

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CRIXIVAN 400 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat indinavirsulfaat overeenkomend met 400 mg indinavir.

Hulpstof met bekend effect

Elke capsule 400 mg bevat 149,6 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

De capsules zijn semidoorschijnend wit met de code 'CRIXIVAN™ 400 mg' in groen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CRIXIVAN is, in combinatie met antiretrovirale nucleosideanalogen, geïndiceerd voor de behandeling van hiv-1-geïnfecteerde volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

CRIXIVAN moet worden toegediend door artsen die ervaring hebben bij de behandeling van hiv-infectie. Op basis van de huidige farmacodynamische gegevens moet indinavir worden toegepast in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Als indinavir wordt toegediend als monotherapie, wordt het virus snel resistent (zie rubriek 5.1).

Dosering

De aanbevolen dosis van indinavir is 800 mg oraal om de acht uur.

Op grond van gegevens uit gepubliceerde studies is het aannemelijk dat CRIXIVAN 400 mg in combinatie met ritonavir 100 mg, beide 2 dd oraal toegediend, een alternatief behandelingsschema kan vormen. De suggestie is gebaseerd op beperkte gepubliceerde gegevens (zie rubriek 5.2).

Bij gelijktijdige toediening met itraconazol of ketoconazol moet een dosisverlaging van indinavir naar 600 mg om de 8 uur worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een door cirrose veroorzaakte lichte tot matig-ernstige leverinsufficiëntie moet de dosering van indinavir worden verlaagd tot 600 mg om de acht uur. De aanbeveling is gebaseerd op beperkte farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2). Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet onderzocht; daarom kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gedaan (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

De veiligheid bij patiënten met een nierfunctiestoornis is niet onderzocht; minder dan 20 % indinavir wordt echter in de urine uitgescheiden als onveranderd geneesmiddel of als metabolieten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van CRIXIVAN bij kinderen jonger dan 4 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubrieken 5.1 en 5.2). De momenteel beschikbare gegevens bij kinderen ouder dan 4 jaar worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

De harde capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt.

Omdat CRIXIVAN om de acht uur moet worden ingenomen, moet er voor de patiënt een praktisch behandelingsschema worden opgesteld. Voor een optimale resorptie moet CRIXIVAN zonder voedsel maar met water worden toegediend, één uur vóór of twee uur na een maaltijd. CRIXIVAN mag echter ook worden toegediend met een vetarme lichte maaltijd.

Bij gelijktijdige toediening met ritonavir kan CRIXIVAN met of zonder voedsel worden toegediend.

Om ervoor te zorgen dat het vochtgehalte op peil blijft, wordt aanbevolen dat volwassenen per etmaal minstens 1,5 l vocht drinken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Indinavir met of zonder ritonavir moet niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge en die substraten zijn van CYP3A4. Remming van CYP3A4 door zowel CRIXIVAN als ritonavir kan tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen leiden, waarbij mogelijk ernstige of levensbedreigende reacties kunnen optreden (zie rubriek 4.5).

CRIXIVAN met of zonder ritonavir moet niet gelijktijdig worden toegediend met amiodaron, terfenadine, cisapride, astemizol, quetiapine, alprazolam, triazolam, oraal toegediend midazolam (voor waarschuwing bij parenteraal toegediend midazolam zie rubriek 4.5), pimozide, ergotaminepreparaten, simvastatine of lovastatine (zie rubriek 4.4).

Rifampicine in combinatie met CRIXIVAN met of zonder gelijktijdig gebruik van laag gedoseerd ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van indinavir met kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Daarnaast mag indinavir met ritonavir niet worden toegediend met alfuzosine, meperidine, piroxicam, propoxyfeen, bepridil, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine, fusidinezuur, clozapine, clorazepaat, diazepam, estazolam en flurazepam.

Indinavir mag niet samen met ritonavir worden gegeven aan patiënten met een gedecompenseerde leveraandoening omdat ritonavir voornamelijk door de lever wordt gemetaboliseerd en uitgescheiden (zie rubriek 4.4).

