

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene indinavir solfato pari a 200 mg di indinavir.

Eccipiente con effetti noti

ogni capsula da 200 mg contiene 74,8 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Le capsule sono di colore bianco semi-traslucido e riportano in blu il marchio 'CRIXIVAN™ 200 mg'.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

CRIXIVAN deve essere somministrato da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV. Sulla base degli attuali dati di farmacodinamica, indinavir deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali. Quando indinavir è somministrato in monoterapia, emergono rapidamente virus resistenti (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

La dose raccomandata di indinavir è 800 mg per os ogni 8 ore.

Dati derivanti da studi pubblicati suggeriscono che CRIXIVAN 400 mg in associazione con ritonavir 100 mg, entrambi somministrati per os due volte al giorno, può essere un regime di dosaggio alternativo. Il suggerimento si basa su un numero limitato di dati pubblicati (vedere paragrafo 5.2).

Qualora si somministri in concomitanza itraconazolo o ketoconazolo deve essere considerata una riduzione della dose di indinavir a 600 mg ogni 8 ore (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, la dose di indinavir deve essere ridotta a 600 mg ogni 8 ore. Questa raccomandazione è basata su dati limitati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con compromissione epatica grave non sono stati studiati; di conseguenza, non è possibile formulare raccomandazioni per la dose (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non è stata studiata la sicurezza in pazienti con compromissione renale; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto nelle urine come medicinale immodificato o come metaboliti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di CRIXIVAN in bambini di età inferiore a 4 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1 e 5.2). I dati attualmente disponibili in bambini di età superiore a 4 anni sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1, e 5.2.

Modo di somministrazione

Le capsule rigide devono essere ingerite intere.

Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di somministrazione conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del medicinale, CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno, con acqua, 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero a basso contenuto di grassi.

CRIXIVAN può essere somministrato con o senza alimenti qualora si somministri in concomitanza con ritonavir.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore gli adulti bevano almeno 1,5 litri di liquidi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Indinavir con o senza ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza a medicinali con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. L'inibizione del CYP3A4 da parte sia di CRIXIVAN che di ritonavir potrebbe determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali, causando potenzialmente reazioni serie o pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.5).

CRIXIVAN con o senza ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza con amiodarone, terfenadina, cisapride, astemizolo, quetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam somministrato per via orale (per le precauzioni relative all'uso di midazolam somministrato per via parenterale, vedere paragrafo 4.5), pimozide, derivati dell'ergot, simvastatina o lovastatina (vedere paragrafo 4.4).

L'associazione di rifampicina con CRIXIVAN con o senza somministrazione concomitante di ritonavir a bassa dose è controindicata (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di indinavir con preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

Inoltre indinavir con ritonavir non devono essere somministrati con alfuzosina, meperidina, piroxicam, propoxifene, bepridil, encainide, flecainide, propafenone, chinidina, acido fusidico, clozapina, clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam.

Indinavir non deve essere somministrato con ritonavir a pazienti con patologia epatica in fase di scompenso poiché ritonavir è metabolizzato ed eliminato principalmente dal fegato (vedere paragrafo 4.4).

Quando CRIXIVAN è usato con ritonavir, si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ritonavir per verificare ulteriori controindicazioni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nefrolitiasi e nefrite tubulointerstiziale

In corso di terapia con indinavir si è verificata nefrolitiasi in pazienti adulti con una frequenza cumulativa del 12,4% (range tra i singoli studi: da 4,7% a 34,4%). La frequenza cumulativa di eventi di nefrolitiasi aumenta con l'aumentare della esposizione a CRIXIVAN; tuttavia, il rischio nel tempo rimane relativamente costante. In alcuni casi la nefrolitiasi si è accompagnata ad alterazione della funzionalità renale o insufficienza renale acuta; nella maggior parte di questi casi l'alterazione della funzionalità renale e l'insufficienza renale acuta sono regredite. Se si manifestano segni e sintomi di nefrolitiasi, quali dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), si può prendere in considerazione l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante la fase acuta dell'episodio di nefrolitiasi o la sospensione della terapia. Gli esami possono consistere in analisi delle urine, BUN e creatinina sierici, e ultrasonografia dei reni e della vescica. Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con indinavir (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Nei pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi, la gestione medica deve comprendere una adeguata idratazione e può includere l'interruzione temporanea della terapia (ad esempio, da 1 a 3 giorni) durante l'episodio acuto di nefrolitiasi o la sospensione della terapia.

Sono stati osservati casi di nefrite interstiziale con calcificazione midollare ed atrofia corticale in pazienti con leucocituria grave asintomatica (>100 cellule/campo ad alta risoluzione). Deve essere preso in considerazione lo screening urinario dei pazienti ad alto rischio. In presenza di leucocituria grave persistente può essere necessario eseguire ulteriori indagini.

Interazioni con medicinali

Indinavir deve essere usato con cautela con altri medicinali che siano potenti induttori del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir e, di conseguenza, aumentare il rischio di un livello sub-ottimale di medicinale e facilitare lo sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 4.5).

In caso di somministrazione concomitante di indinavir con ritonavir, la relativa interazione può risultare aumentata. Si deve consultare anche la scheda tecnica del produttore di ritonavir per informazioni sulle potenziali interazioni.

Atazanavir e indinavir sono associati con iperbilirubinemia indiretta (non coniugata) a causa dell'inibizione della UDP-glucuronosiltransferasi (UGT). Combinazioni di atazanavir con o senza ritonavir e Crixivan non sono state studiate e la somministrazione concomitante di questi prodotti medicinali non è raccomandata a causa del rischio di peggioramento di queste reazioni avverse.

L'uso concomitante di indinavir con lovastatina o simvastatina non è raccomandato per l'aumentato rischio di miopatia, inclusa la rhabdmiolisi. In base ai risultati di uno studio di interazione lopinavir/ritonavir, non è raccomandata la somministrazione contemporanea di rosuvastatina ed inibitori della proteasi. Si deve inoltre usare cautela se indinavir è usato in associazione con atorvastatina. Non è nota l'interazione di indinavir o indinavir/ritonavir con pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Si prevede che la somministrazione contemporanea di CRIXIVAN con il sildenafil, tadalafil e vardenafil (inibitori della PDE5) aumenti sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di questi composti e può risultare in un aumento degli eventi indesiderati associati agli inibitori della PDE5 che comprendono ipotensione arteriosa, alterazioni della vista e priapismo (vedere paragrafo 4.5).

Trasmissione dell'HIV

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Anemia emolitica acuta

Sono stati segnalati casi di anemia emolitica acuta, alcuni dei quali gravi e rapidamente progressivi. Una volta fatta la diagnosi, devono essere messe in atto le opportune misure terapeutiche per il trattamento dell'anemia emolitica, che possono anche comprendere la sospensione di indinavir.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Epatopatie

La sicurezza e l'efficacia di indinavir nei pazienti con significative patologie epatiche di base non sono state dimostrate. Il rischio di reazioni avverse gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale di associazione. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare riferimento alle informazioni del caso contenute nelle schede tecniche dei relativi medicinali.

Nel corso della terapia antiretrovirale di associazione la frequenza di alterazioni della funzionalità epatica nei pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, inclusa l'epatite cronica attiva, è aumentata e deve essere sottoposta a monitoraggio secondo le procedure standard. In presenza di segni di deterioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

È stato osservato un aumento dell'incidenza di nefrolitiasi nei pazienti con epatopatie al basale trattati con indinavir.

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (*Combination AntiRetroviral Therapy, CART*), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Pazienti con patologie od altre condizioni coesistenti

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici, comprendenti ematomi cutanei ed ematrosi spontanei, in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con IP. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con IP o riprenderlo nel caso fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi sarà necessaria una riduzione della dose di indinavir in considerazione del ridotto metabolismo di indinavir (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come medicinale immodificato o in forma di metaboliti (vedere paragrafo 4.2).

Osteonecrosi:

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Lattosio

Questo medicinale contiene 299,2 mg di lattosio per ogni dose da 800 mg (dose singola massima). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il metabolismo di indinavir è mediato dall'enzima CYP3A4 del citocromo P450. Quindi, altre sostanze che condividono questa via metabolica o modificano l'attività del CYP3A4 possono influenzare la farmacocinetica di indinavir. Similmente, indinavir potrebbe modificare anche la farmacocinetica di altre sostanze che condividono questa via metabolica. Indinavir boosterizzato (indinavir con ritonavir) può avere effetti farmacocinetici aggiuntivi sulle sostanze che condividono la via metabolica CYP3A4 poiché sia ritonavir che indinavir inibiscono l'enzima CYP3A4 del citocromo P450.

Indinavir con o senza ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza a medicinali con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. L'inibizione del CYP3A4 da parte sia di CRIXIVAN che di ritonavir potrebbe determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali, causando potenzialmente reazioni serie o pericolose per la vita. CRIXIVAN con o senza ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza con amiodarone, terfenadina, cisapride, astemizolo, quetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam somministrato per via orale (per le precauzioni relative all'uso di midazolam somministrato per via parenterale, vedere sotto le Tabelle 1 e 2), pimozide, derivati dell'ergot, simvastatina o lovastatina. Inoltre indinavir con ritonavir non devono essere somministrati con alfuzosina, meperidina, piroxicam, propoxifene, bepridil, encainide, flecainide, propafenone, chinidina, acido fusidico, clozapina, clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam.

L'uso concomitante di indinavir con rifampicina o preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) è controindicato.

I medicinali sopra menzionati non vengono riportati nelle Tabelle 1 e 2 a meno che non siano disponibili dati specifici di interazione.

Riferirsi anche ai paragrafi 4.2 e 4.3.

Tabella 1. Interazioni e dosi raccomandate con altri medicinali – INDINAVIR NON BOOSTERIZZATO

Le interazioni tra indinavir ed altri medicinali sono riportate nelle sottostanti tabelle (aumento è indicato come “↑”, riduzione come “↓”, nessuna variazione ($\leq \pm 20\%$) come “↔”, singola dose come

“SD”, una volta al giorno come “QD”, due volte al giorno come “BID”, tre volte al giorno come “TID” e quattro volte al giorno come “QID”).

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
NRTI		
Didanosina Formulazione con buffer	Non è stato eseguito uno studio formale di interazione. È possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir laddove però l'acido degrada rapidamente la didanosina che è formulata con sostanze tampone per aumentare il pH. L'attività antiretrovirale è rimasta inalterata quando la didanosina veniva somministrata 3 ore dopo la terapia con indinavir.	Indinavir e formulazioni di didanosina contenenti buffer devono essere somministrati ad almeno un'ora di distanza l'uno dall'altra, a stomaco vuoto.
Didanosina a rivestimento enterico 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (Relativo a Indinavir 800 mg SD da solo) Didanosina: ↔	Possono essere somministrati senza alcuna restrizione relativamente al tempo di somministrazione e agli alimenti.
Stavudina 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Stavudina AUC: ↑ 21% Stavudina C _{min} : non valutato	Indinavir e NRTI possono essere co-somministrati senza aggiustamenti della dose.
Zidovudina 200 mg TID (Indinavir 1.000 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 1.000 mg TID da solo) Zidovudina AUC: ↔ Zidovudina C _{min} : ↑ 51%	
Zidovudina/Lamivudina 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Zidovudina AUC: ↑ 39% Zidovudina C _{min} : ↔ Lamivudina AUC: ↔ Lamivudina C _{min} : ↔	

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
NNRTI		
Delavirdina 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 53% Indinavir C _{min} : ↑ 298% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo)	Deve essere considerata una riduzione della dose di CRIXIVAN a 400-600 mg ogni 8 ore.
Delavirdina 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Delavirdina: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1.000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 46% Indinavir C _{min} : ↓ 57% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Un aumento della dose (1.000 mg TID) di indinavir non compensa gli effetti indotti da efavirenz.	Non possono essere fornite raccomandazioni specifiche sulla dose.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 31% Indinavir C _{min} : ↓ 40% Efavirenz AUC: ↔	
Nevirapina 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 28% Nevirapina: ↔ (induzione del CYP3A)	Deve essere considerato un aumento della dose di indinavir a 1.000 mg ogni 8 ore quando somministrato con nevirapina.
IP		
Amprenavir 1.200 mg BID (Indinavir 1.200 mg BID)	Amprenavir AUC: ↑ 90% Indinavir: ↔	Per questa associazione non sono stati stabiliti dei dosaggi appropriati rispetto a sicurezza ed efficacia.
Atazanavir	Interazione non studiata	La combinazione di atazanavir con o senza ritonavir e Crixivan non è raccomandata a causa di un aumento del rischio di iperbilirubinemia. (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 178% Indinavir C _{min} : ↑ 11-volte; (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo*) Ritonavir AUC: ↑ 72% Ritonavir C _{min} : ↑ 62%	Per questa associazione non sono stati stabiliti dei dosaggi appropriati rispetto a sicurezza ed efficacia. Dati clinici preliminari suggeriscono che CRIXIVAN 400 mg in associazione con ritonavir 100 mg, entrambi somministrati due volte al giorno per via orale, possono essere un regime di dosaggio alternativo (vedere paragrafo 5.2). Un dosaggio boosterizzato indinavir 800 mg/ritonavir 100 mg due volte al giorno porta ad un aumento del rischio di eventi avversi.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 266% Indinavir C _{min} : ↑ 24-volte; (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo*) Ritonavir AUC: ↑ 96% Ritonavir C _{min} : ↑ 371%	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 220% Indinavir C _{min} : ↑ 24-volte (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo*) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 68% Indinavir C _{min} : ↑ 10-volte (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo*) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC e C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo*) (*):controlli storici	

