

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

CRIXIVAN 200 mg cápsulas

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada cápsula contém sulfato de indinavir, correspondente a 200 mg de indinavir.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula de 200 mg contém 74,8 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsula.

As cápsulas são brancas e semitranslúcidas e têm a gravação "CRIXIVAN™ 200 mg" a azul.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

CRIXIVAN está indicado em associação com análogos de nucleósidos antirretrovirais para o tratamento de adultos infetados por VIH-1.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

CRIXIVAN deve ser administrado por médicos que sejam experientes no tratamento da infecção por VIH. Com base nos dados atuais de farmacodinâmica, o indinavir deve ser usado em associação com outros medicamentos antirretrovirais. Quando o indinavir é administrado em monoterapia emergem rapidamente vírus resistentes (ver secção 5.1).

#### Posologia

A dose recomendada de indinavir é de 800 mg, por via oral, de 8 em 8 horas.

Dados de estudos publicados sugerem que CRIXIVAN 400 mg em associação com ritonavir 100 mg, ambos administrados por via oral duas vezes ao dia, pode constituir um regime terapêutico alternativo. A sugestão baseia-se em informação limitada publicada (ver secção 5.2).

Em caso de administração concomitante com itraconazol ou cetoconazol, deve considerar-se uma redução da dose de indinavir para 600 mg de 8 em 8 horas (ver secção 4.5).

#### Populações especiais

##### *Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado subsequente a cirrose, a dose de indinavir deve ser reduzida para 600 mg, de 8 em 8 horas. A recomendação baseia-se em dados limitados de farmacocinética (ver secção 5.2). Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave; logo, não se podem fazer recomendações sobre a posologia (ver secção 4.4).

##### *Compromisso renal*

Não foi estudada a segurança em doentes com compromisso renal; no entanto, menos de 20 % do indinavir é excretado na urina como fármaco inalterado ou metabolitos (ver secção 4.4).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de CRIXIVAN em crianças com menos de 4 anos de idade (ver secções 5.1 e 5.2) não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis em crianças com mais de 4 anos de idade estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

### Modo de administração

As cápsulas devem ser engolidas inteiras.

Uma vez que CRIXIVAN deve ser tomado a intervalos de 8 horas, deve-se adotar um horário que seja conveniente para o doente. Para uma absorção ótima, CRIXIVAN deve ser administrado sem comida, mas com água, 1 hora antes ou 2 horas depois de uma refeição. Como alternativa, CRIXIVAN pode ser administrado com uma refeição ligeira de baixo teor em gorduras.

Se administrado concomitantemente com ritonavir, CRIXIVAN pode ser administrado com ou sem alimentos.

A fim de assegurar uma hidratação adequada, recomenda-se que os adultos bebam, pelo menos, 1,5 l de líquidos durante as 24 horas.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O indinavir com ou sem ritonavir não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janelas terapêuticas estreitas e que são substratos do CYP3A4. A inibição do CYP3A4 pelo CRIXIVAN e pelo ritonavir pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas destes medicamentos, podendo causar reações graves ou que põem em risco a vida dos doentes (ver secção 4.5).

O CRIXIVAN com ou sem ritonavir não deve ser administrado concomitantemente com amiodarona, terfenadina, cisaprida, astemizol, quetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam administrado por via oral (para informação sobre cuidados a ter com midazolam administrado por via parentérica, ver secção 4.5), pimozida, derivados da ergotamina, simvastatina ou lovastatina (ver secção 4.4).

Está contraindicada a administração concomitante de rifampicina e CRIXIVAN com ou sem uma dose baixa de ritonavir associada (ver secção 4.5). A utilização concomitante de indinavir com preparações de plantas medicinais contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) é contraindicada (ver secção 4.5).

Adicionalmente, indinavir com ritonavir não pode ser administrado com alfuzosina, meperidina, piroxicam, propoxifeno, bepridilo, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, ácido fusídico, clozapina, clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam.

Indinavir não pode ser administrado com ritonavir a doentes com doença hepática descompensada, uma vez que o ritonavir é principalmente metabolizado e eliminado pelo fígado (ver secção 4.4).

Quando CRIXIVAN for utilizado com ritonavir, consultar o Resumo das Características do Medicamento do ritonavir para informação sobre contraindicações adicionais.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Nefrolitíase e nefrite tubulointersticial

Ocorreu nefrolitíase, com terapêutica com indinavir, em doentes adultos com a frequência cumulativa de 12,4 % (intervalo entre os ensaios individuais: 4,7 % a 34,4 %). A frequência cumulativa de acontecimentos de nefrolitíase aumenta com o aumento de exposição a CRIXIVAN. No entanto, o

risco ao longo do tempo permanece relativamente constante. Nalguns casos, a nefrolitíase associou-se a insuficiência renal ou insuficiência renal aguda; na maior parte destes casos, a insuficiência renal e a insuficiência renal aguda foram reversíveis. Se ocorrerem sinais ou sintomas de nefrolitíase, com dor dorso-lombar, acompanhada ou não de hematúria (incluindo hematúria microscópica), poderá considerar-se a interrupção temporária da terapêutica (ex.: 1-3 dias) durante o episódio agudo de nefrolitíase ou a paragem da terapêutica. A avaliação pode consistir em análise da urina, uremia e creatinina sérica e ultrassonografia da bexiga e rins. Recomenda-se hidratação adequada em todos os doentes sob tratamento com indinavir (ver secções 4.2 e 4.8).

A gestão clínica dos doentes com um ou mais episódios de nefrolitíase deve incluir a hidratação adequada e poderá considerar-se uma interrupção temporária da terapêutica (ex. 1 a 3 dias) durante o episódio agudo de nefrolitíase ou a paragem da terapêutica.

Observaram-se casos de nefrite intersticial com calcificação medular e atrofia cortical em doentes com leucocitúria grave assintomática ( $>100$  células/campo de elevada resolução). Nos doentes em maior risco deve considerar-se o rastreio na urina. Em caso de leucocitúria grave persistente, poderão ser necessários outros exames complementares de diagnóstico.

#### Interações medicamentosas

Indinavir deve ser usado com precaução quando administrado com outros medicamentos que sejam induktores potentes do CYP3A4. A sua coadministração pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de indinavir e, como consequência, num risco aumentado de subdosagem terapêutica facilitando o desenvolvimento de resistências (ver secção 4.5).

Se indinavir for administrado com ritonavir, pode aumentar o potencial de interação. Deverá também consultar-se a secção sobre Interações do Resumo das Características do Medicamento (RCM) do ritonavir para obter informação sobre potenciais interações.

O atazanavir, bem como o indinavir, estão associados a uma hiperbilirrubinémia indireta (não conjugada) devido à inibição da UDP-glucuronosiltransferase (UGT). As associações de atazanavir com ou sem ritonavir e Crixivan não foram estudadas e a administração concomitante destes medicamentos não é recomendada devido ao risco de agravamento destas reações adversas.

Não é recomendada a utilização concomitante do indinavir com lovastatina ou simvastatina, devido ao risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise. Com base num estudo de interação com lopinavir/ritonavir, não é recomendada a associação de rosuvastatina e inibidores da protease. Terá também que se usar de precaução se o indinavir for utilizado concomitantemente com atorvastatina. Não é conhecida a interação entre indinavir ou indinavir/ritonavir com pravastatina ou fluvastatina (ver secção 4.5).

Prevê-se que da administração concomitante de CRIXIVAN com sildenafil, tadalafil e vardenafil (inibidores da PDE5) resulte um aumento substancial das concentrações plasmáticas destes compostos, podendo originar um aumento dos acontecimentos adversos associados ao inibidor da PDE5, que incluem hipotensão, alterações visuais e priapismo (ver secção 4.5).

#### Transmissão do VIH

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

#### Anemia hemolítica aguda

Foi notificada anemia hemolítica aguda que, nalguns casos, se revelou com gravidade e de progressão rápida. Logo que o diagnóstico seja objetivo, deverão ser instituídas medidas apropriadas para o tratamento da anemia hemolítica, que podem incluir a interrupção de indinavir.

### Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado

### Doença hepática

A segurança e eficácia do indinavir não foram estabelecidas em doentes com significativas perturbações hepáticas subjacentes. Os doentes com hepatite B ou C crónica, e tratados com terapêutica antirretrovírica combinada apresentam um risco aumentado para reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antivírica concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se o Resumo das Características destes medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite ativa crónica, apresentam um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica antirretrovírica combinada e deverão ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deverá considerar-se a interrupção ou a descontinuação do tratamento.

Foi observado um aumento da incidência de nefrolitíase em doentes com perturbações hepáticas subjacentes, quando estes foram tratados com indinavir.

### Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

### Doentes com situações clínicas coexistentes

Em doentes hemofílicos tipo A e tipo B tratados com IPs foram notificados vários casos de aumento de hemorragia, incluindo o aparecimento espontâneo de hematomas cutâneos e hemartroses. Nalguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados foi possível continuar ou reiniciar o tratamento com os IPs nos casos em que o tratamento foi interrompido. Foi evocada uma relação de causalidade embora o mecanismo de ação não esteja esclarecido. Deste modo, os doentes hemofílicos deverão ser informados sobre a possibilidade de um aumento de hemorragias.

Os doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado subsequente a cirrose necessitarão de uma redução da dose de indinavir, devido à metabolização diminuída de indinavir (ver secção 4.2). Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. Na ausência destes estudos, deverá ter-se precaução, dado que pode ocorrer um aumento dos níveis de indinavir.

A segurança em doentes com compromisso renal não foi estudada no entanto, menos de 20 % do indinavir é excretado na urina como medicamento inalterado ou metabolitos (ver secção 4.2).

### Osteonecrose:

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

### Lactose

Este medicamento contém 299,2 mg de lactose em cada dose de 800 mg (dose única máxima). Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou com má absorção de glucose-galactose, não podem tomar este medicamento.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O metabolismo do indinavir é mediado pela enzima CYP3A4 do citocromo P450. Consequentemente, outras substâncias que partilham esta via metabólica ou que alteram a atividade do CYP3A4, podem influenciar a farmacocinética do indinavir. Da mesma forma, o indinavir pode também modificar a farmacocinética de outras substâncias que partilham esta via metabólica. O indinavir potenciado (indinavir com ritonavir) pode ter efeitos farmacocinéticos aditivos em substâncias que partilham a via do CYP3A4, uma vez que quer o ritonavir quer o indinavir inibem a enzima CYP3A4 do citocromo P450.

Indinavir com ou sem ritonavir não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janelas terapêuticas estreitas e que sejam substratos do CYP3A4. A inibição do CYP3A4 pelo CRIXIVAN e pelo ritonavir pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas destes medicamentos, podendo causar reações graves ou que põem em risco a vida dos doentes. CRIXIVAN com ou sem ritonavir não deve ser administrado concomitantemente com amiodarona, terfenadina, cisaprida, astemizol, quetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam administrado por via oral (para informação sobre cuidados a ter com midazolam administrado por via parentérica, ver Tabelas 1 e 2 abaixo), pimozida, derivados da ergotamina, simvastatina ou lovastatina. Adicionalmente, indinavir com ritonavir não deve ser administrado com alfuzosina, meperidina, piroxicam, propoxifeno, bepridilo, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, ácido fusídico, clozapina, clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam.

A utilização concomitante de indinavir com rifampicina ou preparações de plantas medicinais contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) é contraindicada.

Os medicamentos acima mencionados não são repetidos nas Tabelas 1 e 2, exceto se estiverem disponíveis dados de interações específicas.

Ver também as secções 4.2 e 4.3.

#### **Tabela 1. Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos – INDINAVIR NÃO POTENCIADO**

As interações entre indinavir e outros medicamentos estão listadas nas tabelas abaixo (aumento é indicado como “↑”, diminuição como “↓”, nenhuma alteração ( $\leq +/ - 20\%$ ) como “↔”, dose única como “SD”, uma vez ao dia como “QD”, duas vezes ao dia como “BID”, três vezes ao dia como “TID” e quatro vezes por dia como “QID”).

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>ANTI-INFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirais</b>		

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>NRTIs</b>		
Didanosina Formulação tamponada	Não se realizou qualquer estudo formal de interação. Pode ser necessário um pH gástrico normal (ácido) para uma absorção ótima de indinavir, uma vez que o ácido degrada rapidamente a didanosina, que é formulada com agentes tamponados para aumentar o pH. A atividade antirretrovírica manteve-se inalterada quando a didanosina foi administrada 3 horas após o tratamento com indinavir.	As formulações de indinavir e de didanosina contendo tampão devem ser administradas, pelo menos, com uma 1 hora de intervalo e com o estômago vazio
Didanosina com revestimento entérico 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (em relação a indinavir 800 mg SD isoladamente) Didanosina: ↔	Pode ser administrado sem restrições relativamente à hora da administração ou da refeição
Estavudina 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↔ $C_{min}$ do indinavir: ↔ (em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)  AUC da estavudina: ↑ 21% $C_{min}$ da estavudina: não avaliada	Indinavir e NRTIs podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico
Zidovudina 200 mg TID (Indinavir 1.000 mg TID)	AUC do indinavir: ↔ $C_{min}$ do indinavir: ↔ (em relação a indinavir 1.000 mg TID isoladamente)  AUC da zidovudina: ↔ $C_{min}$ da zidovudina: ↑ 51%	
Zidovudina/Lamivudina 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↔ $C_{min}$ do indinavir: ↔ (em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)  AUC da zidovudina: ↑ 39% $C_{min}$ da zidovudina: ↔  AUC da lamivudina: ↔ $C_{min}$ da lamivudina: ↔	
<b>NNRTIs</b>		
Delavirdina 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	AUC do indinavir: ↑ 53% $C_{min}$ do indinavir: ↑ 298% (em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)	Deve ser considerada uma redução da dose de CRIXIVAN para 400-600 mg de 8 em 8 horas.
Delavirdina 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	AUC do indinavir: ↔ $C_{min}$ do indinavir: ↑ 118% (em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)  Delavirdina: ↔	

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1.000 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 46% $C_{min}$ do indinavir: ↓ 57% (em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente) Um aumento da dose (1.000 mg TID) de indinavir não compensa o efeito indutor do efavirenz.	Não pode feita qualquer recomendação específica sobre a dose.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 31% $C_{min}$ do indinavir: ↓ 40%  AUC do efavirenz: ↔	
Nevirapina 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 28 % Nevirapina: ↔ (indução do CYP3A)	Deve considerar-se um aumento da dose de indinavir para 1.000 mg de 8 em 8 horas, se administrado com nevirapina.
<b>IPs</b>		
Amprenavir 1.200 mg BID (Indinavir 1.200 mg BID)	AUC do amprenavir: ↑ 90% Indinavir: ↔	Não foram estabelecidas as doses apropriadas para esta associação, no que respeita a eficácia e segurança.
Atazanavir	Interação não estudada	A associação de atazanavir com ou sem ritonavir e Crixivan não está recomendada devido ao aumento do risco de hiperbilirrubinémia (ver secção 4.4)

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC <sub>24hr</sub> do indinavir: ↑ 178% C <sub>min</sub> do indinavir: ↑ 11 vezes; (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente*) AUC do ritonavir: ↑ 72% C <sub>min</sub> do ritonavir: ↑ 62%	Não foram estabelecidas as doses apropriadas para esta associação no que respeita a eficácia e segurança. Dados clínicos preliminares sugerem que o CRIXIVAN 400 mg em associação com ritonavir 100 mg, ambos administrados por via oral duas vezes ao dia, podem constituir um regime posológico alternativo (ver secção 5.2). Uma dose potenciada de 800 mg de indinavir/100 mg de ritonavir duas vezes ao dia aumenta o risco da ocorrência de acontecimentos adversos.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC <sub>24hr</sub> do indinavir: ↑ 266% C <sub>min</sub> do indinavir: ↑ 24 vezes; (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente*) AUC do ritonavir: ↑ 96% C <sub>min</sub> do ritonavir: ↑ 371%	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC <sub>24hr</sub> do indinavir: ↑ 220% C <sub>min</sub> do indinavir: ↑ 24 vezes (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente*) AUC <sub>24hr</sub> do ritonavir: ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	AUC <sub>24hr</sub> do indinavir: ↑ 68% C <sub>min</sub> do indinavir: ↑ 10 vezes (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente*) AUC <sub>24hr</sub> do ritonavir: ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	AUC e C <sub>min</sub> do indinavir: ↔ (em relação a indinavir 800 mg TID* isoladamente)  (*) controlos prévios	
Saquinavir 600 mg SD (cápsulas) (Indinavir 800 mg TID)	AUC do saquinavir: ↑ 500% C <sub>min</sub> do saquinavir: ↑ 190% (Em relação ao saquinavir 600 mg SD (cápsulas) isoladamente)	Não foram estabelecidas as doses apropriadas para esta associação no que respeita a eficácia e segurança.
Saquinavir 800 mg SD (cápsulas moles) (Indinavir 800 mg TID)	AUC do saquinavir: ↑ 620% C <sub>min</sub> do saquinavir: ↑ 450% (Em relação ao saquinavir 800 mg SD (cápsulas moles) isoladamente)	
Saquinavir 1200 mg SD (cápsulas moles) (Indinavir 800 mg TID)	AUC do saquinavir: ↑ 360% C <sub>min</sub> do saquinavir: ↑ 450% (em relação ao saquinavir 1.200 mg SD (cápsulas moles) isoladamente)	
	A conceção do estudo não permite a avaliação definitiva do efeito do saquinavir sobre o indinavir, mas sugere que se verifica um aumento inferior ao dobro da AUC <sub>8h</sub> do indinavir durante a coadministração com saquinavir	

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>Antibióticos</b>		
Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	AUC e $C_{min}$ do indinavir: ↔ (Em relação a indinavir 400 mg QID isoladamente) AUC e $C_{min}$ do sulfametoxazol: ↔	Indinavir e sulfametoxazol/trimetoprim podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico.
<b>Antifúngicos</b>		
Fluconazol 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 24% $C_{min}$ do indinavir: ↔ (Em relação a indinavir 1.000 mg TID isoladamente)	Indinavir e fluconazol podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico.
Itraconazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	AUC do indinavir: ↔ $C_{min}$ do indinavir: ↑ 49% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)	Recomenda-se uma redução da dose de CRIXIVAN para 600 mg de 8 em 8 horas, quando se administra itraconazol concomitantemente.
Cetoconazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 20% $C_{min}$ do indinavir: ↑ 29% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)	Deve ser considerada uma redução da dose de CRIXIVAN para 600 mg de 8 em 8 horas.
Cetoconazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	AUC do indinavir ↓ 56% $C_{min}$ do indinavir ↓ 27% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)	
<b>Antimicobacterianos</b>		
Isoniazida 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC e $C_{min}$ do indinavir: ↔ (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente) AUC e $C_{min}$ de isoniazida: ↔	Indinavir e isoniazida podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico
Rifabutina 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir ↓ 34% $C_{min}$ do indinavir: ↓ 39% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)  AUC de rifabutina: ↑ 173% $C_{min}$ de rifabutina: ↑ 244% (Em relação a rifabutina 300 mg QD isoladamente)	A redução da dose de rifabutina e o aumento da dose de CRIXIVAN não foram confirmadas nos estudos clínicos. Logo, a administração concomitante não é recomendada. Se for necessário o tratamento com rifabutina, devem ser considerados medicamentos alternativos para tratar a infecção por VIH.
Rifabutina 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 32% $C_{min}$ do indinavir: ↓ 40% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)  AUC* da rifabutina ↑ 54% $C_{min*}$ da rifabutina: ↑ 99% (*em relação a rifabutina 300 mg QD isoladamente. Não foram obtidos dados que comparem a associação de rifabutina 150 mg QD com indinavir 800 mg TID, com uma dose de referência de 150 mg de rifabutina isoladamente)	

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
Rifampicina 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 92% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente) Este efeito deve-se a uma indução do CYP3A4 pela rifampicina.	É contraindicada a utilização de rifampicina com indinavir.
<b>ANALGÉSICOS</b>		
Metadona 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↔ (Em relação aos controlos prévios de indinavir 800 mg TID) AUC e $C_{min}$ da metadona: ↔	Indinavir e metadona podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Quinidina 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	AUC e $C_{min}$ do indinavir: ↔ (Em relação ao indinavir 400 mg SD) É esperado ↑ da concentração de quinidina (inibição do CYP3A4 pelo indinavir)	É necessária precaução e monitorização da concentração terapêutica para a quinidina, quando administrada concomitantemente com CRIKIVAN. É contraindicada a utilização de indinavir/ritonavir com quinidina.
<b>ANTIASMÁTICOS</b>		
Teofilina 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC e $C_{min}$ da teofilina: ↔	Indinavir e teofilina podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Varfarina	Não estudada; administração em associação pode resultar num aumento dos níveis de varfarina.	Pode ser necessário um ajuste da dose de varfarina.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina, fenobarbital fenitoína	Indinavir inibe o CYP3A4, logo espera-se que aumente as concentrações plasmáticas destes anticonvulsivantes. A utilização concomitante de medicamentos induktores do CYP3A4, tais como a carbamazepina, fenobarbital e fenitoína pode reduzir as concentrações plasmáticas de indinavir.	É recomendada cuidadosa monitorização da terapêutica e dos efeitos adversos, quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com o indinavir.
<b>ANTIDEPRESSIVOS</b>		
Venlafaxina 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	AUC do indinavir: ↓ 28% (Em relação a indinavir 800 mg SD isoladamente) Venlafaxina e metabolito ativo O-desmetyl-venlafaxina: ↔	Desconhece-se o significado clínico deste facto.
<b>ANTIPSICÓTICOS</b>		
Quetiapina	Não estudada Indinavir inibe o CYP3A, logo espera-se que as concentrações de quetiapina aumentem.	A administração concomitante de indinavir e quetiapina pode aumentar as concentrações plasmáticas de quetiapina resultando em toxicidade, incluindo coma, devido à quetiapina. A administração concomitante de indinavir e quetiapina é contraindicada (ver secção 4.3).

