir 1 200 mg, 2 fois/jour, associé à 800 mg d'indinavir seul, trois fois/jour (voir tableau 1).</p> <p>↑ 64 % de l'ASC de l'amprénavir 600 mg, deux fois/jour, associé à 100 mg de ritonavir seul, deux fois/jour (par rapport à l'amprénavir 1 200 mg seul, deux fois/jour). Le ritonavir augmente les taux sériques de l'amprénavir en raison de l'inhibition du CYP3A4.</p> <p>Il n'y a aucune donnée d'interaction disponible concernant la co-administration d'indinavir/ritonavir et d'amprénavir.</p>	La posologie appropriée pour cette association, en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance, n'a pas été établie. Chez les enfants, le ritonavir, en solution orale, ne doit pas être co-administré avec l'amprénavir, solution orale, en raison du risque de toxicité relatif aux excipients contenus dans les deux formules.
Efavirenz 600 mg, une fois/jour (Indinavir/ritonavir 800/100, deux fois/jour)	<p>Indinavir ASC : ↓ 25 % Indinavir C<sub>min</sub> : ↓ 50 % (Par rapport à indinavir/ritonavir 800/100 seul, deux fois/jour)</p> <p>Ritonavir ASC : ↓ 36 % Ritonavir C<sub>min</sub> : ↓ 39 %</p> <p>Efavirenz ASC and C<sub>min</sub> : ↔</p>	Une augmentation des doses d'indinavir/ritonavir en co-administration avec éfavirenz, n'a pas été évaluée.
<b>Antimycobactériens</b>		
Rifabutine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Une diminution des concentrations plasmatiques de l'indinavir et une augmentation des concentrations plasmatiques de la rifabutine sont attendues.	En l'absence de recommandations posologiques concernant la co-administration d'indinavir/ritonavir et de rifabutine, l'association n'est pas recommandée. Si le traitement par rifabutine ne peut être évité, une alternative thérapeutique, pour traiter l'infection par le VIH, devra être recherchée.
Rifampicine	La rifampicine est un puissant inducteur du CYP3A4 et il a été démontré qu'elle entraînait une diminution de 92 % de l'ASC de l'indinavir, ce qui peut induire un échec virologique et l'émergence de résistances. Une fréquence importante de réactions hépatiques a été observée lors de l'augmentation des doses des autres inhibiteurs de protéase avec du ritonavir, en vue de palier aux diminutions d'exposition.	L'utilisation concomitante de rifampicine et de CRIVAN, en association avec une faible dose de ritonavir, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>Autres Anti-infectieux</b>		
Atovaquone	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Le ritonavir induit une glucuronidation et par conséquent, il est attendu qu'il diminue les concentrations plasmatiques de l'atovaquone.	En cas d'administration concomitante d'atovaquone et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Erythromycine, Itraconazole	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, et par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de l'érythromycine et de l'itraconazole.	En cas d'administration concomitante d'érythromycine ou d'itraconazole et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
Kétoconazole	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, et par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques du kétoconazole. Une incidence accrue d'effets indésirables gastrointestinaux et hépatiques a été observée lors de la co-administration du ritonavir et du kétoconazole.	En cas d'administration concomitante de kétoconazole et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée. En cas de co-administration avec de l'indinavir/ritonavir, une diminution de la dose de kétoconazole doit être envisagée.
<b>ANALGESIQUES</b>		
Fentanyl	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4 et par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques du fentanyl.	En cas d'administration concomitante de fentanyl et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
Méthadone	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir non boosté n'a pas d'effet significatif sur l'ASC de la méthadone (voir le tableau 1, ci-dessus).  Des diminutions de l'ASC de la méthadone ont été observées avec des inhibiteurs de la protéase autres que l'indinavir boosté. Le ritonavir peut induire la glucuronidation de la méthadone.	En cas d'administration concomitante avec de l'indinavir/ritonavir, une augmentation de la posologie de la méthadone peut être nécessaire. L'ajustement de dose doit être guidé par la réponse clinique du patient à la méthadone.
Morphine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Les concentrations de morphine peuvent baisser en raison de l'induction de la glucuronidation par le ritonavir.	En cas d'administration concomitante de morphine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>		
Digoxine 0,4 mg, en dose unique Ritonavir 200 mg, deux fois/jour	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Digoxine ASC : ↑ 22 %	Le ritonavir peut augmenter les concentrations de digoxine en raison de la modification du mécanisme d'efflux de la digoxine médié par la glycoprotéine-P. En cas d'administration concomitante avec de l'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des concentrations de digoxine est recommandée.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTICOAGULANT</b>		
Warfarine Ritonavir 400 mg, deux fois/jour	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Suite à l'induction du CYP1A2 et du CYP2C9 par le ritonavir, les concentrations de R-warfarine peuvent diminuer, entraînant une diminution de l'effet anticoagulant.	En cas de co-administration de warfarine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance des paramètres de coagulation doit être assurée.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
Carbamazépine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4 et par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de la carbamazépine.	En cas d'administration concomitante de carbamazépine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
Divalproex, lamotrigine, phénytoïne	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Le ritonavir provoque une oxydation via le CYP2C9 et une glucuronidation, et par conséquent, il est attendu qu'il diminue les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants.	En cas d'administration concomitante de ces médicaments et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des concentrations sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée. La phénytoïne peut diminuer les concentrations sériques du ritonavir.
<b>ANTIDEPRESSEURS</b>		
Trazodone 50 mg, en dose unique Ritonavir 200 mg, deux fois/jour	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Trazodone ASC : ↑ 2,4 fois Lors de la co-administration avec le ritonavir, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables liés au trazodone a été observée.	L'association de trazodone avec l'indinavir/ritonavir doit être utilisée avec prudence, en débutant le traitement par la plus faible dose de trazodone et en assurant un suivi de la réponse clinique et de la tolérance.
<b>ANTI-HISTAMINIQUES</b>		
Fexofénadine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. En co-administration, le ritonavir peut modifier le mécanisme d'efflux de la fexofénadine médié par la glycoprotéine-P, entraînant une augmentation des concentrations de fexofénadine.	En cas d'administration concomitante de fexofénadine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
Loratadine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée.  L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de la loratadine.	En cas d'administration concomitante de loratadine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
<b>INHIBITEURS CALCIFIQUES</b>		
Diltiazem 120 mg, une fois/jour (Indinavir/ritonavir 800/100, deux fois/jour)	Diltiazem ASC <sub>0-24h</sub> : ↑ 43 % Indinavir/ritonavir : ASC : ↔	En cas de co-administration avec l'indinavir/ritonavir, un ajustement de la dose des inhibiteurs calciques doit être envisagé, dans la mesure où la co-administration peut entraîner une augmentation de la réponse.
Amlodipine 5 mg, une fois/jour (Indinavir/ritonavir 800/100, deux fois/jour)	Amlodipine ASC <sub>0-24h</sub> : ↑ 80 % Indinavir/ritonavir : ASC : ↔	



Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>INHIBITEURS DE L'HMG-CoA REDUCTASE</b>		Mêmes recommandations que pour l'indinavir sans le ritonavir (voir tableau 1).
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		
Ciclosporine A (Indinavir/ritonavir 800/100, deux fois/jour)	Dans une étude, la diminution de 5 à 20 % de la dose de ciclosporine A, par rapport à la dose initiale, s'est avérée nécessaire afin de maintenir les concentrations de ciclosporine A dans la zone thérapeutique, suite à la co-administration avec indinavir/ritonavir 800/100, deux fois/jour, ou avec lopinavir/ritonavir 400/100, deux fois/jour.	Les ajustements de dose de ciclosporine A doivent être réalisés en fonction des concentrations sanguines de ciclosporine A.
Tacrolimus	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques du tacrolimus.	En cas d'administration concomitante de tacrolimus et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
<b>INHIBITEURS DE LA PDE5</b>		
Sildénafil, tadalafil	L'interaction n'a pas été évaluée.	Mêmes recommandations pour le sildénafil et le tadalafil que pour l'indinavir sans le ritonavir (voir tableau 1).
Vardénafil	L'interaction n'a pas été évaluée.	La dose de vardénafil ne doit pas dépasser un maximum de 2,5 mg par 72 heures lorsqu'il est administré avec un inhibiteur de protéase boosté.
<b>SEDATIFS/ SOMNIFERES</b>		
Buspirone	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques du buspirone.	En cas d'administration concomitante de buspirone et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
Midazolam (voie parentérale)	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Il est attendu que les administrations concomitantes augmentent significativement les concentrations plasmatiques du midazolam, particulièrement lorsque le midazolam est administré par voie orale (inhibition du CYP3A4).	CRIVAN ne doit pas être co-administré avec du ritonavir et du midazolam par voie orale (voir rubrique 4.3). Des précautions doivent être prises en cas de co-administration de CRIVAN avec du ritonavir et du midazolam par voie parentérale. Si CRIVAN associé au ritonavir est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs avec une surveillance clinique étroite en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>CORTICOIDES</b>		
Dexaméthasone	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. ↑ de l'exposition à la dexaméthasone est attendue (inhibition du CYP3A). ↓ des concentrations plasmatiques de l'indinavir est attendue (induction du CYP3A).	En cas d'administration concomitante de dexaméthasone et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.

Pour des informations sur l'impact de la nourriture sur l'absorption de l'indinavir (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Il n'existe pas d'études contrôlées et adéquates chez les femmes enceintes. L'indinavir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel pour le fœtus. Etant donné que des données bien moindres en période anténatale ont été observées dans une petite étude réalisée chez la femme enceinte infectée par le VIH et que les données sont limitées dans cette population, l'utilisation de l'indinavir n'est pas recommandée chez la femme enceinte infectée par le VIH (voir rubrique 5.2).

Une hyperbilirubinémie, rapportée comme étant une augmentation prédominante de la bilirubine non conjuguée, a été observée chez 14 % des patients au cours du traitement par l'indinavir. On ignore si l'indinavir risque d'augmenter l'hyperbilirubinémie physiologique du nouveau-né ; l'utilisation de l'indinavir doit donc être envisagée avec prudence chez la femme enceinte en fin de grossesse (voir rubrique 4.8).

Chez les singes rhésus, l'administration d'indinavir à des nouveau-nés a provoqué une légère aggravation de l'hyperbilirubinémie physiologique transitoire observée dans cette espèce après la naissance. L'administration d'indinavir à des femelles rhésus pendant le troisième trimestre de la gestation n'a pas entraîné la même aggravation chez les nouveau-nés ; cependant, il n'y a eu qu'un passage placentaire limité de l'indinavir.

##### Allaitement

Il est recommandé qu'en aucune circonstance, les femmes infectées par le VIH n'allaitent leur nouveau-né, afin d'éviter la transmission du VIH. On ne sait pas si l'indinavir est excrété dans le lait maternel. Des instructions seront données aux mères afin d'arrêter d'allaiter pendant le traitement.

##### Fertilité

Aucune donnée disponible n'existe sur d'éventuels effets d'un traitement par CRIVAN sur la fertilité chez l'homme ou la femme.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il n'y a pas de données suggérant que l'indinavir affecte l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés que des étourdissements et une vision trouble ont été observés pendant le traitement avec l'indinavir.

#### 4.8 Effets indésirables

D'après une analyse combinée d'essais cliniques contrôlés (voir tableau ci-dessous et rubrique 4.4), des lithiases des voies urinaires sont survenues chez environ 10 % des patients traités par la dose (non boostée) recommandée de CRIVAN.

Les effets indésirables cliniques rapportés par les investigateurs comme étant imputables à CRIVAN de façon possible, probable ou certaine et observés chez  $\geq 5\%$  des patients traités par CRIVAN en monothérapie ou en association avec les INTI (n = 309) pendant 24 semaines sont énumérés ci-dessous. Beaucoup de ces effets indésirables sont également identifiés comme des effets souvent en relation avec une affection sous-jacente préexistante ou se produisant fréquemment dans cette population de patients. Ces effets indésirables ont été : nausées (35,3 %), céphalées (25,2 %), diarrhée (24,6 %), asthénie/fatigue (24,3 %), rash (19,1 %), altération du goût (19,1 %), sécheresse de la peau (16,2 %), douleurs abdominales (14,6 %), vomissements (11,0 %), étourdissements (10,7 %). A l'exception de la sécheresse de la peau, du rash, et de l'altération du goût, l'incidence des effets indésirables cliniques était identique ou plus élevée chez les patients traités avec des INTI dans le groupe contrôle que chez les patients traités avec CRIVAN en monothérapie ou en association avec les INTI. Ce profil de tolérance est resté similaire chez les 107 patients traités avec CRIVAN en monothérapie ou en association avec les INTI jusqu'à 48 semaines de traitement. Les effets indésirables, y compris les lithiases des voies urinaires, peuvent entraîner une interruption du traitement.

Au cours des études cliniques contrôlées réalisées à l'échelle internationale, l'indinavir a été administré seul ou en association avec d'autres antirétroviraux (zidovudine, didanosine, stavudine et/ou lamivudine) à environ 2 000 patients, la majorité d'entre eux étant des hommes d'origine caucasienne (15 % de femmes).

L'indinavir n'a pas modifié le type, la fréquence ou la sévérité des principaux effets indésirables connus de la zidovudine, de la didanosine, ou de la lamivudine.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques chez l'adulte et/ou depuis la commercialisation de CRIVAN en monothérapie et/ou CRIVAN en association avec d'autres traitements antirétroviraux.

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$  à  $< 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ), inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles). Depuis la commercialisation, des effets indésirables ont également été rapportés\*, mais leur incidence ne peut être déterminée car ils proviennent de rapports spontanés.

Classes de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables CRIVAN
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	augmentation du volume globulaire moyen (VGM), diminution des polynucléaires neutrophiles
	Inconnu*	augmentation des saignements spontanés chez les patients hémophiles, anémie y compris anémie hémolytique aiguë, thrombocytopénie (voir rubrique 4.4).
Affections du système immunitaire	Inconnu*	réactions anaphylactoïdes.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Inconnu*	cas de diabète ou d'hyperglycémie, ou aggravation de diabète préexistant, hypertriglycémie, hypercholestérolémie.
Affections du système nerveux	Très fréquent	céphalées, étourdissements
	Fréquent	insomnie, hypoesthésie; paresthésie
	Inconnu*	paresthésies buccales.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie
	Fréquent	flatulence, sécheresse de la bouche, régurgitation acide
	Inconnu*	hépatites, y compris des cas d'insuffisance hépatique, pancréatite.

Classes de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables CRIXIVAN
Affections hépato-biliaires	Très fréquent	hyperbilirubinémie isolée asymptomatique, augmentation des ALAT et ASAT
	Inconnu*	anomalies de la fonction hépatique.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	rash, sécheresse de la peau
	Fréquent	prurit
	Inconnu*	rash comprenant érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson, vascularites d'hypersensibilité, alopecie, hyperpigmentation, urticaire, ongles de pieds incarnés et/ou périonyxis.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	myalgie
	Inconnu*	myosites, rhabdomyolyses, augmentation des CK, ostéonécrose (voir rubrique 4.4), périarthrite.
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	hématurie, protéinurie, cristallurie
	Fréquent	lithiase des voies urinaires, dysurie
	Inconnu*	lithiase des voies urinaires, dans quelque cas avec insuffisance rénale ou insuffisance rénale aiguë, pyélonéphrite, néphrite interstitielle, parfois associée à des dépôts de cristaux d'indinavir. Chez certains patients, la néphrite interstitielle a persisté après l'arrêt de l'indinavir, insuffisance rénale, défaillance rénale, leucocyturie (voir rubrique 4.4).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	asthénie, fatigue, altération du goût, douleurs abdominales.

#### Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du TARC, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement (voir rubrique 4.4).

#### Description de certains effets indésirables

##### *Lithiases des voies urinaires*

Des lithiases des voies urinaires, accompagnées de douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique), ont été rapportées chez environ 10 % (252/2 577) des patients ayant reçu CRIXIVAN au cours des études cliniques à la dose recommandée, comparé à 2,2 % dans les groupes contrôles. En général, ces épisodes ne s'accompagnaient pas de troubles de la fonction rénale, et disparaissaient grâce à un apport hydrique et une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours).

##### *Hyperbilirubinémie*

Une hyperbilirubinémie isolée asymptomatique (bilirubine totale  $\geq 2,5$  mg/dL, 43 micromoles/L) essentiellement constituée de bilirubine non conjuguée, et rarement associée à une augmentation des transaminases (ALAT, ASAT), ou des phosphatases alcalines, a été observée chez environ 14 % des patients traités par CRIXIVAN en monothérapie ou en association avec d'autres agents antirétroviraux. La plupart des patients ont continué le traitement par CRIXIVAN sans réduction de la posologie, et les

concentrations de bilirubine sont progressivement revenues aux valeurs initiales. L'hyperbilirubinémie a été observée plus fréquemment lorsque la dose était supérieure à 2,4 g par jour par rapport aux doses inférieures à 2,4 g par jour.

#### Population pédiatrique

Au cours des études cliniques effectuées chez des enfants et adolescents ( $\geq 3$  ans), le profil d'effets indésirables a été similaire à celui des patients adultes, à l'exception d'une fréquence plus élevée de lithiase des voies urinaires qui a été de 29 % (20/70) dans la population pédiatrique traitée par CRIXIVAN. Une pyurie asymptomatique d'étiologie inconnue a été observée chez 10,9 % (6/55) des patients qui avaient reçu CRIXIVAN. Certains de ces cas ont été accompagnés d'une légère augmentation de la créatinine sérique.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

### **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage ont été rapportés chez l'homme avec CRIXIVAN. Les symptômes les plus fréquemment observés ont été gastrointestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée) et rénaux (par exemple, lithiases des voies urinaires, douleurs lombaires, hématurie).