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Saquinavir 600 mg SD (formulazione capsule hard gel) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 500% Saquinavir C _{min} : ↑ 190% (Relativo a saquinavir 600 mg SD (formulazione hard gel) da solo)	Per questa associazione non sono stati stabiliti dei dosaggi appropriati rispetto a sicurezza ed efficacia.
Saquinavir 800 mg SD (formulazione capsule soft gel) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 620% Saquinavir C _{min} : ↑ 450% (Relativo a saquinavir 800 mg SD (formulazione soft gel) da solo)	
Saquinavir 1.200 mg SD (formulazione capsule soft gel) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 360% Saquinavir C _{min} : ↑ 450% (Relativo a saquinavir 1.200 mg (formulazione soft gel) da solo) Il disegno dello studio non permette una valutazione definitiva sull'effetto di saquinavir su indinavir, ma suggerisce che c'è un aumento minore del doppio dell'AUC _{8h} di indinavir durante la somministrazione contemporanea con il saquinavir.	
Antibiotici		
Sulfametossazolo/ trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavir AUC e C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 400 mg QID da solo) Sulfametossazolo AUC e C _{min} : ↔	Indinavir e sulfametossazolo/ trimetoprim possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.
Antifungini		
Fluconazolo 400 mg QD (Indinavir 1.000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 24% Indinavir C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 1.000 mg TID da solo)	Indinavir e fluconazolo possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.
Itraconazolo 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 49% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo)	Con la somministrazione contemporanea di itraconazolo è raccomandata una riduzione della dose di CRIVAN a 600 mg ogni 8 ore.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Ketoconazolo 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 20% Indinavir C _{min} : ↑ 29% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo)	Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.
Ketoconazolo 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 56% Indinavir C _{min} ↓ 27% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo)	
Antimicobatterici		
Isoniazide 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC e C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Isoniazide AUC e C _{min} : ↔	Indinavir e isoniazide possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.
Rifabutina 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 34% Indinavir C _{min} : ↓ 39% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo)	La riduzione della dose di rifabutina e l'aumento della dose di Crixivan non è stata confermata in studi clinici. Pertanto la somministrazione concomitante non è raccomandata. Qualora si abbia bisogno di un trattamento con rifabutina si devono ricercare medicinali alternativi per il trattamento della infezione da HIV.
Rifabutina 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Rifabutina AUC: ↑ 173% Rifabutina C _{min} : ↑ 244% (Relativo a rifabutina 300 mg QD da sola)	
	Indinavir AUC: ↓ 32% Indinavir C _{min} : ↓ 40% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo)	
	Rifabutina AUC*: ↑ 54% Rifabutina C _{min} *: ↑ 99% (*Relativo a rifabutina 300 mg QD da sola. Non sono stati ottenuti dati comparando rifabutina 150 mg QD in associazione con indinavir 800 mg TID con una dose di riferimento di rifabutina 150 mg da sola)	
Rifampicina 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 92% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Questo effetto è dovuto ad una induzione del CYP3A4 da parte della rifampicina.	L'uso di rifampicina con indinavir è controindicato.
ANALGESICI		
Metadone 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ (Relativo a controlli storici di Indinavir 800 mg TID) Metadone AUC e C _{min} : ↔	Indinavir e metadone possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
ANTIARITMICI		
Chinidina 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC e C_{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 400 mg SD) ↑ della concentrazione attesa di chinidina (inibizione del CYP3A4 da parte di indinavir)	Si deve prestare attenzione ed è raccomandato il monitoraggio della concentrazione terapeutica della chinidina quando è somministrata con CRIXIVAN. È controindicato l'uso di indinavir/ritonavir con chinidina.
ANTIASMATICO		
Teofillina 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Teofillina AUC e C_{min} : ↔	Indinavir e teofillina possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.
ANTICOAGULANTE		
Warfarin	Non studiata, la somministrazione contemporanea può causare un aumento dei livelli di warfarin.	Può essere necessario un aggiustamento della dose di warfarin.
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina	Indinavir inibisce il CYP3A4 e di conseguenza ci si aspetta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi agenti anticonvulsanti. L'uso concomitante di altri medicinali induttori del CYP3A4, quali carbamazepina, fenobarbital e fenitoina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir.	Quando questi medicinali sono somministrati con indinavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
ANTIDEPRESSIVI		
Venlafaxina 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir AUC: ↓ 28% (Relativo a Indinavir 800 mg SD da solo) Venlafaxina ed il metabolita attivo O-demetil-venlafaxina: ↔	Il significato clinico di questa interazione non è noto.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
ANTIPSICOTICI		
Quetiapina	Non studiata. A causa della inibizione del CYP3A da parte di indinavir, ci si aspetta che le concentrazioni di quetiapina aumentino.	La somministrazione concomitante di indinavir e quetiapina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di quetiapina con conseguente tossicità correlata alla quetiapina, compreso il coma. La somministrazione concomitante di quetiapina con indinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
CALCIOANTAGONISTI		
Diidropiridinici: ad es. felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ della concentrazione dei calcioantagonisti diidropiridinici I calcioantagonisti sono metabolizzati dal CYP3A4 che è inibito da indinavir.	Si raccomanda cautela ed un monitoraggio clinico dei pazienti.
PRODOTTI A BASE DI PIANTE MEDICINALI		
Erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 54% Indinavir C _{min} : ↓ 81% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Riduzione delle concentrazioni di indinavir dovuta a induzione da parte dell'erba di S. Giovanni delle proteine di trasporto e/o di quelle che metabolizzano il medicinale.	Le preparazioni erboristiche che contengono l'erba di S. Giovanni non devono essere assunte durante la terapia con CRIXIVAN. Se un paziente sta già assumendo l'erba di S. Giovanni, si deve interrompere l'assunzione della stessa, verificare la viremia e, se possibile, le concentrazioni di indinavir. Le concentrazioni di indinavir possono aumentare con la sospensione dell'erba di S. Giovanni, e può essere necessario l'aggiustamento della dose di CRIXIVAN. L'effetto di induzione può persistere fino a 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con l'erba di S. Giovanni.
ANTAGONISTI DEI RECETTORI H₂		
Cimetidina 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC e C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 400 mg SD da solo)	Indinavir e cimetidina possono essere co-somministrate senza aggiustamento della dose.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI		
Lovastatina, simvastatina	Indinavir inibisce il CYP3A4 e di conseguenza sono previsti notevoli innalzamenti delle concentrazioni plasmatiche di questi inibitori della HMG-CoA reduttasi, il cui metabolismo è altamente dipendente dal CYP3A4 .	L'associazione è controindicata a causa di un aumento del rischio di miopatia inclusa la raddomiolisi.
Rosuvastatina	Interazione non studiata. Studio di interazione con Lopinavir/ritonavir + rosuvastatina: Rosuvastatina AUC ↑ 2,08-volte Rosuvastatina C _{max} ↑ 4,66-volte (Meccanismo sconosciuto)	L'associazione non è raccomandata.
Atorvastatina	↑ delle concentrazioni di atorvastatina Il metabolismo di Atorvastatina è meno dipendente dal CYP3A4 rispetto a quello di lovastatina o simvastatina	Usare la più bassa dose possibile di atorvastatina e monitorare attentamente. Si raccomanda cautela.
Pravastatina, fluvastatina	Interazione non studiata. Il metabolismo di pravastatina e fluvastatina non è dipendente da CYP3A4. Non si può escludere una interazione attraverso effetti sulle proteine di trasporto.	Interazione sconosciuta. Se non è disponibile un trattamento alternativo, usare con attento monitoraggio.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina A	I livelli di Ciclosporina A (CsA) aumentano in modo marcato in pazienti in terapia con Inibitori della Proteasi (IP), compreso indinavir.	I livelli di CsA richiedono un progressivo aggiustamento della dose sulla base del monitoraggio terapeutico del medicinale.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Noretindrone/etinilestradiolo 1/35 1 mcg QD (Indinavir 800 mg TID)	Noretindrone AUC: ↑ 26% Noretindrone C _{min} : ↑ 44%	Indinavir e noretindrone/etinilestradiolo 1/35 possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.
INIBITORI DELLA PDE5		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 11% Sildenafil AUC ↑ 340% La somministrazione contemporanea di CRIXIVAN con il sildenafil è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche del sildenafil a causa di una inibizione competitiva del metabolismo	Non deve essere superata con sildenafil la dose massima di 25 mg in un periodo di tempo di 48 ore in pazienti trattati contemporaneamente con indinavir.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	<p>Vardenafil AUC: ↑ 16-volte</p> <p>La somministrazione contemporanea di CRIXIVAN con il vardenafil è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche del vardenafil a causa di una inibizione competitiva del metabolismo.</p>	Non deve essere superata con vardenafil la dose massima di 2,5 mg in un periodo di tempo di 24 ore in pazienti trattati contemporaneamente con indinavir.
Tadalafil	<p>Interazione non studiata</p> <p>La somministrazione contemporanea di CRIXIVAN con il tadalafil è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche del tadalafil a causa di una inibizione competitiva del metabolismo.</p>	Non deve essere superata con tadalafil la dose massima di 10 mg in un periodo di tempo di 72 ore in pazienti trattati contemporaneamente con indinavir.
SEDATIVI/IPNOTICI		
Midazolam (parenterale)	<p>Non studiata, la somministrazione concomitante può causare un notevole aumento delle concentrazioni di midazolam, particolarmente quando midazolam è somministrato per via orale.</p> <p>Midazolam viene ampiamente metabolizzato dal CYP3A4.</p>	CRIXIVAN e midazolam per via orale non devono essere somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione di CRIXIVAN in concomitanza con midazolam per via parenterale deve essere effettuata con cautela. La somministrazione di CRIXIVAN in concomitanza con midazolam per via parenterale deve essere effettuata in unità di terapia intensiva con un monitoraggio clinico stretto in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose di midazolam, specialmente se viene somministrata più di una dose singola di midazolam.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
STEROIDI		
Desametasone	Interazione non studiata ↑ dell'esposizione al desametasone è atteso (inibizione del CYP3A). ↓ delle concentrazioni plasmatiche di indinavir possono essere attese (induzione del CYP3A).	Quando si somministrano contemporaneamente desametasone ed indinavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.

Tabella 2. Interazioni e dosi raccomandate con altri medicinali – INDINAVIR BOOSTERIZZATO CON RITONAVIR. *Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con il dosaggio di indinavir 400 mg boosterizzato con ritonavir 100 mg.*

Le interazioni tra indinavir/ritonavir ed altri medicinali sono riportate nelle sottostanti tabelle (aumento è indicato come “↑”, riduzione come “↓”, nessuna variazione ($\leq \pm 20\%$) come “↔”, singola dose come “SD”, una volta al giorno come “QD”, due volte al giorno come “BID”, tre volte al giorno come “TID” e quattro volte al giorno come “QID”).

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Amprenavir	Amprenavir 1.200 mg BID AUC ↑ 90% con 800 mg TID di indinavir da solo (vedere Tabella 1). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64% con 100 mg BID di ritonavir da solo (relativo a amprenavir 1.200 mg BID da solo). Ritonavir aumenta i livelli sierici di amprenavir a causa dell'inibizione del CYP3A4. Non sono disponibili dati di interazione sulla somministrazione contemporanea di indinavir/ritonavir e amprenavir.	Per questa associazione non sono stati stabiliti dei dosaggi appropriati rispetto a sicurezza ed efficacia. Ritonavir soluzione orale non deve essere co-somministrato con amprenavir soluzione orale nei bambini a causa del rischio di tossicità derivante dagli eccipienti presenti nelle due formulazioni.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Indinavir AUC: ↓ 25% Indinavir C _{min} ↓ 50% (Relativo a Indinavir/ritonavir 800/100 BID da soli) Ritonavir AUC ↓ 36% Ritonavir C _{min} : ↓ 39% Efavirenz AUC e C _{min} : ↔	Non sono stati studiati aumenti di dose di indinavir/ritonavir in somministrazione contemporanea con efavirenz.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Antimicobatterici		
Rifabutina	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Sono attese riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir ed aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina.	Non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose di indinavir/ritonavir in somministrazione contemporanea con rifabutina, pertanto non si raccomanda questa associazione. Se è necessaria la terapia con rifabutina, si deve ricercare un medicinale alternativo per la terapia della infezione da HIV.
Rifampicina	La rifampicina è un forte induttore del CYP3A4 e ha mostrato di causare una riduzione della AUC di indinavir del 92% che può determinare il fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza. Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando la dose degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate con elevata frequenza reazioni epatiche.	L'associazione di rifampicina con CRIVAN e ritonavir a basso dosaggio è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Altri Anti-infettivi		
Atovaquone	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Ritonavir induce la glucuronidazione e di conseguenza è attesa una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone.	Quando si somministrano contemporaneamente atovaquone ed indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
Eritromicina, Itraconazolo	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Indinavir e ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza è atteso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di eritromicina e itraconazolo.	Quando si somministrano contemporaneamente eritromicina o itraconazolo ed indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Ketoconazolo	<p>Interazione con indinavir/ritonavir non studiata</p> <p>Indinavir e ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza è atteso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di ketoconazolo. La somministrazione contemporanea di ritonavir e ketoconazolo ha causato un aumento di incidenza degli eventi avversi gastrointestinali ed epatici.</p>	<p>Quando si somministrano contemporaneamente ketoconazolo ed indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di ketoconazolo quando viene somministrato contemporaneamente con indinavir/ritonavir.</p>
ANALGESICI		
Fentanil	<p>Interazione con indinavir/ritonavir non studiata</p> <p>Indinavir e ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza è atteso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil.</p>	<p>Quando si somministrano contemporaneamente fentanil ed indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.</p>
Metadone	<p>Interazione con indinavir/ritonavir non studiata</p> <p>Non c'è alcun effetto significativo di indinavir non boosterizzato sulla AUC del metadone (vedere sopra la Tabella 1).</p> <p>Riduzioni della AUC del metadone sono state osservate con altri inibitori della proteasi boosterizzati con ritonavir. Ritonavir può indurre la glucuronidazione del metadone.</p>	<p>Può rendersi necessario un aumento della dose di metadone quando somministrato con indinavir/ritonavir. Deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose in base alla risposta clinica del paziente alla terapia con metadone.</p>
Morfina	<p>Interazione con indinavir/ritonavir non studiata</p> <p>I livelli di morfina possono essere ridotti a causa della induzione della glucuronidazione indotta dalla co-somministrazione di ritonavir.</p>	<p>Quando si somministrano contemporaneamente morfina e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.</p>