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO</b>		
Dihidropiridina: por ex., felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ da concentração do bloqueador dos canais de cálcio, dihidropiridina  Os bloqueadores dos canais de cálcio são metabolizados pelo CYP3A4, que é inibido pelo indinavir.	É necessária precaução e recomenda-se a monitorização clínica dos doentes.
<b>PREPARAÇÕES DE PLANTAS MEDICINAIS</b>		
Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> ) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 54% $C_{min}$ do indinavir: ↓ 81% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)  Redução nas concentrações de indinavir devido à indução da metabolização do medicamento e/ou das proteínas transportadoras pelo hipericão.	As preparações de plantas medicinais com hipericão são contraindicadas com CRIXIVAN. Se um doente já estiver a tomar hipericão, deve interromper a administração de hipericão, verificar os níveis virais e se possível os níveis de indinavir. Os níveis de indinavir podem aumentar quando a administração de hipericão é interrompida e a dose de CRIXIVAN pode necessitar de ajuste. O efeito indutor pode persistir até 2 semanas após a paragem do tratamento com hipericão.
<b>ANTAGONISTAS HISTAMINÉRGICOS <math>H_2</math></b>		
Cimetidina 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	AUC e $C_{min}$ do indinavir: ↔ (Em relação a indinavir 400 mg SD isoladamente)	Indinavir e cimetidina podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico.
<b>INIBIDORES DA REDUTASE DA HMG-CoA</b>		
Lovastatina, simvastatina	O indinavir inibe o CYP3A4 e em consequência espera-se que provoque um aumento acentuado das concentrações plasmáticas destes inibidores da redutase da HMG-CoA, que são altamente dependentes do metabolismo do CYP3A4.	A associação é contraindicada devido a um aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise.
Rosuvastatina	Interação não estudada. Estudo da interação com lopinavir/ritonavir + rosuvastatina: AUC da rosuvastatina ↑ 2,08 vezes $C_{max}$ da rosuvastatina ↑ 4,66 vezes (Mecanismo desconhecido)	Associação não recomendada.
Atorvastatina	↑ da concentração de atorvastatina A atorvastatina é menos dependente do CYP3A4 para o metabolismo do que a lovastatina ou a simvastatina	Usar a menor dose possível de atorvastatina, com monitorização cuidadosa. É necessária precaução.
Pravastatina, fluvastatina	Interação não estudada. O metabolismo da pravastatina e fluvastatina não é dependente do CYP3A4. Não se pode excluir a interação devida a efeitos nas proteínas transportadoras.	Interação desconhecida. Se não estiver disponível tratamento alternativo, utilizar com monitorização cuidadosa.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>IMUNOSSUPPRESSORES</b>		
Ciclosporina A	Os níveis de ciclosporina A (CsA) aumentam significativamente em doentes que tomam IPs, incluindo o indinavir.	Os níveis de CsA requerem um ajuste progressivo da dose, através da monitorização terapêutica do medicamento.
<b>CONTRACEUTIVOS ORAIS</b>		
Noretindrona/etinilestradiol 1/35 1 µg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC da noretindrona: ↑ 26% C <sub>min</sub> da noretindrona: ↑ 44%	Indinavir e noretindrona/etinilestradiol 1/35 podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico
<b>INIBidores DA PDE5</b>		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↑ 11% AUC do sildenafil ↑ 340%  É provável que a administração concomitante de CRIXIVAN com sildenafil provoque um aumento do sildenafil através da inibição competitiva do metabolismo.	A dose de sildenafil não deve exceder um máximo de 25 mg num período de 48 horas nos doentes em terapêutica concomitante com indinavir.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do vardenafil: ↑ 16 vezes  É provável que a administração concomitante de CRIXIVAN com vardenafil provoque um aumento de vardenafil através da inibição competitiva do metabolismo.	A dose de vardenafil não deve exceder um máximo de 2,5 mg num período de 24 horas nos doentes em terapêutica concomitante com indinavir.
Tadalafil	Interação não estudada.  É provável que a administração concomitante de CRIXIVAN com tadalafil provoque um aumento do tadalafil através da inibição competitiva do metabolismo.	A dose de tadalafil não deve exceder um máximo de 10 mg num período de 72 horas nos doentes em terapêutica concomitante com indinavir.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>SEDATIVOS/HIPNÓTICOS</b>		
Midazolam (parentélico)	<p>Não estudado; espera-se que a administração em associação possa aumentar significativamente as concentrações de midazolam, particularmente quando o midazolam é administrado por via oral.</p> <p>O midazolam é extensamente metabolizado pelo CYP3A4.</p>	<p>CRIXIVAN não deve ser administrado concomitantemente com midazolam por via oral (ver secção 4.3). Deve ter-se precaução com a administração concomitante de CRIXIVAN e midazolam por via parentérica. Se CRIXIVAN for administrado concomitantemente com midazolam por via parentérica, tal deve ser realizado numa unidade de cuidados intensivos, com estreita monitorização clínica em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve considerar-se o ajuste da dose para o midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.</p>
<b>ESTEROIDES</b>		
Dexametasona	<p>Interação não estudada.</p> <p>É esperado ↑ da exposição à dexametasona (inibição do CYP3A).</p> <p>É esperada ↓ das concentrações plasmáticas de indinavir (indução do CYP3A).</p>	<p>É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando a dexametasona é administrada concomitantemente com indinavir.</p>

**Tabela 2. Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos – INDINAVIR POTENCIADO COM RITONAVIR. Não foram realizados estudos de interação específicos com dose de 400 mg de indinavir potenciada com 100 mg de ritonavir.**

As interações entre indinavir/ritonavir e outros medicamentos estão listadas nas tabelas abaixo (aumento é indicado como “↑”, diminuição como “↓”, nenhuma alteração ( $\leq +/- 20\%$ ) como “↔”, dose única como “SD”, uma vez ao dia como “QD”, duas vezes ao dia como “BID”, três vezes ao dia como “TID” e quatro vezes por dia como “QID”).

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>ANTI-INFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirais</b>		
Amprenavir	<p>↑ 90% da AUC de amprenavir 1.200 mg BID com 800 mg TID de indinavir isoladamente (ver Tabela 1).</p> <p>↑ 64% da AUC de amprenavir 600 mg BID com 100 mg BID de ritonavir isoladamente (em relação a amprenavir 1200 mg BID isoladamente). O ritonavir aumenta os níveis séricos do amprenavir, como resultado da inibição do CYP3A4.</p> <p>Não existe informação de interação disponível sobre a administração concomitante de indinavir/ritonavir e amprenavir.</p>	<p>Não foram ainda estabelecidas as doses apropriadas para esta associação, no que respeita a eficácia e a segurança. A solução oral de ritonavir não deve ser administrada concomitantemente com a solução oral de amprenavir a crianças devido ao risco de toxicidade dos excipientes das duas formulações.</p>
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	<p>AUC do indinavir: ↓ 25%</p> <p>C<sub>min</sub> do indinavir ↓ 50%</p> <p>(Em relação ao indinavir/ritonavir 800/100 BID isoladamente)</p> <p>AUC do ritonavir: ↓ 36%</p> <p>C<sub>min</sub> do ritonavir: ↓ 39%</p> <p>AUC e C<sub>min</sub> do efavirenz: ↔</p>	<p>Não foram estudados aumentos da dose de indinavir/ritonavir quando administrados em associação com efavirenz.</p>
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifabutina	<p>Interação com indinavir/ritonavir não estudada.</p> <p>São esperadas diminuições das concentrações de indinavir e aumentos das concentrações de rifabutina.</p>	<p>Não é possível fazer recomendações para a administração de indinavir/ritonavir com rifabutina, logo a associação não é recomendada. Se for necessário o tratamento com rifabutina, devem ser considerados agentes alternativos para o tratamento da infecção por VIH.</p>
Rifampicina	<p>A rifampicina é um induzor potente do CYP3A4 e foi demonstrado que provoca uma diminuição de 92% na AUC do indinavir, o que pode resultar em falência virológica e desenvolvimento de resistências. Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas.</p>	<p>Está contraindicada a administração concomitante da associação terapêutica de rifampicina e CRIXIVAN com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.3).</p>
<b>Outros Anti-infecciosos</b>		
Atovaquona	<p>Interação com indinavir/ritonavir não estudada.</p> <p>O ritonavir induz a glucuronização, logo espera-se uma diminuição das concentrações plasmáticas de atovaquona.</p>	<p>É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando a atovaquona é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.</p>

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
Eritromicina, itraconazol	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O indinavir e ritonavir inibem o CYP3A4, logo espera-se um aumento das concentrações plasmáticas de eritromicina e itraconazol.	É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando a eritromicina ou o itraconazol são administrados concomitantemente com indinavir/ritonavir.
Cetoconazol	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O indinavir e ritonavir inibem o CYP3A4, logo são esperados aumentos das concentrações plasmáticas de cetoconazol. A administração concomitante de ritonavir e cetoconazol provocou um aumento da incidência de acontecimentos adversos gastrointestinais e hepáticos.	É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando o cetoconazol é administrado concomitantemente com indinavir/ritonavir. Deve ser considerada uma redução da dose de cetoconazol quando administrado concomitantemente com indinavir/ritonavir.
<b>ANALGÉSICOS</b>		
Fentanilo	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O indinavir e ritonavir inibem o CYP3A4, logo, espera-se que aumentem as concentrações plasmáticas de fentanilo.	É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos quando o fentanilo é administrado concomitantemente com indinavir/ritonavir.
Metadona	Interação com indinavir/ritonavir não estudada.  Não se verifica um efeito significativo do indinavir não potenciado na AUC da metadona (ver Tabela 1 acima).  Foram observadas diminuições na AUC da metadona com outros inibidores da protease potenciados com ritonavir. O ritonavir pode induzir a glucuronização da metadona.	Pode ser necessário um aumento da dose de metadona quando administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir. Deve ser considerado um ajuste posológico com base na resposta clínica do doente à terapêutica com metadona.
Morfina	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. Os níveis de morfina podem sofrer uma diminuição devido à indução da glucuronização causada pela administração concomitante de ritonavir.	É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando a morfina é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Digoxina 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interação com indinavir/ritonavir não estudada.  AUC da digoxina: ↑ 22%	O ritonavir pode aumentar os níveis de digoxina devido à modificação do efluxo da digoxina mediado pela glicoproteína-P. É recomendada uma monitorização cuidadosa dos níveis de digoxina quando a digoxina é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Varfarina Ritonavir 400 mg BID	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. Os níveis de R-varfarina podem diminuir, levando a uma redução da anticoagulação devida à indução do CYP1A2 e do CYP2C9 pelo ritonavir.	Os parâmetros de anticoagulação devem ser monitorizados quando a varfarina é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. Indinavir e ritonavir inibem o CYP3A4, logo espera-se que aumentem as concentrações plasmáticas de carbamazepina.	É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando a carbamazepina é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.
Divalproex, lamotrigina, fenitoína	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O ritonavir induz a oxidação pelo CYP2C9 e a glucuronização, logo espera-se que diminuam as concentrações plasmáticas dos anticonvulsivantes.	É recomendada uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou dos efeitos terapêuticos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com indinavir/ritonavir. A fenitoína pode diminuir os níveis séricos de ritonavir.
<b>ANTIDEPRESSIVOS</b>		
Trazodona 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. AUC da trazodona: ↑ 2,4 vezes Foi verificado um aumento da incidência de acontecimentos adversos relacionados com a trazodona, quando administrada concomitantemente com ritonavir.	A associação de trazodona com indinavir/ritonavir deve ser usada com precaução, iniciando a trazodona na dose mais baixa e monitorizando as respostas clínicas e a tolerabilidade.
<b>ANTI-HISTAMÍNICOS</b>		
Fexofenadina	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. A administração concomitante com ritonavir pode modificar o efluxo da fexofenadina mediado pela glicoproteína-P, resultando num aumento das concentrações de fexofenadina.	É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando a fexofenadina é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.
Loratadina	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O indinavir e o ritonavir inibem o CYP3A4, logo espera-se que aumentem as concentrações plasmáticas de loratadina.	É recomendada uma monitorização cuidada da terapêutica e dos efeitos adversos quando a loratadina é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.
<b>BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁCIO</b>		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC <sub>0-24hr</sub> do diltiazem: ↑ 43% AUCs de indinavir/ritonavir: ↔	Deve ser considerada modificação da dose dos bloqueadores dos canais de cálcio quando administrados concomitantemente com indinavir/ritonavir, uma vez que pode provocar um aumento da resposta.
Amlodipina 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC <sub>0-24hr</sub> da amlodipina: ↑ 80% AUCs do indinavir/ritonavir: ↔	

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>INIBIDORES DA REDUTASE DA HMG-CoA</b>		As mesmas recomendações que para o indinavir sem potenciação com ritonavir (ver Tabela 1).
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Ciclosporina A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Num estudo, após o início da terapêutica com indinavir/ritonavir 800/100 BID ou lopinavir/ritonavir 400/100 BID, foi necessário reduzir a dose de ciclosporina A para 5-20% da dose anterior, para manter os níveis de ciclosporina A dentro do intervalo terapêutico.	Os ajustes posológicos da ciclosporina A devem ser feitos de acordo com a determinação dos níveis sanguíneos no vale de ciclosporina A.
Tacrolímus	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O indinavir e ritonavir inibem o CYP3A4, logo espera-se que aumentem as concentrações plasmáticas de tacrolímus.	É recomendada uma monitorização cuidada da terapêutica e dos efeitos adversos quando o tacrolímus é administrado concomitantemente com indinavir/ritonavir.
<b>INIBIDORES DA PDE5</b>		
Sildenafil, tadalafil	Interação não estudada.	Para o sildenafil e tadalafil, aplicam-se as mesmas recomendações que para o indinavir sem potenciação com ritonavir (ver Tabela 1).
Vardenafil	Interação não estudada.	A dose de vardenafil não deve exceder um máximo de 2,5 mg num período de 72 horas, quando administrado com um inibidor da protease potenciado.
<b>SEDATIVOS/HIPNÓTICOS</b>		
Buspirona	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O indinavir e ritonavir inibem o CYP3A4, logo espera-se que aumentem as concentrações plasmáticas de buspirona.	É recomendada uma monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos quando a buspirona é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
Midazolam (parentélico)	Interação com indinavir/ritonavir não estudada; espera-se que administrações em associação aumentem significativamente as concentrações de midazolam, particularmente quando o midazolam é administrado por via oral (inibição do CYP3A4).	CRIXIVAN com ritonavir e midazolam oral não devem ser administrados concomitantemente (ver secção 4.3), devendo haver precaução com a administração concomitante de CRIXIVAN com ritonavir e midazolam por via parentérica. Se o CRIXIVAN com ritonavir for coadministrado com midazolam por via parentérica, tal deve ser feito numa unidade de cuidados intensivos que assegure uma estreita monitorização clínica em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve considerar-se o ajuste da dose para o midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.
<b>ESTEROIDES</b>		
Dexametasona	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. É esperado ↑ da exposição à dexametasona (inibição do CYP3A). Pode esperar-se ↓ das concentrações plasmáticas de indinavir (indução do CYP3A).	É recomendada uma monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos quando a dexametasona é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.

Para informações sobre a dieta ou o efeito dos alimentos na absorção do indinavir, ver secções 4.2 e 5.2.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em doentes grávidas. O indinavir só deverá ser utilizado durante a gravidez, se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto. Uma vez que foram substancialmente mais baixas as exposições pré-parto observadas num pequeno estudo realizado em doentes grávidas infetadas pelo VIH e uma vez que são limitados os dados nesta população de doentes, a utilização de indinavir não é recomendada em doentes grávidas infetadas pelo VIH (ver secção 5.2).

Durante o tratamento com indinavir ocorreu hiperbilirrubinémia em 14 % de doentes, registada predominantemente como sendo bilirrubina indireta elevada. Uma vez que se desconhece se indinavir exacerbará a hiperbilirrubinémia fisiológica em recém-nascidos, deve-se considerar criteriosamente a administração de indinavir à grávida, na altura do parto (ver secção 4.8).

A administração de indinavir a macacos Rhesus recém-nascidos causou uma ligeira exacerbação da hiperbilirrubinémia fisiológica temporária verificada nesta espécie após o nascimento. A administração de indinavir a macacas Rhesus grávidas durante o terceiro trimestre não causou uma exacerbação similar nos recém-nascidos; no entanto, deu-se apenas uma passagem limitada de indinavir pela placenta.

### Amamentação

Recomenda-se que a mulher infetada por VIH não amamente em circunstância alguma a fim de evitar a transmissão por VIH. Desconhece-se se indinavir é excretado no leite humano. As mães devem ser aconselhadas a interromper o aleitamento durante o tratamento.

### Fertilidade

Não existem dados disponíveis dos efeitos potenciais do tratamento com CRIXIVAN na fertilidade masculina ou feminina.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não existem dados que sugiram que indinavir afete a capacidade de conduzir ou de trabalhar com máquinas. Contudo, os doentes devem ser informados de que foram notificadas tonturas e visão turva durante o tratamento com indinavir.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Ocorreu nefrolítase em, aproximadamente, 10% dos doentes tratados com a dose recomendada (não potenciada) de CRIXIVAN numa análise agrupada de ensaios clínicos controlados (ver também a tabela abaixo e a secção 4.4).

As reações adversas clínicas notificadas pelos investigadores como possível, provável ou seguramente relacionadas com o CRIXIVAN, em  $\geq 5\%$  dos doentes tratados com CRIXIVAN, isoladamente ou em associação com NRTIs ( $n = 309$ ) durante 24 semanas estão indicadas abaixo. Muitas destas reações adversas foram também identificadas como situações clínicas pré-existentes e frequentes nesta população. Estas reações adversas foram: náuseas (35,3 %), cefaleias (25,2 %), diarreia (24,6 %), astenia/fadiga (24,3 %), erupção cutânea (19,1 %), alteração do paladar (19,1 %), pele seca (16,2 %), dor abdominal (14,6 %), vómitos (11,0 %), tonturas (10,7 %). Com exceção para a pele seca, erupção cutânea e alteração do paladar, a incidência de reações adversas foi idêntica ou superior em doentes tratados com análogos de nucleósidos antirretrovirais em relação aos doentes tratados com CRIXIVAN isoladamente ou em associação. Este perfil de segurança global manteve-se idêntico em 107 doentes tratados com CRIXIVAN isoladamente ou em associação com NRTI(s) até 48 semanas. As reações adversas, incluindo a nefrolítase, podem levar à interrupção do tratamento.

Nos estudos clínicos controlados, conduzidos a nível mundial, indinavir foi administrado isoladamente ou em associação com outros agentes antirretrovíricos (zidovudina, didanosina, estavudina e/ou lamivudina) a cerca de 2.000 doentes, na maioria adultos caucasianos do sexo masculino (15 % do sexo feminino).

Indinavir não alterou o tipo, a frequência ou a gravidade dos principais efeitos adversos associados ao uso de zidovudina, didanosina ou lamivudina.

Foram notificadas as seguintes reações adversas durante os ensaios clínicos em adultos e/ou na pós-comercialização do CRIXIVAN isoladamente e/ou do CRIXIVAN com terapêutica antirretrovírica combinada (TARC).

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Foram também notificadas reações adversas durante a experiência de pós-comercialização\*; dado que resultam de notificações espontâneas, não é possível determinar as incidências.