On ne sait pas si l'indinavir est dialysable par voie péritonéale ou hémodialyse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiviral à usage systémique, inhibiteur de protéase, code ATC J05AE02

#### Mécanisme d'action

L'indinavir inhibe la protéase recombinante du VIH-1 et du VIH-2 avec une sélectivité approximativement dix fois plus importante pour la protéase du VIH-1 que pour celle du VIH-2. L'indinavir se fixe de façon réversible au niveau du site actif de la protéase, et inhibe l'enzyme de façon compétitive, empêchant ainsi le clivage du précurseur polyprotéique viral qui a lieu au cours de la maturation des nouvelles particules virales. Les particules immatures ainsi formées ne sont pas infectieuses et sont incapables d'accomplir de nouveaux cycles infectieux. L'indinavir n'a pas montré d'activité inhibitrice significative sur les protéases eucaryotes de la rénine humaine, la cathepsine D humaine, l'élastase humaine et le facteur Xa humain.

#### Virologie

A des concentrations de 50 à 100 nM, l'indinavir induit une inhibition de 95 % ( $CI_{95}$ ) de la réplication virale (par rapport aux cultures témoin infectées par le virus et non traitées) d'une part dans des cultures de lymphocytes T humains infectées par différentes formes variantes du VIH-1, LAI, MN et RF, d'autre part dans des cultures primaires de monocytes / macrophages humains infectées par un variant de VIH-1, SF 162, à tropisme macrophagique. Des concentrations d'indinavir de 25 à 100 nM ont entraîné une inhibition de 95 % de la réplication virale dans des cultures de cellules mononuclées de sang périphérique humain stimulées par un facteur mitogène et infectées par différents isolats cliniques primaires de VIH-1, comprenant des isolats résistants à la zidovudine et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Une activité antirétrovirale synergique a été observée lorsque des cultures cellulaires de lymphocytes T-humains infectées par le variant LAI du VIH-1 ont été incubées avec l'indinavir, en association, soit à la zidovudine, soit à la didanosine, soit à un INNTI.

### Résistance au médicament

Une perte de l'effet sur la charge virale a été observée chez certains patients, alors que le nombre de cellules CD4 demeurait souvent supérieur au niveau préthérapeutique. Cette perte d'efficacité sur la diminution de la charge virale était typiquement associée à une substitution du virus sensible circulant par des virus variants résistants. La résistance était corrélée à une accumulation de mutations au sein du génome viral entraînant des substitutions d'acide aminé au niveau de la protéase virale.

Onze sites, au moins, d'acide aminé de la protéase ont été associés à une résistance vis-à-vis de l'indinavir : L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84, et L90. La base de leur contribution à cette résistance est toutefois complexe. Aucune de ces substitutions n'est nécessaire ni suffisante pour induire une résistance. Par exemple, en aucun cas, une seule substitution ni l'association de deux substitutions n'ont été capables d'induire une résistance mesurable (supérieure ou égale à 4 fois) à l'indinavir, et le niveau de résistance était dépendant de la façon selon laquelle les substitutions multiples étaient combinées. Cependant, d'une façon générale, des plus hauts niveaux de résistance correspondent à la co-expression d'un plus grand nombre de substitutions au niveau des onze sites identifiés. Parmi les patients ayant eu un rebond de la charge virale pendant un traitement avec l'indinavir en monothérapie à la dose de 800 mg toutes les 8 heures, des substitutions au niveau de trois de ces sites seulement ont été observées chez la majorité des patients : V82 (sur A ou F), M46 (sur I ou L), et L10 (sur I ou R). D'autres substitutions ont été observées moins fréquemment. Les substitutions d'acides aminés observées paraissent s'accumuler de façon séquentielle et dans un ordre aléatoire, ceci étant probablement le résultat de la poursuite de la réplication virale.

Il faut souligner que cette diminution de l'efficacité sur la charge virale a été observée plus fréquemment quand le traitement par l'indinavir était initié à des posologies inférieures à la posologie recommandée de 2,4 g/jour per os. **Le traitement par l'indinavir doit donc être initié à la posologie recommandée afin d'accroître l'inhibition de la réplication virale et donc de prévenir l'émergence de virus résistants.**

L'utilisation concomitante d'indinavir avec des analogues nucléosidiques (lorsque les patients n'ont jamais été traités par ce type d'antirétroviral) peut diminuer le risque de développement de la résistance à la fois à l'indinavir et aux analogues nucléosidiques. Dans un essai comparatif, l'association avec des analogues nucléosidiques (trithérapie avec de la zidovudine plus de la didanosine) a conféré une protection vis-à-vis de la sélection du virus exprimant au moins une substitution d'acide aminé associée à une résistance à la fois à l'indinavir (de 13/24 à 2/20 à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement) et aux analogues nucléosidiques (de 10/16 à 0/20 à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement).

### Résistance croisée

Des isolats de VIH-1 ayant une sensibilité réduite vis-à-vis de l'indinavir expriment des profils et des degrés variables de résistance croisée vis-à-vis de différents IP du VIH, dont le ritonavir et le saquinavir. Une résistance croisée totale a été observée entre l'indinavir et le ritonavir alors que la résistance croisée avec le saquinavir était variable selon les isolats. La plupart des substitutions d'acide aminé de la protéase induisant une résistance au ritonavir et au saquinavir, induisent aussi une résistance à l'indinavir.

### Effets pharmacodynamiques

#### Adultes

Le traitement par l'indinavir en monothérapie ou en association avec d'autres antirétroviraux (c'est-à-dire des analogues nucléosidiques) a montré jusqu'à présent une réduction de la charge virale et une augmentation des lymphocytes CD4 chez les patients ayant un taux de cellules CD4 < 500/mm<sup>3</sup>.

Dans une étude publiée, en ouvert, en cross-over, 20 patients infectés par le VIH avec une charge virale indétectable (< 200 copies /mL) traités par 800 mg d'indinavir toutes les 8 heures, ont été switchés pour indinavir/ritonavir 400/100 mg toutes les 12 heures. Dix-huit patients ont terminé l'étude à la 48<sup>ème</sup> semaine. La charge virale est restée < 200 copies/mL durant 48 semaines, chez tous les patients.

Une autre étude publiée évaluait l'efficacité et la tolérance d'indinavir/ritonavir 400/100 mg, toutes les 12 heures, chez 40 patients naïfs. Trente patients ont été traités pendant 48 semaines. A la 4<sup>ème</sup> semaine, la Cmin d'indinavir était de 500 ng/mL avec une variabilité importante (intervalle de 5 à 8 100 ng/mL). D'après l'analyse en intention de traiter, 65 % des patients avaient un RNA VIH < 400 copies/mL et 50 % avaient une charge virale < 50 copies/mL ; d'après l'analyse en *per protocol*, 96 % des patients avaient un RNA VIH < 400 copies/mL et 74 % avaient une charge virale < 50 copies/mL.

Quatre-vingts patients naïfs ont été inclus dans une troisième étude publiée. Dans cette étude en ouvert, non-randomisée, avec un seul bras de traitement, les patients ont été traités avec de la stavudine et de la lamivudine associées à de l'indinavir/ritonavir 400/100 mg, toutes les 12 heures. Soixante-deux patients ont poursuivi l'étude jusqu'à la 96<sup>ème</sup> semaine. Dans les analyses en intention de traiter et en *per protocol*, la proportion de patients ayant un RNA VIH < 50 copies/mL était respectivement de 68,8 % et de 88,7 %, à la semaine 96.

L'indinavir en monothérapie ou en association avec des analogues nucléosidiques (zidovudine/stavudine et lamivudine) a montré qu'il ralentit la progression de la maladie par rapport aux autres antirétroviraux et qu'il produit un effet soutenu sur la charge virale et le nombre de cellules CD4.

Chez des patients ayant déjà reçu de la zidovudine, l'association indinavir, zidovudine et lamivudine comparativement à lamivudine et zidovudine a réduit de 13 à 7 % à 48 semaines la probabilité de survenue d'un événement définissant le SIDA ou de décès. De même, chez des patients n'ayant jamais été traités par un antirétroviral, l'indinavir avec ou sans zidovudine, comparativement à la zidovudine en monothérapie, a réduit la probabilité de survenue d'un événement définissant le SIDA ou de décès à 48 semaines de 15 % avec la zidovudine en monothérapie contre environ 6 % avec l'indinavir seul ou associé à la zidovudine.

Les effets sur la charge virale ont été plus prononcés chez les patients traités par l'indinavir en association avec des analogues nucléosidiques, mais la proportion des patients ayant une charge virale sérique en dessous de la limite de détection (500 copies/mL) a varié selon les études, de 40 % à plus de 80 % à la 24<sup>ème</sup> semaine. Cette proportion tend à rester stable sur les périodes prolongées de suivi. De même, les effets sur le nombre de cellules CD4 tendent à être plus prononcés chez les patients traités par l'indinavir en association avec des analogues nucléosidiques comparativement aux patients traités par l'indinavir en monothérapie. Tout au long des études, cet effet s'est maintenu même après des périodes prolongées de suivi.

#### Population pédiatrique

Deux essais cliniques portant sur 41 patients de pédiatrie (âgés de 4 à 15 ans) ont été conçus afin de mettre en évidence la sécurité d'emploi, l'activité antirétrovirale et la pharmacocinétique de l'indinavir associé à la stavudine et à la lamivudine. Dans une étude, à la 24<sup>ème</sup> semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/mL était de 60 % ; l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 était de 242 cellules/mm<sup>3</sup> ; et l'augmentation moyenne en pourcentage du nombre de cellules CD4 était de 4,2 %. A la 60<sup>ème</sup> semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/mL était de 59 %. Dans une autre étude, à la 16<sup>ème</sup> semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/mL était de 59 % ; l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 était de 73 cellules/mm<sup>3</sup> ; et l'augmentation moyenne en pourcentage du nombre de cellules CD4 était de 1,2 %. A la 24<sup>ème</sup> semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/mL était de 60 %.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'indinavir est rapidement absorbé à jeun, avec un pic de concentration plasmatique observé à 0,8 heure  $\pm$  0,3 heure (moyenne  $\pm$  écart type). Une augmentation des concentrations plasmatiques de l'indinavir supérieure à ce que l'on s'attendrait à avoir en cas de pharmacocinétique proportionnelle à

la dose a été observée après administration de doses allant de 200 mg à 800 mg. A des doses entre 800 mg et 1 000 mg, l'écart par rapport à la proportionnalité de la dose est moins prononcé. La demi-vie étant courte,  $1,8 \pm 0,4$  heures, l'augmentation des concentrations plasmatiques à la suite d'administrations répétées était minime. La biodisponibilité d'une dose unique de 800 mg d'indinavir est d'environ 65 % (IC 90 % = 58-72 %).

A l'état d'équilibre, les données d'une étude chez des volontaires sains indiquent qu'il y a une variation diurne de la pharmacocinétique de l'indinavir. Après un schéma posologique de 800 mg toutes les 8h, les pics des concentrations plasmatiques ( $C_{max}$ ) mesurées après les doses du matin, de l'après-midi et du soir ont été respectivement de 15550 nM, 8720 nM et 8880 nM. Les concentrations plasmatiques correspondantes 8 heures après l'administration étaient respectivement de 220 nM, 210 nM et 370 nM. L'impact de ces données sur les concentrations d'indinavir associé au ritonavir est inconnu. A l'état d'équilibre, après un schéma posologique de 800 mg administrés toutes les 8 heures, dans une étude effectuée chez des patients adultes séropositifs pour le VIH, des moyennes géométriques de :  $ASC_{0-8h}$  27 813 nM\*h (intervalle de confiance à 90 % = 22 185 ; 34 869), pics de concentration plasmatique 11 144 nM (intervalle de confiance à 90 % = 9 192 ; 13 512) et concentrations plasmatiques 211 nM (intervalle de confiance à 90 % = 163 ; 274) 8 heures après administration ont été atteintes.

#### Effet de l'alimentation

A l'état d'équilibre après un schéma posologique de 800mg/100mg d'indinavir/ritonavir administrés toutes les 12 heures avec un repas pauvre en matières grasses, dans une étude effectuée chez des volontaires sains, des moyennes géométriques de :  $ASC_{0-12h}$  116 067 nM\*h (intervalle de confiance à 90 % = 101 680 ; 132 490), pics de concentration plasmatique 19 001 nM (intervalle de confiance à 90 % = 17 538 ; 20 588), et concentrations plasmatiques 2274 nM (intervalle de confiance à 90 % = 1 701 ; 3 042) ont été atteintes 12 heures après administration. Aucune différence significative d'exposition n'a été observée lorsque le schéma posologique était administré avec un repas riche en matières grasses.

Schéma posologique d'indinavir boosté. Les données disponibles concernant la pharmacocinétique de l'indinavir en association avec une faible dose de ritonavir, sont limitées. La pharmacocinétique de l'indinavir (400 mg) associé avec du ritonavir (100 mg), administrés deux fois par jour, a été évaluée dans deux études. Dans l'une des études, l'analyse pharmacocinétique a été réalisée sur 19 patients, avec pour l'indinavir une  $ASC_{0-12h}$ , une  $C_{max}$ , et une  $C_{min}$  médiane (intervalle) respectivement de 25 421 nM\*h (21 489-36 236 nM\*h), de 5 758 nM (5 056-6 742 nM) et de 239 (169-421 nM). Dans la seconde étude, les paramètres pharmacocinétiques étaient comparables.

En pédiatrie, chez les patients présentant une infection VIH, un schéma posologique comportant des gélules d'indinavir à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures a entraîné des valeurs d' $ASC_{0-8h}$  de 27 412 nM\*h, des pics de concentration plasmatique de 12 182 nM et des concentrations plasmatiques 8 heures après administration de 122 nM. Les ASC et les pics de concentration plasmatique étaient généralement similaires à ceux précédemment observés chez les adultes infectés par le VIH recevant la dose recommandée de 800 mg toutes les 8 heures ; les concentrations plasmatiques 8 heures après administration devraient être inférieures.

Pendant la grossesse, il a été démontré que l'exposition systémique à l'indinavir est diminuée de façon notable (PACTG 358, CRIVAN 800 mg toutes les 8 heures + zidovudine 200 mg toutes les 8 heures et lamivudine 150 mg 2 fois par jour). L' $ASC_{0-8h}$  moyenne de l'indinavir plasmatique mesurée entre 30 et 32 semaines de grossesse (n = 11) a été de 9 231 nM\*h, ce qui est inférieur de 74 % (IC 95 % ; 50 % - 86 %) à celle observée 6 semaines après l'accouchement. Parmi ces 11 patientes, 6 (55 %) avaient des concentrations plasmatiques moyennes d'indinavir, 8 heures après administration ( $C_{min}$ ), en dessous du seuil de quantification. Les données pharmacocinétiques de l'indinavir chez ces 11 patientes, 6 semaines après l'accouchement, ont été généralement similaires à celles observées dans une autre étude chez des femmes qui n'étaient pas enceintes (voir rubrique 4.6).

La prise d'indinavir avec un repas riche en calories, lipides et protéines a entraîné une réduction de l'absorption avec une réduction de 80 % environ de l'aire sous la courbe et une diminution de 86 % de



la  $C_{max}$ . La prise d'indinavir avec un repas léger (par exemple, un toast non beurré avec de la confiture ou des fruits en conserve, du jus de pomme, du café sucré avec du lait écrémé ou demi-écrémé, ou des céréales, du lait écrémé ou demi-écrémé et du sucre) conduit à des concentrations plasmatiques comparables aux valeurs correspondantes mesurées après la prise à jeun.

La pharmacocinétique de l'indinavir administré sous forme de sel de sulfate d'indinavir (à partir de gélules ouvertes) mélangé à de la compote de pommes s'est montrée, de façon générale, comparable à la pharmacocinétique de l'indinavir pris à jeun, sous forme de gélules. En pédiatrie, chez des patients infectés par le VIH, les paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir pris dans de la compote de pommes étaient les suivants :  $ASC_{0-8h}$  de 26980 nM\*h ; pic de concentration plasmatique de 13711 nM et concentration plasmatique 8 heures après administration de 146 nM.

#### Distribution

L'indinavir n'est pas fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (39 % sous forme libre).

Il n'y a pas de données sur la pénétration de l'indinavir dans le système nerveux central chez l'homme.

#### Biotransformation

On a identifié 7 métabolites majeurs de l'indinavir. Les voies de métabolisme ont été identifiées comme étant une glucuronoconjugaison sur l'azote du noyau pyridine, une N-oxydation du noyau pyridine, avec et sans 3'-hydroxylation sur le cycle indane, une 3'-hydroxylation sur le cycle indane, une p-hydroxylation du radical phénylméthyle et une N-dépyridométhylation avec et sans 3'-hydroxylation. Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que CYP3A4 est le seul isozyme du cytochrome P450 qui joue un rôle prédominant dans le métabolisme oxydatif de l'indinavir. L'analyse des échantillons de plasma et d'urines de sujets qui ont reçu de l'indinavir a montré que les métabolites de l'indinavir ont peu d'activité d'inhibition de la protéase.

#### Elimination

Après administration de doses comprises entre 200 et 1 000 mg à des volontaires sains et à des patients infectés par le VIH, l'augmentation de l'excrétion urinaire d'indinavir était légèrement supérieure à une augmentation proportionnelle à la dose. La clairance rénale (116 mL/min) de l'indinavir est indépendante de la concentration aux posologies recommandées. Moins de 20 % de l'indinavir est éliminé par voie rénale. L'excrétion urinaire moyenne du médicament non métabolisé après une administration unique à un sujet à jeun a été de 10,4 % pour une dose de 700 mg et de 12,0 % pour une dose de 1 000 mg. L'indinavir était éliminé rapidement avec une demi-vie plasmatique de 1,8 heure.