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
ANTIARITMICI		
Digossina 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Digossina AUC: ↑ 22%	Ritonavir può aumentare i livelli di digossina a causa della modificazione dell'efflusso di digossina mediato dalla P-glicoproteina. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di digossina quando essa è somministrata insieme a indinavir/ritonavir.
ANTICOAGULANTI		
Warfarin Ritonavir 400 mg BID	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata I livelli di R-warfarin possono essere diminuiti con conseguente ridotta attività anticoagulante a causa dell'induzione di CYP1A2 e CYP2C9 da parte di ritonavir.	Quando warfarin è somministrato insieme a indinavir/ritonavir si devono monitorare i parametri della coagulazione.
ANTICONVULSANTI		
Carbamazepina	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Indinavir e ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza è atteso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina.	Quando si somministrano contemporaneamente carbamazepina e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
Divalproex, lamotrigina, fenitoina	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Ritonavir induce ossidazione mediante il CYP2C9 e la glucuronidazione e di conseguenza è attesa una riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli anticonvulsivanti.	Quando questi medicinali sono somministrati insieme a indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici. La fenitoina può diminuire i livelli sierici di ritonavir.
ANTIDEPRESSIVI		
Trazodone 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Trazodone AUC: ↑ 2,4-volte È stato notato un aumento di eventi avversi correlati con il trazodone quando veniva co-somministrato con ritonavir.	La somministrazione concomitante di trazodone con indinavir/ritonavir deve essere usata con cautela, iniziando la terapia con trazodone con la dose più bassa e monitorando la risposta clinica ed il profilo di tollerabilità.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
ANTISTAMINICI		
Fexofenadina	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Quando co-somministrato ritonavir può modificare l'efflusso di fexofenadina mediato dalla P-glicoproteina con conseguente aumento delle concentrazioni di fexofenadina.	Quando si somministrano contemporaneamente fexofenadina e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
Loratidina	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Indinavir and ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza ci si aspetta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di loratidina.	Quando si somministrano contemporaneamente loratidina e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
CALCIOANTAGONISTI		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Diltiazem AUC _{0-24h} : ↑ 43% Indinavir/ritonavir AUC: ↔	Si deve prendere in considerazione una modificazione della dose dei calcioantagonisti quando sono co-somministrati con indinavir/ritonavir in quanto ci può essere una risposta terapeutica aumentata.
Amlodipina 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Amlodipina AUC _{0-24h} : ↑ 80% Indinavir/ritonavir AUC: ↔	
INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI		Le raccomandazioni sono le stesse di indinavir senza il booster ritonavir (vedere Tabella 1).
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	In uno studio clinico dopo l'inizio della terapia con indinavir/ritonavir 800/100 BID o lopinavir/ritonavir 400/100 BID, è stata necessaria una riduzione della dose di ciclosporina A del 5-20% rispetto alla dose precedente per mantenere i livelli di ciclosporina A nel range terapeutico.	Aggiustamenti della dose di ciclosporina A devono essere fatti in base ai livelli ematici di valle della ciclosporina A.
Tacrolimus	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Indinavir e ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza ci si aspetta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tacrolimus.	Quando si somministrano contemporaneamente tacrolimus e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
INIBITORI DELLA PDE5		
Sildenafil, tadalafil	Interazione non studiata.	Per sildenafil e tadalafil, le raccomandazioni sono le stesse di indinavir senza il booster ritonavir (vedere Tabella 1).
Vardenafil	Interazione non studiata.	Non deve essere superata con vardenafil la dose massima di 2,5 mg in un periodo di tempo di 72 ore quando somministrato con inibitori della proteasi boosterizzati.
SEDATIVI/IPNOTICI		
Buspirone	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Indinavir e ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza ci si aspetta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di buspirone.	Quando si somministrano contemporaneamente buspirone e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
Midazolam (parenterale)	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata, la somministrazione concomitante può causare un notevole aumento delle concentrazioni di midazolam, particolarmente quando midazolam è somministrato per via orale (inibizione del CYP3A4).	CRIXIVAN con ritonavir e midazolam per via orale non devono essere somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione di CRIXIVAN con ritonavir in concomitanza con midazolam per via parenterale deve essere effettuata con cautela. La somministrazione di CRIXIVAN con ritonavir in concomitanza con midazolam per via parenterale deve essere effettuata in unità di terapia intensiva con un monitoraggio clinico stretto in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose di midazolam, specialmente se viene somministrata più di una dose singola di midazolam.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
<i>STEROIDI</i>		
Desametasone	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata ↑ dell'esposizione al desametasone è atteso (inibizione del CYP3A). ↓ delle concentrazioni plasmatiche di indinavir possono essere attese (induzione del CYP3A).	Quando si somministrano contemporaneamente desametasone e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.

Per informazioni sulla dieta e le interazioni di indinavir con gli alimenti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono studi adeguati e ben controllati nelle pazienti in gravidanza. Indinavir deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto. Dato che in un piccolo studio su donne in gravidanza con infezione da HIV sono state osservate esposizioni ad indinavir sostanzialmente inferiori prima del parto e che i dati in questa popolazione di pazienti sono limitati, l'uso di indinavir non è raccomandato nelle pazienti in gravidanza con infezione da HIV (vedere paragrafo 5.2).

Durante il trattamento con indinavir nel 14% dei pazienti si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come elevata bilirubina indiretta. Poiché non è noto se indinavir esacerberà l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, è necessaria un'accurata valutazione dell'opportunità di usare indinavir in donne in gravidanza al momento del parto (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione di indinavir a neonati di scimmia Rhesus ha causato un lieve aumento dell'iperbilirubinemia fisiologica transitoria, osservata in questa specie dopo la nascita. La somministrazione di indinavir a scimmie Rhesus durante il terzo trimestre di gravidanza non ha causato nei neonati un simile aumento; comunque, si è verificato un passaggio di indinavir, sia pur limitato, attraverso la placenta.

Allattamento

Si raccomanda che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se indinavir è escreto nel latte umano. Le madri devono essere informate che, durante il trattamento, l'allattamento deve essere sospeso.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sugli effetti potenziali del trattamento con CRIVAN sulla fertilità di uomini o donne.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non ci sono dati che indichino che indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiro e annebbiamento della vista.

4.8 Effetti indesiderati

In un'analisi derivante da diversi studi clinici controllati (vedere anche la tabella sottostante e il paragrafo 4.4) la nefrolitiasi si è verificata in circa il 10% dei pazienti trattati con i dosaggi di CRIXIVAN raccomandati (non boosterizzati).

Le reazioni cliniche avverse segnalate dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlate a CRIXIVAN, verificatesi in una percentuale $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con CRIXIVAN in monoterapia o in combinazione con NRTI (n = 309) per 24 settimane sono elencate di seguito. Molte di queste reazioni avverse sono state anche identificate come una condizione comune preesistente o di frequente osservazione clinica in questa popolazione di pazienti. Queste reazioni avverse sono state: nausea (35,3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%), astenia/affaticamento (24,3%), eruzione cutanea (19,1%), disgeusia (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiro (10,7%). Fatta eccezione per secchezza della cute, eruzione cutanea e disgeusia, l'incidenza di reazioni cliniche avverse è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN in monoterapia o in combinazione con NRTI. Questo profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN in monoterapia o in combinazione con NRTI fino a 48 settimane. Reazioni avverse, che includono la nefrolitiasi, possono comportare l'interruzione del trattamento.

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano soggetti adulti di sesso maschile (15% donne) e di razza caucasica.

Indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la gravità delle principali reazioni avverse conosciute associate all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse durante gli studi clinici negli adulti e/o l'uso post-marketing di CRIXIVAN in monoterapia e/o di CRIXIVAN con terapia antiretrovirale di combinazione (CART).

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto rari ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Reazioni avverse sono state segnalate anche durante l'esperienza post-marketing*. Le incidenze non possono essere determinate in quanto si tratta di segnalazioni spontanee.

Classificazione per sistema e organi	Frequenza	Reazioni avverse CRIXIVAN
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	aumenti dell'MCV, diminuzione dei neutrofili
	Non nota*	aumento del sanguinamento spontaneo in pazienti con emofilia, anemia inclusa anemia emolitica acuta, trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).
Disturbi del sistema immunitario	Non nota*	reazioni anafilattoidi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota*	diabete mellito di nuova insorgenza o iperglicemia, o riacutizzazione di diabete mellito preesistente, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia.
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	cefalea, capogiro
	Comune	insonnia, ipoestesia, parestesia

Classificazione per sistema e organi	Frequenza	Reazioni avverse CRIXIVAN
	Non nota*	parestesia orale
Patologie gastrointestinali	Molto comune	nausea, vomito, diarrea, dispepsia
	Comune	flatulenza, secchezza della bocca, rigurgito acido
	Non nota*	epatite, incluse segnalazioni di insufficienza epatica, pancreatite.
Patologie epatobiliari	Molto comune	iperbilirubinemia asintomatica isolata, aumenti di ALT e AST
	Non nota*	alterazioni della funzionalità epatica.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	eruzione cutanea, secchezza della cute
	Comune	prurito
	Non nota*	eruzione cutanea incluso eritema multiforme e sindrome di Stevens-Johnson, vasculite da ipersensibilità, alopecia, iperpigmentazione, orticaria, unghie delle dita dei piedi incarnite e/o paronichia.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	mialgia
	Non nota*	miosite, rabdomiolisi, aumento della CPK, osteonecrosi (vedere paragrafo 4.4), periartrite.
Patologie renali e urinarie	Molto comune	ematuria, proteinuria, cristalluria
	Comune	nefrolitiasi, disuria
	Non nota*	nefrolitiasi, in alcuni casi con insufficienza renale o insufficienza renale acuta, pielonefrite, nefrite interstiziale, talvolta associata a presenza di depositi di cristalli di indinavir. In alcuni pazienti, la risoluzione della nefrite interstiziale non si è verificata a seguito di interruzione della terapia con indinavir, insufficienza renale, scompenso renale, leucocituria (vedere paragrafo 4.4).
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	astenia/affaticamento, disgeusia, dolore addominale.

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con HIV e immunodeficienza grave all'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART) può verificarsi una reazione infiammatoria alle infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nefrolitiasi

È stata segnalata nefrolitiasi, incluso dolore al fianco con o senza ematuria (inclusa ematuria microscopica), in circa il 10% (252/2.577) dei pazienti trattati con CRIXIVAN in studi clinici alla dose raccomandata rispetto al 2,2% nei bracci di controllo. In generale, questi eventi non sono stati associati a disfunzione renale e si sono risolti con l'idratazione e l'interruzione temporanea della terapia (ad es. 1 – 3 giorni).

Iperbilirubinemia

Iperbilirubinemia asintomatica isolata (bilirubina totale $\geq 2,5$ mg/dL, 43 μ mol/L), segnalata principalmente come aumento della bilirubina indiretta e raramente associata con aumenti di ALT e AST, o fosfatasi alcalina, si è verificata in circa il 14% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione con altri medicinali antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzione della dose e i valori della bilirubina sono diminuiti gradualmente verso il basale. La iperbilirubinemia si è verificata più di frequente a dosaggi superiori a 2,4 g/die rispetto a dosaggi inferiori a 2,4 g/die.

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici in pazienti pediatrici (di età ≥ 3 anni), il profilo delle reazioni avverse è stato simile a quello dei pazienti adulti tranne che per una maggiore frequenza di nefrolitiasi del 29% (20/70) nei pazienti pediatrici che sono stati trattati con CRIXIVAN. È stata osservata piuria asintomatica di eziologia ignota nel 10,9% (6/55) dei pazienti pediatrici trattati con CRIXIVAN. Alcuni di questi eventi sono stati associati con un lieve aumento della creatinina sierica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio nell'uomo con CRIXIVAN. I sintomi più comunemente riportati sono stati gastrointestinali (ad es., nausea, vomito, diarrea) e renali (ad es., nefrolitiasi, dolore al fianco, ematuria).

Non è noto se indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, inibitore della proteasi, codice ATC J05AE02.

Meccanismo d'azione

Indinavir inibisce la proteasi ricombinante dell'HIV-1 e dell'HIV-2, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteinasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2.

Indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata. Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativo le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la catepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia

Indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (CI₉₅) della propagazione virale (rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di cellule linfoidi T umane e in monociti/macrofagi primari umani, infettati rispettivamente con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e con SF 162, una variante virale con tropismo per i macrofagi. Indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate con mitogeni, infettate con diversi isolati clinici primari di HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della transcriptasi inversa non nucleosidici (ITInn). L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e/o zidovudina, didanosina o ITInn.

Resistenza farmacologica

In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale; tuttavia, la conta delle cellule CD4 è rimasta spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento. Quando si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa è stata tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza è risultata correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, manifestatesi con l'espressione di sostituzioni aminoacidiche nella proteasi virale.

Almeno undici siti aminoacidici della proteasi sono stati associati a resistenza a indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 e L90. La base del loro contributo alla resistenza, comunque, è complessa. Nessuna di queste sostituzioni si è rivelata necessaria o sufficiente per la resistenza. Ad esempio, una sostituzione singola o una coppia di sostituzioni non è stata in grado di produrre una resistenza a indinavir misurabile (\geq quattro volte) ed il livello di resistenza è risultato dipendente dai modi in cui sostituzioni multiple erano combinate. In generale, comunque, livelli più elevati di resistenza sono derivati dalla coespressione di numeri più elevati di sostituzioni a livello delle undici posizioni individuate. Fra i pazienti in cui si è verificato il rebound dell'RNA virale durante la monoterapia con indinavir alla dose di 800 mg ogni 8 ore, nella maggior parte di questi sono state osservate sostituzioni in soli tre di questi siti: V82 (ad A o F), M46 (ad I o L) e L10 (ad I o R). Altre sostituzioni sono state osservate meno frequentemente. Da quanto è apparso, le sostituzioni aminoacidiche osservate si sono presentate sequenzialmente e senza un ordine conforme, probabilmente come risultato della replicazione virale in corso.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con indinavir veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2,4 g/die. **Per questo motivo, la terapia con indinavir deve essere iniziata alla dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.**

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti di indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici (terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che presentava almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti di indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

Resistenza crociata

Isolati di HIV-1 in pazienti con ridotta sensibilità a indinavir, hanno mostrato resistenza crociata, diversa per tipo e grado, verso vari IP dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa è stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un isolato all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso indinavir.

Effetti farmacodinamici

Adulti

Ad oggi è stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (cioè analoghi nucleosidici), riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/mm³.

In uno studio clinico pubblicato, 20 pazienti con infezione da HIV con carica virale non rilevabile (<200 copie/mL) in trattamento con indinavir 800 mg ogni 8 ore sono stati passati in uno studio in aperto, cross-over ad un trattamento con indinavir/ritonavir 400/100 mg ogni 12 ore. Diciotto pazienti hanno completato lo studio della durata di 48 settimane. La carica virale è rimasta <200 copie/mL per 48 settimane in tutti i pazienti.

In un altro studio pubblicato sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di un trattamento con indinavir/ritonavir 400/100 mg ogni 12 ore in 40 pazienti naive alla terapia antiretrovirale. Trenta persone hanno completato le 48 settimane di trattamento. Alla settimana 4, i valori di Cmin di indinavir sono stati 500 ng/mL con una sostanziale variabilità dei valori di valle (range da 5 a 8100 ng/mL). Nell'analisi per intenzione di trattamento il 65% dei pazienti ha avuto HIV RNA <400 copie/mL ed il 50% ha avuto carica virale <50 copie/mL; nell'analisi per trattamento il 96% dei pazienti ha avuto HIV RNA <400 copie/mL ed il 74% ha avuto carica virale <50 copie/mL.

In un terzo studio pubblicato stati riportati i dati di ottanta pazienti naive alla terapia antiretrovirale. In questo studio in aperto non-randomizzato a braccio singolo, i pazienti sono stati trattati con stavudina e lamivudina in aggiunta a indinavir/ritonavir 400/100 mg ogni 12 ore. Sessantadue pazienti hanno completato le 96 settimane di trattamento. Nell'analisi per intenzione di trattamento e nell'analisi per trattamento le percentuali di pazienti con HIV RNA <50 copie/mL sono state di 68,8% e 88,7%, rispettivamente, alla settimana 96.

Indinavir da solo o in associazione con analoghi nucleosidici (zidovudina/stavudina e lamivudina) ha mostrato di rallentare la progressione clinica rispetto agli analoghi nucleosidici ed ha fornito un effetto sostenuto nel tempo sulla carica virale e sulla conta dei CD4.