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações Adversas CRIXIVAN
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequente	aumentos do VCM, diminuição dos neutrófilos
	Desconhecido*	aumento de hemorragias espontâneas em doentes com hemofilia, anemia incluindo anemia hemolítica aguda, trombocitopenia (ver secção 4.4).
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido *	reações anafilatoïdes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecido *	novos casos de diabetes mellitus ou hiperglicemia, ou exacerbação de diabetes mellitus pré-existente, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequente	cefaleia, tonturas
	Frequente	insónia, hipoestesia, parestesias
	Desconhecido *	parestesia oral.
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	náuseas, vômitos, diarréia, dispesia
	Frequente	flatulência, xerostomia, regurgitação ácida
	Desconhecido *	hepatite incluindo notificações de insuficiência hepática, pancreatite.
Afeções hepatobiliares	Muito frequente	hiperbilirrubinémia isolada assintomática, aumento da TGP e TGO
	Desconhecido *	alterações da função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequente	erupção cutânea, pele seca
	Frequente	prurido
	Desconhecido *	erupção cutânea incluindo eritema multiforme e síndrome de Stevens Johnson, vasculite de hipersensibilidade, alopecia, hiperpigmentação, urticária; crescimento anómalo da unha do dedo do pé e/ou paroníquia
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	mialgia
	Desconhecido *	miosite, rabdomiólise, aumento da CPK, osteonecrose (ver secção 4.4), periartrite.
Doenças renais e urinárias	Muito frequente	hematuria, proteinuria, cristalúria
	Frequente	nefrolitíase, disúria.
	Desconhecido *	nefrolitíase, nalguns casos com insuficiência renal ou insuficiência renal aguda; pielonefrite; nefrite intersticial por vezes associada ao depósito de cristais de indinavir. Em alguns doentes, não se verificou resolução da nefrite intersticial, após a suspensão da terapêutica com indinavir; insuficiência renal; insuficiência renal aguda; leucocitúria (ver secção 4.4).

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações Adversas CRIXIVAN
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente	astenia/fadiga, alteração do paladar, dor abdominal.

#### *Parâmetros metabólicos*

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Nefrolitíase*

Tem sido referida nefrolitíase, com dor dorso-lombar acompanhada ou não de hematúria (incluindo hematúria microscópica), em aproximadamente 10 % (252/2.577) de doentes recebendo CRIXIVAN em ensaios clínicos na dose recomendada, em comparação com 2,2 % registados nos grupos controlo. Em geral, estes episódios não estavam associados à disfunção renal e foram resolvidos com hidratação e interrupção temporária da terapêutica (ex. 1 - 3 dias).

##### *Hiperbilirrubinémia*

Foi notificada hiperbilirrubinémia assintomática isolada (bilirrubina total  $\geq 2,5$  mg/dl, 43  $\mu\text{mol/l}$ ) sobretudo como bilirrubina indireta elevada e raramente associada a elevações de TGP, TGO e de fosfatase alcalina, em cerca de 14 % de doentes tratados com CRIXIVAN, isoladamente ou em associação com outros agentes antirretrovirais. A maioria dos doentes continuou o tratamento com CRIXIVAN, sem redução da dose, e os valores de bilirrubina desceram gradualmente até ao valor basal. A hiperbilirrubinémia ocorreu mais frequentemente com doses superiores a 2,4 g/dia do que com doses inferiores a 2,4 g/dia.

#### População pediátrica

Em ensaios clínicos realizados em doentes pediátricos ( $\geq 3$  anos), o perfil de reações adversas foi similar ao dos doentes adultos, exceto na ocorrência de uma superior frequência de nefrolitíase de 29% (20/70) verificada nos doentes pediátricos tratados com CRIXIVAN. Foi verificada piúria assintomática de etiologia desconhecida em 10,9% (6/55) dos doentes pediátricos que receberam CRIXIVAN. Alguns destes acontecimentos estavam associados a um ligeiro aumento de creatinina sérica.

#### *Notificação de suspeitas de reações adversas*

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

#### **4.9 Sobredosagem**

Registaram-se casos de sobredosagem humana com CRIXIVAN. Os sintomas mais vulgarmente registados foram gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia) e renais (por exemplo, nefrolitíase, dor dorso-lombar, hematúria).

Não se sabe se indinavir é dialisável por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, inibidores da protease - Código ATC - J05AE02.

#### Mecanismo de ação

O indinavir inibe a protease recombinante do VIH-1 e do VIH-2, com uma seletividade para a protease do VIH-1 aproximadamente 10 vezes a seletividade para a protease do VIH-2. O indinavir liga-se reversivelmente ao local de ação da protease inibindo de forma competitiva a enzima. Esta inibição impede a clivagem das poliproteínas precursoras víricas que ocorre durante a maturação da partícula vírica recentemente formada. As partículas imaturas resultantes não são infeciosas e são incapazes de estabelecer novos ciclos de infecção. O indinavir não inibiu significativamente as proteases eucarióticas, a renina humana, a catepsina D humana, a elastase humana e o fator Xa humano.

#### Microbiologia

O indinavir, em concentrações de 50 a 100 nM, mediou uma inibição de 95 % (IC95) da disseminação vírica (em comparação com um controlo não tratado infetado com o vírus) em culturas humanas de linfócitos-T e em monócitos/macrófagos humanos primários infetados por mutantes do VIH-1 (LAI, MN e RF), e por um mutante macrófago tropical SF 162, respetivamente. As concentrações de 25 a 100 nM de indinavir mediaram uma inibição de 95 % da disseminação vírica em culturas de células mononucleadas periféricas de sangue humano, ativadas por mitogénios, e infetadas por diversos isolados clínicos primários do VIH-1, incluindo isolados resistentes à zidovudina e aos inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (NNRTIs). Observou-se atividade antirretrovírica sinergística, quando células linfoides-T humanas, infetadas com o mutante LAI do VIH-1, foram incubadas com indinavir e com zidovudina, ou didanosina ou com NNRTIs.

#### Resistência ao medicamento

Em alguns doentes, ocorreu perda da supressão dos níveis virais de ARN; no entanto, as contagens de células CD4 mantiveram-se frequentemente acima dos níveis de pré-tratamento. Quando ocorreu a perda da supressão do ARN vírico, ela associou-se tipicamente à substituição do vírus sensível circulante por mutantes virais resistentes. A resistência correlacionou-se com a acumulação de mutações no genoma vírico que resultaram na expressão de substituições de aminoácidos na protease vírica.

Foram associadas à resistência ao indinavir, pelo menos, 11 posições de aminoácidos na protease: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 e L90. A base da sua contribuição para a resistência é, no entanto, complexa. Nenhuma destas substituições foi necessária ou suficiente para a resistência. Por exemplo, nenhuma substituição isolada ou par de substituições foi capaz de produzir uma resistência mensurável ( $\geq 4$  vezes) ao indinavir, e o nível de resistência dependeu do modo como as múltiplas substituições se combinaram. No entanto, de um modo geral, níveis elevados de resistência resultaram da co-expressão de maior número de substituições nas 11 posições identificadas. Entre os doentes que tiveram aumento no ARN vírico durante a monoterapia com 800 mg de indinavir de 8 em 8 h, apenas foram observadas substituições em 3 dessas posições, na maioria dos doentes: V82 (para A ou F), M46 (para I ou L), e L10 (para I ou R). As outras substituições foram observadas menos frequentemente. As substituições de aminoácidos observadas parecem acumular-se sequencialmente e sem uma ordem consistente, provavelmente como resultado da replicação vírica em curso.

É de notar que a diminuição da supressão dos níveis virais de ARN foi mais frequentemente observada quando a terapêutica com indinavir foi iniciada em doses mais baixas do que a recomendada de 2,4 g/dia por via oral. **Consequentemente, a terapêutica com indinavir deve ser iniciada na dose recomendada, a fim de aumentar a supressão da replicação vírica e, assim, inibir o aparecimento de vírus resistentes.**

O uso concomitante de indinavir com análogos de nucleósidos (em doentes que nunca os utilizaram) pode diminuir o risco de desenvolvimento de resistência tanto a indinavir como aos análogos de nucleósidos. Num estudo comparativo, a terapêutica de associação com análogos de nucleósidos (terapêutica tripla com zidovudina mais didanosina) conferiu proteção contra a seleção do vírus expressando pelo menos uma substituição de aminoácido associada à resistência tanto ao indinavir (de 13/24 a 2/20 à 24<sup>a</sup> semana de tratamento) como aos análogos de nucleósidos (de 10/16 a 0/20 à 24<sup>a</sup> semana de tratamento).

#### Resistência cruzada

Os isolados de doentes infetados por VIH-1, com sensibilidade reduzida ao indinavir, revelaram variados padrões e graus de resistência cruzada a uma série de IPs do VIH, incluindo ritonavir e saquinavir. Notou-se resistência cruzada completa entre indinavir e ritonavir; no entanto, a resistência cruzada ao saquinavir variou entre os isolados. Muitas das substituições de aminoácidos da proteína registadas como estando associadas à resistência ao ritonavir e saquinavir foram também associadas à resistência ao indinavir.

#### Ações farmacodinâmicas

##### Adultos

Até ao momento foi demonstrado que o tratamento com indinavir isoladamente ou em associação com outros agentes antirretrovirais (por exemplo, análogos nucleósidos) reduz a carga vírica e aumenta o número de linfócitos CD4 em doentes com contagens celulares CD4 abaixo das 500 células/mm<sup>3</sup>.

Num estudo publicado, 20 doentes infetados por VIH, com carga vírica plasmática indetectável (<200 cópias/ml), a tomar indinavir 800 mg de 8 em 8 horas, foram transferidos para uma terapêutica aberta e cruzada para indinavir/ritonavir 400/100 mg de 12 em 12 horas. Dezoito doentes completaram o estudo na semana 48. A carga vírica manteve-se <200 cópias/ml durante 48 semanas em todos os doentes.

Outro estudo publicado avaliou a eficácia e segurança do indinavir/ritonavir 400/100 mg de 12 em 12 horas em 40 doentes naïve para terapêutica antirretrovírica. Trinta indivíduos completaram o tratamento de 48 semanas. Na semana 4, a  $C_{\min}$  de indinavir era de 500 ng/ml com uma variabilidade substancial no vale (intervalo de 5 a 8.100 ng/ml). Numa análise efetuada com base na intenção de tratar, 65% dos doentes apresentaram ARN VIH <400 cópias/ml e 50% tinha carga vírica <50 cópias/ml; numa análise durante o tratamento, 96% dos doentes apresentaram ARN VIH <400 cópias/ml e 74% tinham carga vírica <50 cópias/ml.

Oitenta doentes naïve para terapêutica antirretrovírica entraram num terceiro estudo publicado. Neste estudo aberto não aleatorizado de um braço, os doentes foram tratados com estavudina e lamivudina adicionado de indinavir/ritonavir 400/100 mg de 12 em 12 horas. Sessenta e dois doentes completaram o estudo na semana 96. Nas análises efetuadas com base na intenção de tratar e durante o tratamento, a proporção de doentes com ARN VIH <50 cópias/ml foi, respetivamente, de 68,8% e 88,7% na semana 96.

Indinavir isoladamente ou em associação com análogos de nucleósidos (zidovudina/estavudina e lamivudina) demonstrou atrasar a taxa da progressão clínica em comparação com análogos de nucleósidos e proporcionar um efeito prolongado sobre a carga vírica e a contagem de células CD4.

Em doentes previamente tratados com zidovudina, indinavir, zidovudina e lamivudina em associação em comparação com lamivudina associada à zidovudina reduziram de 13 % para 7 % a probabilidade da doença definidora de SIDA ou morte às 48 semanas. De igual modo, em doentes que nunca tinham sido tratados com agentes antirretrovirais, indinavir isoladamente ou em associação com zidovudina em comparação com zidovudina isoladamente reduziu a probabilidade de doença definidora de SIDA ou morte às 48 semanas de 15 % com zidovudina isoladamente para aproximadamente 6 % com indinavir isoladamente ou em associação com zidovudina.

Os efeitos sobre a carga vírica foram consistentemente mais pronunciados em doentes tratados com indinavir em associação com análogos de nucleósidos, mas a proporção de doentes com níveis de ARN vírico sérico abaixo do limite da quantificação (500 cópias/ml) variou entre os estudos, na 24<sup>a</sup> semana, de 40 % para mais de 80 %. Esta proporção tende a permanecer estável depois de períodos prolongados de acompanhamento. Da mesma forma, os efeitos na contagem de células CD4 tendem a ser mais pronunciados em doentes tratados com indinavir em associação com análogos de nucleósidos em comparação com indinavir isoladamente. Nos estudos, este efeito é mantido também após períodos prolongados de acompanhamento.

#### População pediátrica

Foram concebidos dois ensaios clínicos realizados em 41 doentes pediátricos (4 a 15 anos de idade) para caracterizar a segurança, a atividade antirretrovírica e a farmacocinética do indinavir em associação com a estavudina e a lamivudina. Num estudo na 24<sup>a</sup> semana, a proporção de doentes com ARN vírico plasmático inferior a 400 cópias/ml foi de 60 %; o aumento médio nas contagens de células CD4 foi de 242 células/mm<sup>3</sup>; e o aumento médio na percentagem das contagens de células CD4 foi de 4,2 %. Na 60<sup>a</sup> semana, a proporção de doentes com ARN plasmático vírico inferior a 400 cópias/ml foi de 59 %. Noutro estudo, na 16<sup>a</sup> semana, a proporção de doentes com ARN plasmático vírico inferior a 400 cópias/ml foi de 59%; o aumento médio nas contagens de células CD4 foi de 73 células/mm<sup>3</sup>; e o aumento médio na percentagem das contagens de células CD4 foi de 1,2 %. Na 24<sup>a</sup> semana, a proporção de doentes com ARN plasmático vírico inferior a 400 cópias/ml foi de 60 %.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Indinavir é rapidamente absorvido em jejum com um tempo para a concentração plasmática máxima de 0,8 horas  $\pm$  0,3 horas (média  $\pm$  D.P.). Quando se administraram doses entre 200 e 800 mg, registou-se, nas concentrações plasmáticas de indinavir, um aumento superior ao proporcional à dose. Entre níveis de administração de 800 e 1.000 mg o desvio da proporcionalidade à dose é menos pronunciado. Como resultado da curta semivida, 1,8  $\pm$  0,4 horas, apenas ocorreu um aumento mínimo das concentrações plasmáticas após doses múltiplas. A biodisponibilidade de uma dose única de 800 mg de indinavir foi de aproximadamente 65 % (90 % IC, 58 - 72 %).

Os dados de um estudo no estado estacionário efetuado com voluntários saudáveis indicam que existe uma variação diurna da farmacocinética do indinavir. Após um regime posológico de 800 mg de 8 em 8 horas, as concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) após as administrações da manhã, da tarde, e da noite foram, respetivamente, de 15.550 nM, 8.720 nM e 8.880 nM. As correspondentes concentrações plasmáticas às 8 horas após a administração foram, respetivamente, de 220 nM, 210 nM e 370 nM. Desconhece-se a relevância destes resultados para a associação de ritonavir com indinavir. Em estado estacionário após um regime posológico de 800 mg de 8 em 8 horas, num estudo os doentes seropositivos para o VIH alcançaram médias geométricas de:  $AUC_{0-8h}$  de 27.813 nM\*h (intervalo de confiança de 90% = 22.185, 34.869), concentrações plasmáticas máximas 11.144 nM (intervalo de confiança de 90% = 9.192, 13.512) e concentrações plasmáticas às 8 horas após a administração 211 nM (intervalo de confiança de 90% = 163, 274).

#### Efeito dos alimentos

Em estado estacionário após um regime posológico de 800 mg/100 mg de indinavir/ritonavir de 12 em 12 horas, com uma refeição de baixo teor de gordura, num estudo os voluntários saudáveis alcançaram médias geométricas de:  $AUC_{0-12h}$  116.067 nM\*h (intervalo de confiança de 90% = 101.680, 132.490), concentrações plasmáticas máximas 19.001 nM (intervalo de confiança de 90% = 17.538, 20.588), e concentrações plasmáticas às 12 horas após a administração 2.274 nM (intervalo de confiança de 90% = 1.701, 3.042). Não se observou diferença significativa na exposição quando o regime foi administrado com uma refeição de elevado teor em gorduras.

Regime com indinavir potenciado. Os dados disponíveis sobre o perfil farmacocinético do indinavir em associação ritonavir em baixa dosagem são limitados. Em dois estudos foi avaliado o perfil

farmacocinético do indinavir (400 mg) com ritonavir (100 mg), tomado duas vezes ao dia. A análise farmacocinética num estudo foi efetuada em 19 doentes, com medianas (intervalo) de  $AUC_{0-12\text{horas}}$ ,  $C_{max}$ , e  $C_{min}$  de indinavir, respetivamente, de 25.421 nM\*h (21.489-36.236 nM\*h), 5.758 nM (5.056-6.742 nM) e 239 nM (169-421 nM). Os parâmetros farmacocinéticos no segundo estudo foram comparáveis.

Em doentes pediátricos infetados pelo VIH, um regime posológico de cápsulas de indinavir, de 500 mg/m<sup>2</sup> de 8 em 8 horas, originou valores de  $AUC_{0-8\text{h}}$  de 27.412 nM\*h, concentrações plasmáticas máximas de 12.182 nM, e concentrações plasmáticas às 8 horas após a administração de 122 nM. A  $AUC$  e as concentrações plasmáticas máximas foram geralmente semelhantes às previamente observadas nos doentes adultos infetados por VIH a tomarem a dose recomendada de 800 mg de 8 em 8 horas; deve salientar-se que as concentrações plasmáticas obtidas 8 horas após a administração foram inferiores.

Durante a gravidez, foi demonstrado que a exposição sistémica do indinavir se encontra diminuída de modo relevante (PACTG 358. Crixivan, 800 mg de 8 em 8 horas + zidovudina 200 mg de 8 em 8 horas e lamivudina 150 mg duas vezes por dia). A  $AUC_{0-8\text{h}}$  plasmática média do indinavir da 30<sup>a</sup> à 32<sup>a</sup> semana de gestação (n=11) foi de 9.231 nM\*h, sendo 74 % (IC 95 %: 50 %, 86 %) inferior à observada 6 semanas após o parto. Seis destas 11 (55 %) doentes apresentaram concentrações plasmáticas médias de indinavir às 8 horas após a administração ( $C_{min}$ ) abaixo do limiar de quantificação fiável para doseamento. A farmacocinética do indinavir nestas 11 doentes às 6 semanas após o parto foi em geral semelhante à observada em doentes que não se encontravam grávidas noutra estudo (ver secção 4.6).

A administração de indinavir com uma refeição de elevado teor em calorias, gorduras e proteínas teve como resultado uma absorção reduzida, acompanhada de uma redução de aproximadamente 80 % na Área sob a Curva (AUC) e de uma redução de 86 % na  $C_{max}$ . A sua administração com refeições ligeiras (por exemplo, torrada com compota ou conserva de fruta, sumo de maçã e café com leite desnatado ou magro e açúcar, ou flocos de milho, leite desnatado ou magro e açúcar) teve como resultado concentrações plasmáticas comparáveis aos valores correspondentes em jejum.

Em jejum, a farmacocinética do indinavir tomado como sal de sulfato de indinavir (a partir das cápsulas abertas) misturado em compota de maçã foi geralmente comparável à farmacocinética do indinavir tomado em cápsulas. Em doentes pediátricos infetados pelo VIH, os parâmetros farmacocinéticos do indinavir em compota de maçã foram:  $AUC_{0-8\text{h}}$  de 26.980 nM\*hora; concentração plasmática máxima de 13.711 nM; e concentração plasmática às 8 horas após a administração de 146 nM.

#### Distribuição

Indinavir não se liga em percentagem elevada às proteínas plasmáticas humanas (39 % não ligado).

Não existem dados relativos à penetração de indinavir no sistema nervoso central humano.

#### Biotransformação

Identificaram-se 7 metabolitos principais e as vias metabólicas foram identificadas como glucuronização no azoto piridínico, oxidação-N-piridínica com e sem hidroxilação-3' no anel indano, hidroxilação-3' do indano, hidroxilação-p do radical de fenilmetilo e depiridometilação-N com e sem hidroxilação-3'. Estudos *in vitro* com microssomas hepáticos humanos indicaram que o citocromo CYP3A4 é a única isoenzima P450 que desempenha um papel fulcral no metabolismo oxidativo do indinavir. A análise de amostras de plasma e da urina colhidas em indivíduos que receberam indinavir indicou que os metabolitos de indinavir contribuem pouco para a atividade inibidora da protease.

#### Eliminação

Quando se administraram doses entre 200 e 1.000 mg tanto a voluntários como a doentes infetados com o VIH-1, registou-se um aumento maior do que o proporcional à dose na recuperação de indinavir na urina. A depuração renal (116 ml/min) de indinavir, em relação à variação posológica, não depende da concentração. Menos de 20 % de indinavir é excretado por via renal. Após

administração de dose única de 700 mg em jejum, a excreção média urinária de medicamento inalterado foi de 10,4 % e após 1.000 mg, foi de 12,0 %. Indinavir foi rapidamente eliminado com uma semivida de 1,8 horas.