#### Caractéristiques des patients

La pharmacocinétique de l'indinavir ne semble pas varier en fonction de la race.

Il n'y a pas de différence cliniquement significative concernant la pharmacocinétique de l'indinavir chez les femmes séropositives pour le VIH par rapport aux hommes séropositifs pour le VIH.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée accompagnée de signes cliniques de cirrhose, on a observé une diminution du métabolisme de l'indinavir avec une augmentation d'environ 60 % de l'aire sous la courbe moyenne après administration d'une dose de 400 mg. La demi-vie plasmatique moyenne de l'indinavir atteignait 2,8 heures environ chez ces patients.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des cristaux ont été identifiés dans les urines de rats, d'un singe et d'un chien. Les cristaux n'ont été associés à aucune lésion rénale induite par le médicament. Une augmentation du poids de la thyroïde et une hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes, dues à l'augmentation de la clairance de la thyroxine, ont été observées chez des rats traités par l'indinavir à des doses  $\geq 160$  mg/kg/jour. Des rats traités par l'indinavir à des doses  $\geq 40$  mg/kg/jour ont présenté une augmentation du poids du foie qui s'est accompagnée d'une hypertrophie des cellules hépatiques à des doses  $\geq 320$  mg/kg/jour.

La dose orale maximale non létale d'indinavir a été au moins de 5000 mg/kg chez le rat et la souris, dose la plus élevée testée au cours des études de toxicité aiguë.

Les études chez le rat indiquent que la captation dans le tissu cérébral est limitée et la distribution à l'intérieur et à l'extérieur du système lymphatique est rapide ; son excrétion dans le lait des rates allaitantes est importante. La distribution de l'indinavir au-delà de la barrière placentaire a été significative chez le rat mais limitée chez le lapin.

#### Mutagénicité

L'indinavir n'a eu aucune activité mutagène ou génotoxique au cours des études avec ou sans activation métabolique.

#### Carcinogénicité

Chez la souris, aucun effet carcinogène n'a été observé à la dose maximale tolérée qui correspondait à une exposition systémique approximativement 2 à 3 fois plus élevée que celle à laquelle l'homme est exposé. Chez les rats, à des doses d'exposition similaires, une augmentation de la fréquence des adénomes de la thyroïde a été observée, due probablement à une augmentation de la sécrétion de l'hormone thyroïdienne secondaire à une augmentation de la clairance de la thyroxine. La signification clinique de ces résultats est probablement limitée.

#### Toxicité sur le développement

Des études de toxicité sur le développement ont été réalisées chez le rat, le lapin et le chien (à des doses entraînant des expositions systémiques comparables ou légèrement supérieures aux doses auxquelles l'homme est exposé), et n'ont pas révélé d'effet tératogène. Chez le rat, aucune modification morphologique externe ni viscérale n'a été observée, cependant une augmentation de la fréquence des côtes surnuméraires et des côtes cervicales a été observée. Aucune modification externe, viscérale ou squelettique n'a été observée chez le lapin ou le chien. Chez le rat et le lapin, aucun effet n'a été observé sur la survie embryonnaire/fœtale ou sur le poids des fœtus. Chez le chien, une faible augmentation des résorptions a été observée ; cependant, tous les fœtus des animaux traités par le médicament étaient viables, et le nombre de fœtus vivants des animaux traités par le médicament était comparable à celui des témoins.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

lactose anhydre  
stéarate de magnésium

#### Contenu de l'enveloppe

gélatine  
dioxyde de titane (E 171)  
encre pour impression : carmin d'indigo (E 132).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène haute densité avec un bouchon en polypropylène et un opercule soudé contenant 180, 270 ou 360 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Les conditionnements contiennent une pastille déshydratante qui doit rester dans le flacon.  
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 04 octobre 1996  
Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 18 juillet 2011

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CRIXIVAN 400 mg, gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du sulfate d'indinavir correspondant à 400 mg d'indinavir.

### Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 149,6 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Les gélules sont blanches, semi-translucides et portent la mention CRIXIVAN<sup>TM</sup> 400 mg en vert.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

CRIXIVAN est indiqué en association avec les antirétroviraux analogues des nucléosides dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

CRIXIVAN doit être administré par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH. D'après les données actuelles de pharmacodynamie, l'indinavir doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux. Lorsque l'indinavir est administré en monothérapie, des virus résistants se développent rapidement (voir rubrique 5.1).

### Posologie

La posologie recommandée d'indinavir est de 800 mg par voie orale toutes les 8 heures.

Des données issues d'études publiées suggèrent que CRIXIVAN 400 mg, associé à 100 mg de ritonavir, par voie orale, deux fois par jour, peut constituer une alternative posologique. Cette proposition est basée sur des données publiées limitées (voir rubrique 5.2).

Une réduction de la posologie d'indinavir à 600 mg toutes les 8 heures doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole ou le kétoconazole (voir rubrique 4.5).

### Populations spéciales

#### Insuffisance hépatique

La posologie d'indinavir doit être réduite à 600 mg toutes les 8 heures chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose. La recommandation est basée sur des données pharmacocinétiques limitées (voir rubrique 5.2). On ne dispose pas d'études chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation de posologie ne peut être proposée (voir rubrique 4.4).

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients ayant une insuffisance rénale, la tolérance n'a pas été étudiée ; cependant, moins de 20 % d'indinavir sont excrétés dans les urines sous forme de produit inchangé ou de ses métabolites (voir rubrique 4.4).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de CRIVAN chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas encore été établies (voir rubriques 5.1 et 5.2). Les données actuellement disponibles chez les enfants de plus de 4 ans sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

### Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées intactes.

Comme CRIVAN doit être pris toutes les 8 heures, un schéma d'administration pratique pour le patient doit être mis au point. Pour une absorption optimale, CRIVAN doit être administré sans aliment mais avec de l'eau 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Sinon, CRIVAN peut être administré avec un repas léger pauvre en lipides.

En cas d'association au ritonavir, CRIVAN peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Afin d'assurer un degré d'hydratation convenable, il est recommandé que les adultes boivent au moins 1,5 litre de liquide par 24 heures.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique 6.1.

L'indinavir, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec des médicaments ayant des marges thérapeutiques étroites et qui sont des substrats du CYP3A4.

L'inhibition du CYP3A4, à la fois par CRIVAN et ritonavir, pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, et potentiellement provoquer un risque de réactions graves ou mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.5).

CRIVAN associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terféndine, le cisapride, l'astémizole, la quétiapine, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine (voir rubrique 4.4).

La co-administration de rifampicine avec CRIVAN, associé ou non à une faible dose de ritonavir, est contre-indiquée (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'indinavir avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

De plus, l'association indinavir/ritonavir ne doit pas être administrée avec l'alfuzosine, la mépéridine, le piroxicam, le propoxyphène, le buprénorphine, l'encainide, le flécaïnide, la propafénone, la quinidine, l'acide fusidique, la clozapine, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam et le flurazépam.

L'indinavir ne doit pas être administré de façon concomitante avec le ritonavir chez des patients ayant une maladie hépatique décompensée dans la mesure où le ritonavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie (voir rubrique 4.4).

Lorsque CRIVAN est administré avec du ritonavir, consulter le RCP du ritonavir pour des contre-indications complémentaires.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Lithiases des voies urinaires et néphrites tubulo-interstitielles

Des lithiases des voies urinaires sont survenues chez des patients adultes avec une fréquence cumulée de 12,4 % (valeurs comprises entre 4,7 % et 34,4 % selon les études). Plus l'exposition au CRIXIVAN est élevée, plus la fréquence cumulée des cas de lithiases des voies urinaires augmente ; cependant, le risque demeure relativement stable à travers le temps. Dans certains cas, elles ont été associées à une insuffisance rénale ou à une insuffisance rénale aiguë, qui dans la majorité des cas ont été réversibles. Si des signes et des symptômes de lithiases urinaires, en particulier des douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique) surviennent, une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu ou un arrêt du traitement peuvent être envisagés. L'évaluation peut consister en une analyse urinaire, un dosage de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique, et une échographie vésicale et rénale. Un apport hydrique adéquat est recommandé chez tous les patients traités par l'indinavir (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Chez les patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes de lithiase des voies urinaires, il convient de recommander un apport hydrique adéquat. Il peut être envisagé d'interrompre temporairement le traitement (par exemple de 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu de lithiase des voies urinaires, ou d'arrêter le traitement.

Des cas de néphrites interstitielles avec calcification médullaire et atrophie corticale ont été observés chez des patients présentant une leucocyturie sévère asymptomatique ( $\geq 100$  cellules / fort grossissement au microscope). Chez les patients présentant un risque important, un examen d'urines doit être envisagé. Si l'on observe une leucocyturie sévère et persistante, une exploration plus approfondie peut être justifiée.

##### Interactions médicamenteuses

L'indinavir doit être utilisé avec précaution avec d'autres médicaments qui sont des puissants inducteurs du CYP3A4. La co-administration peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'indinavir et par voie de conséquence un risque accru de moindre efficacité et de développement de résistance (voir rubrique 4.5).

Si l'indinavir est administré avec le ritonavir, les interactions potentielles peuvent augmenter. Le chapitre Interactions du RCP du ritonavir sera aussi consulté sur les interactions potentielles.

L'atazanavir comme l'indinavir sont associés à une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée) due à l'inhibition de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT). Les associations d'atazanavir avec ou sans ritonavir et CRIXIVAN n'ont pas été étudiées. La co-administration de ces médicaments n'est pas recommandée du fait du risque d'aggravation de cet effet indésirable.

L'utilisation concomitante de l'indinavir avec la lovastatine ou la simvastatine n'est pas recommandée en raison du risque accru d'atteinte musculaire y compris de rhabdomyolyse. Sur la base d'une étude d'interaction avec l'association lopinavir/ritonavir, la co-administration de la rosuvastatine avec les inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée. On doit également user de prudence si l'indinavir est utilisé simultanément avec l'atorvastatine. L'interaction entre l'indinavir seul ou l'indinavir/ritonavir avec la pravastatine ou la fluvastatine n'est pas connue (voir rubrique 4.5).

Une augmentation substantielle des concentrations plasmatiques du sildénafil, du tadalafil et du vardénafil (inhibiteurs de la PDE5) est attendue lors de l'utilisation concomitante de CRIXIVAN et de ces médicaments ; celle-ci peut entraîner une augmentation des effets indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE5 dont hypotension, modifications de la vision, et priapisme (voir rubrique 4.5).

### Transmission du VIH

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

### Anémie hémolytique aiguë

Des cas d'anémie hémolytique aiguë ont été rapportés ; certains ont été sévères et ont progressé rapidement. Une fois le diagnostic posé, des mesures appropriées pour le traitement de cette anémie doivent être prises, qui peuvent inclure l'arrêt du traitement par l'indinavir.

### Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

### Maladie hépatique

La tolérance et l'efficacité de l'indinavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Une incidence accrue de lithiases des voies urinaires a été observée chez des patients ayant des troubles hépatiques sous-jacents lorsqu'ils sont traités par l'indinavir.

### Syndrome de Restauration Immunitaire

Cheez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalo virus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans le cadre d'une restauration immunitaire. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement.

### Patients ayant des pathologies associées

Des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez les patients hémophiles de type A et B traités avec les IP. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été donnée chez certains patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les IP ou de le reprendre s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé.

Les patients hémophiles doivent, par conséquent, être informés de la possibilité d'une augmentation des saignements.

Il est nécessaire de réduire la posologie de l'indinavir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose en raison de la réduction du métabolisme de l'indinavir (voir rubrique 4.2). On ne dispose pas d'études chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. En l'absence de telles études, la prudence s'impose car une augmentation des concentrations d'indinavir peut survenir.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la sécurité d'emploi n'a pas été étudiée ; cependant, moins de 20 % d'indinavir est excrété dans les urines sous forme de produit inchangé ou de ses métabolites (voir rubrique 4.2).

#### Ostéonécrose

Bien que la cause soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant une longue période d'exposition à un traitement par association d'antirétroviraux. Il doit être recommandé aux patients de rechercher un avis médical s'ils éprouvent des algies et des douleurs articulaires, une raideur articulaire ou des difficultés pour exécuter certains mouvements.

#### Lactose

Ce médicament contient 299,2 mg de lactose par dose de 800 mg (dose unique maximale).

Les patients ayant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose (rares), de déficit en lactase et de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'indinavir est métabolisé par l'intermédiaire de l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, d'autres substances qui soit partagent cette voie métabolique, soit modifient l'activité du CYP3A4, peuvent influencer la pharmacocinétique de l'indinavir. De même, l'indinavir pourrait également modifier la pharmacocinétique des autres substances qui partagent cette voie métabolique. L'indinavir boosté (association indinavir/ritonavir) peut avoir d'autres effets pharmacocinétiques sur des substances qui empruntent la voie métabolique du CYP3A4 dans la mesure où le ritonavir et l'indinavir inhibent, tous deux, l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

L'indinavir, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec des médicaments ayant des marges thérapeutiques étroites et qui sont des substrats du CYP3A4.

L'inhibition du CYP3A4 par, à la fois CRIVAN et ritonavir, pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, et provoquer potentiellement un risque de réactions graves ou mettre en jeu le pronostic vital.

CRIVAN, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terféndine, le cisapride, l'astémizole, la quétiapine, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir les tableaux 1 et 2, ci-dessous), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine. De plus, l'association indinavir/ritonavir ne doit pas être administrée avec l'alfuzosine, la mépéridine, le piroxicam, le propoxyphène, le bédridil, l'éncaïne, le flécaïne, la propafénone, la quinidine, l'acide fusidique, la clozapine, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam et le flurazépam.

L'utilisation concomitante d'indinavir et de rifampicine ou de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) est contre-indiquée.

Les médicaments listés ci-dessus, ne sont pas mentionnés dans les tableaux 1 et 2, sauf s'il existe des données d'interactions spécifiques.



Voir également rubriques 4.2 et 4.3.

**Tableau 1. Interactions et recommandations posologiques en association avec d'autres médicaments – INDINAVIR NON BOOSTE**

Les interactions entre l'indinavir et les autres médicaments sont listées dans les tableaux ci-dessous (augmentation est indiquée par “↑”, diminution par “↓” et aucun changement ( $\leq \pm 20\%$ ) par “↔”).

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Antirétroviraux</b>		
<b>INTI</b>		
Didanosine Formulation tamponnée	Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Un pH gastrique normal (acide) peut être nécessaire pour une absorption optimale de l'indinavir alors que l'acide dégrade rapidement la didanosine, dont la formulation contient des agents tampons, destinés à accroître le pH. L'activité antirétrovirale n'a pas été altérée lorsque la didanosine a été administrée trois heures après le traitement par indinavir.	Les administrations d'indinavir et de formulation tamponnée de didanosine doivent être espacées d'au moins une heure et être effectuées à jeun.
Didanosine 400 mg gélule gastrorésistante, en dose unique (Indinavir 800 mg, en dose unique)	Indinavir : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul, en dose unique) Didanosine : ↔	Administration possible sans aucune restriction par rapport à l'heure de prise ou à la prise de nourriture.
Stavudine 40 mg, deux fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ Indinavir $C_{min}$ : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)  Stavudine ASC : ↑ 21 % Stavudine $C_{min}$ : non évalué	L'indinavir et les INTI peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Zidovudine 200 mg, trois fois/jour (Indinavir 1 000 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ Indinavir $C_{min}$ : ↔ (Par rapport à indinavir 1 000 mg seul, trois fois/jour)  Zidovudine ASC : ↔ Zidovudine $C_{min}$ : ↑ 51 %	
Zidovudine/Lamivudine 200/150 mg, trois fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ Indinavir $C_{min}$ : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois/jour)  Zidovudine ASC : ↑ 39 % Zidovudine $C_{min}$ : ↔  Lamivudine ASC : ↔ Lamivudine $C_{min}$ : ↔	

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>INNTI</b>		
Delavirdine 400 mg, trois fois/jour (Indinavir 600 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC: ↑ 53 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↑ 298 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)	Une diminution de la dose de CRIXIVAN à 400-600 mg, toutes les 8 heures, doit être envisagée.
Delavirdine 400 mg, trois fois/jour Indinavir 400 mg, trois fois/jour	Indinavir ASC : ↔ Indinavir C <sub>min</sub> : ↑ 118 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)  Delavirdine : ↔	
Efavirenz 600 mg, une fois/jour (Indinavir 1 000 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 46 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 57 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour) Une dose élevée d'indinavir (1 000 mg, trois fois par jour) ne peut compenser l'effet inducteur de l'efavirenz.	Aucune recommandation particulière ne peut être donnée.
Efavirenz 200 mg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 31 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 40 %  Efavirenz ASC : ↔	
Névirapine 200 mg, deux fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 28 % Névirapine : ↔ (induction du CYP3A)	En cas d'administration avec la névirapine, une augmentation de la dose de CRIXIVAN à 1 000 mg, toutes les 8 heures, doit être envisagée.
<b>IP</b>		
Amprénavir 1 200 mg, deux fois/jour (Indinavir 1 200 mg, deux fois/jour)	Amprénavir ASC : ↑ 90 % Indinavir : ↔	La posologie appropriée pour cette association, en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance, n'a pas été établie.
Atazanavir	Interaction non étudiée	Les associations d'atazanavir avec ou sans ritonavir et CRIXIVAN ne sont pas recommandées du fait de l'augmentation du risque d'hyperbilirubinémie (voir rubrique 4.4)