In pazienti precedentemente trattati con zidovudina, l'associazione di indinavir, zidovudina e lamivudina vs lamivudina in aggiunta a zidovudina ha ridotto dal 13% al 7% la probabilità di patologie indicative di AIDS o di decesso a 48 settimane. Similmente, in pazienti mai trattati con antiretrovirali, indinavir associato o meno alla zidovudina vs la zidovudina da sola ha ridotto la probabilità di patologie indicative di AIDS o di decesso a 48 settimane dal 15% con zidovudina da sola a circa il 6% con indinavir da solo o in associazione con zidovudina.

Gli effetti sulla carica virale sono stati consistentemente più evidenti nei pazienti trattati con indinavir in associazione con analoghi nucleosidici, ma tra gli studi la percentuale di pazienti con livelli sierici di RNA virale al di sotto dei limiti di rilevabilità (500 copie/mL) variava dal 40% ad oltre l'80% a 24 settimane. In periodi prolungati di follow-up queste percentuali tendono a rimanere stabili. Similmente, gli effetti sulla conta delle cellule CD4 tendono ad essere più evidenti in pazienti trattati con indinavir in associazione con analoghi nucleosidici che non in quelli trattati con indinavir da solo. Nell'ambito degli studi questo effetto si mantiene anche per periodi prolungati di follow-up.

Popolazione pediatrica

Due studi clinici su 41 pazienti pediatrici (da 4 a 15 anni di età) sono stati disegnati per caratterizzare la sicurezza, l'attività antiretrovirale e la farmacocinetica di indinavir in associazione con stavudina e lamivudina. In uno studio, alla settimana 24, la percentuale dei pazienti con RNA virale plasmatico inferiore a 400 copie/mL è stata del 60%; l'incremento medio della conta delle cellule CD4 è stato di 242 cellule/mm³ e l'incremento percentuale medio della conta delle cellule CD4 è stato del 4,2%. Alla settimana 60, la percentuale dei pazienti con RNA virale plasmatico inferiore alle 400 copie/mL è stata del 59%. In un altro studio, alla settimana 16, la percentuale dei pazienti con RNA virale plasmatico inferiore a 400 copie/mL è stata del 59%; l'incremento medio della conta delle cellule CD4 è stato di 73 cellule/mm³ e l'incremento percentuale medio della conta delle cellule CD4 è stato dell'1,2%. Alla settimana 24, la percentuale di pazienti con RNA virale plasmatico inferiore alle 400 copie/mL è stata del 60%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in $0,8 \pm 0,3$ ore (media \pm DS). A dosi comprese tra 200 ed 800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir maggiori rispetto ad un incremento lineare della dose. A livelli di dose fra 800 mg e 1.000 mg, lo scostamento dalla linearità è meno evidente. Data la breve emivita, $1,8 \pm 0,4$ ore, dopo dosi multiple si è verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche. La biodisponibilità di una singola dose di 800 mg di indinavir è risultata del 65% circa (IC 90%, 58-72%).

I dati di uno studio allo stato stazionario in volontari sani indica che vi è variazione diurna nella farmacocinetica di indinavir. A seguito di un trattamento con 800 mg ogni 8 ore, le concentrazioni di picco (C_{max}) misurate dopo assunzione delle dosi mattutine, pomeridiane e serali, sono risultate rispettivamente di 15.550 nM, 8.720 nM e 8.880 nM. Le corrispondenti concentrazioni plasmatiche misurate dopo 8 ore dall'assunzione della dose sono state di 220 nM, 210 nM e 370 nM rispettivamente. Non si conosce l'impatto di questi dati sul trattamento con indinavir potenziato da ritonavir.

In uno studio, allo stato stazionario che segue ad un regime di dose di 800 mg ogni 8 ore, pazienti adulti HIV-sieropositivi hanno raggiunto i seguenti valori di media geometrica: AUC_{0-8h} 27813 nM*h (90% intervallo di confidenza = 2.2185, 34.869), concentrazioni plasmatiche al picco 11.144 nM (intervallo di confidenza al 90% = 9.192, 13.512) e concentrazioni plasmatiche 211 nM dopo 8 ore dall'assunzione della dose (intervallo di confidenza al 90% = 163.274).

Effetto degli alimenti

Allo stato stazionario, dopo un regime di dose di 800 mg/100 mg di indinavir/ritonavir ogni 12 ore con un pasto ipolipidico, i valori misurati nei volontari sani in uno studio hanno raggiunto le seguenti medie geometriche: AUC_{0-12h} 116.067 nM*h (intervallo di confidenza al 90% = 101.680, 132.490), concentrazioni plasmatiche di picco di 19.001 nM (intervallo di confidenza al 90% = 17.538, 20.588), e concentrazioni plasmatiche a 12 ore postdose di 2.274 nM (intervallo di confidenza al 90% = 1.701, 3.042). Con la somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi non è stata osservata alcuna differenza significativa di esposizione.

Regime di trattamento con indinavir boosterizzato. Sono disponibili dati limitati sulle farmacocinetiche di indinavir in associazione con una bassa dose di ritonavir. In due studi sono state esaminate le farmacocinetiche di indinavir (400 mg) con ritonavir (100 mg) somministrati due volte al giorno. In uno studio è stata effettuata l'analisi dei parametri di farmacocinetica in 19 pazienti, per indinavir sono stati riportati valori mediani (range) di AUC_{0-12h} , C_{max} , e C_{min} rispettivamente di 25.421 nM*h (21.489-36.236 nM*h), 5.758 nM (5.056-6.742 nM) e 239 (169-421 nM). Nel secondo studio i parametri di farmacocinetica sono stati paragonabili.

Nei pazienti pediatrici infettati da HIV un regime di dose con capsule rigide di indinavir, 500 mg/m² ogni 8 ore, ha prodotto valori di AUC_{0-8h} di 27.412 nM*h, concentrazioni plasmatiche al picco di

12.182 nM e concentrazioni plasmatiche di 122 nM dopo 8 ore dall'assunzione della dose. L'AUC e le concentrazioni plasmatiche al picco sono state generalmente simili a quelle precedentemente osservate negli adulti infettati da HIV che ricevevano la dose raccomandata di 800 mg ogni 8 ore; va osservato che le concentrazioni plasmatiche dopo 8 ore dall'assunzione della dose sono state più basse.

È stato dimostrato che durante la gravidanza l'esposizione sistemica ad indinavir è diminuita in misura rilevante (PACTG 358. Crixivan, 800 mg ogni 8 ore + zidovudina 200 mg ogni 8 ore e lamivudina 150 mg bid). L'AUC_{0-8h} plasmatica media di indinavir alla settimana 30-32 di gestazione (n=11) è stata di 9.231 nM*h, che è inferiore del 74% (95% IC: 50%, 86%) rispetto a quella osservata 6 settimane dopo il parto. Sei di queste 11 pazienti (55%) avevano una concentrazione plasmatica media di indinavir 8 ore post-dose (C_{min}) al di sotto della soglia di quantificazione affidabile del test. La farmacocinetica di indinavir in queste 11 pazienti a 6 settimane dopo il parto è risultata generalmente simile a quella osservata in pazienti non in gravidanza in un altro studio (vedere paragrafo 4.6).

La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico e proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80% dell'AUC e dell'86% della C_{max}. La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispettivi valori dell'assunzione a digiuno.

La farmacocinetica di indinavir assunto come sale di indinavir solfato (dalle capsule rigide aperte) mescolato alla purea di mele è stata generalmente confrontabile alla farmacocinetica di indinavir assunto come capsule rigide, in condizioni di digiuno. Nei pazienti pediatrici infettati da HIV, i parametri farmacocinetici di indinavir in purea di mele sono stati: AUC_{0-8h} di 26.980 nM*h; concentrazione plasmatica al picco di 13.711 nM e concentrazione plasmatica dopo 8 ore dall'assunzione della dose di 146 nM.

Distribuzione

Indinavir non si è legato fortemente alle proteine plasmatiche umane (frazione libera 39%).

Non ci sono dati sull'uomo riguardo al passaggio di indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione

Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glucuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno indicato che il CYP3A4 è il solo isoenzima del citocromo P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo di indinavir. L'analisi di campioni di plasma e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti di indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteinasi.

Eliminazione

Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV, dosi comprese tra 200 e 1.000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un incremento lineare della dose. A dosi maggiori del range di dosaggio clinico, la clearance renale (116 mL/min) di indinavir è indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% di indinavir viene escreto per via renale. L'escrezione urinaria media del medicinale immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1.000 mg. Indinavir è stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti

Da quanto appare la farmacocinetica di indinavir non è influenzata dalla razza.

Non ci sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di indinavir nelle donne HIV sieropositive rispetto agli uomini HIV sieropositivi.

Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo di indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media di indinavir è aumentata fino a circa 2,8 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non sono stati associati a lesioni renali indotte dal medicinale. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. È stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, e a dosi ≥ 320 mg/kg/die è stato associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir è risultata almeno di 5.000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato una captazione limitata del medicinale nel tessuto cerebrale, una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.

Mutagenicità

In studi con o senza attivazione metabolica indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità

Nel topo non è stata osservata cancerogenicità ai massimi dosaggi tollerati, che forniva un'esposizione sistemica di circa 2-3 volte maggiore l'esposizione clinica. Nel ratto, a simili livelli di esposizione, è stato osservato un aumento dell'incidenza di adenoma tiroideo, probabilmente correlato ad un aumento del rilascio di ormone tireotropo secondario ad un aumento della *clearance* di tiroxina. L'applicabilità di questi dati all'uomo è probabilmente limitata.

Tossicità embrionofetale

Sono stati eseguiti studi di tossicità embrionofetale in ratti, conigli e cani (a dosi risultanti in esposizioni paragonabili o leggermente superiori a quella umana) e non hanno rivelato alcuna evidenza di teratogenicità. Non sono state osservate alterazioni somatiche o viscerali nei ratti, tuttavia è stato osservato un aumento delle coste soprannumerarie e delle coste cervicali. In conigli e cani non sono state osservate alterazioni somatiche, viscerali o scheletriche. In ratti e conigli non sono stati osservati effetti sulla sopravvivenza embrionale/fetale o sul peso fetale. In cani è stato osservato un lieve aumento dell'abortività; tuttavia tutti i feti degli animali trattati con il medicinale sono risultati vitali, e l'incidenza di feti vivi negli animali trattati con il medicinale è risultata paragonabile a quella osservata nei controlli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

lattosio anidro
magnesio stearato

Costituenti della capsula:

gelatina

biossido di titanio (E171)
inchiostro da stampa: indigotina (E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel flacone originale. Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 180, 270 o 360 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconi contengono dei contenitori con essiccante che non deve essere rimosso dal contenitore. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 ottobre 1996
Data del rinnovo più recente: 18 luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRIXIVAN 400 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene indinavir solfato pari a 400 mg di indinavir.

Eccipiente con effetti noti:

ogni capsula da 400 mg contiene 149,6 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Le capsule sono di colore bianco semi-traslucido e riportano in verde il marchio 'CRIXIVAN™ 400 mg'.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRIXIVAN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 in associazione con analoghi nucleosidici antiretrovirali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

CRIXIVAN deve essere somministrato da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV. Sulla base degli attuali dati di farmacodinamica, indinavir deve essere usato in associazione con altri agenti antiretrovirali. Quando indinavir è somministrato in monoterapia, emergono rapidamente virus resistenti (vedere paragrafo 5.1).

Posologia

La dose raccomandata di indinavir è 800 mg per os ogni 8 ore.

Dati derivanti da studi pubblicati suggeriscono che CRIXIVAN 400 mg in associazione con ritonavir 100 mg, entrambi somministrati per os due volte al giorno, può essere un regime di dosaggio alternativo. Il suggerimento si basa su un numero limitato di dati pubblicati (vedere paragrafo 5.2).

Qualora si somministri in concomitanza itraconazolo o ketoconazolo deve essere considerata una riduzione della dose di indinavir a 600 mg ogni 8 ore (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve-moderata dovuta a cirrosi, la dose di indinavir deve essere ridotta a 600 mg ogni 8 ore. Questa raccomandazione è basata su dati limitati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con compromissione epatica grave non sono stati studiati; di conseguenza, non è possibile formulare raccomandazioni per la dose (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non è stata studiata la sicurezza in pazienti con compromissione renale; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto nelle urine come medicinale immodificato o come metaboliti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di CRIXIVAN in bambini di età inferiore a 4 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1 e 5.2). I dati attualmente disponibili in bambini di età superiore a 4 anni sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1, e 5.2.

Modo di somministrazione

Le capsule rigide devono essere ingerite intere.

Dal momento che CRIXIVAN deve essere assunto ad intervalli di 8 ore, è opportuno stabilire uno schema di somministrazione conveniente per il paziente. Per un assorbimento ottimale del medicinale, CRIXIVAN deve essere somministrato a digiuno, con acqua, 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. In alternativa, CRIXIVAN può essere somministrato con un pasto leggero a basso contenuto di grassi.

CRIXIVAN può essere somministrato con o senza alimenti qualora si somministri in concomitanza con ritonavir.

Per assicurare una adeguata idratazione, si raccomanda che nell'arco delle 24 ore gli adulti bevano almeno 1,5 litri di liquidi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Indinavir con o senza ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza a medicinali con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. L'inibizione del CYP3A4 da parte sia di CRIXIVAN che di ritonavir potrebbe determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali, causando potenzialmente reazioni serie o pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.5).

CRIXIVAN con o senza ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza con amiodarone, terfenadina, cisapride, astemizolo, quetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam somministrato per via orale (per le precauzioni relative all'uso di midazolam somministrato per via parenterale, vedere paragrafo 4.5), pimozide, derivati dell'ergot, simvastatina o lovastatina (vedere paragrafo 4.4).

L'associazione di rifampicina con CRIXIVAN con o senza somministrazione concomitante di ritonavir a bassa dose è controindicata (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di indinavir con preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

Inoltre indinavir con ritonavir non devono essere somministrati con alfuzosina, meperidina, piroxicam, propoxifene, bepridil, encainide, flecainide, propafenone, chinidina, acido fusidico, clozapina, clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam.

Indinavir non deve essere somministrato con ritonavir a pazienti con patologia epatica in fase di scompenso poiché ritonavir è metabolizzato ed eliminato principalmente dal fegato (vedere paragrafo 4.4).