#### Características dos doentes

A farmacocinética de indinavir não parece ser afetada pela raça.

Não existem diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do indinavir em mulheres seropositivas por infecção com VIH, em comparação com homens seropositivos por infecção com VIH.

Doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada e evidência clínica de cirrose apresentaram uma diminuição do metabolismo de indinavir que resultava numa AUC média mais elevada em aproximadamente 60 %, após uma dose de 400 mg. A semivida média de indinavir aumentou para aproximadamente 2,8 horas.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Observaram-se cristais na urina de ratos, num macaco e num cão. Os cristais não têm sido associados a lesões renais induzidas pelo medicamento. Observou-se um aumento no peso da tiroide e hiperplasia das células foliculares da tiroide, devido a um aumento da depuração de tiroxina, em ratos tratados com doses  $\geq 160$  mg/kg/dia de indinavir. Ocorreu um aumento no peso hepático em ratos tratados com doses  $\geq 40$  mg/kg/dia de indinavir, que foi acompanhado por hipertrofia hepatocelular com doses  $\geq 320$  mg/kg/dia.

A dose oral máxima não letal de indinavir em ratos e ratinhos é de pelo menos 5.000 mg/kg, que foi a dose mais elevada testada em estudos de toxicidade aguda.

Estudos em ratos indicaram que foi limitada a captação para os tecidos cerebrais, que foi rápida a distribuição para o sistema linfático e para fora deste e que foi vasta a excreção para o leite de ratos lactantes. A distribuição do indinavir através da barreira placentária foi significativa em ratos, mas limitada em coelhos.

#### Mutagenicidade

Indinavir não possui qualquer atividade mutagénica ou genotóxica em estudos com ou sem ativação metabólica.

#### Carcinogenicidade

Em ratinhos, não foi observada qualquer carcinogenicidade com a dose máxima tolerada que corresponde a uma exposição sistémica de aproximadamente 2 a 3 vezes a exposição clínica. Em ratos, com os mesmos níveis de exposição, foi observada uma maior incidência de adenomas da tiroide provavelmente relacionada com um aumento na libertação de hormona estimuladora da tiroide secundária a um aumento na depuração da tiroxina. A relevância destes achados em seres humanos é provavelmente limitada.

#### Toxicidade do Desenvolvimento

Foram realizados estudos de toxicidade do desenvolvimento em ratos, coelhos e cães (com doses que produziram exposições sistémicas comparáveis ou ligeiramente superiores às da exposição humana), e não revelaram qualquer evidência de teratogenicidade. Não se observaram, nos ratos, quaisquer alterações externas ou viscerais, contudo, verificaram-se aumentos na incidência de costelas supranumerárias e de costelas cervicais. Não se observaram quaisquer alterações externas, viscerais ou no esqueleto dos coelhos, ou dos cães. Não foram observados nos ratos nem nos coelhos efeitos na sobrevivência embrionária/fetal nem no peso fetal. Foi verificado um ligeiro aumento das reabsorções nos cães; no entanto, todos os fetos de animais tratados foram viáveis, e a incidência de fetos vivos em animais tratados foi comparável à incidência verificada nos controlos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula:

lactose anidra  
estearato de magnésio

#### Revestimento da cápsula:

gelatina  
dióxido de titânio (E 171)  
pigmento de impressão: indigotina (E 132).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frasco de origem. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos de polietileno de alta densidade (PEAD), com uma cápsula de fecho de polipropileno e uma cápsula inviolável, contendo 180, 270 ou 360 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Os frascos contêm um exsicante que deve permanecer no recipiente.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 04 de outubro de 1996  
Data da última renovação: 18 de julho de 2011

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

CRIXIVAN 400 mg cápsulas

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada cápsula contém 500 mg de sulfato de indinavir, correspondente a 400 mg de indinavir.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula de 400 mg contém 149,6 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsula.

As cápsulas são brancas e semitranslúcidas e têm a gravação CRIXIVAN™ 400 mg a verde.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

CRIXIVAN está indicado em associação com análogos de nucleósidos antirretrovirais para o tratamento de adultos infetados por VIH-1.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

CRIXIVAN deve ser administrado por médicos que sejam experientes no tratamento da infecção por VIH. Com base nos dados atuais de farmacodinâmica, o indinavir deve ser usado em associação com outros medicamentos antirretrovirais. Quando o indinavir é administrado em monoterapia emergem rapidamente vírus resistentes (ver secção 5.1).

#### Posologia

A dose recomendada de indinavir é de 800 mg, por via oral, de 8 em 8 horas.

Dados de estudos publicados sugerem que CRIXIVAN 400 mg em associação com ritonavir 100 mg, ambos administrados por via oral duas vezes ao dia, pode constituir um regime terapêutico alternativo. A sugestão baseia-se em informação limitada publicada (ver secção 5.2).

Em caso de administração concomitante com itraconazol ou cetoconazol, deve considerar-se uma redução da dose de indinavir para 600 mg de 8 em 8 horas (ver secção 4.5).

#### Populações especiais

##### *Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado subsequente a cirrose, a dose de indinavir deve ser reduzida para 600 mg, de 8 em 8 horas. A recomendação baseia-se em dados limitados de farmacocinética (ver secção 5.2). Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave; logo, não se podem fazer recomendações sobre a posologia (ver secção 4.4).

##### *Compromisso renal*

Não foi estudada a segurança em doentes com compromisso renal; no entanto, menos de 20 % do indinavir é excretado na urina como fármaco inalterado ou metabolitos (ver secção 4.4).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de CRIXIVAN em crianças com menos de 4 anos de idade (ver secções 5.1 e 5.2) não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis em crianças com mais de 4 anos de idade estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

### Modo de administração

As cápsulas devem ser engolidas inteiras.

Uma vez que CRIXIVAN deve ser tomado a intervalos de 8 horas, deve-se adotar um horário que seja conveniente para o doente. Para uma absorção ótima, CRIXIVAN deve ser administrado sem comida, mas com água, 1 hora antes ou 2 horas depois de uma refeição. Como alternativa, CRIXIVAN pode ser administrado com uma refeição ligeira de baixo teor em gorduras.

Se administrado concomitantemente com ritonavir, CRIXIVAN pode ser administrado com ou sem alimentos.

A fim de assegurar uma hidratação adequada, recomenda-se que os adultos bebam, pelo menos, 1,5 l de líquidos durante as 24 horas.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1

O indinavir com ou sem ritonavir não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janelas terapêuticas estreitas e que são substratos do CYP3A4. A inibição do CYP3A4 pelo CRIXIVAN e pelo ritonavir pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas destes medicamentos, podendo causar reações graves ou que põem em risco a vida dos doentes (ver secção 4.5).

O CRIXIVAN com ou sem ritonavir não deve ser administrado concomitantemente com amiodarona, terfenadina, cisaprida, astemizol, quetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam administrado por via oral (para informação sobre cuidados a ter com midazolam administrado por via parentérica, ver secção 4.5), pimozida, derivados da ergotamina, simvastatina ou lovastatina (ver secção 4.4).

Está contraindicada a administração concomitante de rifampicina e CRIXIVAN com ou sem uma dose baixa de ritonavir associada (ver secção 4.5). A utilização concomitante de indinavir com preparações de plantas medicinais contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) é contraindicada (ver secção 4.5).

Adicionalmente, indinavir com ritonavir não pode ser administrado com alfuzosina, meperidina, piroxicam, propoxifeno, bepridilo, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, ácido fusídico, clozapina, clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam.

Indinavir não pode ser administrado com ritonavir a doentes com doença hepática descompensada, uma vez que o ritonavir é principalmente metabolizado e eliminado pelo fígado (ver secção 4.4).

Quando CRIXIVAN for utilizado com ritonavir, consultar o Resumo das Características do Medicamento do ritonavir para informação sobre contraindicações adicionais.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Nefrolitíase e nefrite tubulointersticial

Ocorreu nefrolitíase com terapêutica com indinavir em doentes adultos com a frequência cumulativa de 12,4 % (intervalo entre os ensaios individuais: 4,7% a 34,4%). A frequência cumulativa de acontecimentos de nefrolitíase aumenta com o aumento de exposição a CRIXIVAN. No entanto, o

risco ao longo do tempo permanece relativamente constante. Nalguns casos, a nefrolitíase associou-se a insuficiência renal ou insuficiência renal aguda; na maior parte destes casos, a insuficiência renal e a insuficiência renal aguda foram reversíveis. Se ocorrerem sinais ou sintomas de nefrolitíase, com dor dorso-lombar, acompanhada ou não de hematúria (incluindo hematúria microscópica), poderá considerar-se a interrupção temporária da terapêutica (ex.: 1-3 dias) durante o episódio agudo de nefrolitíase ou a paragem da terapêutica. A avaliação pode consistir em análise da urina, uremia e creatinina sérica e ultrassonografia da bexiga e rins. Recomenda-se hidratação adequada em todos os doentes sob tratamento com indinavir (ver secções 4.2 e 4.8).

A gestão clínica dos doentes com um ou mais episódios de nefrolitíase deve incluir a hidratação adequada e poderá considerar-se uma interrupção temporária da terapêutica (ex. 1 a 3 dias) durante o episódio agudo de nefrolitíase ou a paragem da terapêutica.

Observaram-se casos de nefrite intersticial com calcificação medular e atrofia cortical em doentes com leucocitúria grave assintomática ( $> 100$  células/campo de elevada resolução). Nos doentes em maior risco deve considerar-se o rastreio na urina. Em caso de leucocitúria grave persistente, poderão ser necessários outros exames complementares de diagnóstico.

#### Interações medicamentosas

Indinavir deve ser usado com precaução quando administrado com outros medicamentos que sejam induktores potentes do CYP3A4. A sua coadministração pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de indinavir e, como consequência, num risco aumentado de subdosagem terapêutica facilitando o desenvolvimento de resistências (ver secção 4.5).

Se indinavir for administrado com ritonavir, pode aumentar o potencial de interação. Deverá também consultar-se a secção sobre Interações do Resumo das Características do Medicamento (RCM) do ritonavir para obter informação sobre potenciais interações.

O atazanavir, bem como o indinavir, estão associados a uma hiperbilirrubinémia indireta (não conjugada) devido à inibição da UDP-glucuronosiltransferase (UGT). As associações de atazanavir com ou sem ritonavir e Crixivan não foram estudadas e a administração concomitante destes medicamentos não é recomendada devido ao risco de agravamento destas reações adversas.

Não é recomendada a utilização concomitante do indinavir com lovastatina ou simvastatina, devido ao risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise. Com base num estudo de interação com lopinavir/ritonavir, não é recomendada a associação de rosuvastatina e inibidores da protease. Terá também que se usar de precaução se o indinavir for utilizado concomitantemente com atorvastatina. Não é conhecida a interação entre indinavir ou indinavir/ritonavir com pravastatina ou fluvastatina (ver secção 4.5).

Prevê-se que da administração concomitante de CRIXIVAN com sildenafil, tadalafil e vardenafil (inibidores da PDE5) resulte um aumento substancial das concentrações plasmáticas destes compostos, podendo originar um aumento dos acontecimentos adversos associados ao inibidor da PDE5, que incluem hipotensão, alterações visuais e priapismo. (ver secção 4.5 e RCM do sildenafil).

#### Transmissão do VIH

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

#### Anemia hemolítica aguda

Foi notificada anemia hemolítica aguda que, nalguns casos, se revelou com gravidade e de progressão rápida. Logo que o diagnóstico seja objetivo, deverão ser instituídas medidas apropriadas para o tratamento da anemia hemolítica, que podem incluir a interrupção de indinavir.

### Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

### Doença hepática

A segurança e eficácia do indinavir não foram estabelecidas em doentes com significativas perturbações hepáticas subjacentes. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica antirretrovírica combinada apresentam um risco aumentado para reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antivírica concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se o Resumo das Características destes medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite ativa crónica, apresentam um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica antirretrovírica combinada e deverão ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deverá considerar-se a interrupção ou a descontinuação do tratamento.

Foi observado um aumento da incidência de nefrolitíase em doentes com perturbações hepáticas subjacentes, quando estes foram tratados com indinavir.

### Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

### Doentes com situações clínicas coexistentes

Em doentes hemofílicos tipo A e tipo B tratados com IPs foram notificados vários casos de aumento de hemorragia, incluindo o aparecimento espontâneo de hematomas cutâneos e hemartroses. Nalguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados foi possível continuar ou reiniciar o tratamento com os IPs nos casos em que o tratamento foi interrompido. Foi evocada uma relação de causalidade embora o mecanismo de ação não esteja esclarecido. Deste modo, os doentes hemofílicos deverão ser informados sobre a possibilidade de um aumento de hemorragias.

Os doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado subsequente a cirrose necessitarão de uma redução da dose de indinavir, devido à metabolização diminuída de indinavir (ver secção 4.2). Os doentes com compromisso hepático grave não foram estudados. Na ausência destes estudos, deverá ter-se precaução, dado que pode ocorrer um aumento dos níveis de indinavir.

A segurança em doentes com compromisso renal não foi estudada no entanto, menos de 20 % do indinavir é excretado na urina como medicamento inalterado ou metabolitos (ver secção 4.2).

### Osteonecrose:

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

### Lactose

Este medicamento contém 299,2 mg de lactose em cada dose de 800 mg (dose única máxima).

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou com má absorção de glucose-galactose, não podem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O metabolismo do indinavir é mediado pela enzima CYP3A4 do citocromo P450. Consequentemente, outras substâncias que partilham esta via metabólica ou que alteram a atividade do CYP3A4, podem influenciar a farmacocinética do indinavir. Da mesma forma, o indinavir pode também modificar a farmacocinética de outras substâncias que partilham esta via metabólica. O indinavir potenciado (indinavir com ritonavir) pode ter efeitos farmacocinéticos aditivos em substâncias que partilham a via do CYP3A4, uma vez que quer o ritonavir quer o indinavir inibem a enzima CYP3A4 do citocromo P450.

Indinavir com ou sem ritonavir não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janelas terapêuticas estreitas e que sejam substratos do CYP3A4. A inibição do CYP3A4 pelo CRIXIVAN e pelo ritonavir pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas destes medicamentos, podendo causar reações graves ou que põem em risco a vida dos doentes. CRIXIVAN com ou sem ritonavir não deve ser administrado concomitantemente com amiodarona, terfenadina, cisaprida, astemizol, quetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam administrado por via oral (para informação sobre cuidados a ter com midazolam administrado por via parentérica, ver Tabelas 1 e 2 abaixo), pimozida, derivados da ergotamina, simvastatina ou lovastatina. Adicionalmente, indinavir com ritonavir não deve ser administrado com alfuzosina, meperidina, piroxicam, propoxifeno, bepridilo, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, ácido fusídico, clozapina, clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam.

A utilização concomitante de indinavir com rifampicina ou preparações de plantas medicinais contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) é contraindicada.

Os medicamentos acima mencionados não são repetidos nas Tabelas 1 e 2, exceto se estiverem disponíveis dados de interações específicas.

Ver também as secções 4.2 e 4.3.

**Tabela 1. Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos – INDINAVIR NAO POTENCIADO**

As interações entre indinavir e outros medicamentos estão listadas nas tabelas abaixo (aumento é indicado como “↑”, diminuição como “↓”, nenhuma alteração ( $\leq +/- 20\%$ ) como “↔”, dose única como "SD", uma vez ao dia como "QD", duas vezes ao dia como "BID", três vezes ao dia como "TID" e quatro vezes por dia como "QID").

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>ANTI-INFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirais</b>		

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>NRTIs</b>		
Didanosina Formulação tamponada	Não se realizou qualquer estudo formal de interação. Pode ser necessário um pH gástrico normal (ácido) para uma absorção ótima de indinavir, uma vez que o ácido degrada rapidamente a didanosina, que é formulada com agentes tamponados para aumentar o pH. A atividade antirretrovírica manteve-se inalterada quando a didanosina foi administrada 3 horas após o tratamento com indinavir.	As formulações de indinavir e de didanosina contendo tampão devem ser administradas, pelo menos, com uma 1 hora de intervalo e com o estômago vazio
Didanosina com revestimento entérico 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (em relação a indinavir 800 mg SD isoladamente) Didanosina: ↔	Pode ser administrado sem restrições relativamente à hora da administração ou da refeição
Estavudina 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↔ $C_{min}$ do indinavir: ↔ (em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)  AUC da estavudina: ↑ 21% $C_{min}$ da estavudina: não avaliada	Indinavir e NRTIs podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico
Zidovudina 200 mg TID (Indinavir 1.000 mg TID)	AUC do indinavir: ↔ $C_{min}$ do indinavir: ↔ (em relação a indinavir 1.000 mg TID isoladamente)  AUC da zidovudina: ↔ $C_{min}$ da zidovudina: ↑ 51%	
Zidovudina/Lamivudina 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↔ $C_{min}$ do indinavir: ↔ (em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)  AUC da zidovudina: ↑ 39% $C_{min}$ da zidovudina: ↔  AUC da lamivudina: ↔ $C_{min}$ da lamivudina: ↔	
<b>NNRTIs</b>		
Delavirdina 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	AUC do indinavir: ↑ 53% $C_{min}$ do indinavir: ↑ 298% (em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)	Deve ser considerada uma redução da dose de CRIXIVAN para 400-600 mg de 8 em 8 horas.
Delavirdina 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	AUC do indinavir: ↔ $C_{min}$ do indinavir: ↑ 118% (em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)  Delavirdina: ↔	

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1.000 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 46% $C_{min}$ do indinavir: ↓ 57% (em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente) Um aumento da dose (1.000 mg TID) de indinavir não compensa o efeito indutor do efavirenz.	Não pode feita qualquer recomendação específica sobre a dose.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 31% $C_{min}$ do indinavir: ↓ 40%  AUC do efavirenz: ↔	
Nevirapina 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 28 % Nevirapina: ↔ (indução do CYP3A)	Deve considerar-se um aumento da dose de indinavir para 1.000 mg de 8 em 8 horas, se administrado com nevirapina.
<b>IPs</b>		
Amprenavir 1.200 mg BID (Indinavir 1.200 mg BID)	AUC do amprenavir: ↑ 90% Indinavir: ↔	Não foram estabelecidas as doses apropriadas para esta associação, no que respeita a eficácia e segurança.
Atazanavir	Interação não estudada	A associação de atazanavir com ou sem ritonavir e Crixivan não está recomendada devido ao aumento do risco de hiperbilirrubinémia (ver secção 4.4)

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC <sub>24hr</sub> do indinavir: ↑ 178% C <sub>min</sub> do indinavir: ↑ 11 vezes; (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente*) AUC do ritonavir: ↑ 72% C <sub>min</sub> do ritonavir: ↑ 62%	Não foram estabelecidas as doses apropriadas para esta associação no que respeita a eficácia e segurança. Dados clínicos preliminares sugerem que o CRIXIVAN 400 mg em associação com ritonavir 100 mg, ambos administrados por via oral duas vezes ao dia, podem constituir um regime posológico alternativo (ver secção 5.2). Uma dose potenciada de 800 mg de indinavir/100 mg de ritonavir duas vezes ao dia, aumenta o risco da ocorrência de acontecimentos adversos.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC <sub>24hr</sub> do indinavir: ↑ 266% C <sub>min</sub> do indinavir: ↑ 24 vezes; (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente*) AUC do ritonavir: ↑ 96% C <sub>min</sub> do ritonavir: ↑ 371%	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC <sub>24hr</sub> do indinavir: ↑ 220% C <sub>min</sub> do indinavir: ↑ 24 vezes (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente*) AUC <sub>24hr</sub> do ritonavir: ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	AUC <sub>24hr</sub> do indinavir: ↑ 68% C <sub>min</sub> do indinavir: ↑ 10 vezes (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente*) AUC <sub>24hr</sub> do ritonavir: ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	AUC e C <sub>min</sub> do indinavir: ↔ (em relação a indinavir 800 mg TID* isoladamente)  (*) controlos prévios	
Saquinavir 600 mg SD (cápsulas) (Indinavir 800 mg TID)	AUC do saquinavir: ↑ 500% C <sub>min</sub> do saquinavir: ↑ 190% (Em relação ao saquinavir 600 mg SD (cápsulas) isoladamente)	Não foram estabelecidas as doses apropriadas para esta associação no que respeita a eficácia e segurança.
Saquinavir 800 mg SD (cápsulas moles) (Indinavir 800 mg TID)	AUC do saquinavir: ↑ 620% C <sub>min</sub> do saquinavir: ↑ 450% (Em relação ao saquinavir 800 mg SD (cápsulas moles) isoladamente)	
Saquinavir 1200 mg SD (cápsulas moles) (Indinavir 800 mg TID)	AUC do saquinavir: ↑ 360% C <sub>min</sub> do saquinavir: ↑ 450% (em relação ao saquinavir 1.200 mg SD (cápsulas moles) isoladamente)	
	A conceção do estudo não permite a avaliação definitiva do efeito do saquinavir sobre o indinavir, mas sugere que se verifica um aumento inferior ao dobro da AUC <sub>8h</sub> do indinavir durante a coadministração com saquinavir	