Als CRIXIVAN met ritonavir wordt gebruikt, zie dan de Samenvatting van de Productkenmerken van ritonavir voor aanvullende contra-indicaties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nefrolithiase en tubulo-interstitiële nefritis

Bij gebruik van indinavir is nefrolithiase opgetreden bij volwassen patiënten met een cumulatieve frequentie van 12,4 % (bereik in individuele studies: 4,7 % tot 34,4 %). De cumulatieve frequentie van nefrolithiase neemt toe bij hogere blootstelling aan CRIXIVAN, maar het risico blijft in de tijd relatief constant. In enkele gevallen is de nefrolithiase gepaard gegaan met nierinsufficiëntie of acuut nierfalen; in de meeste van deze gevallen waren de nierinsufficiëntie en het acute nierfalen reversibel. Als objectieve en subjectieve symptomen van nefrolithiase, waaronder pijn in de zij met of zonder hematurie (waaronder microscopische hematurie) zich voordoen, kan tijdens de acute fase van de nefrolithiase tijdelijke onderbreking (bijvoorbeeld 1-3 dagen) of stopzetting van de therapie worden overwogen. Daarbij moeten onderzoek van urine, serumureum en -creatinine, en echografie van de blaas en nieren plaatsvinden. Bij alle patiënten die indinavir krijgen, moet het vochtgehalte op peil worden gehouden (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Bij patiënten met een of meer aanvallen van nefrolithiase zal de medische behandeling bestaan uit het toedienen van voldoende vocht en kan overwogen worden de therapie tijdens de acute fase van de nefrolithiase tijdelijk te onderbreken (bijv. 1-3 dagen) of de therapie te beëindigen.

Bij patiënten met ernstige asymptomatische leukocyturie (> 100 cellen/high power field) zijn gevallen van interstitiële nefritis met medullaire calcificatie en corticale atrofie waargenomen. Bij patiënten met een verhoogd risico moet controle van de urine worden overwogen. Als persisterende ernstige leukocyturie wordt gevonden, kan nader onderzoek aangewezen zijn.

Geneesmiddelinteracties

Indinavir moet voorzichtig worden toegepast bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die krachtige inductoren van CYP3A4 zijn. Gelijktijdige toediening kan leiden tot een verlaagde plasmaconcentratie van indinavir, waardoor de kans op een suboptimale behandeling toeneemt en het ontstaan van resistentie in de hand wordt gewerkt (zie rubriek 4.5).

Als indinavir met ritonavir wordt gegeven, kan de kans op interacties toenemen. De paragraaf over interacties van de productinformatie over ritonavir moet ook worden geraadpleegd voor informatie over mogelijke interacties.

Atazanavir en ook indinavir worden geassocieerd met indirecte (ongeconjugeerde) hyperbilirubinemie als gevolg van remming van de UDP-glucuronosyltransferase (UGT). Combinaties van atazanavir met of zonder ritonavir en CRIXIVAN zijn niet onderzocht en gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt niet aanbevolen, gezien het risico op verergering van deze bijwerkingen.

Gelijktijdig gebruik van indinavir met lovastatine of simvastatine is niet aan te bevelen vanwege een verhoogd risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse. Op grond van een interactiestudie met lopinavir/ritonavir wordt de combinatie van rosuvastatine en proteaseremmers niet aanbevolen. Voorzichtigheid is ook geboden als indinavir tegelijk met atorvastatine wordt gebruikt. De interactie van indinavir of indinavir/ritonavir met pravastatine of fluvastatine is niet bekend (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van CRIXIVAN met sildenafil, tadalafil en vardenafil (PDE5-remmers) zullen naar verwachting de plasmaconcentraties van deze stoffen aanzienlijk verhogen en kan leiden tot een toename in bijwerkingen in verband met PDE5-remmers, waaronder hypotensie, visusveranderingen en priapisme. (zie rubriek 4.5).