Quando CRIXIVAN è usato con ritonavir, si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ritonavir per verificare ulteriori controindicazioni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nefrolitiasi e nefrite tubulointerstiziale

In corso di terapia con indinavir si è verificata nefrolitiasi in pazienti adulti con una frequenza cumulativa del 12,4% (range tra i singoli studi: da 4,7% a 34,4%). La frequenza cumulativa di eventi di nefrolitiasi aumenta con l'aumentare della esposizione a CRIXIVAN; tuttavia, il rischio nel tempo rimane relativamente costante. In alcuni casi la nefrolitiasi si è accompagnata ad alterazione della funzionalità renale o insufficienza renale acuta; nella maggior parte di questi casi l'alterazione della funzionalità renale e l'insufficienza renale acuta sono regredite. Se si manifestano segni e sintomi di nefrolitiasi, quali dolore al fianco con o senza ematuria (anche ematuria microscopica), si può prendere in considerazione l'interruzione temporanea della terapia (ad es., 1-3 giorni) durante la fase acuta dell'episodio di nefrolitiasi o la sospensione della terapia. Gli esami possono consistere in analisi delle urine, BUN e creatinina sierici, e ultrasonografia dei reni e della vescica. Si raccomanda un adeguato apporto idrico in tutti i pazienti in trattamento con indinavir (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Nei pazienti con uno o più episodi di nefrolitiasi, la gestione medica deve comprendere una adeguata idratazione e può includere l'interruzione temporanea della terapia (ad esempio, da 1 a 3 giorni) durante l'episodio acuto di nefrolitiasi o la sospensione della terapia.

Sono stati osservati casi di nefrite interstiziale con calcificazione midollare ed atrofia corticale in pazienti con leucocituria grave asintomatica (>100 cellule/campo ad alta risoluzione). Deve essere preso in considerazione lo screening urinario dei pazienti ad alto rischio. In presenza di leucocituria grave persistente può essere necessario eseguire ulteriori indagini.

Interazioni con medicinali

Indinavir deve essere usato con cautela con altri medicinali che siano potenti induttori del CYP3A4. La somministrazione concomitante può determinare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir e, di conseguenza, aumentare il rischio di un livello sub-ottimale di medicinale e facilitare lo sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 4.5).

In caso di somministrazione concomitante di indinavir con ritonavir, la relativa interazione può risultare aumentata. Si deve consultare anche la scheda tecnica del produttore di ritonavir per informazioni sulle potenziali interazioni.

Atazanavir e indinavir sono associati con iperbilirubinemia indiretta (non coniugata) a causa dell'inibizione della UDP-glucuronosiltransferasi (UGT). Combinazioni di atazanavir con o senza ritonavir e Crixivan non sono state studiate e la somministrazione concomitante di questi prodotti medicinali non è raccomandata a causa del rischio di peggioramento di queste reazioni avverse.

L'uso concomitante di indinavir con lovastatina o simvastatina non è raccomandato per l'aumentato rischio di miopatia, inclusa la rhabdmiolisi. In base ai risultati di uno studio di interazione lopinavir/ritonavir, non è raccomandata la somministrazione contemporanea di rosuvastatina ed inibitori della proteasi. Si deve inoltre usare cautela se indinavir è usato in associazione con atorvastatina. Non è nota l'interazione di indinavir o indinavir/ritonavir con pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Si prevede che la somministrazione contemporanea di CRIXIVAN con il sildenafil, tadalafil e vardenafil (inibitori della PDE5) aumenti sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di questi composti e può risultare in un aumento degli eventi indesiderati associati agli inibitori della PDE5 che comprendono ipotensione arteriosa, alterazioni della vista e priapismo (vedere paragrafo 4.5).

Trasmissione dell'HIV

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Anemia emolitica acuta

Sono stati segnalati casi di anemia emolitica acuta, alcuni dei quali gravi e rapidamente progressivi. Una volta fatta la diagnosi, devono essere messe in atto le opportune misure terapeutiche per il trattamento dell'anemia emolitica, che possono anche comprendere la sospensione di indinavir.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Epatopatie

La sicurezza e l'efficacia di indinavir nei pazienti con significative patologie epatiche di base non sono state dimostrate. Il rischio di reazioni avverse gravi e potenzialmente fatali a carico del fegato è aumentato nei pazienti con epatite cronica B o C trattati con terapia antiretrovirale di associazione. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare riferimento alle informazioni del caso contenute nelle schede tecniche dei relativi medicinali.

Nel corso della terapia antiretrovirale di associazione la frequenza di alterazioni della funzionalità epatica nei pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, inclusa l'epatite cronica attiva, è aumentata e deve essere sottoposta a monitoraggio secondo le procedure standard. In presenza di segni di deterioramento dell'epatopatia in questi pazienti, si deve prendere in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

È stato osservato un aumento dell'incidenza di nefrolitiasi nei pazienti con epatopatie al basale trattati con indinavir.

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (*Combination AntiRetroviral Therapy, CART*), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Pazienti con patologie od altre condizioni coesistenti

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici, comprendenti ematomi cutanei ed ematrosi spontanei, in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con IP. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con IP o riprenderlo nel caso fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata causata da cirrosi sarà necessaria una riduzione della dose di indinavir in considerazione del ridotto metabolismo di indinavir (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza epatica grave non sono stati studiati. In assenza di tali studi, è opportuno agire con cautela, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di indinavir.

La sicurezza in pazienti con funzione renale compromessa non è stata valutata; tuttavia, meno del 20% di indinavir viene escreto con le urine, sia come medicinale immodificato o in forma di metaboliti (vedere paragrafo 4.2).

Osteonecrosi:

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Lattosio

Questo medicinale contiene 299,2 mg di lattosio per ogni dose da 800 mg (dose singola massima). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il metabolismo di indinavir è mediato dall'enzima CYP3A4 del citocromo P450. Quindi, altre sostanze che condividono questa via metabolica o modificano l'attività del CYP3A4 possono influenzare la farmacocinetica di indinavir. Similmente, indinavir potrebbe modificare anche la farmacocinetica di altre sostanze che condividono questa via metabolica. Indinavir boosterizzato (indinavir con ritonavir) può avere effetti farmacocinetici aggiuntivi sulle sostanze che condividono la via metabolica CYP3A4 poiché sia ritonavir che indinavir inibiscono l'enzima CYP3A4 del citocromo P450.

Indinavir con o senza ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza a medicinali con un basso indice terapeutico e che sono substrati del CYP3A4. L'inibizione del CYP3A4 da parte sia di CRIXIVAN che di ritonavir potrebbe determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali, causando potenzialmente reazioni serie o pericolose per la vita. CRIXIVAN con o senza ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza con amiodarone, terfenadina, cisapride, astemizolo, quetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam somministrato per via orale (per le precauzioni relative all'uso di midazolam somministrato per via parenterale, vedere sotto le Tabelle 1 e 2), pimozide, derivati dell'ergot, simvastatina o lovastatina. Inoltre indinavir con ritonavir non devono essere somministrati con alfuzosina, meperidina, piroxicam, propoxifene, bepridil, encainide, flecainide, propafenone, chinidina, acido fusidico, clozapina, clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam.

L'uso concomitante di indinavir con rifampicina o preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) è controindicato.

I medicinali sopra menzionati non vengono riportati nelle Tabelle 1 e 2 a meno che non siano disponibili dati specifici di interazione.

Riferirsi anche ai paragrafi 4.2 e 4.3.

Tabella 1. Interazioni e dosi raccomandate con altri medicinali – INDINAVIR NON BOOSTERIZZATO

Le interazioni tra indinavir ed altri medicinali sono riportate nelle sottostanti tabelle (aumento è indicato come “↑”, riduzione come “↓”, nessuna variazione ($\leq \pm 20\%$) come “↔”, singola dose come

“SD”, una volta al giorno come “QD”, due volte al giorno come “BID”, tre volte al giorno come “TID” e quattro volte al giorno come “QID”).

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
NRTI		
Didanosina Formulazione con buffer	Non è stato eseguito uno studio formale di interazione. È possibile che sia necessario un pH gastrico normale (acido) per l'assorbimento ottimale di indinavir laddove però l'acido degrada rapidamente la didanosina che è formulata con sostanze tampone per aumentare il pH. L'attività antiretrovirale è rimasta inalterata quando la didanosina veniva somministrata 3 ore dopo la terapia con indinavir.	Indinavir e formulazioni di didanosina contenenti buffer devono essere somministrati ad almeno un'ora di distanza l'uno dall'altra, a stomaco vuoto.
Didanosina a rivestimento enterico 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (Relativo a Indinavir 800 mg SD da solo) Didanosina: ↔	Possono essere somministrati senza alcuna restrizione relativamente al tempo di somministrazione e agli alimenti.
Stavudina 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Stavudina AUC: ↑ 21% Stavudina C _{min} : non valutato	Indinavir e NRTI possono essere co-somministrati senza aggiustamenti della dose.
Zidovudina 200 mg TID (Indinavir 1.000 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 1.000 mg TID da solo) Zidovudina AUC: ↔ Zidovudina C _{min} : ↑ 51%	
Zidovudina/Lamivudina 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Zidovudina AUC: ↑ 39% Zidovudina C _{min} : ↔ Lamivudina AUC: ↔ Lamivudina C _{min} : ↔	

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
NNRTI		
Delavirdina 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 53% Indinavir C _{min} : ↑ 298% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo)	Deve essere considerata una riduzione della dose di CRIXIVAN a 400-600 mg ogni 8 ore.
Delavirdina 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Delavirdina: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1.000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 46% Indinavir C _{min} : ↓ 57% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Un aumento della dose (1.000 mg TID) di indinavir non compensa gli effetti indotti da efavirenz.	Non possono essere fornite raccomandazioni specifiche sulla dose.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 31% Indinavir C _{min} : ↓ 40% Efavirenz AUC: ↔	
Nevirapina 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 28% Nevirapina: ↔ (induzione del CYP3A)	Deve essere considerato un aumento della dose di indinavir a 1.000 mg ogni 8 ore quando somministrato con nevirapina.
IP		
Amprenavir 1.200 mg BID (Indinavir 1.200 mg BID)	Amprenavir AUC: ↑ 90% Indinavir: ↔	Per questa associazione non sono stati stabiliti dei dosaggi appropriati rispetto a sicurezza ed efficacia.
Atazanavir	Interazione non studiata	La combinazione di atazanavir con o senza ritonavir e Crixivan non è raccomandata a causa di un aumento del rischio di iperbilirubinemia. (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 178% Indinavir C _{min} : ↑ 11-volte; (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo*) Ritonavir AUC: ↑ 72% Ritonavir C _{min} : ↑ 62%	Per questa associazione non sono stati stabiliti dei dosaggi appropriati rispetto a sicurezza ed efficacia. Dati clinici preliminari suggeriscono che CRIVAN 400 mg in associazione con ritonavir 100 mg, entrambi somministrati due volte al giorno per via orale, possono essere un regime di dosaggio alternativo (vedere paragrafo 5.2). Un dosaggio boosterizzato indinavir 800 mg/ritonavir 100 mg 2 volte al giorno porta ad un aumento del rischio di eventi avversi.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 266% Indinavir C _{min} : ↑ 24-volte; (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo*) Ritonavir AUC: ↑ 96% Ritonavir C _{min} : ↑ 371%	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC _{24hr} : ↑ 220% Indinavir C _{min} : ↑ 24-volte (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo*) Ritonavir AUC _{24hr} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC _{24h} : ↑ 68% Indinavir C _{min} : ↑ 10-volte (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo*) Ritonavir AUC _{24h} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC e C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo*) (*)controlli storici	

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Saquinavir 600 mg SD (formulazione capsule hard gel) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 500% Saquinavir C _{min} : ↑ 190% (Relativo a saquinavir 600 mg SD (formulazione hard gel) da solo)	Per questa associazione non sono stati stabiliti dei dosaggi appropriati rispetto a sicurezza ed efficacia.
Saquinavir 800 mg SD (formulazione capsule soft gel) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 620% Saquinavir C _{min} : ↑ 450% (Relativo a saquinavir 800 mg SD (formulazione soft gel) da solo)	
Saquinavir 1.200 mg SD (formulazione capsule soft gel) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 360% Saquinavir C _{min} : ↑ 450% (Relativo a saquinavir 1.200 mg (formulazione soft gel) da solo) Il disegno dello studio non permette una valutazione definitiva sull'effetto di saquinavir su indinavir, ma suggerisce che c'è un aumento minore del doppio dell'AUC _{8h} di indinavir durante la somministrazione contemporanea con il saquinavir.	
Antibiotici		
Sulfametossazolo/ trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavir AUC e C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 400 mg QID da solo) Sulfametossazolo AUC e C _{min} : ↔	Indinavir e sulfametossazolo/ trimetoprim possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.
Antifungini		
Fluconazolo 400 mg QD (Indinavir 1.000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 24% Indinavir C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 1.000 mg TID da solo)	Indinavir e fluconazolo possono essere co- somministrati senza aggiustamento della dose.
Itraconazolo 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 49% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo)	Con la somministrazione contemporanea di itraconazolo è raccomandata una riduzione della dose di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore .
Ketoconazolo 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 20% Indinavir C _{min} : ↑ 29% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo)	Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di CRIXIVAN a 600 mg ogni 8 ore.
Ketoconazolo 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 56% Indinavir C _{min} ↓ 27% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo)	