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>Antibióticos</b>		
Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	AUC e $C_{min}$ do indinavir: ↔ (Em relação a indinavir 400 mg QID isoladamente) AUC e $C_{min}$ do sulfametoxazol: ↔	Indinavir e sulfametoxazol/trimetoprim podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico.
<b>Antifúngicos</b>		
Fluconazol 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 24% $C_{min}$ do indinavir: ↔ (Em relação a indinavir 1.000 mg TID isoladamente)	Indinavir e fluconazol podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico.
Itraconazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	AUC do indinavir: ↔ $C_{min}$ do indinavir: ↑ 49% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)	Recomenda-se uma redução da dose de CRIXIVAN para 600 mg de 8 em 8 horas, quando se administra itraconazol concomitantemente.
Cetoconazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 20% $C_{min}$ do indinavir: ↑ 29% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)	Deve ser considerada uma redução da dose de CRIXIVAN para 600 mg de 8 em 8 horas.
Cetoconazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	AUC do indinavir ↓ 56% $C_{min}$ do indinavir ↓ 27% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)	
<b>Antimicobacterianos</b>		
Isoniazida 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC e $C_{min}$ do indinavir: ↔ (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente) AUC e $C_{min}$ de isoniazida: ↔	Indinavir e isoniazida podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico
Rifabutina 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir ↓ 34% $C_{min}$ do indinavir: ↓ 39% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)  AUC de rifabutina: ↑ 173% $C_{min}$ de rifabutina: ↑ 244% (Em relação a rifabutina 300 mg QD isoladamente)	A redução da dose de rifabutina e o aumento da dose de CRIXIVAN não foram confirmados nos estudos clínicos. Logo, a administração concomitante não é recomendada. Se for necessário o tratamento com rifabutina, devem ser considerados medicamentos alternativos para tratar a infecção por VIH.
Rifabutina 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 32% $C_{min}$ do indinavir: ↓ 40% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)  AUC* da rifabutina ↑ 54% $C_{min*}$ da rifabutina: ↑ 99% (*em relação a rifabutina 300 mg QD isoladamente. Não foram obtidos dados que comparem a associação de rifabutina 150 mg QD com indinavir 800 mg TID, com uma dose de referência de 150 mg de rifabutina isoladamente)	

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
Rifampicina 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 92% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente) Este efeito deve-se a uma indução do CYP3A4 pela rifampicina.	É contraindicada a utilização de rifampicina com indinavir.
<b>ANALGÉSICOS</b>		
Metadona 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↔ (Em relação aos controlos prévios de indinavir 800 mg TID) AUC e $C_{min}$ da metadona: ↔	Indinavir e metadona podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Quinidina 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	AUC e $C_{min}$ do indinavir: ↔ (Em relação ao indinavir 400 mg SD) É esperado ↑ da concentração de quinidina (inibição do CYP3A4 pelo indinavir)	É necessária precaução e monitorização da concentração terapêutica para a quinidina, quando administrada concomitantemente com CRIKIVAN. É contraindicada a utilização de indinavir/ritonavir com quinidina.
<b>ANTIASMÁTICOS</b>		
Teofilina 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC e $C_{min}$ da teofilina: ↔	Indinavir e teofilina podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Varfarina	Não estudada; administração em associação pode resultar num aumento dos níveis de varfarina.	Pode ser necessário um ajuste da dose de varfarina.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina, fenobarbital Fenitoína	Indinavir inibe o CYP3A4, logo espera-se que aumente as concentrações plasmáticas destes anticonvulsivantes. A utilização concomitante de medicamentos induktores do CYP3A4, tais como a carbamazepina, fenobarbital e fenitoína pode reduzir as concentrações plasmáticas de indinavir.	É recomendada cuidadosa monitorização da terapêutica e dos efeitos adversos, quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com o indinavir.
<b>ANTIDEPRESSIVOS</b>		
Venlafaxina 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	AUC do indinavir: ↓ 28% (Em relação a indinavir 800 mg SD isoladamente) Venlafaxina e metabolito ativo O-desmetyl-venlafaxina: ↔	Desconhece-se o significado clínico deste facto.
<b>ANTIPSICÓTICOS</b>		
Quetiapina	Não estudada Indinavir inibe o CYP3A, logo espera-se que as concentrações de quetiapina aumentem.	A administração concomitante de indinavir e quetiapina pode aumentar as concentrações plasmáticas de quetiapina resultando em toxicidade, incluindo coma, devido à quetiapina. A administração concomitante de indinavir e quetiapina é contraindicada (ver secção 4.3).

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO</b>		
Dihidropiridina: por ex., felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ da concentração do bloqueador dos canais de cálcio, dihidropiridina  Os bloqueadores dos canais de cálcio são metabolizados pelo CYP3A4, que é inibido pelo indinavir.	É necessária precaução e recomenda-se a monitorização clínica dos doentes.
<b>PREPARAÇÕES DE PLANTAS MEDICINAIS</b>		
Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> ) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↓ 54% $C_{min}$ do indinavir: ↓ 81% (Em relação a indinavir 800 mg TID isoladamente)  Redução nas concentrações de indinavir devido à indução da metabolização do medicamento e/ou das proteínas transportadoras pelo hipericão.	As preparações de plantas medicinais com hipericão são contraindicadas com CRIXIVAN. Se um doente já estiver a tomar hipericão, deve interromper a administração de hipericão, verificar os níveis virais e se possível os níveis de indinavir. Os níveis de indinavir podem aumentar quando a administração de hipericão é interrompida e a dose de CRIXIVAN pode necessitar de ajuste. O efeito indutor pode persistir até 2 semanas após a paragem do tratamento com hipericão.
<b>ANTAGONISTAS HISTAMINÉRGICOS <math>H_2</math></b>		
Cimetidina 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	AUC e $C_{min}$ do indinavir: ↔ (Em relação a indinavir 400 mg SD isoladamente)	Indinavir e cimetidina podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico.
<b>INIBIDORES DA REDUTASE DA HMG-CoA</b>		
Lovastatina, simvastatina	O indinavir inibe o CYP3A4 e em consequência espera-se que provoque um aumento acentuado das concentrações plasmáticas destes inibidores da redutase da HMG-CoA, que são altamente dependentes do metabolismo do CYP3A4.	A associação é contraindicada devido a um aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise.
Rosuvastatina	Interação não estudada. Estudo da interação com lopinavir/ritonavir + rosuvastatina: AUC da rosuvastatina ↑ 2,08 vezes $C_{max}$ da rosuvastatina ↑ 4,66 vezes (Mecanismo desconhecido)	Associação não recomendada.
Atorvastatina	↑ da concentração de atorvastatina A atorvastatina é menos dependente do CYP3A4 para o metabolismo do que a lovastatina ou a simvastatina	Usar a menor dose possível de atorvastatina, com monitorização cuidadosa. É necessária precaução.
Pravastatina, fluvastatina	Interação não estudada. O metabolismo da pravastatina e fluvastatina não é dependente do CYP3A4. Não se pode excluir a interação devida a efeitos nas proteínas transportadoras.	Interação desconhecida. Se não estiver disponível tratamento alternativo, utilizar com monitorização cuidadosa.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>IMUNOSSUPPRESSORES</b>		
Ciclosporina A	<b>Os níveis de ciclosporina A (CsA) aumentam significativamente em doentes que tomam IPs, incluindo o indinavir.</b>	<b>Os níveis de CsA requerem um ajuste progressivo da dose, através da monitorização terapêutica do medicamento.</b>
<b>CONTRACEUTIVOS ORAIS</b>		
Noretindrona/etinilestradiol 1/35 1 µg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC da noretindrona: ↑ 26% C <sub>min</sub> da noretindrona: ↑ 44%	Indinavir e noretindrona/etinilestradiol 1/35 podem ser administrados concomitantemente sem ajuste posológico
<b>INIBidores DA PDE5</b>		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do indinavir: ↑ 11% AUC do sildenafil ↑ 340%  É provável que a administração concomitante de CRIXIVAN com sildenafil provoque um aumento do sildenafil através da inibição competitiva do metabolismo.	A dose de sildenafil não deve exceder um máximo de 25 mg num período de 48 horas nos doentes em terapêutica concomitante com indinavir.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC do vardenafil: ↑ 16 vezes  É provável que a administração concomitante de CRIXIVAN com vardenafil provoque um aumento de vardenafil através da inibição competitiva do metabolismo.	A dose de vardenafil não deve exceder um máximo de 2,5 mg num período de 24 horas nos doentes em terapêutica concomitante com indinavir.
Tadalafil	Interação não estudada.  É provável que a administração concomitante de CRIXIVAN com tadalafil provoque um aumento do tadalafil através da inibição competitiva do metabolismo.	A dose de tadalafil não deve exceder um máximo de 10 mg num período de 72 horas nos doentes em terapêutica concomitante com indinavir.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>SEDATIVOS/HIPNÓTICOS</b>		
Midazolam (parentélico)	<p>Não estudado; espera-se que a administração em associação possa aumentar significativamente as concentrações de midazolam, particularmente quando o midazolam é administrado por via oral.</p> <p>O midazolam é extensamente metabolizado pelo CYP3A4.</p>	<p>CRIXIVAN não deve ser administrado concomitantemente com midazolam por via oral (ver secção 4.3). Deve ter-se precaução com a administração concomitante de CRIXIVAN e midazolam por via parentérica. Se CRIXIVAN for administrado concomitantemente com midazolam por via parentérica, tal deve ser realizado numa unidade de cuidados intensivos, com estreita monitorização clínica em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve considerar-se o ajuste da dose para o midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.</p>
<b>ESTEROIDES</b>		
Dexametasona	<p>Interação não estudada.</p> <p>É esperado ↑ da exposição à dexametasona (inibição do CYP3A).</p> <p>É esperada ↓ das concentrações plasmáticas de indinavir (indução do CYP3A).</p>	<p>É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando a dexametasona é administrada concomitantemente com indinavir.</p>

**Tabela 2. Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos – INDINAVIR POTENCIADO COM RITONAVIR. Não foram realizados estudos de interação específicos com dose de 400 mg de indinavir potenciada com 100 mg de ritonavir.**

As interações entre indinavir/ritonavir e outros medicamentos estão listadas nas tabelas abaixo (aumento é indicado como “↑”, diminuição como “↓”, nenhuma alteração ( $\leq +/- 20\%$ ) como “↔”, dose única como "SD", uma vez ao dia como "QD", duas vezes ao dia como "BID", três vezes ao dia como "TID" e quatro vezes por dia como "QID").

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>ANTI-INFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirais</b>		
Amprenavir	<p>↑ 90% da AUC de amprenavir 1.200 mg BID com 800 mg TID de indinavir isoladamente (ver Tabela 1).</p> <p>↑ 64% da AUC de amprenavir 600 mg BID com 100 mg BID de ritonavir isoladamente (em relação a amprenavir 1200 mg BID isoladamente). O ritonavir aumenta os níveis séricos do amprenavir, como resultado da inibição do CYP3A4.</p> <p>Não existe informação de interação disponível sobre a administração concomitante de indinavir/ritonavir e amprenavir.</p>	<p>Não foram ainda estabelecidas as doses apropriadas para esta associação, no que respeita a eficácia e a segurança. A solução oral de ritonavir não deve ser administrada concomitantemente com a solução oral de amprenavir a crianças devido ao risco de toxicidade dos excipientes das duas formulações.</p>
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	<p>AUC do indinavir: ↓ 25%</p> <p>C<sub>min</sub> do indinavir ↓ 50%</p> <p>(Em relação ao indinavir/ritonavir 800/100 BID isoladamente)</p> <p>AUC do ritonavir: ↓ 36%</p> <p>C<sub>min</sub> do ritonavir: ↓ 39%</p> <p>AUC e C<sub>min</sub> do efavirenz: ↔</p>	<p>Não foram estudados aumentos da dose de indinavir/ritonavir quando administrados em associação com efavirenz.</p>
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifabutina	<p>Interação com indinavir/ritonavir não estudada.</p> <p>São esperadas diminuições das concentrações de indinavir e aumentos das concentrações de rifabutina.</p>	<p>Não é possível fazer recomendações para a administração de indinavir/ritonavir com rifabutina, logo a associação não é recomendada. Se for necessário o tratamento com rifabutina, devem ser considerados agentes alternativos para o tratamento da infecção por VIH.</p>
Rifampicina	<p>A rifampicina é um induzor potente do CYP3A4 e foi demonstrado que provoca uma diminuição de 92% na AUC do indinavir, o que pode resultar em falência virológica e desenvolvimento de resistências. Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reações hepáticas.</p>	<p>Está contraindicada a administração concomitante da associação terapêutica de rifampicina e CRIXIVAN com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.3).</p>
<b>Outros Anti-infecciosos</b>		
Atovaquona	<p>Interação com indinavir/ritonavir não estudada.</p> <p>O ritonavir induz a glucuronização, logo espera-se uma diminuição das concentrações plasmáticas de atovaquona.</p>	<p>É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando a atovaquona é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.</p>

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
Eritromicina, itraconazol	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O indinavir e ritonavir inibem o CYP3A4, logo espera-se um aumento das concentrações plasmáticas de eritromicina e itraconazol.	É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando a eritromicina ou o itraconazol são administrados concomitantemente com indinavir/ritonavir.
Cetoconazol	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O indinavir e ritonavir inibem o CYP3A4, logo são esperados aumentos das concentrações plasmáticas de cetoconazol. A administração concomitante de ritonavir e cetoconazol provocou um aumento da incidência de acontecimentos adversos gastrointestinais e hepáticos.	É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando o cetoconazol é administrado concomitantemente com indinavir/ritonavir. Deve ser considerada uma redução da dose de cetoconazol quando coadministrado com indinavir/ritonavir.
<b>ANALGÉSICOS</b>		
Fentanilo	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O indinavir e ritonavir inibem o CYP3A4, logo, espera-se que aumentem as concentrações plasmáticas de fentanilo.	É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos quando o fentanilo é administrado concomitantemente com indinavir/ritonavir.
Metadona	Interação com indinavir/ritonavir não estudada.  Não se verifica um efeito significativo do indinavir não potenciado na AUC da metadona (ver Tabela 1 acima).  Foram observadas diminuições na AUC da metadona com outros inibidores da protease potenciados com ritonavir. O ritonavir pode induzir a glucuronização da metadona.	Pode ser necessário um aumento da dose de metadona quando administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir. Deve ser considerado um ajuste posológico com base na resposta clínica do doente à terapêutica com metadona.
Morfina	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. Os níveis de morfina podem sofrer uma diminuição devido à indução da glucuronização causada pela coadministração de ritonavir.	É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando a morfina é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Digoxina 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. AUC da digoxina: ↑ 22%	O ritonavir pode aumentar os níveis de digoxina devido à modificação do efluxo da digoxina mediado pela glicoproteína-P. É recomendada uma monitorização cuidadosa dos níveis de digoxina quando a digoxina é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Varfarina Ritonavir 400 mg BID	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. Os níveis de R-varfarina podem diminuir, levando a uma redução da anticoagulação devida à indução do CYP1A2 e do CYP2C9 pelo ritonavir.	Os parâmetros de anticoagulação devem ser monitorizados quando a varfarina é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. Indinavir e ritonavir inibem o CYP3A4, logo espera-se que aumentem as concentrações plasmáticas de carbamazepina.	É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando a carbamazepina é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.
Divalproex, lamotrigina, fenitoína	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O ritonavir induz a oxidação pelo CYP2C9 e a glucuronização, logo espera-se que diminuam as concentrações plasmáticas dos anticonvulsivantes.	É recomendada uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos ou dos efeitos terapêuticos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com indinavir/ritonavir. A fenitoína pode diminuir os níveis séricos de ritonavir.
<b>ANTIDEPRESSIVOS</b>		
Trazodona 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. AUC da trazodona: ↑ 2,4 vezes Foi verificado um aumento da incidência de acontecimentos adversos relacionados com a trazodona, quando administrada concomitantemente com ritonavir.	A associação de trazodona com indinavir/ritonavir deve ser usada com precaução, iniciando a trazodona na dose mais baixa e monitorizando as respostas clínicas e a tolerabilidade.
<b>ANTI-HISTAMÍNICOS</b>		
Fexofenadina	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. A administração concomitante com ritonavir pode modificar o efluxo da fexofenadina mediado pela glicoproteína-P, resultando num aumento das concentrações de fexofenadina.	É recomendada monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos, quando a fexofenadina é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.
Loratadina	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O indinavir e o ritonavir inibem o CYP3A4, logo espera-se que aumentem as concentrações plasmáticas de loratadina.	É recomendada uma monitorização cuidada da terapêutica e dos efeitos adversos quando a loratadina é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.
<b>BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁCIO</b>		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC <sub>0-24hr</sub> do diltiazem: ↑ 43% AUCs de indinavir/ritonavir: ↔	Deve ser considerada modificação da dose dos bloqueadores dos canais de cálcio quando administrados concomitantemente com indinavir/ritonavir, uma vez que pode provocar um aumento da resposta.
Amlodipina 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC <sub>0-24hr</sub> da amlodipina: ↑ 80% AUCs do indinavir/ritonavir: ↔	

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
<b>INIBIDORES DA REDUTASE DA HMG-CoA</b>		As mesmas recomendações que para o indinavir sem potenciação com ritonavir (ver Tabela 1).
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Ciclosporina A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Num estudo, após o início da terapêutica com indinavir/ritonavir 800/100 BID ou lopinavir/ritonavir 400/100 BID, foi necessário reduzir a dose de ciclosporina A para 5-20% da dose anterior, para manter os níveis de ciclosporina A dentro do intervalo terapêutico.	Os ajustes posológicos da ciclosporina A devem ser feitos de acordo com a determinação dos níveis sanguíneos no vale de ciclosporina A.
Tacrolímus	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O indinavir e ritonavir inibem o CYP3A4, logo espera-se que aumentem as concentrações plasmáticas de tacrolímus.	É recomendada uma monitorização cuidada da terapêutica e dos efeitos adversos quando o tacrolímus é administrado concomitantemente com indinavir/ritonavir.
<b>INIBIDORES DA PDE5</b>		
Sildenafil, tadalafil	Interação não estudada.	Para o sildenafil e tadalafil, aplicam-se as mesmas recomendações que para o indinavir sem potenciação com ritonavir (ver Tabela 1).
Vardenafil	Interação não estudada.	A dose de vardenafil não deve exceder um máximo de 2,5 mg num período de 72 horas, quando administrado com um inibidor da protease potenciado.
<b>SEDATIVOS/HIPNÓTICOS</b>		
Buspirona	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. O indinavir e ritonavir inibem o CYP3A4, logo espera-se que aumentem as concentrações plasmáticas de buspirona.	É recomendada uma monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos quando a buspirona é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação	Recomendações sobre administração concomitante
Midazolam (parentélico)	Interação com indinavir/ritonavir não estudada; espera-se que administrações em associação aumentem significativamente as concentrações de midazolam, particularmente quando o midazolam é administrado por via oral (inibição do CYP3A4).	CRIXIVAN com ritonavir e midazolam oral não devem ser coadministrados (ver secção 4.3), devendo haver precaução com a administração concomitante de CRIXIVAN com ritonavir e midazolam por via parentérica. Se o CRIXIVAN com ritonavir for administrado concomitantemente com midazolam por via parentérica, tal deve ser feito numa unidade de cuidados intensivos que assegure uma estreita monitorização clínica em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve considerar-se o ajuste da dose para o midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.
<b>ESTEROIDES</b>		
Dexametasona	Interação com indinavir/ritonavir não estudada. É esperado ↑ da exposição à dexametasona (inibição do CYP3A). Pode esperar-se ↓ das concentrações plasmáticas de indinavir (indução do CYP3A).	É recomendada uma monitorização cuidadosa da terapêutica e dos efeitos adversos quando a dexametasona é administrada concomitantemente com indinavir/ritonavir.

Para informações sobre a dieta ou o efeito dos alimentos na absorção do indinavir, ver secções 4.2 e 5.2.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em doentes grávidas. O indinavir só deverá ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto. Uma vez que foram substancialmente mais baixas as exposições pré-parto observadas num pequeno estudo realizado em doentes grávidas infetadas pelo VIH e uma vez que são limitados os dados nesta população de doentes, a utilização de indinavir não é recomendada em doentes grávidas infetadas pelo VIH (ver secção 5.2).