Hiv-overdracht

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Acute hemolytische anemie

Er is melding gemaakt van acute hemolytische anemie, die in sommige gevallen ernstig was met een snel progressief beloop. Als de diagnose vaststaat, moeten passende maatregelen ter behandeling van hemolytische anemie worden genomen, wat kan inhouden dat de behandeling met indinavir wordt gestaakt.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Leverziekte

De veiligheid en werkzaamheid van indinavir zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Patiënten met chronische hepatitis B of C en die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen aan de lever. Bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C, zie ook de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Patiënten met een eerder bestaande leverfunctiestoornis waaronder chronische actieve hepatitis hebben een verhoogde frequentie van leverfunctiestoornissen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten volgens de gangbare praktijk worden gecontroleerd. Als de leveraandoening bij dergelijke patiënten erger blijkt te worden, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Bij patiënten met onderliggend leverlijden is bij behandeling met indinavir een verhoogde incidentie van nefrolithiase waargenomen.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Patiënten met gelijktijdig bestaande aandoeningen

Melding is gemaakt van een toename van bloedingen, met inbegrip van spontane hematomen in de huid en hemarthrosen, bij patiënten met hemofilie type A en B die behandeld worden met PI's. Aan een aantal patiënten werd meer factor VIII gegeven. In meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met PI's voortgezet of opnieuw ingezet als de behandeling was onderbroken. Een causaal verband is waarschijnlijk, hoewel het werkingsmechanisme niet is opgehelderd. Patiënten met hemofilie moeten daarom op de hoogte worden gesteld van een mogelijke toename van bloedingen.

Bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverinsufficiëntie veroorzaakt door cirrose moet de dosis van indinavir, gezien het verminderde metabolisme van indinavir, worden verlaagd (zie rubriek 4.2). Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet onderzocht. Bij gebrek aan dergelijk onderzoek moet voorzichtigheid worden betracht, daar de indinavirspiegel kan stijgen.

De veiligheid bij patiënten met een verminderde nierfunctie is niet onderzocht; minder dan 20 % indinavir wordt echter uitgescheiden in de urine als onveranderd geneesmiddel of metabolieten (zie rubriek 4.2).

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Lactose

Dit geneesmiddel bevat per dosis van 800 mg (de maximale enkele dosis) 299,2 mg lactose.

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van indinavir wordt gereguleerd door het cytochroom P450-enzym CYP3A4. Daarom kunnen andere stoffen die ook langs deze weg gemetaboliseerd worden of een uitwerking hebben op de activiteit van CYP3A4 de farmacokinetiek van indinavir beïnvloeden. Zo ook kan indinavir van invloed zijn op de farmacokinetiek van andere stoffen die langs deze weg worden gemetaboliseerd. Geboost indinavir (indinavir met ritonavir) kan additieve farmacokinetische effecten hebben op stoffen die ook gebruik maken van de CYP3A4-pathway omdat zowel ritonavir als indinavir het cytochroom-P450-enzym CYP3A4 remmen.

Indinavir met of zonder ritonavir moet niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge en die substraten zijn van CYP3A4. Remming van CYP3A4 door zowel CRXIVAN als ritonavir kan tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen leiden, waarbij mogelijk ernstige of levensbedreigende reacties kunnen optreden.

CRXIVAN met of zonder ritonavir moet niet gelijktijdig worden toegediend met amiodaron, terfenadine, cisapride, astemizol, quetiapine, alprazolam, triazolam, oraal toegediend midazolam (voor waarschuwing bij parenteraal toegediend midazolam zie tabel 1 en 2 hieronder), pimozide, ergotaminepreparaten, simvastatine of lovastatine. Daarnaast moet indinavir met ritonavir niet worden toegediend met alfuzosine, meperidine, piroxicam, propoxyfeen, bepridil, encaïnide, flecaïnide, propafenon, kinidine, fusidinezuur, clozapine, clorzepaat, diazepam, estazolam en flurazepam.

Gelijktijdig gebruik van indinavir met rifampicine of kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) is gecontra-indiceerd.

De hierboven genoemde geneesmiddelen worden niet in tabel 1 en 2 herhaald tenzij specifieke gegevens over interacties beschikbaar zijn.

Zie ook rubrieken 4.2 en 4.3.