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Antimicobatterici		
Isoniazide 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC e C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Isoniazide AUC e C _{min} : ↔	Indinavir e isoniazide possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.
Rifabutina 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC ↓ 34% Indinavir C _{min} : ↓ 39% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Rifabutina AUC: ↑ 173% Rifabutina C _{min} : ↑ 244% (Relativo a rifabutina 300 mg QD da sola)	La riduzione della dose di rifabutina e l'aumento della dose di Crixivan non è stata confermata in studi clinici. Pertanto la somministrazione concomitante non è raccomandata. Qualora si abbia bisogno di un trattamento con rifabutina si devono ricercare medicinali alternativi per il trattamento della infezione da HIV.
Rifabutina 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 32% Indinavir C _{min} : ↓ 40% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Rifabutina AUC*: ↑ 54% Rifabutina C _{min} *: ↑ 99% (*Relativo a rifabutina 300 mg QD da sola. Non sono stati ottenuti dati comparando rifabutina 150 mg QD in associazione con indinavir 800 mg TID con un dosaggio di riferimento di rifabutina 150 mg da sola)	
Rifampicina 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 92% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Questo effetto è dovuto ad una induzione del CYP3A4 da parte della rifampicina.	L'uso di rifampicina con indinavir è controindicato.
ANALGESICI		
Metadone 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ (Relativo a controlli storici di Indinavir 800 mg TID) Metadone AUC e C _{min} : ↔	Indinavir e metadone possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.
ANTIARITMICI		
Chinidina 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC e C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 400 mg SD) ↑ della concentrazione attesa di chinidina (inibizione del CYP3A4 da parte di indinavir)	Si deve prestare attenzione ed è raccomandato il monitoraggio della concentrazione terapeutica della chinidina quando è somministrata con CRIXIVAN. È controindicato l'uso di indinavir/ritonavir con chinidina.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
ANTIASMATICO		
Teofillina 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Teofillina AUC e C _{min} : ↔	Indinavir e teofillina possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.
ANTICOAGULANTE		
Warfarin	Non studiata, la somministrazione contemporanea può causare un aumento dei livelli di warfarin.	Può essere necessario un aggiustamento della dose di warfarin.
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina	Indinavir inibisce il CYP3A4 e di conseguenza ci si aspetta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi agenti anticonvulsanti. L'uso concomitante di altri medicinali induttori del CYP3A4, quali carbamazepina, fenobarbital e fenitoina può ridurre le concentrazioni plasmatiche di indinavir.	Quando questi medicinali sono somministrati con indinavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
ANTIDEPRESSIVI		
Venlafaxina 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir AUC: ↓ 28% (Relativo a Indinavir 800 mg SD da solo) Venlafaxina ed il metabolita attivo O-demetil-venlafaxina: ↔	Il significato clinico di questa interazione non è noto.
ANTIPSICOTICI		
Quetiapina	Non studiata. A causa della inibizione del CYP3A da parte di indinavir, ci si aspetta che le concentrazioni di quetiapina aumentino.	La somministrazione concomitante di indinavir e quetiapina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di quetiapina con conseguente tossicità correlata alla quetiapina, compreso il coma. La somministrazione concomitante di indinavir con quetiapina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
CALCIOANTAGONISTI		
Diidropiridinici: ad es. felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ della concentrazione dei calcioantagonisti diidropiridinici I calcioantagonisti sono metabolizzati dal CYP3A4 che è inibito da indinavir.	Si raccomanda cautela ed un monitoraggio clinico dei pazienti.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
PRODOTTI A BASE DI PIANTE MEDICINALI		
Erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 54% Indinavir C _{min} : ↓ 81% (Relativo a Indinavir 800 mg TID da solo) Riduzione delle concentrazioni di indinavir dovuta a induzione da parte dell'erba di S. Giovanni delle proteine di trasporto e/o di quelle che metabolizzano il medicinale.	Le preparazioni erboristiche che contengono l'erba di S. Giovanni non devono essere assunte durante la terapia con CRIXIVAN. Se un paziente sta già assumendo l'erba di S. Giovanni, si deve interrompere l'assunzione della stessa, verificare la viremia e, se possibile, le concentrazioni di indinavir. Le concentrazioni di indinavir possono aumentare con la sospensione dell'erba di S. Giovanni, e può essere necessario l'aggiustamento della dose di CRIXIVAN. L'effetto di induzione può persistere fino a 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con l'erba di S. Giovanni.
ANTAGONISTI DEI RECETTORI H₂		
Cimetidina 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC e C _{min} : ↔ (Relativo a Indinavir 400 mg SD da solo)	Indinavir e cimetidina possono essere co-somministrate senza aggiustamento della dose.
INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI		
Lovastatina, simvastatina	Indinavir inibisce il CYP3A4 e di conseguenza sono previsti notevoli innalzamenti delle concentrazioni plasmatiche di questi inibitori della HMG-CoA reduttasi, il cui metabolismo è altamente dipendente dal CYP3A4 .	L'associazione è controindicata a causa di un aumento del rischio di miopatia inclusa la rabdomiolisi.
Rosuvastatina	Interazione non studiata. Studio di interazione con Lopinavir/ritonavir + rosuvastatina: Rosuvastatina AUC ↑ 2,08-volte Rosuvastatina C _{max} ↑ 4,66-volte (Meccanismo sconosciuto)	L'associazione non è raccomandata.
Atorvastatina	↑ delle concentrazioni di atorvastatina Il metabolismo di Atorvastatina è meno dipendente dal CYP3A4 rispetto a quello di lovastatina o simvastatina	Usare la più bassa dose possibile di atorvastatina e monitorare attentamente. Si raccomanda cautela.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Pravastatina, fluvastatina	Interazione non studiata. Il metabolismo di pravastatina e fluvastatina non è dipendente dal CYP3A4. Non si può escludere una interazione attraverso effetti sulle proteine di trasporto.	Interazione sconosciuta. Se non è disponibile un trattamento alternativo, usare con attento monitoraggio.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina A	I livelli di Ciclosporina A (CsA) aumentano in modo marcato in pazienti in terapia con Inibitori della Proteasi (IP), compreso indinavir.	I livelli di CsA richiedono un progressivo aggiustamento della dose sulla base del monitoraggio terapeutico del medicinale.
CONTRACCETTIVI ORALI		
Noretindrone/etinilestradiolo 1/35 1 mcg QD (Indinavir 800 mg TID)	Noretindrone AUC: ↑ 26% Noretindrone C _{min} : ↑ 44%	Indinavir e noretindrone/etinilestradiolo 1/35 possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.
INIBITORI DELLA PDE5		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 11% Sildenafil AUC ↑ 340% La somministrazione contemporanea di CRIXIVAN con il sildenafil è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche del sildenafil a causa di una inibizione competitiva del metabolismo.	Non deve essere superata con sildenafil la dose massima di 25 mg in un periodo di tempo di 48 ore in pazienti trattati contemporaneamente con indinavir.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Vardenafil AUC: ↑ 16-volte La somministrazione contemporanea di CRIXIVAN con il vardenafil è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche del vardenafil a causa di una inibizione competitiva del metabolismo.	Non deve essere superata con vardenafil la dose massima di 2,5 mg in un periodo di tempo di 24 ore in pazienti trattati contemporaneamente con indinavir.
Tadalafil	Interazione non studiata La somministrazione contemporanea di CRIXIVAN con il tadalafil è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche del tadalafil a causa di una inibizione competitiva del metabolismo	Non deve essere superata con tadalafil la dose massima di 10 mg in un periodo di tempo di 72 ore in pazienti trattati contemporaneamente con indinavir.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
SEDATIVI/IPNOTICI		
Midazolam (parenterale)	<p>Non studiata, la somministrazione concomitante può causare un notevole aumento delle concentrazioni di midazolam, particolarmente quando midazolam è somministrato per via orale.</p> <p>Midazolam viene ampiamente metabolizzato dal CYP3A4.</p>	<p>CRIXIVAN e midazolam per via orale non devono essere somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione di CRIXIVAN in concomitanza con midazolam per via parenterale deve essere effettuata con cautela. La somministrazione di CRIXIVAN in concomitanza con midazolam per via parenterale deve essere effettuata in unità di terapia intensiva con un monitoraggio clinico stretto in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose di midazolam, specialmente se viene somministrata più di una dose singola di midazolam.</p>
STEROIDI		
Desametasone	<p>Interazione non studiata</p> <p>↑ dell'esposizione al desametasone è atteso (inibizione del CYP3A).</p> <p>↓ delle concentrazioni plasmatiche di indinavir possono essere attese (induzione del CYP3A).</p>	<p>Quando si somministrano contemporaneamente desametasone ed indinavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.</p>

Tabella 2. Interazioni e dosi raccomandate con altri medicinali – INDINAVIR BOOSTERIZZATO CON RITONAVIR. Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con il dosaggio di indinavir 400 mg boosterizzato con ritonavir 100 mg.

Le interazioni tra indinavir/ritonavir ed altri medicinali sono riportate nelle sottostanti tabelle (aumento è indicato come “↑”, riduzione come “↓”, nessuna variazione ($\leq \pm 20\%$) come “↔”, singola dose come “SD”, una volta al giorno come “QD”, due volte al giorno come “BID”, tre volte al giorno come “TID” e quattro volte al giorno come “QID”).

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Amprenavir	<p>Amprenavir 1.200 mg BID AUC ↑ 90% con 800 mg TID di indinavir da solo (vedere Tabella 1).</p> <p>Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64% con 100 mg BID di ritonavir da solo (relativo a amprenavir 1.200 mg BID da solo).</p> <p>Ritonavir aumenta i livelli sierici di amprenavir a causa dell'inibizione del CYP3A4.</p> <p>Non sono disponibili dati di interazione sulla somministrazione contemporanea di indinavir/ritonavir e amprenavir.</p>	<p>Per questa associazione non sono stati stabiliti dei dosaggi appropriati rispetto a sicurezza ed efficacia.</p> <p>Ritonavir soluzione orale non deve essere co-somministrato con amprenavir soluzione orale nei bambini a causa del rischio di tossicità derivante dagli eccipienti presenti nelle due formulazioni.</p>
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	<p>Indinavir AUC: ↓ 25%</p> <p>Indinavir C_{min}: ↓ 50%</p> <p>(Relativo a Indinavir/ritonavir 800/100 BID da soli)</p> <p>Ritonavir AUC ↓ 36%</p> <p>Ritonavir C_{min}: ↓ 39%</p> <p>Efavirenz AUC e C_{min} : ↔</p>	<p>Non sono stati studiati aumenti di dose di indinavir/ritonavir in somministrazione contemporanea con efavirenz.</p>
Antimicobatterici		
Rifabutina	<p>Interazione con indinavir/ritonavir non studiata</p> <p>Sono attese riduzione delle concentrazioni plasmatiche di indinavir ed aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina</p>	<p>Non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose di indinavir/ritonavir in somministrazione contemporanea con rifabutina, pertanto non si raccomanda questa associazione. Se è necessaria la terapia con rifabutina, si deve ricercare un medicinale alternativo per la terapia della infezione da HIV.</p>
Rifampicina	<p>La rifampicina è un forte induttore del CYP3A4 e ha mostrato di causare una riduzione della AUC di indinavir del 92% che può determinare il fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza.</p> <p>Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando la dose degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate con elevata frequenza reazioni epatiche.</p>	<p>L'associazione di rifampicina con CRIVAN e ritonavir a basso dosaggio è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Altri Anti-infettivi		
Atovaquone	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Ritonavir induce la glucuronidazione e di conseguenza è attesa una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone.	Quando si somministrano contemporaneamente atovaquone ed indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
Eritromicina, Itraconazolo	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Indinavir e ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza è atteso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di eritromicina e itraconazolo.	Quando si somministrano contemporaneamente eritromicina o itraconazolo ed indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
Ketoconazolo	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Indinavir e ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza è atteso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di ketoconazolo. La somministrazione contemporanea di ritonavir e ketoconazolo ha causato un aumento di incidenza degli eventi avversi gastrointestinali ed epatici.	Quando si somministrano contemporaneamente ketoconazolo ed indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di ketoconazolo quando viene somministrato contemporaneamente con indinavir/ritonavir.
ANALGESICI		
Fentanil	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Indinavir e ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza è atteso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil.	Quando si somministrano contemporaneamente fentanil ed indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
Metadone	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Non c'è alcun effetto significativo di indinavir non boosterizzato sulla AUC del metadone (vedere sopra la Tabella 1). Riduzioni della AUC del metadone sono state osservate con altri inibitori della proteasi boosterizzati con ritonavir. Ritonavir può indurre la glucuronidazione del metadone.	Può rendersi necessario un aumento della dose di metadone quando somministrato con indinavir/ritonavir. Deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose in base alla risposta clinica del paziente alla terapia con metadone.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Morfina	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata I livelli di morfina possono essere ridotti a causa della induzione della glucuronidazione indotta dalla co-somministrazione di ritonavir.	Quando si somministrano contemporaneamente morfina e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
ANTIARITMICI		
Digossina 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Digossina AUC: ↑ 22%	Ritonavir può aumentare i livelli di digossina a causa della modificazione dell'efflusso di digossina mediato dalla P-glicoproteina. Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di digossina quando essa è somministrata insieme a indinavir/ritonavir.
ANTICOAGULANTI		
Warfarin Ritonavir 400 mg BID	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata I livelli di R-warfarin possono essere diminuiti con conseguente ridotta attività anticoagulante a causa dell'induzione di CYP1A2 e CYP2C9 da parte di ritonavir.	Quando warfarin è somministrato insieme a indinavir/ritonavir si devono monitorare i parametri della coagulazione.
ANTICONVULSANTI		
Carbamazepina	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Indinavir e ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza è atteso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina.	Quando si somministrano contemporaneamente carbamazepina e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
Divalproex, lamotrigina, fenitoina	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Ritonavir induce ossidazione mediante il CYP2C9 e la glucuronidazione e di conseguenza è attesa una riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli anticonvulsivanti.	Quando questi medicinali sono somministrati insieme a indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici. La fenitoina può diminuire i livelli sierici di ritonavir.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
ANTIDEPRESSIVI		
Trazodone 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Trazodone AUC: ↑ 2,4-volte È stato notato un aumento di eventi avversi correlati con il trazodone quando veniva co-somministrato con ritonavir.	La somministrazione concomitante di trazodone con indinavir/ritonavir deve essere usata con cautela, iniziando la terapia con trazodone con la dose più bassa e monitorando la risposta clinica ed il profilo di tollerabilità.
ANTISTAMINICI		
Fexofenadina	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Quando co-somministrato ritonavir può modificare l'efflusso di fexofenadina mediato dalla P-glicoproteina con conseguente aumento delle concentrazioni di fexofenadina.	Quando si somministrano contemporaneamente fexofenadina e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
Loratidina	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Indinavir and ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza ci si aspetta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di loratidina.	Quando si somministrano contemporaneamente loratidina e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
CALCIOANTAGONISTI		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Diltiazem AUC _{0-24hr} : ↑ 43% Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	Si deve prendere in considerazione una modificazione della dose dei calcioantagonisti quando sono co-somministrati con indinavir/ritonavir in quanto ci può essere una risposta terapeutica aumentata.
Amlodipina 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Amlodipina AUC _{0-24hr} : ↑ 80% Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	
INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI		Le raccomandazioni sono le stesse di indinavir senza il booster ritonavir (vedere Tabella 1).
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	In uno studio clinico dopo l'inizio della terapia con indinavir/ritonavir 800/100 BID o lopinavir/ritonavir 400/100 BID, è stata necessaria una riduzione della dose di ciclosporina A del 5-20% rispetto alla dose precedente per mantenere i livelli di ciclosporina A nel range terapeutico.	Aggiustamenti della dose di ciclosporina A devono essere fatti in base ai livelli ematici di valle della ciclosporina A.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Tacrolimus	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Indinavir e ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza ci si aspetta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tacrolimus.	Quando si somministrano contemporaneamente tacrolimus e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.
INIBITORI DELLA PDE5		
Sildenafil, tadalafil	Interazione non studiata.	Per sildenafil e tadalafil, le raccomandazioni sono le stesse di indinavir senza il booster ritonavir (vedere Tabella 1).
Vardenafil	Interazione non studiata.	Non deve essere superata con vardenafil la dose massima di 2,5 mg in un periodo di tempo di 72 ore quando somministrato con inibitori della proteasi boosterizzati.
SEDATIVI/IPNOTICI		
Buspirone	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata Indinavir e ritonavir inibiscono il CYP3A4 e di conseguenza ci si aspetta un aumento delle concentrazioni plasmatiche di buspirone.	Quando si somministrano contemporaneamente buspirone e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.

Medicinali per aree terapeutiche	Interazioni	Raccomandazioni sulla co-somministrazione
Midazolam (parenterale)	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata, la somministrazione concomitante può causare un notevole aumento delle concentrazioni di midazolam, particolarmente quando midazolam è somministrato per via orale (inibizione del CYP3A4).	CRIXIVAN con ritonavir e midazolam per via orale non devono essere somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione di CRIXIVAN con ritonavir in concomitanza con midazolam per via parenterale deve essere effettuata con cautela. La somministrazione di CRIXIVAN con ritonavir in concomitanza con midazolam per via parenterale deve essere effettuata in unità di terapia intensiva con un monitoraggio clinico stretto in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose di midazolam, specialmente se viene somministrata più di una dose singola di midazolam.
STEROIDI		
Desametasone	Interazione con indinavir/ritonavir non studiata ↑ dell'esposizione al desametasone è atteso (inibizione del CYP3A). ↓ delle concentrazioni plasmatiche di indinavir possono essere attese (induzione del CYP3A).	Quando si somministrano contemporaneamente desametasone e indinavir/ritonavir si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi.