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<p>Ritonavir 100 mg, deux fois/jour (Indinavir 800 mg, deux fois/jour)</p> <p>Ritonavir 200 mg, deux fois/jour (Indinavir 800 mg, deux fois/jour)</p> <p>Ritonavir 400 mg, deux fois/jour (Indinavir 800 mg, deux fois/jour)</p> <p>Ritonavir 400 mg, deux fois/jour (Indinavir 400 mg, deux fois/jour)</p> <p>Ritonavir 100 mg, deux fois/jour (Indinavir 400 mg, deux fois/jour)</p>	<p>Indinavir ASC<sub>24h</sub> : ↑ 178 % Indinavir C<sub>min</sub> : ↑ 111 fois (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, trois fois/jour) Ritonavir ASC : ↑ 72 % Ritonavir C<sub>min</sub> : ↑ 62 %</p> <p>Indinavir ASC<sub>24h</sub> : ↑ 266 % Indinavir C<sub>min</sub> : ↑ 24 fois (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, trois fois/jour) Ritonavir ASC : ↑ 96 % Ritonavir C<sub>min</sub> : ↑ 371 %</p> <p>Indinavir ASC<sub>24h</sub> : ↑ 220 % Indinavir C<sub>min</sub> : ↑ 24 fois (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, trois fois/jour) Ritonavir ASC<sub>24h</sub> : ↔</p> <p>Indinavir ASC<sub>24h</sub> : ↑ 68 % Indinavir C<sub>min</sub> : ↑ 10 fois (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, trois fois/jour) Ritonavir ASC<sub>24h</sub> : ↔</p> <p>Indinavir ASC et C<sub>min</sub> : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul*, trois fois/jour)</p> <p>(*) contrôles historiques</p>	<p>La posologie appropriée pour cette association, en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance, n'a pas été établie. Des données cliniques préliminaires semblent indiquer que l'association de CRIVAN 400 mg et de ritonavir 100 mg, tous deux administrés par voie orale, deux fois par jour, peut constituer une alternative de schéma posologique (voir rubrique 5.2). Une dose de 800 mg d'indinavir/100 mg de ritonavir, deux fois par jour, entraîne un risque accru d'effets indésirables.</p>
<p>Saquinavir 600 mg, en dose unique (gélule) (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)</p> <p>Saquinavir 800 mg, en dose unique (capsule molle) (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)</p> <p>Saquinavir 1 200 mg, en dose unique (capsule molle) (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)</p>	<p>Saquinavir ASC : ↑ 500 % Saquinavir C<sub>min</sub> : ↑ 190 % (Par rapport au saquinavir 600 mg seul (gélule), en dose unique)</p> <p>Saquinavir ASC : ↑ 620 % Saquinavir C<sub>min</sub> : ↑ 450 % (Par rapport au saquinavir 800 mg seul (capsule molle), en dose unique)</p> <p>Saquinavir ASC : ↑ 360 % Saquinavir C<sub>min</sub> : ↑ 450 % (Par rapport au saquinavir 1 200 mg (capsule molle) seul)</p> <p>Le schéma de l'étude ne permet pas une évaluation définitive de l'effet du saquinavir sur l'indinavir, mais semble indiquer une augmentation de l'ASC<sub>8h</sub> de l'indinavir inférieure à deux fois, lors de la co-administration avec le saquinavir.</p>	<p>La posologie appropriée pour cette association, en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance, n'a pas été établie.</p>
<b>Antibiotiques</b>		
<p>Sulfaméthoxazole/ Triméthoprime 800 mg/160 mg, deux fois/jour (Indinavir 400 mg, quatre fois/jour)</p>	<p>Indinavir ASC and C<sub>min</sub> : ↔ (Par rapport à indinavir 400 mg seul, une fois/jour) Sulfaméthoxazole ASC and C<sub>min</sub> : ↔</p>	<p>L'indinavir et le sulfaméthoxazole/triméthoprime peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.</p>

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>Antifongiques</b>		
Fluconazole 400 mg, une fois/jour (Indinavir 1 000 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 24 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↔ (Par rapport à indinavir 1 000 mg seul, trois fois/jour)	L'indinavir et le fluconazole peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Itraconazole 200 mg, deux fois/jour (Indinavir 600 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ Indinavir C <sub>min</sub> : ↑ 49 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)	En cas d'administration concomitante avec l'itraconazole, une diminution de la dose de CRIVAN à 600 mg, toutes les 8 heures, est recommandée.
Kétoconazole 400 mg, une fois/jour (Indinavir 600 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 20 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↑ 29 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)	Une diminution de la dose de CRIVAN à 600 mg, toutes les 8 heures, doit être envisagée.
Kétoconazole 400 mg, une fois/jour (Indinavir 400 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 56 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 27 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)	
<b>Antimycobactériens</b>		
Isoniazide 300 mg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC et C <sub>min</sub> : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour) Isoniazide ASC et C <sub>min</sub> : ↔	L'indinavir et l'isoniazide peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Rifabutine 300 mg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 34 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 39 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)  Rifabutine ASC : ↑ 173 % Rifabutine C <sub>min</sub> : ↑ 244 % (Par rapport à la rifabutine 300 mg seule, une fois/jour)	Une diminution de dose de rifabutine et une augmentation de dose de CRIVAN n'ont pas été testées dans des études cliniques. Par conséquent, la co-administration n'est pas recommandée. Si le traitement par rifabutine ne peut être évité, une alternative thérapeutique devra être recherchée, pour traiter l'infection par le VIH.
Rifabutine 150 mg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 32 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 40 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour)  Rifabutine ASC* : ↑ 54 % Rifabutine C <sub>min</sub> * : ↑ 99 % (*Par rapport à la rifabutine 300 mg seule, une fois/jour. Il n'y a pas de résultats concernant la comparaison entre la rifabutine 150 mg, une fois par jour en association avec l'indinavir 800 mg, trois fois par jour et une dose de référence de 150 mg de rifabutine seule)	
Rifampicine 600 mg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 92 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour) Cet effet est dû à une induction du CYP3A4 par la rifampicine.	La co-administration de la rifampicine avec l'indinavir est contre-indiquée.
<b>ANALGESIQUES</b>		
Méthadone 20 à 60 mg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↔ (Par rapport à indinavir 800 mg, trois fois/jour ; contrôles historiques) Méthadone ASC and C <sub>min</sub> : ↔	L'indinavir et la méthadone peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>		
Quinidine 200 mg, en dose unique (Indinavir 400 mg, en dose unique)	Indinavir ASC et $C_{min}$ : $\leftrightarrow$ (Par rapport à indinavir 400 mg, en dose unique) $\uparrow$ de la concentration de la quinidine est attendue (inhibition du CYP3A4 par l'indinavir)	En cas de co-administration avec CRIVAN, une vigilance particulière et une surveillance des concentrations thérapeutiques de la quinidine sont recommandées. La co-administration d'indinavir/ritonavir avec la quinidine est contre-indiquée.
<b>ANTIASTHMATIQUE</b>		
Théophylline 250 mg, en dose unique (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Théophylline ASC et $C_{min}$ : $\leftrightarrow$	L'indinavir et la théophylline peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
<b>ANTICOAGULANT</b>		
Warfarine	L'interaction n'a pas été évaluée. L'administration concomitante peut entraîner une augmentation des concentrations de warfarine.	Un ajustement posologique de la warfarine peut être nécessaire.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	L'indinavir inhibe le CYP3A4 et par conséquent, il est attendu que les concentrations plasmatiques de ces anticonvulsivants augmentent. La co-administration avec des médicaments qui sont des inducteurs du CYP3A4, tels que la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne peut réduire les concentrations plasmatiques de l'indinavir.	En cas d'administration concomitante de ces médicaments avec l'indinavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
<b>ANTIDEPRESSEURS</b>		
Venlafaxine 50 mg, trois fois/jour (Indinavir 800 mg, en dose unique)	Indinavir ASC : $\downarrow$ 28 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, dose unique) Venlafaxine et son métabolite actif O-désméthyl-venlafaxine : $\leftrightarrow$	La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.
<b>ANTIPSYCHOTIQUES</b>		
Quétiapine	Non étudiée. Du fait de l'inhibition du CYP3A par l'indinavir, une augmentation des concentrations de la quétiapine est attendue.	L'administration concomitante de l'indinavir et de la quétiapine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la quétiapine, et entraîner une toxicité de cette dernière, dont un coma. La co-administration de la quétiapine avec l'indinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>INHIBITEURS CALCIQUES</b>		
Classe des dihydropyridines : par exemple, félodipine, nifédipine, nicardipine	$\uparrow$ de la concentration de l'inhibiteur calcique de type dihydropyridine. Les inhibiteurs calciques sont métabolisés par le CYP3A4 qui est inhibé par l'indinavir.	Une vigilance particulière et un suivi clinique des patients sont recommandés.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>PLANTES MEDICINALES</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ) 300 mg, trois fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↓ 54 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 81 % (Par rapport à indinavir 800 mg seul, trois fois/jour) Diminution des concentrations plasmatiques de l'indinavir due à un effet inducteur enzymatique du millepertuis sur le métabolisme du médicament et/ou sur des protéines de transport.	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis sont contre-indiquées avec CRIVAN. Si un patient prend déjà du millepertuis, arrêter le millepertuis, vérifier la charge virale et si possible les taux d'indinavir. Les taux d'indinavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis et la dose de CRIVAN peut nécessiter un ajustement. L'effet inducteur peut persister jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par le millepertuis.
<b>ANTAGONISTE DES RECEPTEURS H<sub>2</sub> A L'HISTAMINE</b>		
Cimétidine 600 mg, deux fois/jour (Indinavir 400 mg, en dose unique)	Indinavir ASC et C <sub>min</sub> : ↔ (Par rapport à indinavir 400 mg seul, en dose unique)	L'indinavir et la cimétidine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
<b>INHIBITEURS DE L' HMG-CoA REDUCTASE</b>		
Lovastatine, simvastatine	L'indinavir inhibe le CYP3A4 et par conséquent, il est attendu qu'il augmente significativement les concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase dont le métabolisme est hautement dépendant du CYP3A4.	Association contre-indiquée en raison du risque accru de myopathie y compris de rhabdomyolyse.
Rosuvastatine	L'interaction n'a pas été évaluée. Etude d'interaction avec lopinavir/ritonavir + rosuvastatine : Rosuvastatine ASC : ↑ 2,08 fois Rosuvastatine C <sub>max</sub> : ↑ 4,66 fois (Mécanisme non connu).	Association déconseillée.
Atorvastatine	↑ de la concentration de l'atorvastatine. Le métabolisme de l'atorvastatine est moins dépendant du CYP3A4 que celui de la lovastatine ou de la simvastatine.	Utiliser la plus faible dose d'atorvastatine et assurer un suivi attentif. La prudence est recommandée.
Pravastatine, fluvastatine	L'interaction n'a pas été évaluée. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine n'est pas dépendant du CYP3A4. Une interaction via des effets sur les protéines de transport ne peut être exclue.	Interaction non connue. Si aucun traitement alternatif n'est disponible, assurer un suivi attentif.
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		
Ciclosporine A	Les concentrations de la ciclosporine A (CsA) augmentent significativement chez les patients sous IPs, y compris sous indinavir.	Un ajustement posologique progressif de la CsA est nécessaire avec une surveillance des concentrations de CsA.
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>		
Noréthindrone/éthynyl estradiol 1/35 1 mcg, une fois/jour (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Noréthindrone ASC : ↑ 26 % Noréthindrone C <sub>min</sub> : ↑ 44 %	L'indinavir et le noréthindrone/éthynyl estradiol 1/35 peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>INHIBITEURS DE LA PDE5</b>		
Sildénafil 25 mg, en dose unique (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Indinavir ASC : ↑ 11 % Sildénafil ASC : ↑ 340 %  Il est vraisemblable que la co-administration de CRIXIVAN et de sildénafil entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du sildénafil par inhibition compétitive du métabolisme.	La dose de sildénafil ne doit pas dépasser un maximum de 25 mg par 48 heures chez les patients recevant un traitement concomitant par indinavir.
Vardénafil 10 mg, en dose unique (Indinavir 800 mg, trois fois/jour)	Vardénafil ASC: ↑ 16 fois  Il est vraisemblable que la co-administration de CRIXIVAN et de vardénafil entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du vardénafil par inhibition compétitive du métabolisme.	La dose de vardénafil ne doit pas dépasser un maximum de 2,5 mg par 24 heures chez les patients recevant un traitement concomitant par indinavir.
Tadalafil	L'interaction n'a pas été évaluée. Il est vraisemblable que la co-administration de CRIXIVAN et de tadalafil entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du tadalafil par inhibition compétitive du métabolisme.	La dose de tadalafil ne doit pas dépasser un maximum de 10 mg par 72 heures chez les patients recevant un traitement concomitant par indinavir.
<b>SEDATIFS/SOMNIFERES</b>		
Midazolam (voie parentérale)	L'interaction n'a pas été évaluée. Il est attendu que l'association de CRIXIVAN et de midazolam augmente significativement les concentrations plasmatiques du midazolam, notamment lorsque le midazolam est administré par voie orale.  Le midazolam est très largement métabolisé par le CYP3A4.	CRIXIVAN ne doit pas être co-administré avec du midazolam pris par voie orale (voir rubrique 4.3). Des précautions doivent être prises en cas de co-administration de CRIXIVAN et de midazolam par voie parentérale. Si CRIXIVAN est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs avec une surveillance clinique étroite en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.
<b>CORTICOIDES</b>		
Dexaméthasone	L'interaction n'a pas été évaluée. ↑ de l'exposition de la dexaméthasone est attendue (inhibition du CYP3A). ↓ des concentrations plasmatiques de l'indinavir peut être escomptée (induction du CYP3A).	En cas d'administration concomitante de dexaméthasone et d'indinavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.

**Tableau 2. Interactions et recommandations posologiques en association avec d'autres médicaments – INDINAVIR BOOSTE avec ritonavir.** *Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée avec la dose de 400 mg d'indinavir boosté associé à 100 mg de ritonavir.*

Les interactions entre l'indinavir/ritonavir et les autres médicaments sont listés dans les tableaux ci-dessous (augmentation est indiquée par “↑”, diminution par “↓” et aucun changement ( $\leq \pm 20\%$ ) par “↔”).

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Antirétroviraux</b>		
Amprénavir	<p>↑ 90 % de l'ASC de l'amprénavir 1 200 mg, 2 fois/jour, associé à 800 mg d'indinavir seul, trois fois/jour (voir tableau 1).</p> <p>↑ 64 % de l'ASC de l'amprénavir 600 mg, deux fois/jour, associé à 100 mg de ritonavir seul, deux fois/jour (par rapport à l'amprénavir 1 200 mg seul, deux fois/jour). Le ritonavir augmente les taux sériques de l'amprénavir en raison de l'inhibition du CYP3A4.</p> <p>Il n'y a aucune donnée d'interaction disponible concernant la co-administration d'indinavir/ritonavir et d'amprénavir.</p>	La posologie appropriée pour cette association, en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance, n'a pas été établie. Chez les enfants, le ritonavir, en solution orale, ne doit pas être co-administré avec l'amprénavir, solution orale, en raison du risque de toxicité relatif aux excipients contenus dans les deux formules.
Efavirenz 600 mg, une fois/jour (Indinavir/ritonavir 800/100, deux fois/jour)	<p>Indinavir ASC : ↓ 25 % Indinavir C<sub>min</sub> : ↓ 50 % (Par rapport à indinavir/ritonavir 800/100 seul, deux fois/jour)</p> <p>Ritonavir ASC : ↓ 36 % Ritonavir C<sub>min</sub> : ↓ 39 %</p> <p>Efavirenz ASC and C<sub>min</sub> : ↔</p>	Une augmentation des doses d'indinavir/ritonavir en co-administration avec éfavirenz, n'a pas été évaluée.
<b>Antimycobactériens</b>		
Rifabutine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Une diminution des concentrations plasmatiques de l'indinavir et une augmentation des concentrations plasmatiques de la rifabutine sont attendues.	En l'absence de recommandations posologiques concernant la co-administration d'indinavir/ritonavir et de rifabutine, l'association n'est pas recommandée. Si le traitement par rifabutine ne peut être évité, une alternative thérapeutique, pour traiter l'infection par le VIH, devra être recherchée.
Rifampicine	La rifampicine est un puissant inducteur du CYP3A4 et il a été démontré qu'elle entraînait une diminution de 92 % de l'ASC de l'indinavir, ce qui peut induire un échec virologique et l'émergence de résistances. Une fréquence importante de réactions hépatiques a été observée lors de l'augmentation des doses des autres inhibiteurs de protéase avec du ritonavir, en vue de palier aux diminutions d'exposition.	L'utilisation concomitante de rifampicine et de CRIVAN, en association avec une faible dose de ritonavir, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>Autres Anti-infectieux</b>		
Atovaquone	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Le ritonavir induit une glucuronidation et par conséquent, il est attendu qu'il diminue les concentrations plasmatiques de l'atovaquone.	En cas d'administration concomitante d'atovaquone et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.



Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Erythromycine, Itraconazole	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, et par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de l'érythromycine et de l'itraconazole.	En cas d'administration concomitante d'érythromycine ou d'itraconazole et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
Kétoconazole	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, et par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques du kétoconazole. Une incidence accrue d'effets indésirables gastrointestinaux et hépatiques a été observée lors de la co-administration du ritonavir et du kétoconazole.	En cas d'administration concomitante de kétoconazole et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée. En cas de co-administration avec de l'indinavir/ritonavir, une diminution de la dose de kétoconazole doit être envisagée.
<b>ANALGESIQUES</b>		
Fentanyl	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4 et par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques du fentanyl.	En cas d'administration concomitante de fentanyl et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
Méthadone	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir non boosté n'a pas d'effet significatif sur l'ASC de la méthadone (voir le tableau 1, ci-dessus).  Des diminutions de l'ASC de la méthadone ont été observées avec des inhibiteurs de la protéase autres que l'indinavir boosté. Le ritonavir peut induire la glucuronidation de la méthadone.	En cas d'administration concomitante avec de l'indinavir/ritonavir, une augmentation de la posologie de la méthadone peut être nécessaire. L'ajustement de dose doit être guidé par la réponse clinique du patient à la méthadone.
Morphine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Les concentrations de morphine peuvent baisser en raison de l'induction de la glucuronidation par le ritonavir.	En cas d'administration concomitante de morphine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>		
Digoxine 0,4 mg, en dose unique Ritonavir 200 mg, deux fois/jour	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Digoxine ASC : ↑ 22 %	Le ritonavir peut augmenter les concentrations de digoxine en raison de la modification du mécanisme d'efflux de la digoxine médié par la glycoprotéine-P. En cas d'administration concomitante avec de l'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des concentrations de digoxine est recommandée.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>ANTICOAGULANT</b>		
Warfarine Ritonavir 400 mg, deux fois/jour	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Suite à l'induction du CYP1A2 et du CYP2C9 par le ritonavir, les concentrations de R-warfarine peuvent diminuer, entraînant une diminution de l'effet anticoagulant.	En cas de co-administration de warfarine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance des paramètres de coagulation doit être assurée.
<b>ANTICONVULSIVANTS</b>		
Carbamazépine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4 et par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de la carbamazépine.	En cas d'administration concomitante de carbamazépine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
Divalproex, lamotrigine, phénytoïne	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Le ritonavir provoque une oxydation via le CYP2C9 et une glucuronidation, et par conséquent, il est attendu qu'il diminue les concentrations plasmatiques des anticonvulsivants.	En cas d'administration concomitante de ces médicaments et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des concentrations sériques ou des effets thérapeutiques est recommandée. La phénytoïne peut diminuer les concentrations sériques du ritonavir.
<b>ANTIDEPRESSEURS</b>		
Trazodone 50 mg, en dose unique Ritonavir 200 mg, deux fois/jour	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Trazodone ASC : ↑ 2-4 fois Lors de la co-administration avec le ritonavir, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables liés au trazodone a été observée.	L'association de trazodone avec l'indinavir/ritonavir doit être utilisée avec prudence, en débutant le traitement par la plus faible dose de trazodone et en assurant un suivi de la réponse clinique et de la tolérance.
<b>ANTI-HISTAMINIQUES</b>		
Fexofénadine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. En co-administration, le ritonavir peut modifier le mécanisme d'efflux de la fexofénadine médié par la glycoprotéine-P, entraînant une augmentation des concentrations de fexofénadine.	En cas d'administration concomitante de fexofénadine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
Loratadine	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée.  L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques de la loratadine.	En cas d'administration concomitante de loratadine et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
<b>INHIBITEURS CALCIFIQUES</b>		
Diltiazem 120 mg, une fois/jour (Indinavir/ritonavir 800/100, deux fois/jour)	Diltiazem ASC0-24h : ↑ 43 % Indinavir/ritonavir : ASC : ↔	En cas de co-administration avec l'indinavir/ritonavir, un ajustement de la dose des inhibiteurs calciques doit être envisagé, dans la mesure où la co-administration peut entraîner une augmentation de la réponse.
Amlodipine 5 mg, une fois/jour (Indinavir/ritonavir 800/100, deux fois/jour)	Amlodipine ASC0-24h : ↑ 80 % Indinavir/ritonavir : ASC : ↔	

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>INHIBITEURS DE L'HMG-CoA REDUCTASE</b>		Mêmes recommandations que pour l'indinavir sans le ritonavir (voir tableau 1).
<b>IMMUNOSUPPRESSEURS</b>		
Ciclosporine A (Indinavir/ritonavir 800/100, deux fois/jour)	Dans une étude, la diminution de 5 à 20 % de la dose de ciclosporine A, par rapport à la dose initiale, s'est avérée nécessaire afin de maintenir les concentrations de ciclosporine A dans la zone thérapeutique, suite à la co-administration avec indinavir/ritonavir 800/100, deux fois/jour, ou avec lopinavir/ritonavir 400/100, deux fois/jour.	Les ajustements de dose de ciclosporine A doivent être réalisés en fonction des concentrations sanguines de ciclosporine A.
Tacrolimus	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques du tacrolimus.	En cas d'administration concomitante de tacrolimus et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
<b>INHIBITEURS DE LA PDE5</b>		
Sildénafil, tadalafil	L'interaction n'a pas été évaluée.	Mêmes recommandations pour le sildénafil et le tadalafil que pour l'indinavir sans le ritonavir (voir tableau 1).
Vardénafil	L'interaction n'a pas été évaluée.	La dose de vardénafil ne doit pas dépasser un maximum de 2,5 mg par 72 heures lorsqu'il est administré avec un inhibiteur de protéase boosté.
<b>SEDATIFS/ SOMNIFERES</b>		
Buspirone	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. L'indinavir et le ritonavir inhibent le CYP3A4, par conséquent, il est attendu qu'ils augmentent les concentrations plasmatiques du buspirone.	En cas d'administration concomitante de buspirone et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.
Midazolam (voie parentérale)	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. Il est attendu que les administrations concomitantes augmentent significativement les concentrations plasmatiques du midazolam, particulièrement lorsque le midazolam est administré par voie orale (inhibition du CYP3A4).	CRIXIVAN ne doit pas être co-administré avec du ritonavir et du midazolam par voie orale (voir rubrique 4.3). Des précautions doivent être prises en cas de co-administration de CRIXIVAN avec du ritonavir et du midazolam par voie parentérale. Si CRIXIVAN associé au ritonavir est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs avec une surveillance clinique étroite en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>CORTICOIDES</b>		
Dexaméthasone	L'interaction avec l'indinavir/ritonavir n'a pas été évaluée. ↑ de l'exposition à la dexaméthasone est attendue (inhibition du CYP3A). ↓ des concentrations plasmatiques de l'indinavir est attendue (induction du CYP3A).	En cas d'administration concomitante de dexaméthasone et d'indinavir/ritonavir, une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables est recommandée.

Pour des informations sur l'impact de la nourriture sur l'absorption de l'indinavir (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Il n'existe pas d'études contrôlées et adéquates chez la femme enceinte. L'indinavir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel pour le fœtus. Étant donné que des données bien moindres en période anténatale ont été observées dans une petite étude réalisée chez la femme enceinte infectée par le VIH et que les données sont limitées dans cette population, l'utilisation de l'indinavir n'est pas recommandée chez la femme enceinte infectée par le VIH (voir rubrique 5.2).

Une hyperbilirubinémie, rapportée comme étant une augmentation prédominante de la bilirubine non conjuguée, a été observée chez 14 % des patients au cours du traitement par l'indinavir. On ignore si l'indinavir risque d'augmenter l'hyperbilirubinémie physiologique du nouveau-né ; l'utilisation de l'indinavir doit donc être envisagée avec prudence chez la femme enceinte en fin de grossesse (voir rubrique 4.8).

Chez les singes rhésus, l'administration d'indinavir à des nouveau-nés a provoqué une légère aggravation de l'hyperbilirubinémie physiologique transitoire observée dans cette espèce après la naissance. L'administration d'indinavir à des femelles rhésus pendant le troisième trimestre de la gestation n'a pas entraîné la même aggravation chez les nouveau-nés ; cependant, il n'y a eu qu'un passage placentaire limité de l'indinavir.

##### Allaitement

Il est recommandé qu'en aucune circonstance, les femmes infectées par le VIH n'allaitent leur nouveau-né, afin d'éviter la transmission du VIH. On ne sait pas si l'indinavir est excrété dans le lait maternel. Des instructions seront données aux mères afin d'arrêter d'allaiter pendant le traitement.

##### Fertilité

Aucune donnée disponible n'existe sur d'éventuels effets d'un traitement par CRIVAN sur la fertilité chez l'homme ou la femme.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il n'y a pas de données suggérant que l'indinavir affecte l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés que des étourdissements et une vision trouble ont été observés pendant le traitement avec l'indinavir.

#### 4.8 Effets indésirables

D'après une analyse combinée d'essais cliniques contrôlés (voir tableau ci-dessous et rubrique 4.4), des lithiases des voies urinaires sont survenues chez environ 10 % des patients traités par la dose (non boostée) recommandée de CRIVAN.

Les effets indésirables cliniques rapportés par les investigateurs comme étant imputables à CRIVAN de façon possible, probable ou certaine et observés chez  $\geq 5\%$  des patients traités par CRIVAN en monothérapie ou en association avec les INTI (n = 309) pendant 24 semaines sont énumérés ci-dessous. Beaucoup de ces effets indésirables sont également identifiés comme des effets souvent en relation avec une affection sous-jacente préexistante ou se produisant fréquemment dans cette population de patients. Ces effets indésirables ont été : nausées (35,3 %), céphalées (25,2 %), diarrhée (24,6 %), asthénie/fatigue (24,3 %), rash (19,1 %), altération du goût (19,1 %), sécheresse de la peau (16,2 %), douleurs abdominales (14,6 %), vomissements (11,0 %), étourdissements (10,7 %). A l'exception de la sécheresse de la peau, du rash, et de l'altération du goût, l'incidence des effets indésirables cliniques était identique ou plus élevée chez les patients traités avec des INTI dans le groupe contrôle que chez les patients traités avec CRIVAN en monothérapie ou en association avec les INTI. Ce profil de tolérance est resté similaire chez les 107 patients traités avec CRIVAN en monothérapie ou en association avec les INTI jusqu'à 48 semaines de traitement. Les effets indésirables, y compris les lithiases des voies urinaires, peuvent entraîner une interruption du traitement.

Au cours des études cliniques contrôlées réalisées à l'échelle internationale, l'indinavir a été administré seul ou en association avec d'autres antirétroviraux (zidovudine, didanosine, stavudine et/ou lamivudine) à environ 2 000 patients, la majorité d'entre eux étant des hommes d'origine caucasienne (15 % de femmes).

L'indinavir n'a pas modifié le type, la fréquence ou la sévérité des principaux effets indésirables connus de la zidovudine, de la didanosine, ou de la lamivudine.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors des études cliniques chez l'adulte et/ou depuis la commercialisation de CRIVAN en monothérapie et/ou CRIVAN en association avec d'autres traitements antirétroviraux.

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ), inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles). Depuis la commercialisation, des effets indésirables ont également été rapportés\*, mais leur incidence ne peut être déterminée car ils proviennent de rapports spontanés.

Classes de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables CRIVAN
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	augmentation du volume globulaire moyen (VGM), diminution des polynucléaires neutrophiles
	Inconnu*	augmentation des saignements spontanés chez les patients hémophiles, anémie y compris anémie hémolytique aiguë, thrombocytopénie (voir rubrique 4.4).
Affections du système immunitaire	Inconnu*	réactions anaphylactoïdes.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Inconnu*	cas de diabète ou d'hyperglycémie, ou aggravation de diabète préexistant, hypertriglycémie, hypercholestérolémie).
Affections du système nerveux	Très fréquent	céphalées, étourdissements
	Fréquent	insomnie, hypoesthésie; paresthésie
	Inconnu*	paresthésies buccales.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie
	Fréquent	flatulence, sécheresse de la bouche, régurgitation acide
	Inconnu*	hépatites, y compris des cas d'insuffisance hépatique, pancréatite.

Classes de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables CRIXIVAN
Affections hépato-biliaires	Très fréquent	hyperbilirubinémie isolée asymptomatique, augmentation des ALAT et ASAT
	Inconnu*	anomalies de la fonction hépatique.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	rash, sécheresse de la peau
	Fréquent	prurit
	Inconnu*	rash comprenant érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson, vascularites d'hypersensibilité, alopecie, hyperpigmentation, urticaire, ongles de pieds incarnés et/ou périonyxis.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	myalgie
	Inconnu*	myosites, rhabdomyolyses, augmentation des CK, ostéonécrose (voir rubrique 4.4), périarthrite.
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	hématurie, protéinurie, cristallurie
	Fréquent	lithiase des voies urinaires, dysurie
	Inconnu*	lithiase des voies urinaires, dans quelque cas avec insuffisance rénale ou insuffisance rénale aiguë, pyélonéphrite, néphrite interstitielle, parfois associée à des dépôts de cristaux d'indinavir. Chez certains patients, la néphrite interstitielle a persisté après l'arrêt de l'indinavir, insuffisance rénale, défaillance rénale, leucocyturie (voir rubrique 4.4).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	asthénie, fatigue, altération du goût, douleurs abdominales.

#### Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du TARC, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement (voir rubrique 4.4).

#### Description de certains effets indésirables

##### *Lithiases des voies urinaires*

Des lithiases des voies urinaires, accompagnées de douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique), ont été rapportées chez environ 10 % (252/2577) des patients ayant reçu CRIXIVAN au cours des études cliniques à la dose recommandée, comparé à 2,2 % dans les groupes contrôles. En général, ces épisodes ne s'accompagnaient pas de troubles de la fonction rénale, et disparaissaient grâce à un apport hydrique et une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours).

##### *Hyperbilirubinémie*

Une hyperbilirubinémie isolée asymptomatique (bilirubine totale  $\geq 2,5$  mg/dL, 43 micromoles/L) essentiellement constituée de bilirubine non conjuguée, et rarement associée à une augmentation des transaminases (ALAT, ASAT), ou des phosphatases alcalines, a été observée chez environ 14 % des patients traités par CRIXIVAN en monothérapie ou en association avec d'autres agents antirétroviraux. La plupart des patients ont continué le traitement par CRIXIVAN sans réduction de la posologie, et les

concentrations de bilirubine sont progressivement revenues aux valeurs initiales. L'hyperbilirubinémie a été observée plus fréquemment lorsque la dose était supérieure à 2,4 g par jour par rapport aux doses inférieures à 2,4 g par jour.

#### Population pédiatrique

Au cours des études cliniques effectuées chez des enfants et adolescents ( $\geq 3$  ans), le profil d'effets indésirables a été similaire à celui des patients adultes, à l'exception d'une fréquence plus élevée de lithiase des voies urinaires qui a été de 29 % (20/70) dans la population pédiatrique traitée par CRIXIVAN. Une pyurie asymptomatique d'étiologie inconnue a été observée chez 10,9 % (6/55) des patients qui avaient reçu CRIXIVAN. Certains de ces cas ont été accompagnés d'une légère augmentation de la créatinine sérique.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

### **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage ont été rapportés chez l'homme avec CRIXIVAN. Les symptômes les plus fréquemment observés ont été gastrointestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée) et rénaux (par exemple, lithiases des voies urinaires, douleurs lombaires, hématurie).

On ne sait pas si l'indinavir est dialysable par voie péritonéale ou hémodialyse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiviral à usage systémique, inhibiteur de protéase, code ATC J05AE02

#### Mécanisme d'action

L'indinavir inhibe la protéase recombinante du VIH-1 et du VIH-2 avec une sélectivité approximativement dix fois plus importante pour la protéase du VIH-1 que pour celle du VIH-2. L'indinavir se fixe de façon réversible au niveau du site actif de la protéase, et inhibe l'enzyme de façon compétitive, empêchant ainsi le clivage du précurseur polyprotéique viral qui a lieu au cours de la maturation des nouvelles particules virales. Les particules immatures ainsi formées ne sont pas infectieuses et sont incapables d'accomplir de nouveaux cycles infectieux. L'indinavir n'a pas montré d'activité inhibitrice significative sur les protéases eucaryotes de la rénine humaine, la cathepsine D humaine, l'élastase humaine et le facteur Xa humain.

#### Virologie

A des concentrations de 50 à 100 nM, l'indinavir induit une inhibition de 95 % ( $CI_{95}$ ) de la réplication virale (par rapport aux cultures témoin infectées par le virus et non traitées) d'une part dans des cultures de lymphocytes T humains infectées par différentes formes variantes du VIH-1, LAI, MN et RF, d'autre part dans des cultures primaires de monocytes / macrophages humains infectées par un variant de VIH-1, SF 162, à tropisme macrophagique. Des concentrations d'indinavir de 25 à 100 nM ont entraîné une inhibition de 95 % de la réplication virale dans des cultures de cellules mononuclées de sang périphérique humain stimulées par un facteur mitogène et infectées par différents isolats cliniques primaires de VIH-1, comprenant des isolats résistants à la zidovudine et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Une activité antirétrovirale synergique a été observée lorsque des cultures cellulaires de lymphocytes T-humains infectées par le variant LAI du VIH-1 ont été incubées avec l'indinavir, en association, soit à la zidovudine, soit à la didanosine, soit à un INNTI.

### Résistance au médicament

Une perte de l'effet sur la charge virale a été observée chez certains patients, alors que le nombre de cellules CD4 demeurait souvent supérieur au niveau préthérapeutique. Cette perte d'efficacité sur la diminution de la charge virale était typiquement associée à une substitution du virus sensible circulant par des virus variants résistants. La résistance était corrélée à une accumulation de mutations au sein du génome viral entraînant des substitutions d'acide aminé au niveau de la protéase virale.

Onze sites, au moins, d'acide aminé de la protéase ont été associés à une résistance vis-à-vis de l'indinavir : L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84, et L90. La base de leur contribution à cette résistance est toutefois complexe. Aucune de ces substitutions n'est nécessaire ni suffisante pour induire une résistance. Par exemple, en aucun cas, une seule substitution ni l'association de deux substitutions n'ont été capables d'induire une résistance mesurable (supérieure ou égale à 4 fois) à l'indinavir, et le niveau de résistance était dépendant de la façon selon laquelle les substitutions multiples étaient combinées. Cependant, d'une façon générale, des plus hauts niveaux de résistance correspondent à la co-expression d'un plus grand nombre de substitutions au niveau des onze sites identifiés. Parmi les patients ayant eu un rebond de la charge virale pendant un traitement avec l'indinavir en monothérapie à la dose de 800 mg toutes les 8 heures, des substitutions au niveau de trois de ces sites seulement ont été observées chez la majorité des patients : V82 (sur A ou F), M46 (sur I ou L), et L10 (sur I ou R). D'autres substitutions ont été observées moins fréquemment. Les substitutions d'acides aminés observées paraissent s'accumuler de façon séquentielle et dans un ordre aléatoire, ceci étant probablement le résultat de la poursuite de la réplication virale.