Durante o tratamento com indinavir ocorreu hiperbilirrubinémia em 14 % de doentes, registada predominantemente como sendo bilirrubina indireta elevada. Uma vez que se desconhece se indinavir exacerbará a hiperbilirrubinémia fisiológica em recém-nascidos, deve-se considerar criteriosamente a administração de indinavir à grávida, na altura do parto (ver secção 4.8).

A administração de indinavir a macacos Rhesus recém-nascidos causou uma ligeira exacerbação da hiperbilirrubinémia fisiológica temporária verificada nesta espécie após o nascimento. A administração de indinavir a macacas Rhesus grávidas durante o terceiro trimestre não causou uma exacerbação similar nos recém-nascidos; no entanto, deu-se apenas uma passagem limitada de indinavir pela placenta.

### Amamentação

Recomenda-se que a mulher infetada por VIH não amamente em circunstância alguma a fim de evitar a transmissão por VIH. Desconhece-se se indinavir é excretado no leite humano. As mães devem ser aconselhadas a interromper o aleitamento durante o tratamento.

### Fertilidade

Não existem dados disponíveis dos efeitos potenciais do tratamento com CRIXIVAN na fertilidade masculina ou feminina.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não existem dados que sugiram que indinavir afete a capacidade de conduzir ou de trabalhar com máquinas. Contudo, os doentes devem ser informados de que foram notificadas tonturas e visão turva durante o tratamento com indinavir.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Ocorreu nefrolitíase em, aproximadamente, 10% dos doentes tratados com a dose recomendada (não potenciada) de CRIXIVAN numa análise agrupada de ensaios clínicos controlados (ver também a tabela abaixo e a secção 4.4).

As reações adversas clínicas notificadas pelos investigadores como possível, provável ou seguramente relacionadas com o CRIXIVAN, em  $\geq 5\%$  dos doentes tratados com CRIXIVAN, isoladamente ou em associação com NRTIs ( $n = 309$ ) durante 24 semanas estão indicadas abaixo. Muitas destas reações adversas foram também identificadas como situações clínicas pré-existentes e frequentes nesta população. Estas reações adversas foram: náuseas (35,3 %), cefaleias (25,2 %), diarreia (24,6 %), astenia/fadiga (24,3 %), erupção cutânea (19,1 %), alteração do paladar (19,1 %), pele seca (16,2 %), dor abdominal (14,6 %), vómitos (11,0 %), tonturas (10,7 %). Com exceção para a pele seca, erupção cutânea e alteração do paladar, a incidência de reações adversas foi idêntica ou superior em doentes tratados com análogos de nucleósidos antirretrovirais em relação aos doentes tratados com CRIXIVAN isoladamente ou em associação. Este perfil de segurança global manteve-se idêntico em 107 doentes tratados com CRIXIVAN isoladamente ou em associação com NRTI(s) até 48 semanas. As reações adversas, incluindo a nefrolitíase, podem levar à interrupção do tratamento.

Nos estudos clínicos controlados, conduzidos a nível mundial, indinavir foi administrado isoladamente ou em associação com outros agentes antirretrovirais (zidovudina, didanosina, estavudina e/ou lamivudina) a cerca de 2.000 doentes, na maioria adultos caucasianos do sexo masculino (15 % do sexo feminino).

Indinavir não alterou o tipo, a frequência ou a gravidade dos principais efeitos adversos associados ao uso de zidovudina, didanosina ou lamivudina.

Foram notificadas as seguintes reações adversas durante os ensaios clínicos em adultos e/ou na pós-comercialização do CRIXIVAN isoladamente e/ou do CRIXIVAN com terapêutica antirretrovírica combinada (TARC).

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Foram também notificadas reações adversas durante a experiência de pós-comercialização\*; dado que resultam de notificações espontâneas, não é possível determinar as incidências.

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações Adversas CRIXIVAN
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequente	aumentos do VCM, diminuição dos neutrófilos
	Desconhecido*	aumento de hemorragias espontâneas em doentes com hemofilia, anemia incluindo anemia hemolítica aguda, trombocitopenia (ver secção 4.4).
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido *	reações anafilatoïdes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecido *	novos casos de diabetes mellitus ou hiperglicemia, ou exacerbação de diabetes mellitus pré-existente, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequente	cefaleia, tonturas
	Frequente	insónia, hipostesia, parestesias
	Desconhecido *	parestesia oral.
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	náuseas, vômitos, diarréia, dispesia
	Frequente	flatulência, xerostomia, regurgitação ácida
	Desconhecido *	hepatite incluindo notificações de insuficiência hepática, pancreatite.
Afeções hepatobiliares	Muito frequente	hiperbilirrubinémia isolada assintomática, aumento da TGP e TGO
	Desconhecido *	alterações da função hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequente	erupção cutânea, pele seca
	Frequente	prurido
	Desconhecido *	erupção cutânea incluindo eritema multiforme e síndrome de Stevens Johnson, vasculite de hipersensibilidade, alopecia, hiperpigmentação, urticária; crescimento anómalo da unha do dedo do pé e/ou paroníquia
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	mialgia
	Desconhecido *	miosite, rabdomiólise, aumento da CPK, osteonecrose (ver secção 4.4), periartrite.
Doenças renais e urinárias	Muito frequente	hematuria, proteinuria, cristalúria
	Frequente	nefrolitíase, disúria.
	Desconhecido *	nefrolitíase, alguns casos com insuficiência renal ou insuficiência renal aguda; pielonefrite; nefrite intersticial por vezes associada ao depósito de cristais de indinavir. Em alguns doentes, não se verificou resolução da nefrite intersticial, após a suspensão da terapêutica com indinavir; insuficiência renal; insuficiência renal aguda; leucocitúria (ver secção 4.4).

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações Adversas CRIXIVAN
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente	astenia/fadiga, alteração do paladar, dor abdominal.

#### *Parâmetros metabólicos*

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. (ver secção 4.4)

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Nefrolitíase*

Tem sido referida nefrolitíase, com dor dorso-lombar acompanhada ou não de hematúria (incluindo hematúria microscópica), em aproximadamente 10 % (252/2.577) de doentes recebendo CRIXIVAN em ensaios clínicos na dose recomendada, em comparação com 2,2 % registados nos grupos controlo. Em geral, estes episódios não estavam associados à disfunção renal e foram resolvidos com hidratação e interrupção temporária da terapêutica (ex. 1 - 3 dias).

##### *Hiperbilirrubinémia*

Foi notificada hiperbilirrubinémia assintomática isolada (bilirrubina total  $\geq 2,5$  mg/dl, 43  $\mu\text{mol/l}$ ) sobretudo como bilirrubina indireta elevada e raramente associada a elevações de TGP, TGO e de fosfatase alcalina, em cerca de 14 % de doentes tratados com CRIXIVAN, isoladamente ou em associação com outros agentes antirretrovirais. A maioria dos doentes continuou o tratamento com CRIXIVAN, sem redução da dose, e os valores de bilirrubina desceram gradualmente até ao valor basal. A hiperbilirrubinémia ocorreu mais frequentemente com doses superiores a 2,4 g/dia do que com doses inferiores a 2,4 g/dia.

#### População pediátrica

Em ensaios clínicos realizados em doentes pediátricos ( $> 3$  anos), o perfil de reações adversas foi similar ao dos doentes adultos, exceto na ocorrência de uma superior frequência de nefrolitíase de 29% (20/70) verificada nos doentes pediátricos tratados com CRIXIVAN. Foi verificada piúria assintomática de etiologia desconhecida em 10,9% (6/55) dos doentes pediátricos que receberam CRIXIVAN. Alguns destes acontecimentos estavam associados a um ligeiro aumento de creatinina sérica.

#### *Notificação de suspeitas de reações adversas*

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

#### **4.9 Sobredosagem**

Registaram-se casos de sobredosagem humana com CRIXIVAN. Os sintomas mais vulgarmente registados foram gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia) e renais (por exemplo, nefrolitíase, dor dorso-lombar, hematúria).

Não se sabe se indinavir é dialisável por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico, inibidores da protease - Código ATC - J05AE02.

#### Mecanismo de ação

O indinavir inibe a protease recombinante do VIH-1 e do VIH-2, com uma seletividade para a protease do VIH-1 aproximadamente 10 vezes a seletividade para a protease do VIH-2. O indinavir liga-se reversivelmente ao local de ação da protease inibindo de forma competitiva a enzima. Esta inibição impede a clivagem das poliproteínas precursoras víricas que ocorre durante a maturação da partícula vírica recentemente formada. As partículas imaturas resultantes não são infeciosas e são incapazes de estabelecer novos ciclos de infecção. O indinavir não inibiu significativamente as proteases eucarióticas, a renina humana, a catepsina D humana, a elastase humana e o fator Xa humano.

#### Microbiologia

O indinavir, em concentrações de 50 a 100 nM, mediou uma inibição de 95 % (IC95) da disseminação vírica (em comparação com um controlo não tratado infetado com o vírus) em culturas humanas de linfócitos-T e em monócitos/macrófagos humanos primários infetados por mutantes do VIH-1 (LAI, MN e RF) e por um mutante macrófago tropical SF 162, respetivamente. As concentrações de 25 a 100 nM de indinavir mediaram uma inibição de 95 % da disseminação vírica em culturas de células mononucleadas periféricas de sangue humano, ativadas por mitogénios, e infetadas por diversos isolados clínicos primários do VIH-1, incluindo isolados resistentes à zidovudina e aos inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos (NNRTIs). Observou-se atividade antirretrovírica sinergística, quando células linfoides-T humanas, infetadas com o mutante LAI do VIH-1, foram incubadas com indinavir e com zidovudina, ou didanosina ou com NNRTIs.

#### Resistência ao medicamento

Em alguns doentes, ocorreu perda da supressão dos níveis virais de ARN; no entanto, as contagens de células CD4 mantiveram-se frequentemente acima dos níveis de pré-tratamento. Quando ocorreu a perda da supressão do ARN vírico, ela associou-se tipicamente à substituição do vírus sensível circulante por mutantes virais resistentes. A resistência correlacionou-se com a acumulação de mutações no genoma vírico que resultaram na expressão de substituições de aminoácidos na protease vírica.

Foram associadas à resistência ao indinavir, pelo menos, 11 posições de aminoácidos na protease: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 e L90. A base da sua contribuição para a resistência é, no entanto, complexa. Nenhuma destas substituições foi necessária ou suficiente para a resistência. Por exemplo, nenhuma substituição isolada ou par de substituições foi capaz de produzir uma resistência mensurável ( $\geq 4$  vezes) ao indinavir, e o nível de resistência dependeu do modo como as múltiplas substituições se combinaram. No entanto, de um modo geral, níveis elevados de resistência resultaram da co-expressão de maior número de substituições nas 11 posições identificadas. Entre os doentes que tiveram aumento no ARN vírico durante a monoterapia com 800 mg de indinavir de 8 em 8 h, apenas foram observadas substituições em 3 dessas posições, na maioria dos doentes: V82 (para A ou F), M46 (para I ou L), e L10 (para I ou R). As outras substituições foram observadas menos frequentemente. As substituições de aminoácidos observadas parecem acumular-se sequencialmente e sem uma ordem consistente, provavelmente como resultado da replicação vírica em curso.

É de notar que a diminuição da supressão dos níveis virais de ARN foi mais frequentemente observada quando a terapêutica com indinavir foi iniciada em doses mais baixas do que a recomendada de 2,4 g/dia por via oral. **Consequentemente, a terapêutica com indinavir deve ser iniciada na dose recomendada, a fim de aumentar a supressão da replicação vírica e, assim, inibir o aparecimento de vírus resistentes.**

O uso concomitante de indinavir com análogos de nucleósidos (em doentes que nunca os utilizaram) pode diminuir o risco de desenvolvimento de resistência tanto a indinavir como aos análogos de nucleósidos. Num estudo comparativo, a terapêutica de associação com análogos de nucleósidos (terapêutica tripla com zidovudina mais didanosina) conferiu proteção contra a seleção do vírus expressando pelo menos uma substituição de aminoácido associada à resistência tanto ao indinavir (de 13/24 a 2/20 à 24<sup>a</sup> semana de tratamento) como aos análogos de nucleósidos (de 10/16 a 0/20 à 24<sup>a</sup> semana de tratamento).

#### Resistência cruzada

Os isolados de doentes infetados por VIH-1, com sensibilidade reduzida ao indinavir, revelaram variados padrões e graus de resistência cruzada a uma série de IPs do VIH, incluindo ritonavir e saquinavir. Notou-se resistência cruzada completa entre indinavir e ritonavir; no entanto, a resistência cruzada ao saquinavir variou entre os isolados. Muitas das substituições de aminoácidos da proteína registadas como estando associadas à resistência ao ritonavir e saquinavir foram também associadas à resistência ao indinavir.

#### Ações farmacodinâmicas

##### Adultos

Até ao momento foi demonstrado que o tratamento com indinavir isoladamente ou em associação com outros agentes antirretrovirais (por exemplo, análogos nucleósidos) reduz a carga vírica e aumenta o número de linfócitos CD4 em doentes com contagens celulares CD4 abaixo das 500 células/mm<sup>3</sup>.

Num estudo publicado, 20 doentes infetados por VIH, com carga vírica plasmática indetectável (<200 cópias/ml), a tomar indinavir 800 mg de 8 em 8 horas, foram transferidos para uma terapêutica aberta e cruzada para indinavir/ritonavir 400/100 mg de 12 em 12 horas. Dezoito doentes completaram o estudo na semana 48. A carga vírica manteve-se <200 cópias/ml durante 48 semanas em todos os doentes.

Outro estudo publicado avaliou a eficácia e segurança do indinavir/ritonavir 400/100 mg de 12 em 12 horas em 40 doentes naïve para terapêutica antirretrovírica. Trinta indivíduos completaram o tratamento de 48 semanas. Na semana 4, a  $C_{\min}$  de indinavir era de 500 ng/ml com uma variabilidade substancial no vale (intervalo de 5 a 8.100 ng/ml). Numa análise efetuada com base na intenção de tratar, 65% dos doentes apresentaram ARN VIH <400 cópias/ml e 50% tinha carga vírica <50 cópias/ml; numa análise durante o tratamento, 96% dos doentes apresentaram ARN VIH <400 cópias/ml e 74% tinham carga vírica <50 cópias/ml.

Oitenta doentes naïve para terapêutica antirretrovírica entraram num terceiro estudo publicado. Neste estudo aberto não aleatorizado de um braço, os doentes foram tratados com estavudina e lamivudina adicionado de indinavir/ritonavir 400/100 mg de 12 em 12 horas. Sessenta e dois doentes completaram o estudo na semana 96. Nas análises efetuadas com base na intenção de tratar e durante o tratamento, a proporção de doentes com ARN VIH <50 cópias/ml foi, respetivamente, de 68,8% e 88,7% na semana 96.

Indinavir isoladamente ou em associação com análogos de nucleósidos (zidovudina/estavudina e lamivudina) demonstrou atrasar a taxa da progressão clínica em comparação com análogos de nucleósidos e proporcionar um efeito prolongado sobre a carga vírica e a contagem de células CD4.

Em doentes previamente tratados com zidovudina, indinavir, zidovudina e lamivudina em associação em comparação com lamivudina associada à zidovudina reduziram de 13 % para 7 % a probabilidade da doença definidora de SIDA ou morte às 48 semanas. De igual modo, em doentes que nunca tinham sido tratados com agentes antirretrovirais, indinavir isoladamente ou em associação com zidovudina em comparação com zidovudina isoladamente reduziu a probabilidade de doença definidora de SIDA ou morte às 48 semanas de 15 % com zidovudina isoladamente para aproximadamente 6 % com indinavir isoladamente ou em associação com zidovudina.

Os efeitos sobre a carga vírica foram consistentemente mais pronunciados em doentes tratados com indinavir em associação com análogos de nucleósidos, mas a proporção de doentes com níveis de ARN vírico sérico abaixo do limite da quantificação (500 cópias/ml) variou entre os estudos, na 24<sup>a</sup> semana, de 40 % para mais de 80 %. Esta proporção tende a permanecer estável depois de períodos prolongados de acompanhamento. Da mesma forma, os efeitos na contagem de células CD4 tendem a ser mais pronunciados em doentes tratados com indinavir em associação com análogos de nucleósidos em comparação com indinavir isoladamente. Nos estudos, este efeito é mantido também após períodos prolongados de acompanhamento.

#### População pediátrica

Foram concebidos dois ensaios clínicos realizados em 41 doentes pediátricos (4 a 15 anos de idade) para caracterizar a segurança, a atividade antirretrovírica e a farmacocinética do indinavir em associação com a estavudina e a lamivudina. Num estudo na 24<sup>a</sup> semana, a proporção de doentes com ARN vírico plasmático inferior a 400 cópias/ml foi de 60 %; o aumento médio nas contagens de células CD4 foi de 242 células/mm<sup>3</sup>; e o aumento médio na percentagem das contagens de células CD4 foi de 4,2 %. Na 60<sup>a</sup> semana, a proporção de doentes com ARN plasmático vírico inferior a 400 cópias/ml foi de 59 %. Noutro estudo, na 16<sup>a</sup> semana, a proporção de doentes com ARN plasmático vírico inferior a 400 cópias/ml foi de 59%; o aumento médio nas contagens de células CD4 foi de 73 células/mm<sup>3</sup>; e o aumento médio na percentagem das contagens de células CD4 foi de 1,2 %. Na 24<sup>a</sup> semana, a proporção de doentes com ARN plasmático vírico inferior a 400 cópias/ml foi de 60 %.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Indinavir é rapidamente absorvido em jejum com um tempo para a concentração plasmática máxima de 0,8 horas  $\pm$  0,3 horas (média  $\pm$  D.P.). Quando se administraram doses entre 200 e 800 mg, registou-se, nas concentrações plasmáticas de indinavir, um aumento superior ao proporcional à dose. Entre níveis de administração de 800 e 1.000 mg o desvio da proporcionalidade à dose é menos pronunciado. Como resultado da curta semivida,  $1.8 \pm 0.4$  horas, apenas ocorreu um aumento mínimo das concentrações plasmáticas após doses múltiplas. A biodisponibilidade de uma dose única de 800 mg de indinavir foi de aproximadamente 65 % (90 % IC, 58 - 72 %).

Os dados de um estudo no estado estacionário efetuado com voluntários saudáveis indicam que existe uma variação diurna da farmacocinética do indinavir. Após um regime posológico de 800 mg de 8 em 8 horas, as concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) após as administrações da manhã, da tarde e da noite foram, respetivamente, de 15.550 nM, 8.720 nM e 8.880 nM. As correspondentes concentrações plasmáticas às 8 horas após a administração foram, respetivamente, de 220 nM, 210 nM e 370 nM. Desconhece-se a relevância destes resultados para a associação de ritonavir com indinavir. Em estado estacionário após um regime posológico de 800 mg de 8 em 8 horas, num estudo os doentes seropositivos para o VIH alcançaram médias geométricas de:  $AUC_{0-8h}$  de 27.813 nM\*h (intervalo de confiança de 90% = 22.185, 34.869), concentrações plasmáticas máximas 11.144 nM (intervalo de confiança de 90% = 9.192, 13.512) e concentrações plasmáticas às 8 horas após a administração 211 nM (intervalo de confiança de 90% = 163, 274).

#### Efeito dos alimentos

Em estado estacionário após um regime posológico de 800 mg/100 mg de indinavir/ritonavir de 12 em 12 horas, com uma refeição de baixo teor de gordura, num estudo os voluntários saudáveis alcançaram médias geométricas de:  $AUC_{0-12h}$  116.067 nM\*h (intervalo de confiança de 90% = 101.680, 132.490), concentrações plasmáticas máximas 19.001 nM (intervalo de confiança de 90% = 17.538, 20.588) e concentrações plasmáticas às 12 horas após a administração 2.274 nM (intervalo de confiança de 90% = 1.701, 3.042). Não se observou diferença significativa na exposição quando o regime foi administrado com uma refeição de elevado teor em gorduras.

Regime com indinavir potenciado. Os dados disponíveis sobre o perfil farmacocinético do indinavir em associação ritonavir em baixa dosagem são limitados. Em dois estudos foi avaliado o perfil

farmacocinético do indinavir (400 mg) com ritonavir (100 mg), tomado duas vezes ao dia. A análise farmacocinética num estudo foi efetuada em 19 doentes, com medianas (intervalo) de  $AUC_{0-12\text{horas}}$ ,  $C_{max}$ , e  $C_{min}$  de indinavir, respetivamente, de 25.421 nM\*h (21.489-36.236 nM\*h), 5.758 nM (5.056-6.742 nM) e 239 nM (169-421 nM). Os parâmetros farmacocinéticos no segundo estudo foram comparáveis.