Per informazioni sulla dieta e le interazioni di indinavir con gli alimenti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono studi adeguati e ben controllati nelle pazienti in gravidanza. Indinavir deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto. Dato che in un piccolo studio su donne in gravidanza con infezione da HIV sono state osservate esposizioni ad indinavir sostanzialmente inferiori prima del parto e che i dati in questa popolazione di pazienti sono limitati, l'uso di indinavir non è raccomandato nelle pazienti in gravidanza con infezione da HIV (vedere paragrafo 5.2).

Durante il trattamento con indinavir nel 14% dei pazienti si è manifestata iperbilirubinemia, soprattutto come elevata bilirubina indiretta. Poiché non è noto se indinavir esacerberà l'iperbilirubinemia fisiologica nei neonati, è necessaria un'accurata valutazione dell'opportunità di usare indinavir in donne in gravidanza al momento del parto (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione di indinavir a neonati di scimmia Rhesus ha causato un lieve aumento dell'iperbilirubinemia fisiologica transitoria, osservata in questa specie dopo la nascita. La somministrazione di indinavir a scimmie Rhesus durante il terzo trimestre di gravidanza non ha causato nei neonati un simile aumento; comunque, si è verificato un passaggio di indinavir, sia pur limitato, attraverso la placenta.

Allattamento

Si raccomanda che un neonato non venga in nessun caso allattato dalla madre con infezione da HIV, al fine di evitare la trasmissione del virus. Non è noto se indinavir è escreto nel latte umano. Le madri devono essere informate che, durante il trattamento, l'allattamento deve essere sospeso.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sugli effetti potenziali del trattamento con CRIXIVAN sulla fertilità di uomini o donne.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non ci sono dati che indichino che indinavir interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che in corso di trattamento con indinavir sono stati riportati capogiro e annebbiamento della vista.

4.8 Effetti indesiderati

In un'analisi derivante da diversi studi clinici controllati (vedere anche la tabella sottostante e il paragrafo 4.4) la nefrolitiasi si è verificata in circa il 10% dei pazienti trattati con i dosaggi di CRIXIVAN raccomandati (non boosterizzati).

Le reazioni cliniche avverse segnalate dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlate a CRIXIVAN, verificatesi in una percentuale $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con CRIXIVAN in monoterapia o in combinazione con NRTI (n = 309) per 24 settimane sono elencate di seguito. Molte di queste reazioni avverse sono state anche identificate come una condizione comune preesistente o di frequente osservazione clinica in questa popolazione di pazienti. Queste reazioni avverse sono state: nausea (35,3%), cefalea (25,2%), diarrea (24,6%), astenia/affaticamento (24,3%), eruzione cutanea (19,1%), disgeusia (19,1%), secchezza della cute (16,2%), dolore addominale (14,6%), vomito (11,0%), capogiro (10,7%). Fatta eccezione per secchezza della cute, eruzione cutanea e disgeusia, l'incidenza di reazioni cliniche avverse è stata simile o più elevata tra i pazienti del gruppo di controllo trattati con analoghi nucleosidici antiretrovirali rispetto ai pazienti trattati con CRIXIVAN in monoterapia o in combinazione con NRTI. Questo profilo di sicurezza complessivo è rimasto simile nei 107 pazienti trattati con CRIXIVAN in monoterapia o in combinazione con NRTI fino a 48 settimane. Reazioni avverse, che includono la nefrolitiasi, possono comportare l'interruzione del trattamento.

In studi clinici controllati condotti in tutto il mondo, indinavir è stato somministrato da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (zidovudina, didanosina, stavudina e/o lamivudina) a circa 2.000 pazienti, la maggior parte dei quali erano soggetti adulti di sesso maschile (15% donne) e di razza caucasica.

Indinavir non ha alterato il tipo, la frequenza o la gravità delle principali reazioni avverse conosciute associate all'uso della zidovudina, della didanosina o della lamivudina.

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse durante gli studi clinici negli adulti e/o l'uso post-marketing di CRIXIVAN in monoterapia e/o di CRIXIVAN con terapia antiretrovirale di combinazione (CART).

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto rari ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Reazioni avverse sono state segnalate anche durante l'esperienza post-marketing*. Le incidenze non possono essere determinate in quanto si tratta di segnalazioni spontanee.

Classificazione per sistema e organi	Frequenza	Reazioni avverse CRIXIVAN
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	aumenti dell'MCV, diminuzione dei neutrofili
	Non nota*	aumento del sanguinamento spontaneo in pazienti con emofilia, anemia inclusa anemia emolitica acuta, trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).
Disturbi del sistema immunitario	Non nota*	reazioni anafilattoidi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota*	diabete mellito di nuova insorgenza o iperglicemia, o riacutizzazione di diabete mellito preesistente ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia.
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	cefalea, capogiro
	Comune	insonnia, ipoestesia, parestesia
	Non nota*	parestesia orale
Patologie gastrointestinali	Molto comune	nausea, vomito, diarrea, dispepsia
	Comune	flatulenza, secchezza della bocca, rigurgito acido
	Non nota*	epatite, incluse segnalazioni di insufficienza epatica, pancreatite.
Patologie epatobiliari	Molto comune	iperbilirubinemia asintomatica isolata, aumenti di ALT e AST
	Non nota*	alterazioni della funzionalità epatica.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	eruzione cutanea, secchezza della cute
	Comune	prurito
	Non nota*	eruzione cutanea incluso eritema multiforme e sindrome di Stevens-Johnson, vasculite da ipersensibilità, alopecia, iperpigmentazione, orticaria, unghie delle dita dei piedi incarnite e/o paronichia.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	mialgia
	Non nota*	miosite, rabdomiolisi, aumento della CPK, osteonecrosi (vedere paragrafo 4.4), periartrite.

Classificazione per sistema e organi	Frequenza	Reazioni avverse CRIXIVAN
Patologie renali e urinarie	Molto comune	ematuria, proteinuria, cristalluria
	Comune	nefrolitiasi, disuria
	Non nota*	nefrolitiasi, in alcuni casi con insufficienza renale o insufficienza renale acuta, pielonefrite, nefrite interstiziale, talvolta associata a presenza di depositi di cristalli di indinavir. In alcuni pazienti, la risoluzione della nefrite interstiziale non si è verificata a seguito di interruzione della terapia con indinavir, insufficienza renale, scompenso renale, leucocituria (vedere paragrafo 4.4).
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	astenia/affaticamento, disgeusia, dolore addominale.

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con HIV e immunodeficienza grave all'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART) può verificarsi una reazione infiammatoria alle infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nefrolitiasi

È stata segnalata nefrolitiasi, incluso dolore al fianco con o senza ematuria (inclusa ematuria microscopica), in circa il 10% (252/2.577) dei pazienti trattati con CRIXIVAN in studi clinici alla dose raccomandata rispetto al 2,2% nei bracci di controllo. In generale, questi eventi non sono stati associati a disfunzione renale e si sono risolti con l'idratazione e l'interruzione temporanea della terapia (ad es. 1 – 3 giorni).

Iperbilirubinemia

Iperbilirubinemia asintomatica isolata (bilirubina totale $\geq 2,5$ mg/dL, 43 μ mol/L), segnalata principalmente come aumento della bilirubina indiretta e raramente associata con aumenti di ALT e AST, o fosfatasi alcalina, si è verificata in circa il 14% dei pazienti trattati con CRIXIVAN da solo o in associazione con altri medicinali antiretrovirali. La maggior parte dei pazienti ha continuato il trattamento con CRIXIVAN senza riduzione della dose e i valori della bilirubina sono diminuiti gradualmente verso il basale. La iperbilirubinemia si è verificata più di frequente a dosaggi superiori a 2,4 g/die rispetto a dosaggi inferiori a 2,4 g/die.

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici in pazienti pediatrici (di età ≥ 3 anni), il profilo delle reazioni avverse è stato simile a quello dei pazienti adulti tranne che per una maggiore frequenza di nefrolitiasi del 29% (20/70) nei pazienti pediatrici che sono stati trattati con CRIXIVAN. È stata osservata piuria asintomatica di eziologia ignota nel 10,9% (6/55) dei pazienti pediatrici trattati con CRIXIVAN. Alcuni di questi eventi sono stati associati con un lieve aumento della creatinina sierica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio nell'uomo con CRIXIVAN. I sintomi più comunemente riportati sono stati gastrointestinali (ad es., nausea, vomito, diarrea) e renali (ad es., nefrolitiasi, dolore al fianco, ematuria).

Non è noto se indinavir sia dializzabile mediante dialisi peritoneale o emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, inibitore della proteasi, codice ATC J05AE02.

Meccanismo d'azione

Indinavir inibisce la proteasi ricombinante dell'HIV-1 e dell'HIV-2, con una selettività approssimativamente dieci volte maggiore per la proteinasi dell'HIV-1 rispetto a quella dell'HIV-2. Indinavir si lega reversibilmente al sito attivo della proteasi e inibisce con meccanismo competitivo l'enzima, prevenendo in questo modo il clivaggio del precursore virale poliproteico che si verifica durante la maturazione della particella virale neoformata. Le particelle immature risultanti non sono infettive, né in grado di instaurare nuovi cicli di infezione. Indinavir non inibisce in modo significativo le proteasi eucariotiche, quali la renina umana, la catepsina D umana, l'elastasi umana e il fattore Xa umano.

Microbiologia

Indinavir, a concentrazioni da 50 a 100 nM, ha mediato l'inibizione del 95% (IC₉₅) della propagazione virale (rispetto al controllo infettato dal virus, non trattato) in colture di cellule linfoidi T umane e in monociti/macrofagi primari umani, infettati rispettivamente con le varianti LAI, MN e RF dell'HIV-1 e con SF 162, una variante virale con tropismo per i macrofagi. Indinavir, a concentrazioni da 25 a 100 nM, ha mediato una inibizione del 95% della propagazione virale in colture di cellule mononucleate di sangue umano periferico attivate con mitogeni, infettate con diversi isolati clinici primari di HIV-1, che hanno incluso isolati resistenti alla zidovudina e agli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (ITInn). L'attività sinergica antiretrovirale è stata osservata in cellule linfoidi T umane infettate con la variante LAI dell'HIV-1, incubate con indinavir e/o zidovudina, didanosina o ITInn.

Resistenza farmacologica

In alcuni pazienti si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale; tuttavia, la conta delle cellule CD4 è rimasta spesso al di sopra dei livelli di pretrattamento. Quando si è verificata la perdita della soppressione dei livelli di RNA virale, questa è stata tipicamente associata alla sostituzione in circolo del virus sensibile con le varianti virali resistenti. La resistenza è risultata correlata con l'accumulo di mutazioni nel genoma virale, manifestatesi con l'espressione di sostituzioni aminoacidiche nella proteasi virale.

Almeno undici siti aminoacidici della proteasi sono stati associati a resistenza a indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 e L90. La base del loro contributo alla resistenza, comunque, è complessa. Nessuna di queste sostituzioni si è rivelata necessaria o sufficiente per la resistenza. Ad esempio, una sostituzione singola o una coppia di sostituzioni non è stata in grado di produrre una

resistenza a indinavir misurabile (\geq quattro volte) ed il livello di resistenza è risultato dipendente dai modi in cui sostituzioni multiple erano combinate. In generale, comunque, livelli più elevati di resistenza sono derivati dalla coespressione di numeri più elevati di sostituzioni a livello delle undici posizioni individuate. Fra i pazienti in cui si è verificato il rebound dell'RNA virale durante la monoterapia con indinavir alla dose di 800 mg ogni 8 ore, nella maggior parte di questi sono state osservate sostituzioni in soli tre di questi siti: V82 (ad A o F), M46 (ad I o L) e L10 (ad I o R). Altre sostituzioni sono state osservate meno frequentemente. Da quanto è apparso, le sostituzioni aminoacidiche osservate si sono presentate sequenzialmente e senza un ordine conforme, probabilmente come risultato della replicazione virale in corso.

Si deve notare che la diminuzione della soppressione dei livelli di RNA virale è stata osservata più frequentemente quando la terapia con indinavir veniva iniziata a dosi più basse della dose orale raccomandata di 2,4 g/die. **Per questo motivo, la terapia con indinavir deve essere iniziata alla dose raccomandata per aumentare la soppressione della replicazione virale e, quindi, per inibire l'insorgenza di resistenza virale.**

L'uso concomitante di indinavir con analoghi nucleosidici (in un paziente che non è stato mai trattato) può ridurre il rischio di sviluppo di resistenza sia nei confronti di indinavir che degli analoghi nucleosidici. In uno studio comparativo la terapia di associazione con analoghi nucleosidici (terapia triplice con zidovudina più didanosina) ha conferito una protezione contro la selezione del virus che presentava almeno una sostituzione aminoacidica associata a resistenza sia nei confronti di indinavir (da 13/24 a 2/20 a 24 settimane di terapia) che degli analoghi nucleosidici (da 10/16 a 0/20 a 24 settimane di terapia).

Resistenza crociata

Isolati di HIV-1 in pazienti con ridotta sensibilità a indinavir, hanno mostrato resistenza crociata, diversa per tipo e grado, verso vari IP dell'HIV, che comprendevano il ritonavir e il saquinavir. Una resistenza crociata completa è stata osservata tra indinavir e ritonavir, mentre la resistenza crociata con il saquinavir variava da un isolato all'altro. Molte delle sostituzioni aminoacidiche della proteasi che sono state associate a resistenza verso ritonavir e saquinavir, sono state associate a resistenza anche verso indinavir.

Effetti farmacodinamici

Adulti

Ad oggi è stato documentato che il trattamento con indinavir, da solo o in associazione con altri agenti antiretrovirali (cioè analoghi nucleosidici), riduce la carica virale e aumenta i linfociti CD4 in pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 500 cell/mm³.

In uno studio clinico pubblicato, 20 pazienti con infezione da HIV con carica virale non rilevabile (<200 copie/mL) in trattamento con indinavir 800 mg ogni 8 ore sono stati passati in uno studio in aperto, cross-over ad un trattamento con indinavir/ritonavir 400/100 mg ogni 12 ore. Diciotto pazienti hanno completato lo studio della durata di 48 settimane. La carica virale è rimasta <200 copie/mL per 48 settimane in tutti i pazienti.