Il faut souligner que cette diminution de l'efficacité sur la charge virale a été observée plus fréquemment quand le traitement par l'indinavir était initié à des posologies inférieures à la posologie recommandée de 2,4 g/jour per os. **Le traitement par l'indinavir doit donc être initié à la posologie recommandée afin d'accroître l'inhibition de la réplication virale et donc de prévenir l'émergence de virus résistants.**

L'utilisation concomitante d'indinavir avec des analogues nucléosidiques (lorsque les patients n'ont jamais été traités par ce type d'antirétroviral) peut diminuer le risque de développement de la résistance à la fois à l'indinavir et aux analogues nucléosidiques. Dans un essai comparatif, l'association avec des analogues nucléosidiques (trithérapie avec de la zidovudine plus de la didanosine) a conféré une protection vis-à-vis de la sélection du virus exprimant au moins une substitution d'acide aminé associée à une résistance à la fois à l'indinavir (de 13/24 à 2/20 à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement) et aux analogues nucléosidiques (de 10/16 à 0/20 à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement).

### Résistance croisée

Des isolats de VIH-1 ayant une sensibilité réduite vis-à-vis de l'indinavir expriment des profils et des degrés variables de résistance croisée vis-à-vis de différents IP du VIH, dont le ritonavir et le saquinavir. Une résistance croisée totale a été observée entre l'indinavir et le ritonavir alors que la résistance croisée avec le saquinavir était variable selon les isolats. La plupart des substitutions d'acide aminé de la protéase induisant une résistance au ritonavir et au saquinavir, induisent aussi une résistance à l'indinavir.

### Effets pharmacodynamiques

#### Adultes

Le traitement par l'indinavir en monothérapie ou en association avec d'autres antirétroviraux (c'est-à-dire des analogues nucléosidiques) a montré jusqu'à présent une réduction de la charge virale et une augmentation des lymphocytes CD4 chez les patients ayant un taux de cellules CD4 < 500/mm<sup>3</sup>.

Dans une étude publiée, en ouvert, en cross-over, 20 patients infectés par le VIH avec une charge virale indétectable (< 200 copies /mL) traités par 800 mg d'indinavir toutes les 8 heures, ont été switchés pour indinavir/ritonavir 400/100 mg toutes les 12 heures. Dix-huit patients ont terminé l'étude à la 48<sup>ème</sup> semaine. La charge virale est restée < 200 copies/mL durant 48 semaines, chez tous les patients.



Une autre étude publiée évaluait l'efficacité et la tolérance d'indinavir/ritonavir 400/100 mg, toutes les 12 heures, chez 40 patients naïfs. Trente patients ont été traités pendant 48 semaines. A la 4<sup>ème</sup> semaine, la Cmin d'indinavir était de 500 ng/mL avec une variabilité importante (intervalle de 5 à 8100 ng/mL). D'après l'analyse en intention de traiter, 65 % des patients avaient un RNA VIH < 400 copies/mL et 50 % avaient une charge virale < 50 copies/mL ; d'après l'analyse en *per protocol*, 96 % des patients avaient un RNA VIH < 400 copies/mL et 74 % avaient une charge virale < 50 copies/mL.

Quatre-vingts patients naïfs ont été inclus dans une troisième étude publiée. Dans cette étude en ouvert, non-randomisée, avec un seul bras de traitement, les patients ont été traités avec de la stavudine et de la lamivudine associées à de l'indinavir/ritonavir 400/100 mg, toutes les 12 heures. Soixante-deux patients ont poursuivi l'étude jusqu'à la 96<sup>ème</sup> semaine. Dans les analyses en intention de traiter et en *per protocol*, la proportion de patients ayant un RNA VIH < 50 copies/mL était respectivement de 68,8 % et de 88,7 %, à la semaine 96.

L'indinavir en monothérapie ou en association avec des analogues nucléosidiques (zidovudine/stavudine et lamivudine) a montré qu'il ralentit la progression de la maladie par rapport aux autres antirétroviraux et qu'il produit un effet soutenu sur la charge virale et le nombre de cellules CD4.

Chez des patients ayant déjà reçu de la zidovudine, l'association indinavir, zidovudine et lamivudine comparativement à lamivudine et zidovudine a réduit de 13 à 7 % à 48 semaines la probabilité de survenue d'un événement définissant le SIDA ou de décès. De même, chez des patients n'ayant jamais été traités par un antirétroviral, l'indinavir avec ou sans zidovudine, comparativement à la zidovudine en monothérapie, a réduit la probabilité de survenue d'un événement définissant le SIDA ou de décès à 48 semaines de 15 % avec la zidovudine en monothérapie contre environ 6 % avec l'indinavir seul ou associé à la zidovudine.

Les effets sur la charge virale ont été plus prononcés chez les patients traités par l'indinavir en association avec des analogues nucléosidiques, mais la proportion des patients ayant une charge virale sérique en dessous de la limite de détection (500 copies/mL) a varié selon les études, de 40 % à plus de 80 % à la 24<sup>ème</sup> semaine. Cette proportion tend à rester stable sur les périodes prolongées de suivi. De même, les effets sur le nombre de cellules CD4 tendent à être plus prononcés chez les patients traités par l'indinavir en association avec des analogues nucléosidiques comparativement aux patients traités par l'indinavir en monothérapie. Tout au long des études, cet effet s'est maintenu même après des périodes prolongées de suivi.

#### Population pédiatrique

Deux essais cliniques portant sur 41 patients de pédiatrie (âgés de 4 à 15 ans) ont été conçus afin de mettre en évidence la sécurité d'emploi, l'activité antirétrovirale et la pharmacocinétique de l'indinavir associé à la stavudine et à la lamivudine. Dans une étude, à la 24<sup>ème</sup> semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/mL était de 60 % ; l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 était de 242 cellules/mm<sup>3</sup> ; et l'augmentation moyenne en pourcentage du nombre de cellules CD4 était de 4,2 %. A la 60<sup>ème</sup> semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/mL était de 59 %. Dans une autre étude, à la 16<sup>ème</sup> semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/mL était de 59 % ; l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 était de 73 cellules/mm<sup>3</sup> ; et l'augmentation moyenne en pourcentage du nombre de cellules CD4 était de 1,2 %. A la 24<sup>ème</sup> semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/mL était de 60 %.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'indinavir est rapidement absorbé à jeun, avec un pic de concentration plasmatique observé à 0,8 heure  $\pm$  0,3 heure (moyenne  $\pm$  écart type). Une augmentation des concentrations plasmatiques de l'indinavir supérieure à ce que l'on s'attendrait à avoir en cas de pharmacocinétique proportionnelle à

la dose a été observée après administration de doses allant de 200 mg à 800 mg. A des doses entre 800 mg et 1 000 mg, l'écart par rapport à la proportionnalité de la dose est moins prononcé. La demi-vie étant courte,  $1,8 \pm 0,4$  heures, l'augmentation des concentrations plasmatiques à la suite d'administrations répétées était minime. La biodisponibilité d'une dose unique de 800 mg d'indinavir est d'environ 65 % (IC 90 % = 58-72 %).

A l'état d'équilibre, les données d'une étude chez des volontaires sains indiquent qu'il y a une variation diurne de la pharmacocinétique de l'indinavir. Après un schéma posologique de 800 mg toutes les 8h, les pics des concentrations plasmatiques ( $C_{max}$ ) mesurées après les doses du matin, de l'après-midi et du soir ont été respectivement de 15 550 nM, 8 720 nM et 8 880 nM. Les concentrations plasmatiques correspondantes 8 heures après l'administration étaient respectivement de 220 nM, 210 nM et 370 nM. L'impact de ces données sur les concentrations d'indinavir associé au ritonavir est inconnu. A l'état d'équilibre, après un schéma posologique de 800 mg administrés toutes les 8 heures, dans une étude effectuée chez des patients adultes séropositifs pour le VIH, des moyennes géométriques de :  $ASC_{0-8h}$  27 813 nM\*h (intervalle de confiance à 90 % = 22 185 ; 34 869), pics de concentration plasmatique 11 144 nM (intervalle de confiance à 90 % = 9 192 ; 13 512) et concentrations plasmatiques 211 nM (intervalle de confiance à 90 % = 163 ; 274) 8 heures après administration ont été atteintes.

#### Effet de l'alimentation

A l'état d'équilibre après un schéma posologique de 800 mg/100 mg d'indinavir/ritonavir administrés toutes les 12 heures avec un repas pauvre en matières grasses, dans une étude effectuée chez des volontaires sains, des moyennes géométriques de :  $ASC_{0-12h}$  116 067 nM\*h (intervalle de confiance à 90 % = 101 680 ; 132 490), pics de concentration plasmatique 19001 nM (intervalle de confiance à 90 % = 17 538 ; 20 588), et concentrations plasmatiques 2 274 nM (intervalle de confiance à 90 % = 1 701 ; 3 042) ont été atteintes 12 heures après administration. Aucune différence significative d'exposition n'a été observée lorsque le schéma posologique était administré avec un repas riche en matières grasses.

Schéma posologique d'indinavir boosté. Les données disponibles concernant la pharmacocinétique de l'indinavir en association avec une faible dose de ritonavir, sont limitées. La pharmacocinétique de l'indinavir (400 mg) associé avec du ritonavir (100 mg), administrés deux fois par jour, a été évaluée dans deux études. Dans l'une des études, l'analyse pharmacocinétique a été réalisée sur 19 patients, avec pour l'indinavir une  $ASC_{0-12h}$ , une  $C_{max}$ , et une  $C_{min}$  médiane (intervalle) respectivement de 25 421 nM\*h (21 489-36 236 nM\*h), de 5 758 nM (5 056-6 742 nM) et de 239 (169-421 nM). Dans la seconde étude, les paramètres pharmacocinétiques étaient comparables.

En pédiatrie, chez les patients présentant une infection VIH, un schéma posologique comportant des gélules d'indinavir à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures a entraîné des valeurs d' $ASC_{0-8h}$  de 27 412 nM\*h, des pics de concentration plasmatique de 12 182 nM et des concentrations plasmatiques 8 heures après administration de 122 nM. Les  $ASC$  et les pics de concentration plasmatique étaient généralement similaires à ceux précédemment observés chez les adultes infectés par le VIH recevant la dose recommandée de 800 mg toutes les 8 heures ; les concentrations plasmatiques 8 heures après administration devraient être inférieures.

Pendant la grossesse, il a été démontré que l'exposition systémique à l'indinavir est diminuée de façon notable (PACTG 358, CRIVAN 800 mg toutes les 8 heures + zidovudine 200 mg toutes les 8 heures et lamivudine 150 mg 2 fois par jour). L' $ASC_{0-8h}$  moyenne de l'indinavir plasmatique mesurée entre 30 et 32 semaines de grossesse ( $n = 11$ ) a été de 9231 nM\*h, ce qui est inférieur de 74 % (IC 95 % ; 50 % - 86 %) à celle observée 6 semaines après l'accouchement. Parmi ces 11 patientes, 6 (55 %) avaient des concentrations plasmatiques moyennes d'indinavir, 8 heures après administration ( $C_{min}$ ), en dessous du seuil de quantification. Les données pharmacocinétiques de l'indinavir chez ces 11 patientes, 6 semaines après l'accouchement, ont été généralement similaires à celles observées dans une autre étude chez des femmes qui n'étaient pas enceintes (voir rubrique 4.6).

La prise d'indinavir avec un repas riche en calories, lipides et protéines a entraîné une réduction de l'absorption avec une réduction de 80 % environ de l'aire sous la courbe et une diminution de 86 % de

la  $C_{max}$ . La prise d'indinavir avec un repas léger (par exemple, un toast non beurré avec de la confiture ou des fruits en conserve, du jus de pomme, du café sucré avec du lait écrémé ou demi-écrémé, ou des céréales, du lait écrémé ou demi-écrémé et du sucre) conduit à des concentrations plasmatiques comparables aux valeurs correspondantes mesurées après la prise à jeun.

La pharmacocinétique de l'indinavir administré sous forme de sel de sulfate d'indinavir (à partir de gélules ouvertes) mélangé à de la compote de pommes s'est montrée, de façon générale, comparable à la pharmacocinétique de l'indinavir pris à jeun, sous forme de gélules. En pédiatrie, chez des patients infectés par le VIH, les paramètres pharmacocinétiques de l'indinavir pris dans de la compote de pommes étaient les suivants :  $ASC_{0-8h}$  de 26980 nM\*h ; pic de concentration plasmatique de 13711 nM et concentration plasmatique 8 heures après administration de 146 nM.

#### Distribution

L'indinavir n'est pas fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (39 % sous forme libre).

Il n'y a pas de données sur la pénétration de l'indinavir dans le système nerveux central chez l'homme.

#### Biotransformation

On a identifié 7 métabolites majeurs de l'indinavir. Les voies de métabolisme ont été identifiées comme étant une glucuronoconjugaison sur l'azote du noyau pyridine, une N-oxydation du noyau pyridine, avec et sans 3'-hydroxylation sur le cycle indane, une 3'-hydroxylation sur le cycle indane, une p-hydroxylation du radical phénylméthyle et une N-dépyridométhylation avec et sans 3'-hydroxylation. Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que CYP3A4 est le seul isozyme du cytochrome P450 qui joue un rôle prédominant dans le métabolisme oxydatif de l'indinavir. L'analyse des échantillons de plasma et d'urines de sujets qui ont reçu de l'indinavir a montré que les métabolites de l'indinavir ont peu d'activité d'inhibition de la protéase.

#### Elimination

Après administration de doses comprises entre 200 et 1 000 mg à des volontaires sains et à des patients infectés par le VIH, l'augmentation de l'excrétion urinaire d'indinavir était légèrement supérieure à une augmentation proportionnelle à la dose. La clairance rénale (116 mL/min) de l'indinavir est indépendante de la concentration aux posologies recommandées. Moins de 20 % de l'indinavir est éliminé par voie rénale. L'excrétion urinaire moyenne du médicament non métabolisé après une administration unique à un sujet à jeun a été de 10,4 % pour une dose de 700 mg et de 12,0 % pour une dose de 1 000 mg. L'indinavir était éliminé rapidement avec une demi-vie plasmatique de 1,8 heure.

#### Caractéristiques des patients

La pharmacocinétique de l'indinavir ne semble pas varier en fonction de la race.

Il n'y a pas de différence cliniquement significative concernant la pharmacocinétique de l'indinavir chez les femmes séropositives pour le VIH par rapport aux hommes séropositifs pour le VIH.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée accompagnée de signes cliniques de cirrhose, on a observé une diminution du métabolisme de l'indinavir avec une augmentation d'environ 60 % de l'aire sous la courbe moyenne après administration d'une dose de 400 mg. La demi-vie plasmatique moyenne de l'indinavir atteignait 2,8 heures environ chez ces patients.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des cristaux ont été identifiés dans les urines de rats, d'un singe et d'un chien. Les cristaux n'ont été associés à aucune lésion rénale induite par le médicament. Une augmentation du poids de la thyroïde et une hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes, dues à l'augmentation de la clairance de la thyroxine, ont été observées chez des rats traités par l'indinavir à des doses  $\geq 160$  mg/kg/jour. Des rats traités par l'indinavir à des doses  $\geq 40$  mg/kg/jour ont présenté une augmentation du poids du foie qui s'est accompagnée d'une hypertrophie des cellules hépatiques à des doses  $\geq 320$  mg/kg/jour.

La dose orale maximale non létale d'indinavir a été au moins de 5000 mg/kg chez le rat et la souris, dose la plus élevée testée au cours des études de toxicité aiguë.

Les études chez le rat indiquent que la captation dans le tissu cérébral est limitée et la distribution à l'intérieur et à l'extérieur du système lymphatique est rapide ; son excrétion dans le lait des rates allaitantes est importante. La distribution de l'indinavir au-delà de la barrière placentaire a été significative chez le rat mais limitée chez le lapin.

#### Mutagénicité

L'indinavir n'a eu aucune activité mutagène ou génotoxique au cours des études avec ou sans activation métabolique.

#### Carcinogénicité

Chez la souris, aucun effet carcinogène n'a été observé à la dose maximale tolérée qui correspondait à une exposition systémique approximativement 2 à 3 fois plus élevée que celle à laquelle l'homme est exposé. Chez les rats, à des doses d'exposition similaires, une augmentation de la fréquence des adénomes de la thyroïde a été observée, due probablement à une augmentation de la sécrétion de l'hormone thyroïdienne secondaire à une augmentation de la clairance de la thyroxine. La signification clinique de ces résultats est probablement limitée.