Em doentes pediátricos infetados pelo VIH, um regime posológico de cápsulas de indinavir, de 500 mg/m<sup>2</sup> de 8 em 8 horas, originou valores de  $AUC_{0-8\text{h}}$  de 27.412 nM\*h, concentrações plasmáticas máximas de 12.182 nM, e concentrações plasmáticas às 8 horas após a administração de 122 nM. A  $AUC$  e as concentrações plasmáticas máximas foram geralmente semelhantes às previamente observadas nos doentes adultos infetados por VIH a tomarem a dose recomendada de 800 mg de 8 em 8 horas; deve salientar-se que as concentrações plasmáticas obtidas 8 horas após a administração foram inferiores.

Durante a gravidez, foi demonstrado que a exposição sistémica do indinavir se encontra diminuída de modo relevante (PACTG 358. Crixivan, 800 mg de 8 em 8 horas + zidovudina 200 mg de 8 em 8 horas e lamivudina 150 mg duas vezes por dia). A  $AUC_{0-8\text{h}}$  plasmática média do indinavir da 30<sup>a</sup> à 32<sup>a</sup> semana de gestação (n=11) foi de 9.231 nM\*h, sendo 74 % (IC 95 %: 50 %, 86 %) inferior à observada 6 semanas após o parto. Seis destas 11 (55 %) doentes apresentaram concentrações plasmáticas médias de indinavir às 8 horas após a administração ( $C_{min}$ ) abaixo do limiar de quantificação fiável para doseamento. A farmacocinética do indinavir nestas 11 doentes às 6 semanas após o parto foi em geral semelhante à observada em doentes que não se encontravam grávidas noutro estudo (ver secção 4.6).

A administração de indinavir com uma refeição de elevado teor em calorias, gorduras e proteínas teve como resultado uma absorção reduzida, acompanhada de uma redução de aproximadamente 80 % na Área sob a Curva (AUC) e de uma redução de 86 % na  $C_{max}$ . A sua administração com refeições ligeiras (por exemplo, torrada com compota ou conserva de fruta, sumo de maçã e café com leite desnatado ou magro e açúcar, ou flocos de milho, leite desnatado ou magro e açúcar) teve como resultado concentrações plasmáticas comparáveis aos valores correspondentes em jejum.

Em jejum, a farmacocinética do indinavir tomado como sal de sulfato de indinavir (a partir das cápsulas abertas) misturado em compota de maçã foi geralmente comparável à farmacocinética do indinavir tomado em cápsulas. Em doentes pediátricos infetados pelo VIH, os parâmetros farmacocinéticos do indinavir em compota de maçã foram:  $AUC_{0-8\text{h}}$  de 26.980 nM\*hora; concentração plasmática máxima de 13.711 nM; e concentração plasmática às 8 horas após a administração de 146 nM.

#### Distribuição

Indinavir não se liga em percentagem elevada às proteínas plasmáticas humanas (39 % não ligado).

Não existem dados relativos à penetração de indinavir no sistema nervoso central humano.

#### Biotransformação

Identificaram-se 7 metabolitos principais e as vias metabólicas foram identificadas como glucuronização no azoto piridínico, oxidação-N-piridínica com e sem hidroxilação-3' no anel indano, hidroxilação-3' do indano, hidroxilação-p do radical de fenilmetilo e depiridometilação-N com e sem hidroxilação-3'. Estudos *in vitro* com microssomas hepáticos humanos indicaram que o citocromo CYP3A4 é a única isoenzima P450 que desempenha um papel fulcral no metabolismo oxidativo do indinavir. A análise de amostras de plasma e da urina colhidas em indivíduos que receberam indinavir indicou que os metabolitos de indinavir contribuem pouco para a atividade inibidora da protease.

#### Eliminação

Quando se administraram doses entre 200 e 1.000 mg tanto a voluntários como a doentes infetados com o VIH-1, registou-se um aumento maior do que o proporcional à dose na recuperação de indinavir na urina. A depuração renal (116 ml/min) de indinavir, em relação à variação posológica,

não depende da concentração. Menos de 20 % de indinavir é excretado por via renal. Após administração de dose única de 700 mg em jejum, a excreção média urinária de medicamento inalterado foi de 10,4 % e após 1.000 mg foi de 12,0 %. Indinavir foi rapidamente eliminado com uma semivida de 1,8 horas.

#### Características dos doentes

A farmacocinética de indinavir não parece ser afetada pela raça.

Não existem diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do indinavir em mulheres seropositivas por infecção com VIH, em comparação com homens seropositivos por infecção com VIH. Doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada e evidência clínica de cirrose apresentaram uma diminuição do metabolismo de indinavir que resultava numa AUC média mais elevada em aproximadamente 60 %, após uma dose de 400 mg. A semivida média de indinavir aumentou para aproximadamente 2,8 horas.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Observaram-se cristais na urina de ratos, num macaco e num cão. Os cristais não têm sido associados a lesões renais induzidas pelo medicamento. Observou-se um aumento no peso da tiroide e hiperplasia das células foliculares da tiroide, devido a um aumento da depuração de tiroxina, em ratos tratados com doses  $\geq 160$  mg/kg/dia de indinavir. Ocorreu um aumento no peso hepático em ratos tratados com doses  $\geq 40$  mg/kg/dia de indinavir, que foi acompanhado por hipertrofia hepatocelular com doses  $\geq 320$  mg/kg/dia.

A dose oral máxima não letal de indinavir em ratos e ratinhos é de pelo menos 5.000 mg/kg, que foi a dose mais elevada testada em estudos de toxicidade aguda.

Estudos em ratos indicaram que foi limitada a captação para os tecidos cerebrais, que foi rápida a distribuição para o sistema linfático e para fora deste e que foi vasta a excreção para o leite de ratos lactantes. A distribuição do indinavir através da barreira placentária foi significativa em ratos, mas limitada em coelhos.

#### Mutagenicidade

Indinavir não possui qualquer atividade mutagénica ou genotóxica em estudos com ou sem ativação metabólica.

#### Carcinogenicidade

Em ratinhos, não foi observada qualquer carcinogenicidade com a dose máxima tolerada que corresponde a uma exposição sistémica de aproximadamente 2 a 3 vezes a exposição clínica. Em ratos, com os mesmos níveis de exposição, foi observada uma maior incidência de adenomas da tiroide provavelmente relacionada com um aumento na libertação de hormona estimuladora da tiroide secundária a um aumento na depuração da tiroxina. A relevância destes achados em seres humanos é provavelmente limitada.

#### Toxicidade do Desenvolvimento

Foram realizados estudos de toxicidade do desenvolvimento em ratos, coelhos e cães (com doses que produziram exposições sistémicas comparáveis ou ligeiramente superiores às da exposição humana), e não revelaram qualquer evidência de teratogenicidade. Não se observaram, nos ratos, quaisquer alterações externas ou viscerais contudo, verificaram-se aumentos na incidência de costelas supranumerárias e de costelas cervicais. Não se observaram quaisquer alterações externas, viscerais ou no esqueleto dos coelhos ou dos cães. Não foram observados nos ratos nem nos coelhos efeitos na sobrevivência embrionária/fetal nem no peso fetal. Foi verificado um ligeiro aumento das reabsorções nos cães; no entanto, todos os fetos de animais tratados foram viáveis e a incidência de fetos vivos em animais tratados foi comparável à incidência verificada nos controlos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Conteúdo da cápsula:

lactose anidra  
estearato de magnésio

Revestimento da cápsula:

gelatina  
dióxido de titânio (E 171)  
pigmento de impressão: dióxido de titânio (E 171), indigotina (E 132) e óxido de ferro (E 172).

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos para os frascos PEAD com 90 e 180 cápsulas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frasco de origem. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos de PEAD com uma cápsula de fecho de polipropileno e uma cápsula inviolável, contendo 90 ou 180 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Os frascos contêm um exsicante que deve permanecer no recipiente.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 04 de outubro de 1996  
Data da última renovação: 18 de julho de 2011

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

**A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CRIXIVAN 200 mg – embalagens de 180, 270 e 360 cápsulas – Embalagem exterior**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

CRIXIVAN 200 mg cápsulas  
Indinavir

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém: sulfato de indinavir equivalente a 200 mg de indinavir

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose anidra. Para informações adicionais, consulte o folheto informativo.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

180 cápsulas  
270 cápsulas  
360 cápsulas

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

O exsicante não deve ser retirado da embalagem.

O exsicante não deve ser engolido.

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frasco de origem. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

CRIXIVAN 200 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****CRIXIVAN 200 mg – embalagens de 180, 270 e 360 cápsulas – Rótulo do frasco****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CRIXIVAN 200 mg cápsulas  
Indinavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém: sulfato de indinavir equivalente a 200 mg de indinavir

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose anidra. Para informações adicionais, consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

180 cápsulas  
270 cápsulas  
360 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

O exsicante não deve ser retirado da embalagem.

O exsicante não deve ser engolido.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frasco de origem. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR****CRIXIVAN 400 mg – embalagens de 90 e 180 cápsulas – Embalagem exterior****1. NOME DO MEDICAMENTO**

CRIXIVAN 400 mg cápsulas  
Indinavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém: sulfato de indinavir equivalente a 400 mg de indinavir

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose anidra. Para informações adicionais, consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 cápsulas  
180 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

O exsicante não deve ser retirado da embalagem.  
O exsicante não deve ser engolido.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frasco de origem. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

CRIXIVAN 400 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****CRIXIVAN 400 mg – embalagens de 90 e 180 cápsulas – Rótulo do frasco****2. NOME DO MEDICAMENTO**

CRIXIVAN 400 mg cápsulas  
Indinavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém: sulfato de indinavir equivalente a 400 mg de indinavir

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Lactose anidra. Para informações adicionais, consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 cápsulas  
180 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

O exsicante não deve ser retirado da embalagem.  
O exsicante não deve ser engolido.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frasco de origem. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

Medicamento já não autorizado

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### CRIXIVAN 200 mg cápsulas indinavir

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é CRIXIVAN e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar CRIXIVAN
3. Como tomar CRIXIVAN
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar CRIXIVAN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é CRIXIVAN e para que é utilizado

##### O que é CRIXIVAN

CRIXIVAN contém como substância ativa o indinavir e pertence a um grupo de medicamentos denominado “inibidores da protease”.

##### Para que é utilizado o CRIXIVAN

CRIXIVAN é utilizado para tratar o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos. CRIXIVAN é utilizado ao mesmo tempo que outros tratamentos para o VIH (medicamentos antirretrovirais), o que se chama terapêutica de associação antirretrovírica.

- Um exemplo de outro medicamento que lhe pode ser dado ao mesmo tempo que CRIXIVAN é o ritonavir.

##### Como funciona o CRIXIVAN

CRIXIVAN trata o VIH e ajuda a diminuir o número de partículas de VIH no seu sangue.

CRIXIVAN ajuda a:

- diminuir o risco de desenvolver uma doença relacionada com o VIH
- diminuir a quantidade de VIH no seu organismo (a sua “carga vírica”)
- aumentar o número das suas células CD4 (T). As células CD4 são uma parte importante do seu sistema imunitário. A função principal do sistema imunitário é protegê-lo de infecções.

CRIXIVAN pode não ter todas estas ações em todos os doentes. O seu médico irá monitorizar como o medicamento funciona consigo.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar CRIXIVAN

##### Não tome CRIXIVAN:

- se tem alergia ao indinavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na Secção 6).
- se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- rifampicina – um antibiótico utilizado para tratar infecções
- cisaprida – utilizada para problemas digestivos
- amiodarona – utilizada para problemas no ritmo cardíaco
- pimozida – utilizada em certas doenças psiquiátricas
- lovastatina ou simvastatina – utilizadas para diminuir o colesterol
- hipericão (*Hypericum perforatum*) – uma erva medicinal utilizada na depressão
- tartarato de ergotamina (com ou sem cafeína) – utilizada nas dores de cabeça
- astemizol ou terfenadina – anti-histamínicos utilizados para tratar febre dos fenos e outras condições alérgicas
- quetiapina – utilizada para tratar algumas doenças mentais, como a esquizofrenia, distúrbios bipolares e distúrbios depressivos graves
- alprazolam, triazolam e midazolam (por via oral) – utilizados para acalmar ou ajudar a dormir

Não tome CRIXIVAN se algum dos casos anteriores se aplicar a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN.

Adicionalmente, quando CRIXIVAN é tomado ao mesmo tempo que o medicamento ritonavir:

**Não tome CRIXIVAN ou ritonavir:**

- se tiver problemas no fígado
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:
  - ácido fusídico – um antibiótico utilizado para tratar infecções
  - piroxicam – utilizado para a artrite
  - alfuzosina – utilizada para problemas na próstata
  - bepridilo – utilizado para a dor no peito (angina)
  - clozapina – utilizada em certas doenças psiquiátricas
  - petidina ou propoxifeno – utilizados na dor
  - estazolam ou flurazepam – utilizados para o ajudar a dormir
  - clorazepato ou diazepam – utilizados para acalmar
  - encainida, flecainida, propafenona ou quinidina – utilizados para o batimento cardíaco irregular.

Não tome CRIXIVAN ou ritonavir se algum dos casos anteriores se aplicar a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN.

**Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN se tiver tido, ou vier a ter alguma das situações seguintes:

- **alergias**
- **problemas nos rins** (incluindo inflamação nos rins, pedras nos rins ou dores nas costas com ou sem perda de sangue na urina)
- **hemofilia** – CRIXIVAN pode torná-lo mais suscetível a ter hemorragias. Se tiver hemorragias ou se se sentir fraco fale imediatamente com o seu médico.
- **problemas no fígado** – doentes com hepatite B ou C crónica ou cirrose em tratamento com medicamentos antirretrovíricos têm maior probabilidade de ter efeitos secundários graves do fígado e potencialmente fatais com este medicamento. Poderá ser necessário efetuar análises ao sangue para verificar o funcionamento do seu fígado.
- **dor intensa, sensibilidade ou fraqueza nos músculos** – é mais frequente que aconteça se estiver a tomar medicamentos para diminuir o colesterol chamados estatinas (tais como simvastatina). Em ocasiões raras os problemas nos músculos podem ser graves (rabdomiólise).

Informe o seu médico o mais rapidamente possível caso comece a sentir dores intensas ou fraqueza nos músculos.

- **sinais de infecção** – pode tratar-se de uma infecção anterior que volta a aparecer assim que se começa o tratamento anti-VIH. Pode dever-se ao facto do organismo ser novamente capaz de combater infecções. Isto acontece em doentes com infecção avançada por VIH (SIDA) e que tiveram anteriormente infecções relacionadas com o VIH. Se notar quaisquer sintomas de infecção, por favor informe imediatamente o seu médico.
- **doenças autoimunes** (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- **problemas nos ossos** – os sintomas incluem rigidez, mal-estar e dor nas articulações, especialmente na anca, e dificuldade de movimentos. Se notar qualquer destes sinais fale com o seu médico. Estes problemas podem dever-se a uma doença óssea chamada “osteonecrose” (perda de afluxo de sangue ao osso causando morte do tecido ósseo) e podem ocorrer meses a anos após o início da terapêutica para o VIH. O risco de ter problemas nos ossos é maior se:
  - consumir bebidas alcoólicas
  - tiver índice de massa corporal elevado
  - tiver um sistema imunitário fraco
  - tiver tomado corticosteroides ao mesmo tempo que CRIXIVAN
  - fizer terapêutica antirretrovírica de associação durante um longo período.

Se alguma das situações anteriores se aplica a si (ou se não tem a certeza) fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN.

#### Crianças e adolescentes

CRIXIVAN não está recomendado em crianças com menos de 18 anos de idade.

#### Outros medicamentos e CRIXIVAN

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos não sujeitos a receita médica, incluindo medicamentos à base de plantas.

CRIXIVAN pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam. Outros medicamentos podem também afetar o modo como CRIXIVAN atua.

#### Ritonavir

Ritonavir é utilizado para aumentar a quantidade de CRIXIVAN no sangue ou menos frequentemente, e por isso em doses mais elevadas, para tratamento do VIH. Se vai tomar os dois medicamentos, CRIXIVAN e ritonavir, fale com o seu médico. Consulte também o Folheto Informativo de ritonavir.

Por favor consulte “**Não tome CRIXIVAN**” e “**Não tome CRIXIVAN ou ritonavir**” na Secção 2 acima, para uma lista importante de medicamentos que não pode associar a CRIXIVAN. Não tome CRIXIVAN se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente algum desses medicamentos. Se não tem a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN.

**Adicionalmente, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos** pois o seu médico pode precisar de ajustar a dose do medicamento:

- teofilina - utilizada para a asma
- varfarina – utilizada para fluidificar o sangue
- fentanilo, morfina – utilizados na dor
- buspirona – utilizada para o acalmar
- fluconazol – utilizado nas infecções fúngicas
- venlafaxina, trazodona – utilizados na depressão
- tacrolimus, ciclosporina – utilizados principalmente após transplante de órgãos
- delavirdina, efavirenz, nevirapina – utilizados para o VIH
- amprenavir, saquinavir, atazanavir – utilizados para o VIH
- sildenafile, vardenafil, tadalafil – utilizados na impotência
- dexametasona – utilizada para parar o inchaço (inflamação)
- itraconazol, cetoconazol – utilizados para tratar infecções fúngicas
- atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina – utilizadas para diminuir o colesterol
- fexofenadina, loratadina – anti-histamínicos utilizados para tratar febre dos fenos e outros sintomas alérgicos
- medicamentos contraceptivos orais (“a pílula”) contendo noretindrona ou etinilestradiol
- fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, divalproex, lamotrigina – medicamentos utilizados para tratar convulsões (epilepsia)
- midazolam (administrado por injeção) – utilizado em convulsões agudas (ataques) e para ajudar a induzir o sono em certos procedimentos médicos
- amlodipina, felodipina, nifedipina, nicardipina, digoxina, diltiazem – utilizados na hipertensão e certas perturbações cardíacas.
- quetiapina – utilizada para tratar algumas doenças mentais, como a esquizofrenia, distúrbios bipolares e distúrbios depressivos graves

Se alguma das situações anteriores se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN.

#### **CRIXIVAN com alimentos e bebidas**

Consulte a Secção 3, em baixo, para informação sobre como tomar CRIXIVAN. É no entanto especialmente importante que:

- não tome CRIXIVAN com alimentos ricos em calorias, gordura e proteínas. Estes alimentos diminuem a capacidade do seu organismo absorver CRIXIVAN que não funcionará tão bem.

#### **Gravidez e aleitamento**

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, tome CRIXIVAN apenas se o seu médico decidir que é realmente necessário. Não se sabe se CRIXIVAN é prejudicial ao feto, quando tomado por uma mulher grávida.
- Recomenda-se que as mulheres com VIH não amamentem para impedir a passagem do VIH para o seu bebé.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Durante o tratamento com CRIXIVAN, registaram-se tonturas e visão turva. Se isto acontecer, não conduza nem trabalhe com máquinas.

#### **Outras informações que deve saber**

CRIXIVAN não é a cura para o VIH. Pode ainda ter infecções ou outras doenças relacionadas com VIH. Precisa, por isso, de continuar a consultar o seu médico enquanto toma CRIXIVAN.

A propagação do VIH é feita através do contacto sanguíneo ou sexual com uma pessoa com o VIH. Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretrovírica eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infecte outras pessoas.

## **CRIXIVAN contém lactose.**

Este medicamento contém lactose (um tipo de açúcar). Se o seu médico lhe tiver dito que não consegue tolerar ou digerir alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **3. Como tomar CRIXIVAN**

Tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

#### **Que quantidade tomar**

A dose recomendada de CRIXIVAN é:

- Quatro cápsulas de 200 mg (800 mg) – tomadas três vezes por dia (de 8 em 8 horas).  
Ou seja, toma um total de doze cápsulas de 200 mg (2400 mg) por dia.

Em geral a dose de CRIXIVAN é menor se também estiver a tomar ritonavir. As doses recomendadas são:

- CRIXIVAN – duas cápsulas de 200 mg (400 mg) – duas vezes por dia.  
Ou seja, um total de quatro cápsulas de 200 mg (800 mg) por dia.
- ritonavir – 100 mg – tomados duas vezes por dia.

#### **Tomar o medicamento**

- Tome o medicamento por via oral.
- Engula as cápsulas com um copo de água, leite desnatado ou magro, sumo, chá ou café.
- Não esmague nem mastigue as cápsulas.
- É importante que os adultos bebam, pelo menos, 1,5 litro de líquidos por dia enquanto estiverem a tomar CRIXIVAN. Isto irá ajudar a reduzir o risco de formação de pedra nos rins.
- Não tome CRIXIVAN com alimentos ricos em calorias, gordura ou proteínas. Estes alimentos diminuem a capacidade do seu organismo absorver CRIXIVAN e não funcionará tão bem.