In un altro studio pubblicato sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di un trattamento con indinavir/ritonavir 400/100 mg ogni 12 ore in 40 pazienti naive alla terapia antiretrovirale. Trenta persone hanno completato le 48 settimane di trattamento. Alla settimana 4, i valori di C_{min} di indinavir sono stati 500 ng/mL con una sostanziale variabilità dei valori di valle (range da 5 a 8100 ng/mL). Nell'analisi per intenzione di trattamento il 65% dei pazienti ha avuto HIV RNA <400 copie/mL ed il 50% ha avuto carica virale <50 copie/mL; nell'analisi per trattamento il 96% dei pazienti ha avuto HIV RNA <400 copie/mL ed il 74% ha avuto carica virale <50 copie/mL.

In un terzo studio pubblicato stati riportati i dati di ottanta pazienti naive alla terapia antiretrovirale. In questo studio in aperto non-randomizzato a braccio singolo, i pazienti sono stati trattati con stavudina e lamivudina in aggiunta a indinavir/ritonavir 400/100 mg ogni 12 ore. Sessantadue pazienti hanno

completato le 96 settimane di trattamento. Nell'analisi per intenzione di trattamento e nell'analisi per trattamento le percentuali di pazienti con HIV RNA <50 copie/mL sono state di 68,8% and 88,7%, rispettivamente, alla settimana 96.

Indinavir da solo o in associazione con analoghi nucleosidici (zidovudina/stavudina e lamivudina) ha mostrato di rallentare la progressione clinica rispetto agli analoghi nucleosidici ed ha fornito un effetto sostenuto nel tempo sulla carica virale e sulla conta dei CD4.

In pazienti precedentemente trattati con zidovudina, l'associazione di indinavir, zidovudina e lamivudina vs lamivudina in aggiunta a zidovudina ha ridotto dal 13% al 7% la probabilità di patologie indicative di AIDS o di decesso a 48 settimane. Similmente, in pazienti mai trattati con antiretrovirali, indinavir associato o meno alla zidovudina vs la zidovudina da sola ha ridotto la probabilità di patologie indicative di AIDS o di decesso a 48 settimane dal 15% con zidovudina da sola a circa il 6% con indinavir da solo o in associazione con zidovudina.

Gli effetti sulla carica virale sono stati consistentemente più evidenti nei pazienti trattati con indinavir in associazione con analoghi nucleosidici, ma tra gli studi la percentuale di pazienti con livelli sierici di RNA virale al di sotto dei limiti di rilevanza (500 copie/mL) variava dal 40% ad oltre l'80% a 24 settimane. In periodi prolungati di *follow-up* queste percentuali tendono a rimanere stabili. Similmente, gli effetti sulla conta delle cellule CD4 tendono ad essere più evidenti in pazienti trattati con indinavir in associazione con analoghi nucleosidici che non in quelli trattati con indinavir da solo. Nell'ambito degli studi questo effetto si mantiene anche per periodi prolungati di *follow-up*.

Popolazione pediatrica

Due studi clinici su 41 pazienti pediatrici (da 4 a 15 anni di età) sono stati disegnati per caratterizzare la sicurezza, l'attività antiretrovirale e la farmacocinetica di indinavir in associazione con stavudina e lamivudina. In uno studio, alla settimana 24, la percentuale dei pazienti con RNA virale plasmatico inferiore a 400 copie/mL è stata del 60%; l'incremento medio della conta delle cellule CD4 è stato di 242 cellule/mm³ e l'incremento percentuale medio della conta delle cellule CD4 è stato del 4,2%. Alla settimana 60, la percentuale dei pazienti con RNA virale plasmatico inferiore alle 400 copie/mL è stata del 59%. In un altro studio, alla settimana 16, la percentuale dei pazienti con RNA virale plasmatico inferiore a 400 copie/mL è stata del 59%; l'incremento medio della conta delle cellule CD4 è stato di 73 cellule/mm³ e l'incremento percentuale medio della conta delle cellule CD4 è stato dell'1,2%. Alla settimana 24, la percentuale di pazienti con RNA virale plasmatico inferiore alle 400 copie/mL è stata del 60%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Indinavir, a digiuno, è rapidamente assorbito, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima in $0,8 \pm 0,3$ ore (media \pm DS). A dosi comprese tra 200 ed 800 mg, sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di indinavir maggiori rispetto ad un incremento lineare della dose. A livelli di dosaggio fra 800 mg e 1.000 mg, lo scostamento dalla linearità è meno evidente. Data la breve emivita, $1,8 \pm 0,4$ ore, dopo dosi multiple si è verificato solo un minimo aumento delle concentrazioni plasmatiche. La biodisponibilità di una singola dose di 800 mg di indinavir è risultata del 65% circa (IC 90%, 58-72%).

I dati di uno studio allo stato stazionario in volontari sani indica che vi è variazione diurna nella farmacocinetica di indinavir. A seguito di un trattamento con 800 mg ogni 8 ore, le concentrazioni di picco (C_{max}) misurate dopo assunzione delle dosi mattutine, pomeridiane e serali, sono risultate rispettivamente di 15.550 nM, 8.720 nM e 8.880 nM. Le corrispondenti concentrazioni plasmatiche misurate dopo 8 ore dall'assunzione della dose sono state di 220 nM, 210 nM e 370 nM rispettivamente. Non si conosce l'impatto di questi dati sul trattamento con indinavir potenziato da ritonavir.

In uno studio, allo stato stazionario che segue ad un regime di dosaggio di 800 mg ogni 8 ore, pazienti adulti HIV-sieropositivi hanno raggiunto i seguenti valori di media geometrica: AUC_{0-8h} 27.813 nM*h

(90% intervallo di confidenza = 22.185, 34.869), concentrazioni plasmatiche al picco 11.144 nM (intervallo di confidenza al 90% = 9.192, 13.512) e concentrazioni plasmatiche 211 nM dopo 8 ore dall'assunzione della dose (intervallo di confidenza al 90% = 163.274).

Effetto degli alimenti

Allo stato stazionario, dopo un regime di dose di 800 mg/100 mg di indinavir/ritonavir ogni 12 ore con un pasto ipolipidico, i valori misurati nei volontari sani in uno studio hanno raggiunto le seguenti medie geometriche: AUC_{0-12h} 116.067 nM·h (intervallo di confidenza al 90% = 101.680, 132.490), concentrazioni plasmatiche di picco di 19.001 nM (intervallo di confidenza al 90% = 17.538, 20.588), e concentrazioni plasmatiche a 12 ore postdose di 2.274 nM (intervallo di confidenza al 90% = 1.701, 3.042). Con la somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi non è stata osservata alcuna differenza significativa di esposizione.

Regime di trattamento con indinavir boosterizzato. Sono disponibili dati limitati sulle farmacocinetiche di indinavir in associazione con un basso dosaggio di ritonavir. In due studi sono state esaminate le farmacocinetiche di indinavir (400 mg) con ritonavir (100 mg) somministrati due volte al giorno. In uno studio è stata effettuata l'analisi dei parametri di farmacocinetica in 19 pazienti, per indinavir sono stati riportati valori mediani (range) di AUC_{0-12h} , C_{max} , e C_{min} rispettivamente di 25.421 nM·h (21.489-36.236 nM·h), 5.758 nM (5.056-6.742 nM) e 239 (169-421 nM). Nel secondo studio i parametri di farmacocinetica sono stati paragonabili.

Nei pazienti pediatrici infettati da HIV un regime di dose con capsule rigide di indinavir, 500 mg/m² ogni 8 ore, ha prodotto valori di AUC_{0-8h} di 27.412 nM·h, concentrazioni plasmatiche al picco di 12.182 nM e concentrazioni plasmatiche di 122 nM dopo 8 ore dall'assunzione della dose. L' AUC e le concentrazioni plasmatiche al picco sono state generalmente simili a quelle precedentemente osservate negli adulti infettati da HIV che ricevevano la dose raccomandata di 800 mg ogni 8 ore; va osservato che le concentrazioni plasmatiche dopo 8 ore dall'assunzione della dose sono state più basse.

È stato dimostrato che durante la gravidanza l'esposizione sistemica ad indinavir è diminuita in misura rilevante (PACTG 358. Crixivan, 800 mg ogni 8 ore + zidovudina 200 mg ogni 8 ore e lamivudina 150 mg bid). L' AUC_{0-8h} plasmatica media di indinavir alla settimana 30-32 di gestazione (n=11) è stata di 9.231 nM·h, che è inferiore del 74% (95% IC: 50%, 86%) rispetto a quella osservata 6 settimane dopo il parto. Sei di queste 11 pazienti (55%) avevano una concentrazione plasmatica media di indinavir 8 ore post-dose (C_{min}) al di sotto della soglia di quantificazione affidabile del test. La farmacocinetica di indinavir in queste 11 pazienti a 6 settimane dopo il parto è risultata generalmente simile a quella osservata in pazienti non in gravidanza in un altro studio (vedere paragrafo 4.6).

La somministrazione di indinavir con un pasto ad elevato contenuto calorico, lipidico e proteico ha determinato un assorbimento attenuato e ridotto, con una riduzione approssimativamente dell'80% dell' AUC e dell'86% della C_{max} . La somministrazione con pasti leggeri (ad es., pane tostato con marmellata, succo di mela e caffè con latte scremato o parzialmente scremato e zucchero; oppure corn flakes, latte scremato o parzialmente scremato e zucchero) ha determinato concentrazioni plasmatiche paragonabili ai corrispettivi valori dell'assunzione a digiuno.

La farmacocinetica di indinavir assunto come sale di indinavir solfato (dalle capsule rigide aperte) mescolato alla purea di mele è stata generalmente confrontabile alla farmacocinetica di indinavir assunto come capsule rigide, in condizioni di digiuno. Nei pazienti pediatrici infettati da HIV, i parametri farmacocinetici di indinavir in purea di mele sono stati: AUC_{0-8h} di 26.980 nM·h; concentrazione plasmatica al picco di 13.711 nM e concentrazione plasmatica dopo 8 ore dall'assunzione della dose di 146 nM.

Distribuzione

Indinavir non si è legato fortemente alle proteine plasmatiche umane (frazione libera 39%).

Non ci sono dati sull'uomo riguardo al passaggio di indinavir nel sistema nervoso centrale.

Biotrasformazione

Sono stati individuati 7 principali metaboliti e le vie metaboliche sono state identificate con la glucuronidazione dell'azoto piridinico, la piridino-N-ossidazione con o senza l'idrossilazione in posizione 3' dell'anello indanico, 3'-idrossilazione dell'indano, la p-idrossilazione della parte fenilmetilica e la N-depiridometilazione con o senza 3'-idrossilazione. Studi *in vitro* su microsomi di epatociti umani hanno indicato che il CYP3A4 è il solo isoenzima del citocromo P450 che gioca un ruolo importante nel metabolismo ossidativo di indinavir. L'analisi di campioni di plasma e urine di soggetti trattati con indinavir ha indicato che i metaboliti di indinavir presentano una minima attività inibitoria sulla proteinasi.

Eliminazione

Quando sono state somministrate, sia a volontari che a pazienti infettati da HIV, dosi comprese tra 200 e 1.000 mg, il recupero urinario è risultato di poco superiore rispetto ad un incremento lineare della dose. A dosi maggiori del *range* di dosaggio clinico, la *clearance* renale (116 mL/min) di indinavir è indipendente dalla concentrazione. Meno del 20% di indinavir viene escreto per via renale. L'escrezione urinaria media del medicinale immodificato dopo una singola dose somministrata a digiuno, è stata del 10,4% dopo una dose di 700 mg, e del 12% dopo una dose di 1.000 mg. Indinavir è stato rapidamente eliminato, con un'emivita di 1,8 ore.

Caratteristiche dei pazienti

Da quanto appare la farmacocinetica di indinavir non è influenzata dalla razza.

Non ci sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di indinavir nelle donne HIV sieropositive rispetto agli uomini HIV sieropositivi.

Pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata e evidenza clinica di cirrosi hanno mostrato una diminuzione del metabolismo di indinavir, con un aumento di circa il 60% della AUC media dopo una dose di 400 mg. L'emivita media di indinavir è aumentata fino a circa 2,8 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cristalli sono stati rilevati nelle urine di ratti, di una scimmia e di un cane. I cristalli non sono stati associati a lesioni renali indotte dal medicinale. Un aumento del peso della tiroide e iperplasia follicolare tiroidea, causati da un aumento della *clearance* della tiroxina, sono stati osservati in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 160 mg/kg/die. È stato rilevato un aumento del peso del fegato in ratti trattati con indinavir a dosi ≥ 40 mg/kg/die, che a dosi ≥ 320 mg/kg/die è stato associato ad ipertrofia epatocellulare.

Nel ratto e nel topo la dose orale massima non letale di indinavir è risultata almeno di 5.000 mg/kg, la dose più elevata valutata negli studi di tossicità acuta.

Studi sul ratto hanno indicato una captazione limitata del medicinale nel tessuto cerebrale, una rapida distribuzione all'interno e all'esterno del sistema linfatico e un'elevata escrezione con il latte materno. La distribuzione attraverso la barriera placentare è stata significativa nel ratto ma limitata nel coniglio.

Mutagenicità

In studi con o senza attivazione metabolica indinavir non ha mostrato attività mutagena o genotossica.

Cancerogenicità

Nel topo non è stata osservata cancerogenicità ai massimi dosaggi tollerati, che forniva un'esposizione sistemica di circa 2-3 volte maggiore l'esposizione clinica. Nel ratto, a simili livelli di esposizione, è stato osservato un aumento dell'incidenza di adenoma tiroideo, probabilmente correlato ad un aumento del rilascio di ormone tireotropo secondario ad un aumento della *clearance* di tiroxina. L'applicabilità di questi dati all'uomo è probabilmente limitata.

Tossicità embriofetale

Sono stati eseguiti studi di tossicità embriofetale in ratti, conigli e cani (a dosi risultanti in esposizioni paragonabili o leggermente superiori a quella umana) e non hanno rivelato alcuna evidenza di teratogenicità. Non sono state osservate alterazioni somatiche o viscerali nei ratti, tuttavia è stato osservato un aumento delle coste soprannumerarie e delle coste cervicali. In conigli e cani non sono state osservate alterazioni somatiche, viscerali o scheletriche. In ratti e conigli non sono stati osservati effetti sulla sopravvivenza embrionale/fetale o sul peso fetale. In cani è stato osservato un lieve aumento dell'abortività; tuttavia tutti i feti degli animali trattati con il medicinale sono risultati vitali, e l'incidenza di feti vivi negli animali trattati con il medicinale è risultata paragonabile a quella osservata nei controlli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

lattosio anidro
magnesio stearato

Costituenti della capsula:

gelatina
biossido di titanio (E171)
inchiostro da stampa: biossido di titanio (E171), indigotina (E132) e ossido di ferro (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni per flaconi in HDPE da 90 e 180 capsule rigide.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel flacone originale. Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE (polietilene ad alta densità), con tappo in polipropilene e una protezione in alluminio, contenenti 90 e 180 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconi contengono dei contenitori con essiccante che non deve essere rimosso dal contenitore. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 ottobre 1996
Data del rinnovo più recente: 18 luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.