#### Toxicité sur le développement

Des études de toxicité sur le développement ont été réalisées chez le rat, le lapin et le chien (à des doses entraînant des expositions systémiques comparables ou légèrement supérieures aux doses auxquelles l'homme est exposé), et n'ont pas révélé d'effet tératogène. Chez le rat, aucune modification morphologique externe ni viscérale n'a été observée, cependant une augmentation de la fréquence des côtes surnuméraires et des côtes cervicales a été observée. Aucune modification externe, viscérale ou squelettique n'a été observée chez le lapin ou le chien. Chez le rat et le lapin, aucun effet n'a été observé sur la survie embryonnaire/fœtale ou sur le poids des fœtus. Chez le chien, une faible augmentation des résorptions a été observée ; cependant, tous les fœtus des animaux traités par le médicament étaient viables, et le nombre de fœtus vivants des animaux traités par le médicament était comparable à celui des témoins.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

lactose anhydre  
stéarate de magnésium

#### Contenu de l'enveloppe

gélatine  
dioxyde de titane  
encre pour impression : dioxyde de titane (E 171), carmin d'indigo (E 132) et oxyde de fer (E 172).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans pour les flacons en polyéthylène haute densité contenant 90 et 180 gélules.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en polyéthylène haute densité avec un bouchon en polypropylène et un opercule soudé contenant 18, 90 ou 180 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Les conditionnements contiennent une pastille déshydratante qui doit rester dans le flacon.  
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 04 octobre 1996  
Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 18 juillet 2011

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**



Ce médicament n'est plus autorisé

#### A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****CRIXIVAN 200 mg – Conditionnements de 180, 270 et 360 gélules – Emballage extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CRIXIVAN 200 mg, gélules  
Indinavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient du sulfate d'indinavir correspondant à 200 mg d'indinavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Lactose anhydre (voir la notice pour plus d'informations).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

180 gélules  
270 gélules  
360 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Les gélules doivent être avalées intactes.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

La pastille déshydratante ne doit pas être enlevée du flacon.  
La pastille déshydratante ne doit pas être avalée.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/96/024/001 180 gélules  
EU/1/96/024/002 270 gélules  
EU/1/96/024/003 360 gélules

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CRIXIVAN 200 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****CRIXIVAN 200 mg – Conditionnements de 180, 270 ou 360 gélules – Etiquette flacon****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CRIXIVAN 200 mg, gélules  
Indinavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient du sulfate d'indinavir correspondant à 200 mg d'indinavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Lactose anhydre (voir la notice pour plus d'informations).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

180 gélules  
270 gélules  
360 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Les gélules doivent être avalées intactes.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

La pastille déshydratante ne doit pas être enlevée du flacon.  
La pastille déshydratante ne doit pas être avalée.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/96/024/001 180 gélules  
EU/1/96/024/002 270 gélules  
EU/1/96/024/003 360 gélules

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****CRIXIVAN 400 mg – Conditionnements de 90 et 180 gélules – Emballage extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CRIXIVAN 400 mg, gélules  
Indinavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient du sulfate d'indinavir correspondant à 400 mg d'indinavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Lactose anhydre (voir la notice pour plus d'informations).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 gélules  
180 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Les gélules doivent être avalées intactes.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

La pastille déshydratante ne doit pas être enlevée du flacon.  
La pastille déshydratante ne doit pas être avalée.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/96/024/004 90 gélules  
EU/1/96/024/005 180 gélules

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

CRIXIVAN 400 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****CRIXIVAN 400 mg – Conditionnements de 90 et 180 gélules – Etiquette flacon****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CRIXIVAN 400 mg, gélules  
Indinavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient du sulfate d'indinavir correspondant à 400 mg d'indinavir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Lactose anhydre (voir la notice pour plus d'informations).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 gélules  
180 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Les gélules doivent être avalées intactes.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

La pastille déshydratante ne doit pas être enlevée du flacon.  
La pastille déshydratante ne doit pas être avalée.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans le flacon d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.



**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/96/024/004 90 gélules  
EU/1/96/024/005 180 gélules

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### CRIXIVAN 200 mg, gélules Indinavir

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que CRIXIVAN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CRIXIVAN
3. Comment prendre CRIXIVAN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CRIXIVAN
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que CRIXIVAN et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Qu'est-ce que CRIXIVAN**

CRIXIVAN contient une substance appelée indinavir. Il appartient à la classe des médicaments appelés "inhibiteurs de protéase".

##### **Dans quel cas CRIXIVAN est utilisé**

CRIXIVAN est utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'adulte.

CRIXIVAN doit être utilisé en association avec d'autres traitements du VIH (médicaments antirétroviraux). Il s'agit d'un traitement par antirétroviraux en association.

- Le ritonavir est un exemple de médicament qui peut vous être prescrit avec CRIXIVAN.

##### **Comment agit CRIXIVAN**

CRIXIVAN traite l'infection par le VIH et contribue à réduire le nombre de particules de VIH dans le sang.

CRIXIVAN contribue à :

- diminuer le risque de développer des pathologies associées au VIH
- diminuer le nombre de particules de VIH dans le sang ("appelé charge virale")
- augmenter le nombre de cellules (T) CD4. Les cellules CD4 sont une partie importante de votre système immunitaire. Le rôle principal de votre système immunitaire est de vous protéger des infections.

CRIXIVAN peut ne pas avoir ces effets chez tous les patients. Votre médecin surveillera l'efficacité de votre traitement.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CRIXIVAN ?

### Ne prenez jamais CRIXIVAN :

- si vous êtes allergique à l'indinavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous prenez l'un des médicaments suivants :
  - de la rifampicine - un antibiotique utilisé pour traiter les infections,
  - du cisapride - utilisé dans le traitement des problèmes digestifs,
  - de l'amiodarone - utilisé pour les problèmes de rythme cardiaque,
  - du pimozide - utilisé dans le traitement de certaines maladies mentales,
  - de la simvastatine ou de la lovastatine - utilisées pour diminuer le cholestérol,
  - du millepertuis (*Hypericum perforatum*) - une préparation à base de plantes utilisée dans la dépression,
  - du tartrate d'ergotamine (avec ou sans caféine) - utilisés dans les migraines,
  - de l'astémizole ou de la terfénadine - antihistaminiques utilisés dans le traitement du rhume des foins ou d'autres réactions allergiques,
  - de la quétiapine – utilisée dans certaines maladies mentales telles que la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs,
  - de l'alprazolam, du triazolam et du midazolam (par voie orale) - médicaments utilisés pour faciliter le sommeil ou pour calmer.

Ne prenez pas CRIXIVAN si l'un des éléments ci-dessus vous concerne. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN.

De plus, lorsque CRIXIVAN est administré en même temps que le médicament ritonavir :

### Ne prenez ni CRIXIVAN ni du ritonavir :

- si vous avez des problèmes de fonctionnement du foie,
- si vous prenez des médicaments contenant :
  - de l'acide fusidique - un antibiotique utilisé pour traiter les infections,
  - du piroxicam - utilisé dans l'arthrite,
  - de l'alfuzosine - utilisée pour les problèmes de prostate,
  - du bépripil - utilisé pour les douleurs de poitrine (angine de poitrine),
  - de la clozapine - utilisée dans les maladies psychiatriques,
  - de la péthidine ou du propoxyphène - utilisés pour soulager la douleur,
  - de l'estazolam ou du flurazépam - utilisés pour faciliter le sommeil,
  - du clorazépate ou du diazépam - utilisés pour calmer,
  - de l'encainide, flécaïnide, de la propafénone ou de la quinidine - utilisés pour les problèmes de battements irréguliers du cœur.

Ne prenez ni CRIXIVAN ni du ritonavir si l'un des éléments ci-dessus vous concerne. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN si vous avez eu ou si vous développez l'un des cas suivants :

- **des allergies,**
- **des problèmes rénaux** (incluant une inflammation des reins, des calculs rénaux ou une douleur lombaire accompagnée ou non de sang dans les urines),
- **de "l'hémophilie"** - CRIXIVAN peut entraîner des saignements. Si cela arrive ou si vous vous sentez faible, parlez-en immédiatement à votre médecin,

- **des problèmes de foie** - les personnes ayant une "hépatite B ou C chronique" ou une cirrhose et qui sont traitées par antirétroviraux sont plus à risque d'avoir des effets indésirables hépatiques graves et potentiellement fatals avec ce médicament. Vous pourriez avoir besoin de faire des tests sanguins pour contrôler votre fonction hépatique,
- **des douleurs musculaires sévères, une sensibilité ou une faiblesse musculaires** - ceci a plus de risque de se produire si vous prenez des médicaments pour diminuer le cholestérol appelés statines (tels que la simvastatine). Dans de rares cas, les effets indésirables musculaires peuvent devenir graves (rhabdomyolyse). Informez-en votre médecin le plus tôt possible si vous présentez des douleurs ou une faiblesse musculaires sévères.
- **des signes d'infection** - ils peuvent provenir d'infections antérieures qui ressurgissent peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire. Cela arrive chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et qui ont déjà eu des antécédents d'infections opportunistes. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement
- **des maladies auto-immunes** (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.
- **des problèmes osseux** - les symptômes incluent une raideur des articulations, des courbatures, des douleurs, particulièrement au niveau des hanches, et des difficultés pour se déplacer. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin. De tels problèmes peuvent être dus à une maladie des os appelée "ostéonécrose" (manque d'irrigation sanguine de l'os pouvant causer la mort du tissu osseux), pouvant survenir des mois voire des années après le début du traitement anti-VIH. Vous êtes plus à risque d'avoir des problèmes osseux, si vous :
  - êtes consommateur d'alcool,
  - avez un indice de masse corporelle élevé,
  - avez un système immunitaire très déficient,
  - avez pris des corticoïdes en même temps que CRIXIVAN,
  - êtes sous traitement par antirétroviraux en association depuis longtemps.

Si l'un de ces symptômes s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN.

#### **Enfants et adolescents**

CRIXIVAN n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

#### **Autres médicaments et CRIXIVAN**

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, dont les plantes médicinales.

CRIXIVAN peut modifier le mode d'action d'autres médicaments. Certains autres médicaments peuvent également modifier le mode d'action de CRIXIVAN.

#### **Ritonavir**

Le ritonavir est utilisé pour augmenter les taux sanguins de CRIXIVAN ou, moins fréquemment et à de plus fortes doses, pour le traitement VIH. Parlez-en à votre médecin si vous allez prendre CRIXIVAN associé au ritonavir. Consultez également la notice du ritonavir.

Voir les rubriques "**Ne prenez jamais CRIXIVAN**" et "**Ne prenez ni CRIXIVAN ni du ritonavir**" de la rubrique 2 pour une liste importante de médicaments qui ne doivent pas être associés avec CRIXIVAN. Ne prenez pas CRIXIVAN si vous prenez ou avez récemment pris un de ces médicaments. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN.

**De plus, informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN, si vous prenez un des médicaments suivants** car votre médecin peut vouloir ajuster la posologie de vos médicaments :

- théophylline - utilisé dans l'asthme,
- warfarine – utilisée pour fluidifier le sang,
- morphine, fentanyl - utilisés pour soulager la douleur,
- buspirone - utilisé comme calmant,
- fluconazole - utilisé dans le traitement des infections fongiques,
- venlafaxine, trazodone - utilisés dans la dépression,
- tacrolimus, ciclosporine – utilisés essentiellement après une greffe d'organe,
- delavirdine, éfavirenz et névirapine - utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH,
- amprénavir, atazanavir, saquinavir - utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH,
- sildénafil, tadalafil, vardenafil - utilisés contre l'impuissance,
- dexaméthasone - utilisée pour arrêter le gonflement (inflammation),
- itraconazole, kétoconazole - utilisés dans le traitement des infections fongiques,
- atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine - utilisés pour diminuer le cholestérol,
- fexofénadine, loratidine - antihistaminiques utilisés dans le rhume des foins ou d'autres symptômes allergiques,
- contraceptifs oraux ("Pilule") contenant noréthindrone ou éthynyl-œstradiol.
- phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, divalproex, lamotrigine - utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie,
- midazolam administré par voie injectable - utilisé dans le traitement de crise aiguë d'épilepsie et pour aider à l'endormissement lors de certaines opérations,
- amlodipine, félodipine, nifédipine, nicardipine, digoxine, diltiazem - utilisés dans le traitement de l'hypertension et de certains troubles cardiaques,
- quétiapine – utilisée dans certaines maladies mentales telles que la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs.

Si l'un des éléments ci-dessus vous concerne (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN.

#### **CRIXIVAN avec des aliments et boissons**

Voir la rubrique 3 ci-dessous pour savoir comment prendre CRIXIVAN.

Il est néanmoins particulièrement important que vous :

- Ne prenez pas CRIXIVAN avec des aliments riches en calories, en graisses et en protéines. Cela réduit la capacité de votre organisme à absorber le médicament et celui-ci n'agira pas de façon aussi efficace.

#### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez de débuter une grossesse, vous ne devez prendre CRIXIVAN que si votre médecin a décidé que cela était vraiment nécessaire. On ne sait pas si CRIXIVAN est nocif pour l'enfant à naître lorsqu'il est pris par une femme enceinte.

- Il est recommandé que les femmes infectées par le VIH n'allaitent pas. Ceci afin d'éviter la transmission du VIH au nouveau-né.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des étourdissements et une vision trouble ont été signalés lors de l'utilisation de CRIXIVAN. Si cela arrive, vous ne devez pas conduire un véhicule ou utiliser des machines.

### **Autres éléments que vous devez connaître**

CRIXIVAN ne permet pas de guérir l'infection par le VIH. Des infections ou autres maladies associées à l'infection par le VIH peuvent tout de même survenir pendant votre traitement. Vous devez, par conséquent, rester sous la surveillance de votre médecin lorsque vous prenez CRIXIVAN.

L'infection par le VIH est une maladie transmissible par contact sexuel ou par le sang d'une personne infectée par le VIH. Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

### **CRIXIVAN contient du lactose**

Ce médicament contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé que vous ne pouvez pas tolérer ou digérer certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre CRIXIVAN ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmière. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmière en cas de doute.

### **Combien en prendre**

La dose recommandée de CRIXIVAN chez l'adulte est de

- Quatre gélules de 200 mg (800 mg) - prises trois fois par jour (toutes les 8 heures).  
Vous prendrez donc un total de 12 gélules de 200 mg (2400 mg) chaque jour.

Vous prenez normalement moins de CRIXIVAN si vous prenez également du ritonavir. Les doses recommandées sont de :

- CRIXIVAN - deux gélules de 200 mg (400 mg) - prises 2 fois par jour.  
Vous prendrez donc un total de quatre gélules de 200 mg (800 mg) chaque jour.
- Ritonavir - 100 mg - pris deux fois par jour.

### **Prendre ce médicament**

- Prenez ce médicament par voie orale.
- Avalez les gélules entières avec un verre d'eau, du lait écrémé ou demi-écrémé, du jus, du thé ou du café.
- Ne pas écraser ou croquer les gélules.
- Chez les adultes, il est important de boire au moins 1,5 litre de liquide chaque jour pendant votre traitement avec CRIXIVAN. Ceci vous aidera à réduire le risque d'avoir des calculs rénaux.
- Ne prenez pas CRIXIVAN avec des aliments qui sont riches en calories, graisse ou protéine. En effet cela empêcherait votre corps d'absorber assez de CRIXIVAN et il deviendrait moins efficace.

### **Quand le prendre**

- Le prendre 1 heure avant ou 2 heures après le repas.
- Si vous ne pouvez pas le prendre sans aliments, prenez alors CRIXIVAN avec un repas léger pauvre en graisses. Cela peut être un toast sec avec de la confiture, ou des cornflakes avec du lait écrémé ou demi-écrémé et du sucre.
- Si vous prenez également du ritonavir, alors vous pouvez prendre CRIXIVAN avec ou sans aliments à n'importe quelle heure de la journée.

### **Si vous avez pris plus de CRIXIVAN que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de CRIXIVAN que vous ne deviez, parlez-en à votre médecin dès que possible.

Les effets suivants peuvent apparaître :

- nausées,
- vomissements,
- diarrhée,
- douleurs dorsales,
- sang dans les urines.

### **Si vous oubliez de prendre CRIXIVAN**

Ne prenez pas de double dose pour compenser une dose oubliée. Si vous avez oublié de prendre votre médicament, ne le prenez pas plus tard dans la journée. Continuez tout simplement votre traitement comme d'habitude.

### **Si vous arrêtez de prendre CRIXIVAN**

Il est important que vous preniez CRIXIVAN exactement comme votre médecin vous le demande - il ou elle vous dira pendant combien de temps vous devrez prendre votre médicament.

- Ne pas arrêter de prendre CRIXIVAN sans en parler à votre médecin.
- Ceci car la réduction ou l'omission d'une dose augmentera la probabilité que le virus VIH ne devienne résistant à CRIXIVAN.
- Si cela arrive, le traitement deviendra inefficace.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés par des patients prenant CRIXIVAN :

**Consultez votre médecin immédiatement si vous ressentez un des effets indésirables suivants, car votre état pourrait nécessiter un traitement médical urgent :**

- réactions allergiques avec les symptômes suivants : démangeaisons de la peau, rougeur de la peau, "papules" ou "urticaire", gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge et une difficulté à respirer. La fréquence d'apparition est indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles) mais la réaction peut être parfois grave, et inclure un choc anaphylactique.

**Il y a d'autres effets indésirables que vous pouvez avoir en prenant ce médicament tel qu'une augmentation des saignements chez les patients hémophiles, des problèmes musculaires, des signes d'infection et des problèmes osseux. Voir "Avertissements et précautions" dans la rubrique 2 ci-dessus.**

Effets indésirables additionnels suivants :

**Très fréquents** (plus de 1 patient sur 10 atteints) :

- maux de tête,



- éruption cutanée ou sécheresse de la peau,
- nausées,
- vomissements,
- altération du goût,
- indigestion ou diarrhée,
- douleur de l'estomac ou ballonnements,
- sensations de vertige, de faiblesse ou de fatigue.

**Effets indésirables fréquents** (moins de 1 patient sur 10 atteints) :

- flatulence,
- démangeaisons,
- sécheresse de la bouche,
- régurgitation acide,
- douleur musculaire,
- douleur pour uriner,
- difficulté d'endormissement
- sensations d'engourdissement ou sensibilité cutanée inhabituelle.

**Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis le début de l'utilisation du médicament** (la fréquence de leur apparition est indéterminée) :

- alopecie,
- inflammation du pancréas,
- réactions sévères de la peau,
- hyperpigmentation,
- engourdissement de la bouche,
- baisse des globules rouges,
- ongles de pied incarnés avec ou sans infection,
- problèmes de foie tels que inflammation ou insuffisance hépatique,
- problèmes rénaux tels que infection rénale, détérioration ou perte de la fonction rénale,
- douleur et difficulté à bouger l'épaule.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver CRIXIVAN**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utiliser pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon ou la boîte après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez CRIXIVAN dans le flacon d'origine et conservez le conditionnement primaire soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Le flacon contient une pastille déshydratante qui doit rester dans le flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient CRIXIVAN

- La substance active est l'indinavir. Chaque gélule contient du sulfate d'indinavir correspondant à 200 mg d'indinavir.
- Les autres composants sont : lactose anhydre, stéarate de magnésium, gélatine et dioxyde de titane (E 171).
- Les gélules sont marquées avec de l'encre contenant de l'indigotine (E 132).

### Qu'est-ce que CRIXIVAN et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de CRIXIVAN 200 mg sont disponibles en flacons polyéthylène haute densité avec un bouchon polypropylène et un opercule soudé contenant 180, 270 ou 360 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Les gélules sont blanches, semi-translucides et portent la mention "CRIXIVAN™ 200 mg" en bleu.

### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché : Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas

Fabricant : Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### България

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

#### Česká republika

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

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dmail@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

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### Malta

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

#### Nederland

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

#### Norge

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp &amp; Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd\_info@merck.com

**Hrvatska**

Merck Sharp &amp; Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia\_info@merck.com

**France**

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Ireland**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp &amp; Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd\_lv@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp &amp; 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 &amp; Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

clic@merck.com

**România**

Merck Sharp &amp; 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 &amp; 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 &amp; Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp &amp; Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

## Notice : information de l'utilisateur

### CRIXIVAN 400 mg, gélules Indinavir

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que CRIXIVAN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CRIXIVAN
3. Comment prendre CRIXIVAN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CRIXIVAN
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que CRIXIVAN et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Qu'est-ce-que CRIXIVAN**

CRIXIVAN contient une substance appelée indinavir. Il appartient à la classe des médicaments appelés "inhibiteurs de protéase".

##### **Dans quel cas CRIXIVAN est utilisé**

CRIXIVAN est utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'adulte.

CRIXIVAN doit être utilisé en association avec d'autres traitements du VIH (médicaments antirétroviraux). Il s'agit d'un traitement par antirétroviraux en association.

- Le ritonavir est un exemple de médicament qui peut vous être prescrit avec CRIXIVAN.

##### **Comment agit CRIXIVAN**

CRIXIVAN traite l'infection par le VIH et contribue à réduire le nombre de particules de VIH dans le sang.

CRIXIVAN contribue à :

- diminuer le risque de développer des pathologies associées au VIH
- diminuer le nombre de particules de VIH dans le sang ("appelé charge virale")
- augmenter le nombre de cellules (T) CD4. Les cellules CD4 sont une partie importante de votre système immunitaire. Le rôle principal de votre système immunitaire est de vous protéger des infections.

CRIXIVAN peut ne pas avoir ces effets chez tous les patients. Votre médecin surveillera l'efficacité de votre traitement.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CRIXIVAN ?

### Ne prenez jamais CRIXIVAN :

- si vous êtes allergique à l'indinavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous prenez l'un des médicaments suivants :
  - de la rifampicine - un antibiotique utilisé pour traiter les infections,
  - du cisapride - utilisé dans le traitement des problèmes digestifs,
  - de l'amiodarone - utilisé pour les problèmes de rythme cardiaque,
  - du pimozide - utilisé dans le traitement de certaines maladies mentales,
  - de la simvastatine ou de la lovastatine - utilisées pour diminuer le cholestérol,
  - du millepertuis (*Hypericum perforatum*) - une préparation à base de plantes utilisée dans la dépression,
  - du tartrate d'ergotamine (avec ou sans caféine) - utilisés dans les migraines,
  - de l'astémizole ou de la terfénadine - antihistaminiques utilisés dans le traitement du rhume des foins ou d'autres réactions allergiques,
  - de la quétiapine – utilisée dans certaines maladies mentales telles que la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs,
  - de l'alprazolam, du triazolam et du midazolam (par voie orale) - médicaments utilisés pour faciliter le sommeil ou pour calmer.

Ne prenez pas CRIXIVAN si l'un des éléments ci-dessus vous concerne. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN.

De plus, lorsque CRIXIVAN est administré en même temps que le médicament ritonavir :

### Ne prenez ni CRIXIVAN ni du ritonavir :

- si vous avez des problèmes de fonctionnement du foie,
- si vous prenez des médicaments contenant :
  - de l'acide fusidique - un antibiotique utilisé pour traiter les infections,
  - du piroxicam - utilisé dans l'arthrite,
  - de l'alfuzosine - utilisée pour les problèmes de prostate,
  - du bépripil - utilisé pour les douleurs de poitrine (angine de poitrine),
  - de la clozapine - utilisée dans les maladies psychiatriques,
  - de la péthidine ou du propoxyphène - utilisés pour soulager la douleur,
  - de l'estazolam ou du flurazépam - utilisés pour faciliter le sommeil,
  - du clorazépate ou du diazépam - utilisés pour calmer,
  - de l'encainide, flécaïnide, de la propafénone ou de la quinidine - utilisés pour les problèmes de battements irréguliers du cœur.

Ne prenez ni CRIXIVAN ni du ritonavir si l'un des éléments ci-dessus vous concerne. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN si vous avez eu ou si vous développez l'un des cas suivants :

- **des allergies,**
- **des problèmes rénaux** (incluant une inflammation des reins, des calculs rénaux ou une douleur lombaire accompagnée ou non de sang dans les urines),
- **de "l'hémophilie"** - CRIXIVAN peut entraîner des saignements. Si cela arrive ou si vous vous sentez faible, parlez-en immédiatement à votre médecin,

- **des problèmes de foie** - les personnes ayant une "hépatite B ou C chronique" ou une cirrhose et qui sont traitées par antirétroviraux sont plus à risque d'avoir des effets indésirables hépatiques graves et potentiellement fatals avec ce médicament. Vous pourriez avoir besoin de faire des tests sanguins pour contrôler votre fonction hépatique,
- **des douleurs musculaires sévères, une sensibilité ou une faiblesse musculaires** - ceci a plus de risque de se produire si vous prenez des médicaments pour diminuer le cholestérol appelés statines (tels que la simvastatine). Dans de rares cas, les effets indésirables musculaires peuvent devenir graves (rhabdomyolyse). Informez-en votre médecin le plus tôt possible si vous présentez des douleurs ou une faiblesse musculaires sévères.
- **des signes d'infection** - ils peuvent provenir d'infections antérieures qui ressurgissent peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire. Cela arrive chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et qui ont déjà eu des antécédents d'infections opportunistes. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement
- **des maladies auto-immunes** (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire
- **des problèmes osseux** - les symptômes incluent une raideur des articulations, des courbatures, des douleurs, particulièrement au niveau des hanches, et des difficultés pour se déplacer. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin. De tels problèmes peuvent être dus à une maladie des os appelée "ostéonécrose" (manque d'irrigation sanguine de l'os pouvant causer la mort du tissu osseux), pouvant survenir des mois voire des années après le début du traitement anti-VIH. Vous êtes plus à risque d'avoir des problèmes osseux, si vous :
  - êtes consommateur d'alcool,
  - avez un indice de masse corporelle élevé,
  - avez un système immunitaire très déficient,
  - avez pris des corticostéroïdes en même temps que CRIXIVAN,
  - êtes sous traitement par antirétroviraux en association depuis longtemps.

Si l'un de ces symptômes s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN.

### Enfants et adolescents

CRIXIVAN n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

### Autres médicaments et CRIXIVAN

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, dont les plantes médicinales.

CRIXIVAN peut modifier le mode d'action d'autres médicaments. Certains autres médicaments peuvent également modifier le mode d'action de CRIXIVAN.

### Ritonavir

Le ritonavir est utilisé pour augmenter les taux sanguins de CRIXIVAN ou, moins fréquemment et à de plus fortes doses, pour le traitement VIH. Parlez-en à votre médecin si vous allez prendre CRIXIVAN associé au ritonavir. Consultez également la notice du ritonavir.

Voir les rubriques "**Ne prenez jamais CRIXIVAN**" et "**Ne prenez ni CRIXIVAN ni du ritonavir**" de la rubrique 2 pour une liste importante de médicaments qui ne doivent pas être associés avec CRIXIVAN. Ne prenez pas CRIXIVAN si vous prenez ou avez récemment pris un de ces médicaments. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN.

**De plus, informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN, si vous prenez un des médicaments suivants** car votre médecin peut vouloir ajuster la posologie de vos médicaments :

- théophylline - utilisé dans l'asthme,
- warfarine – utilisée pour fluidifier le sang,
- morphine, fentanyl - utilisés pour soulager la douleur,
- buspirone - utilisé comme calmant,
- fluconazole - utilisé dans le traitement des infections fongiques,
- venlafaxine, trazodone - utilisés dans la dépression,
- tacrolimus, ciclosporine – utilisés essentiellement après une greffe d'organe,
- delavirdine, éfavirenz et névirapine - utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH,
- amprénavir, atazanavir, saquinavir - utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH,
- sildénafil, tadalafil, vardenafil - utilisés contre l'impuissance,
- dexaméthasone - utilisée pour arrêter le gonflement (inflammation),
- itraconazole, kétoconazole - utilisés dans le traitement des infections fongiques,
- atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine - utilisés pour diminuer le cholestérol,
- fexofénadine, loratidine - antihistaminiques utilisés dans le rhume des foins ou d'autres symptômes allergiques,
- contraceptifs oraux ("Pilule") contenant noréthindrone ou éthinyl-œstradiol.
- phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, divalproex, lamotrigine - utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie,
- midazolam administré par voie injectable - utilisé dans le traitement de crise aiguë d'épilepsie et pour aider à l'endormissement lors de certaines opérations,
- amlodipine, félodipine, nifédipine, nicardipine, digoxine, diltiazem - utilisés dans le traitement de l'hypertension et de certains troubles cardiaques,
- quétiapine – utilisée dans certaines maladies mentales telles que la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs.

Si l'un des éléments ci-dessus vous concerne (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre CRIXIVAN.

#### **CRIXIVAN avec des aliments et boissons**

Voir la rubrique 3 ci-dessous pour savoir comment prendre CRIXIVAN.

Il est néanmoins particulièrement important que vous :

- Ne prenez pas CRIXIVAN avec des aliments riches en calories, en graisses et en protéines. Cela réduit la capacité de votre organisme à absorber le médicament et celui-ci n'agira pas de façon aussi efficace.

#### **Grossesse et allaitement**

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez de débuter une grossesse, vous ne devez prendre CRIXIVAN que si votre médecin a décidé que cela était vraiment nécessaire. On ne sait pas si CRIXIVAN est nocif pour l'enfant à naître lorsqu'il est pris par une femme enceinte.
- Il est recommandé que les femmes infectées par le VIH n'allaitent pas. Ceci afin d'éviter la transmission du VIH au nouveau-né.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des étourdissements et une vision trouble ont été signalés lors de l'utilisation de CRIXIVAN. Si cela arrive, vous ne devez pas conduire un véhicule ou utiliser des machines.

### **Autres éléments que vous devez connaître**

CRIXIVAN ne permet pas de guérir l'infection par le VIH. Des infections ou autres maladies associées à l'infection par le VIH peuvent tout de même survenir pendant votre traitement. Vous devez, par conséquent, rester sous la surveillance de votre médecin lorsque vous prenez CRIXIVAN.

L'infection par le VIH est une maladie transmissible par contact sexuel ou par le sang d'une personne infectée par le VIH. Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

### **CRIXIVAN contient du lactose**

Ce médicament contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé que vous ne pouvez pas tolérer ou digérer certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre CRIXIVAN ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmière. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmière en cas de doute.

### **Combien en prendre**

La dose recommandée de CRIXIVAN chez l'adulte est de

- Deux gélules de 400 mg (800 mg) - prises trois fois par jour (toutes les 8 heures).  
Vous prendrez donc un total de six gélules de 400 mg (2400 mg) chaque jour.

Vous prenez normalement moins de CRIXIVAN si vous prenez également du ritonavir. Les doses recommandées sont de :

- CRIXIVAN - Une gélule de 400 mg (400 mg) - prise deux fois par jour.  
Vous prendrez donc un total de deux gélules de 400 mg (800 mg) chaque jour.
- Ritonavir - 100 mg - pris deux fois par jour.

### **Prendre ce médicament**

- Prenez ce médicament par voie orale.
- Avalez les gélules entières avec un verre d'eau, du lait écrémé ou demi-écrémé, du jus, du thé ou du café.
- Ne pas écraser ou croquer les gélules.
- Chez les adultes, il est important de boire au moins 1,5 litre de liquide chaque jour pendant votre traitement avec CRIXIVAN. Ceci vous aidera à réduire le risque d'avoir des calculs rénaux.
- Ne prenez pas CRIXIVAN avec des aliments qui sont riches en calories, graisse ou protéine. En effet cela empêcherait votre corps d'absorber assez de CRIXIVAN et il deviendrait moins efficace.

### **Quand le prendre**

- Le prendre 1 heure avant ou 2 heures après le repas.
- Si vous ne pouvez pas le prendre sans aliments, prenez alors CRIXIVAN avec un repas léger pauvre en graisses. Cela peut être un toast sec avec de la confiture, ou des cornflakes avec du lait écrémé ou demi-écrémé et du sucre.
- Si vous prenez également du ritonavir, alors vous pouvez prendre CRIXIVAN avec ou sans aliments à n'importe quelle heure de la journée.



### **Si vous avez pris plus de CRIXIVAN que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de CRIXIVAN que vous ne deviez, parlez-en à votre médecin dès que possible.

Les effets suivants peuvent apparaître :

- nausées,
- vomissements,
- diarrhée,
- douleurs dorsales,
- sang dans les urines.

### **Si vous oubliez de prendre CRIXIVAN**

Ne prenez pas de double dose pour compenser une dose oubliée. Si vous avez oublié de prendre votre médicament, ne le prenez pas plus tard dans la journée. Continuez tout simplement votre traitement comme d'habitude.

### **Si vous arrêtez de prendre CRIXIVAN**

Il est important que vous preniez CRIXIVAN exactement comme votre médecin vous le demande - il ou elle vous dira pendant combien de temps vous devrez prendre votre médicament.

- Ne pas arrêter de prendre CRIXIVAN sans en parler à votre médecin.
- Ceci car la réduction ou l'omission d'une dose augmentera la probabilité que le virus VIH ne devienne résistant à CRIXIVAN.
- Si cela arrive, le traitement deviendra inefficace.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés par des patients prenant CRIXIVAN :

**Consultez votre médecin immédiatement si vous ressentez un des effets indésirables suivants, car votre état pourrait nécessiter un traitement médical urgent :**

- réactions allergiques avec les symptômes suivants : démangeaisons de la peau, rougeur de la peau, "papules" ou "urticaire", gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge et une difficulté à respirer. La fréquence d'apparition est indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles) mais la réaction peut être parfois grave, et inclure un choc anaphylactique.

**Il y a d'autres effets indésirables que vous pouvez avoir en prenant ce médicament tel qu'une augmentation des saignements chez les patients hémophiles, des problèmes musculaires, des signes d'infection et des problèmes osseux. Voir "Avertissements et précautions" dans la rubrique 2 ci-dessus.**

Effets indésirables additionnels suivants :

**Très fréquents** (plus de 1 patient sur 10 atteints) :

- maux de tête,

- éruption cutanée ou sécheresse de la peau,
- nausées,
- vomissements,
- altération du goût,
- indigestion ou diarrhée,
- douleur de l'estomac ou ballonnements,
- sensations de vertige, de faiblesse ou de fatigue.

**Effets indésirables fréquents** (moins de 1 patient sur 10 atteints) :

- flatulence,
- démangeaisons,
- sécheresse de la bouche,
- régurgitation acide,
- douleur musculaire,
- douleur pour uriner,
- difficulté d'endormissement
- sensations d'engourdissement ou sensibilité cutanée inhabituelle.

**Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis le début de l'utilisation du médicament** (la fréquence de leur apparition est indéterminée):

- alopécie,
- inflammation du pancréas,
- réactions sévères de la peau,
- hyperpigmentation,
- engourdissement de la bouche,
- baisse des globules rouges,
- ongles de pied incarnés avec ou sans infection,
- problèmes de foie tels que inflammation ou insuffisance hépatique,
- problèmes rénaux tels que infection rénale, détérioration ou perte de la fonction rénale,
- douleur et difficulté à bouger l'épaule.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver CRIXIVAN**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utiliser pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon ou la boîte après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez CRIXIVAN dans le flacon d'origine et conservez le conditionnement primaire soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Le flacon contient une pastille déshydratante qui doit rester dans le flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient CRIXIVAN

- La substance active est l'indinavir. Chaque gélule contient du sulfate d'indinavir correspondant à 400 mg d'indinavir.
- Les autres composants sont : lactose anhydre, stéarate de magnésium, gélatine et dioxyde de titane (E 171).
- Les gélules sont marquées avec de l'encre contenant du dioxyde de titane (E 171), de l'indigotine (E 132) et de l'oxyde de fer (E 172).

### Qu'est-ce que CRIXIVAN et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de CRIXIVAN 400 mg sont disponibles en flacons polyéthylène haute densité avec un bouchon polypropylène et un opercule soudé contenant 90 ou 180 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Les gélules sont blanches, semi-translucides et portent la mention "CRIXIVAN™ 400 mg" en vert.

### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché : Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas

Fabricant : Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### България

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

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Deutschland

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

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### Malta

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

#### Nederland

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

**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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com.

**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

**United Kingdom**

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Ce médicament n'est plus autorisé