#### **Quando tomar**

- Tome 1 hora antes ou 2 horas depois de uma refeição.
- Se não consegue tomar sem alimentos tome CRIXIVAN com uma refeição leve, pobre em gorduras. Esta refeição pode ser uma tosta seca com fiambre ou flocos de milho com leite desnatado ou magro e açúcar.
- Se está também a tomar ritonavir, pode então tomar CRIXIVAN em qualquer altura do dia, com ou sem alimentos.

#### **Se tomar mais CRIXIVAN do que deveria**

Se tomar mais CRIXIVAN do que deveria, fale com o seu médico o mais rapidamente possível.

Podem ocorrer os seguintes sintomas:

- náuseas,
- vômitos,
- diarréia,
- dores nas costas
- sangue na urina.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar CRIXIVAN**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida. Se se esquecer de tomar uma dose, não a tome mais tarde. Continue a seguir o esquema normal dentro do horário previsto.

#### **Se parar de tomar CRIXIVAN**

É importante que tome CRIXIVAN exatamente como o seu médico lhe receitou – o seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo deve tomar o medicamento.

- Não pare de tomar CRIXIVAN sem falar com o seu médico.

- Isto porque reduzir as doses ou não as tomar irá aumentar o risco do VIH se tornar resistente ao CRIXIVAN.
- Se isto acontecer, o seu tratamento torna-se ineficaz.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicadas por doentes a tomar CRIXIVAN:

**Se tiver algum dos seguintes efeitos secundários graves, consulte imediatamente o seu médico – pode precisar de tratamento médico de urgência:**

- reações alérgicas – os sinais incluem comichão, vermelhidão na pele, pápulas ou urticária, inchaço na face, lábios, língua ou garganta e dificuldade em respirar. Não se conhece a frequência com que estes efeitos podem ocorrer (não pode ser calculada com base na informação disponível), mas as reações podem por vezes ser graves, incluindo choque.

**Podem ainda ocorrer outros efeitos secundários enquanto estiver a tomar este medicamento tais como aumento de hemorragias em hemofílicos, problemas musculares, sinais de infecção e problemas nos ossos. Por favor consulte “Advertências e precauções” atrás na Secção 2.**

**Efeitos secundários adicionais incluem:**

**Muito frequentes** (afetam mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor de cabeça
- erupção na pele ou pele seca
- náuseas
- vômitos
- sensação de paladar alterado
- indigestão ou diarreia
- dor ou inchaço no estômago
- sentir-se tonto, fraco ou cansado.

**Frequentes** (afetam menos de 1 em cada 10 pessoas):

- gases intestinais
- comichão
- boca seca
- refluxo ácido
- dores musculares
- dor ao urinar
- dificuldade em adormecer
- sensação de dormência ou sensação anómala na pele.

**Foram também notificados, desde o início da utilização do medicamento, os seguintes efeitos secundários.** No entanto, a sua frequência de ocorrência é desconhecida:

- queda de cabelo
- pâncreas inflamado
- reações alérgicas graves na pele
- escurecimento da cor da pele
- ter a boca dormente
- número reduzido de glóbulos vermelhos
- crescimento anómalo da unha do dedo do pé com ou sem infecção
- problemas no fígado tais como inflamação ou falência do fígado
- problemas nos rins tais como infecção no rim, diminuição ou perda da função renal
- dor e dificuldade em mexer o ombro.

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### **5. Como conservar CRIXIVAN**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade que está impresso no frasco ou na embalagem exterior após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar CRIXIVAN no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. O frasco contém um exsicante que deve permanecer no frasco.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

#### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

##### **Qual a composição de CRIXIVAN**

- A substância ativa é o indinavir. Cada cápsula contém sulfato de indinavir que corresponde a 200 mg de indinavir.
- Os outros componentes são lactose anidra, estearato de magnésio, gelatina, e dióxido de titânia (E 171).
- As cápsulas estão gravadas com pigmento de impressão que contém indigotina (E 132).

##### **Qual o aspeto de CRIXIVAN e conteúdos da embalagem**

As cápsulas de CRIXIVAN 200 mg são fornecidas em frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) com uma cápsula de fecho de polipropileno e um fecho inviolável contendo 180, 270 ou 360 cápsulas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

As cápsulas são brancas e semitranslúcidas e têm a gravação "CRIXIVAN™ 200 mg" a azul.

##### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39,  
2031 BN Haarlem, Países Baixos

Fabricante: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem  
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular  
da Autorização de Introdução no Mercado:

**Belgique/België/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpc\_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  
dpc\_czechslovak@merck.com

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

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

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

**Ελλάδα**  
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpc\_greece@merck.com

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

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

**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  
dpc\_belux@merck.com

**Magyarország**  
MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

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

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

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

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

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

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Kύπρος**

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.

**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  
medicinsinfo@merck.com

**United Kingdom**

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### CRIXIVAN 400 mg cápsulas indinavir

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é CRIXIVAN e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar CRIXIVAN
3. Como tomar CRIXIVAN
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar CRIXIVAN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é CRIXIVAN e para que é utilizado

##### O que é CRIXIVAN

CRIXIVAN contém como substância ativa o indinavir e pertence a um grupo de medicamentos denominado “inibidores da protease”.

##### Para que é utilizado o CRIXIVAN

CRIXIVAN é utilizado para tratar o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos. CRIXIVAN é utilizado ao mesmo tempo que outros tratamentos para o VIH (medicamentos antirretrovirais), o que se chama terapêutica de associação antirretrovírica.

- Um exemplo de outro medicamento que lhe pode ser dado ao mesmo tempo que CRIXIVAN é o ritonavir.

##### Como funciona o CRIXIVAN

CRIXIVAN trata o VIH e ajuda a diminuir o número de partículas de VIH no seu sangue.

CRIXIVAN ajuda a:

- diminuir o risco de desenvolver uma doença relacionada com o VIH
- diminuir a quantidade de VIH no seu organismo (a sua “carga vírica”)
- aumentar o número das suas células CD4 (T). As células CD4 são uma parte importante do seu sistema imunitário. A função principal do sistema imunitário é protegê-lo de infecções.

CRIXIVAN pode não ter todas estas ações em todos os doentes. O seu médico irá monitorizar como o medicamento funciona consigo.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar CRIXIVAN

##### Não tome CRIXIVAN:

- se tem alergia ao indinavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na Secção 6).
- se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:
  - rifampicina – um antibiótico utilizado para tratar infecções

- cisaprida – utilizada para problemas digestivos
- amiodarona – utilizada para problemas no ritmo cardíaco
- pimozida – utilizada em certas doenças psiquiátricas
- lovastatina ou simvastatina – utilizadas para diminuir o colesterol
- hipericão (*Hypericum perforatum*) – uma erva medicinal utilizada na depressão
- tartarato de ergotamina (com ou sem cafeína) – utilizada nas dores de cabeça
- astemizol ou terfenadina – anti-histamínicos utilizados para tratar febre dos fenos e outras condições alérgicas
- quetiapina – utilizada para tratar algumas doenças mentais, como a esquizofrenia, distúrbios bipolares e distúrbios depressivos graves
- alprazolam, triazolam e midazolam (por via oral) – utilizados para acalmar ou ajudar a dormir

Não tome CRIXIVAN se algum dos casos anteriores se aplicar a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN.

Adicionalmente, quando CRIXIVAN é tomado ao mesmo tempo que o medicamento ritonavir:

**Não tome CRIXIVAN ou ritonavir:**

- se tiver problemas no fígado
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:
  - ácido fusídico – um antibiótico utilizado para tratar infecções
  - piroxicam – utilizado para a artrite
  - alfuzosina – utilizada para problemas na próstata
  - bepridilo – utilizado para a dor no peito (angina)
  - clozapina – utilizada em certas doenças psiquiátricas
  - petidina ou propoxifeno – utilizados na dor
  - estazolam ou flurazepam – utilizados para o ajudar a dormir
  - clorazepato ou diazepam – utilizados para acalmar
  - encainida, flecainida, propafenona ou quinidina – utilizados para o batimento cardíaco irregular.

Não tome CRIXIVAN ou ritonavir se algum dos casos anteriores se aplicar a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN.

**Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN se tiver tido, ou vier a ter alguma das situações seguintes:

- **alergias**
- **problemas nos rins** (incluindo inflamação nos rins, pedras nos rins ou dores nas costas com ou sem perda de sangue na urina)
- **hemofilia** – CRIXIVAN pode torná-lo mais suscetível a ter hemorragias. Se tiver hemorragias ou se se sentir fraco fale imediatamente com o seu médico.
- **problemas no fígado** – doentes com hepatite B ou C crónica ou cirrose em tratamento com medicamentos antirretrovíricos têm maior probabilidade de ter efeitos secundários graves do fígado e potencialmente fatais com este medicamento. Poderá ser necessário efetuar análises ao sangue para verificar o funcionamento do seu fígado.
- **dor intensa, sensibilidade ou fraqueza nos músculos** – é mais frequente que aconteça se estiver a tomar medicamentos para diminuir o colesterol chamados estatinas (tais como simvastatina). Em ocasiões raras os problemas nos músculos podem ser graves (rhabdomiólise).

Informe o seu médico o mais rapidamente possível caso comece a sentir dores intensas ou fraqueza nos músculos.

- **sinais de infecção** – pode tratar-se de uma infecção anterior que volta a aparecer assim que se começa o tratamento anti-VIH. Pode dever-se ao facto do organismo ser novamente capaz de combater infecções. Isto acontece em doentes com infecção avançada por VIH (SIDA) e que tiveram anteriormente infecções relacionadas com o VIH. Se notar quaisquer sintomas de infecção, por favor informe imediatamente o seu médico.
- **doenças autoimunes** (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.
- **problemas nos ossos** – os sintomas incluem rigidez, mal-estar e dor nas articulações, especialmente na anca, e dificuldade de movimentos. Se notar qualquer destes sinais fale com o seu médico. Estes problemas podem dever-se a uma doença óssea chamada “osteonecrose” (perda de afluxo de sangue ao osso causando morte do tecido ósseo) e podem ocorrer meses a anos após o início da terapêutica para o VIH. O risco de ter problemas nos ossos é maior se:
  - consumir bebidas alcoólicas
  - tiver índice de massa corporal elevado
  - tiver um sistema imunitário fraco
  - tiver tomado corticosteroides ao mesmo tempo que CRIXIVAN
  - fizer terapêutica antirretrovírica de associação durante um longo período.

Se alguma das situações anteriores se aplica a si (ou se não tem a certeza) fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN.

#### Crianças e adolescentes

CRIXIVAN não está recomendado em crianças com menos de 18 anos de idade.

#### Outros medicamentos e CRIXIVAN

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos não sujeitos a receita médica, incluindo medicamentos à base de plantas.

CRIXIVAN pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam. Outros medicamentos podem afetar o modo como CRIXIVAN atua.

#### Ritonavir

Ritonavir é utilizado para aumentar a quantidade de CRIXIVAN no sangue ou menos frequentemente, e por isso em doses mais elevadas, para tratamento do VIH. Se vai tomar os dois medicamentos, CRIXIVAN e ritonavir, fale com o seu médico. Consulte também o Folheto Informativo de ritonavir.

Por favor consulte “**Não tome CRIXIVAN**” e “**Não tome CRIXIVAN ou ritonavir**” na Secção 2 acima para uma lista importante de medicamentos que não pode associar a CRIXIVAN. Não tome CRIXIVAN se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente algum desses medicamentos. Se não tem a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN.

**Adicionalmente, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos** pois o seu médico pode precisar de ajustar a dose do medicamento:

- teofilina - utilizada para a asma
- varfarina – utilizada para fluidificar o sangue
- fentanilo, morfina – utilizados na dor
- buspirona – utilizada para o acalmar
- fluconazol – utilizado nas infecções fúngicas
- venlafaxina, trazodona – utilizados na depressão
- tacrolimus, ciclosporina – utilizados principalmente após transplante de órgãos
- delavirdina, efavirenz, nevirapina – utilizados para o VIH
- amprenavir, saquinavir, atazanavir – utilizados para o VIH
- sildenafile, vardenafil, tadalafil – utilizados na impotência
- dexametasona – utilizada para parar o inchaço (inflamação)
- itraconazol, cetoconazol – utilizados para tratar infecções fúngicas
- atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina – utilizadas para diminuir o colesterol
- fexofenadina, loratadina – anti-histamínicos utilizados para tratar febre dos fenos e outros sintomas alérgicos
- medicamentos contraceptivos orais (“a pílula”) contendo noretindrona ou etinilestradiol
- fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, divalproex, lamotrigina – medicamentos utilizados para tratar convulsões (epilepsia)
- midazolam (administrado por injeção) – utilizado em convulsões agudas (ataques) e para ajudar a induzir o sono em certos procedimentos médicos
- amlodipina, felodipina, nifedipina, nicardipina, digoxina, diltiazem – utilizados na hipertensão e certas perturbações cardíacas.
- quetiapina – utilizada para tratar algumas doenças mentais, como a esquizofrenia, distúrbios bipolares e distúrbios depressivos graves

Se alguma das situações anteriores se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar CRIXIVAN.

#### **CRIXIVAN com alimentos e bebidas**

Consulte a Secção 3, em baixo, para informação sobre como tomar CRIXIVAN. É no entanto especialmente importante que:

- não tome CRIXIVAN com alimentos ricos em calorias, gordura e proteínas. Estes alimentos diminuem a capacidade do seu organismo absorver CRIXIVAN que não funcionará tão bem.

#### **Gravidez e aleitamento**

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, tome CRIXIVAN apenas se o seu médico decidir que é realmente necessário. Não se sabe se CRIXIVAN é prejudicial ao feto, quando tomado por uma mulher grávida.
- Recomenda-se que as mulheres com VIH não amamentem para impedir a passagem do VIH para o seu bebé.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Durante o tratamento com CRIXIVAN, registaram-se tonturas e visão turva. Se isto acontecer, não conduza nem trabalhe com máquinas.

#### **Outras informações que deve saber**

CRIXIVAN não é a cura para o VIH. Pode ainda ter infecções ou outras doenças relacionadas com VIH. Precisa por isso de continuar a consultar o seu médico enquanto toma CRIXIVAN.

A propagação do VIH é feita através do contacto sanguíneo ou sexual com uma pessoa com VIH. Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretrovírica eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infecte outras pessoas.

## **CRIXIVAN contém lactose.**

Este medicamento contém lactose (um tipo de açúcar). Se o seu médico lhe tiver dito que não consegue tolerar ou digerir alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **3. Como tomar CRIXIVAN**

Tomar este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

#### **Que quantidade tomar**

A dose recomendada de CRIXIVAN é:

- Duas cápsulas de 400 mg (800 mg) – tomadas três vezes por dia (de 8 em 8 horas). Ou seja, toma um total de seis cápsulas de 400 mg (2400 mg) por dia.

Em geral a dose de CRIXIVAN é menor se também estiver a tomar ritonavir. As doses recomendadas são:

- CRIXIVAN – uma cápsula de 400 mg (400 mg) – duas vezes por dia. Ou seja, um total de duas cápsulas de 400 mg (800 mg) por dia.
- ritonavir – 100 mg – tomados duas vezes por dia.

#### **Tomar o medicamento**

- Tome o medicamento por via oral.
- Engula as cápsulas com um copo de água, leite desnatado ou magro, sumo, chá ou café.
- Não esmague nem mastigue as cápsulas.
- É importante que os adultos bebam, pelo menos, 1,5 litro de líquidos por dia enquanto estiverem a tomar CRIXIVAN. Isto irá ajudar a reduzir o risco de formação de pedra nos rins.
- Não tome CRIXIVAN com alimentos ricos em calorias, gordura ou proteínas. Estes alimentos diminuem a capacidade do seu organismo absorver CRIXIVAN e não funcionará tão bem.

#### **Quando tomar**

- Tome 1 hora antes ou 2 horas depois de uma refeição.
- Se não consegue tomar sem alimentos tome CRIXIVAN com uma refeição ligeira, pobre em gorduras. Esta refeição pode ser uma tosta seca com fiambre ou flocos de milho com leite desnatado ou magro e açúcar.
- Se está também a tomar ritonavir, pode então tomar CRIXIVAN em qualquer altura do dia, com ou sem alimentos.

#### **Se tomar mais CRIXIVAN do que deveria**

Se tomar mais CRIXIVAN do que deveria, fale com o seu médico o mais rapidamente possível.

Podem ocorrer os seguintes sintomas:

- náuseas,
- vômitos,
- diarreia,
- dores nas costas
- sangue na urina.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar CRIXIVAN**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida. Se se esquecer de tomar uma dose, não a tome mais tarde. Continue a seguir o esquema normal dentro do horário previsto.

#### **Se parar de tomar CRIXIVAN**

É importante que tome CRIXIVAN exatamente como o seu médico lhe receitou – o seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo deve tomar o medicamento.

- Não pare de o tomar CRIXIVAN sem falar com o seu médico.

- Isto porque reduzir as doses ou não as tomar irá aumentar o risco do VIH se tornar resistente ao CRIXIVAN.
- Se isto acontecer, o seu tratamento torna-se ineficaz.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicadas por doentes a tomar CRIXIVAN:

**Se tiver algum dos seguintes efeitos secundários graves, consulte imediatamente o seu médico – pode precisar de tratamento médico de urgência:**

- reações alérgicas – os sinais incluem comichão, vermelhidão na pele, pápulas ou urticária, inchaço na face, lábios, língua ou garganta e dificuldade em respirar. Não se conhece a frequência com que estes efeitos podem ocorrer (não pode ser calculada com base na informação disponível), mas as reações podem por vezes ser graves, incluindo choque.

**Podem ainda ocorrer outros efeitos secundários enquanto estiver a tomar este medicamento tais como aumento de hemorragias em hemofílicos, problemas musculares, sinais de infecção e problemas nos ossos. Por favor consulte “Advertências e precauções” atrás na Secção 2.**

**Efeitos secundários adicionais incluem:**

**Muito frequentes** (afetam mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor de cabeça
- erupção na pele ou pele seca
- náuseas
- vômitos
- sensação de paladar alterado
- indigestão ou diarreia
- dor ou inchaço no estômago
- sentir-se tonto, fraco ou cansado.

**Frequentes** (afetam menos de 1 em cada 10 pessoas):

- gases intestinais
- comichão
- boca seca
- refluxo ácido
- dores musculares
- dor ao urinar
- dificuldade em adormecer
- sensação de dormência ou sensação anómala na pele.

**Foram também notificados, desde o início da utilização do medicamento, os seguintes efeitos secundários.** No entanto, a sua frequência de ocorrência é desconhecida:

- queda de cabelo
- pâncreas inflamado
- reações alérgicas graves na pele
- escurecimento da cor da pele
- ter a boca dormente
- número reduzido de glóbulos vermelhos
- crescimento anómalo da unha do dedo do pé com ou sem infecção
- problemas no fígado tais como inflamação ou falência do fígado
- problemas nos rins tais como infecção no rim, diminuição ou perda da função renal
- dor e dificuldade em mexer o ombro.

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### **5. Como conservar CRIXIVAN**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças

Não utilize este medicamento após o prazo de validade que está impresso no frasco ou na embalagem exterior após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar CRIXIVAN no frasco de origem e manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. O frasco contém um exsicante que deve permanecer no frasco.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

#### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

##### **Qual a composição de CRIXIVAN**

- A substância ativa é o indinavir. Cada cápsula contém sulfato de indinavir que corresponde a 400 mg de indinavir.
- Os outros componentes são lactose anidra, estearato de magnésio, gelatina, e dióxido de titânia (E 171).
- As cápsulas estão gravadas com tinta de impresso que contém dióxido de titânia (E 171), indigotina (E 132) e óxido de ferro (E 172).

##### **Qual o aspeto de CRIXIVAN e conteúdos da embalagem**

As cápsulas de CRIXIVAN 400 mg são fornecidas em frascos de polietileno de alta densidade (PEAD), com uma tampa de polipropileno e um fecho inviolável, contendo 90 ou 180 cápsulas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

As cápsulas são brancas e semitranslúcidas e têm a gravação "CRIXIVAN™ 400 mg" a verde.

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Baixos

Fabricante: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**Belgique/België/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dproc\_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  
dproc\_czechslovak@merck.com

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

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

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

**Ελλάδα**  
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dproc\_greece@merck.com

**España**  
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@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  
dproc\_belux@merck.com

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

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

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

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

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

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

**France**

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

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

Tel: + 385 1 6611 333

croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp &amp; 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

**Kύπρος**

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.

**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

**Este folheto foi revisado pela última vez em****Outras fontes de informação**Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.