Tabel 1. Interacties en dosisaanbevelingen met andere geneesmiddelen – ONGEBOOST INDINAVIR

In de onderstaande tabellen staan de interacties tussen indinavir en andere geneesmiddelen (verhoging wordt aangegeven met "↑", verlaging met "↓", geen verandering ($\leq \pm 20\%$) met "↔", eenmalige dosis met "ED", eenmaal daags met "1 dd", tweemaal daags met "2 dd", driemaal daags met "3 dd" en viermaal daags met "4 dd").

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
ANTI-INFECTIVA		
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
NRTI's		
Didanosine Gebufferde toedieningsvorm	Er is geen formeel interactieonderzoek verricht. Mogelijk is een normale (zure) pH in de maag nodig voor optimale absorptie van indinavir terwijl zuur een snelle afbraak geeft van didanosine dat gebufferd is om de pH te verhogen. Als didanosine 3 uur na behandeling met indinavir werd toegediend, was de antiretrovirale activiteit ongewijzigd.	Indinavir en gebufferd didanosine moeten met een tussenpoos van minstens één uur op de lege maag worden toegediend.
Didanosine enteric-coated 400 mg ED (Indinavir 800 mg ED)	Indinavir: ↔ (ten opzichte van indinavir 800 mg ED alleen) Didanosine: ↔	Kan worden toegediend zonder restricties ten aanzien van tijd van toediening of voedsel.
Stavudine 40 mg 2 dd (Indinavir 800 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen) Stavudine AUC: ↑ 21 % Stavudine C_{min} : niet beoordeeld	Indinavir en NRTI's kunnen zonder dosisaanpassing gelijktijdig worden toegediend.
Zidovudine 200 mg 3 dd (Indinavir 1000 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (ten opzichte van indinavir 1000 mg 3 dd alleen) Zidovudine AUC: ↔ Zidovudine C_{min} : ↑ 51 %	
Zidovudine/Lamivudine 200/150 mg 3 dd (Indinavir 800 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↔ (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen) Zidovudine AUC: ↑ 39 % Zidovudine C_{min} : ↔ Lamivudine AUC: ↔ Lamivudine C_{min} : ↔	

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
NNRTI's		
Delavirdine 400 mg 3 dd (Indinavir 600 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↑ 53 % Indinavir C _{min} : ↑ 298 % (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen)	Verlaging van de dosis CRIXIVAN naar 400 – 600 mg om de acht uur moet worden overwogen.
Delavirdine 400 mg 3 dd Indinavir 400 mg 3 dd	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C _{min} : ↑ 118 % (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen) Delavirdine: ↔	
Efavirenz 600 mg 1 dd (Indinavir 1000 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↓ 46 % Indinavir C _{min} : ↓ 57 % (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen) Een verhoging van de dosis indinavir (1000 mg 3 dd) compenseert niet het inducerende effect van efavirenz.	Een specifieke dosisaanbeveling kan niet worden gegeven.
Efavirenz 200 mg 1 dd (Indinavir 800 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↓ 31 % Indinavir C _{min} : ↓ 40 % Efavirenz AUC: ↔	
Nevirapine 200 mg 2 dd (Indinavir 800 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↓ 28 % Nevirapine: ↔ (CYP3A-inductie)	Bij toediening met nevirapine moet een verhoging van de dosis indinavir naar 1000 mg om de acht uur worden overwogen.
PI's		
Amprenavir 1200 mg 2 dd (Indinavir 1200 mg 2 dd)	Amprenavir AUC: ↑ 90 % Indinavir: ↔	De gepaste doses voor deze combinatie ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid zijn niet vastgesteld.
Atazanavir	Interactie niet onderzocht	Combinatie van atazanavir met of zonder ritonavir en CRIXIVAN wordt niet aanbevolen vanwege verhoogd risico op hyperbilirubinemie (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
<p>Ritonavir 100 mg 2 dd (Indinavir 800 mg 2 dd)</p> <p>Ritonavir 200 mg 2 dd (Indinavir 800 mg 2 dd)</p> <p>Ritonavir 400 mg 2 dd (Indinavir 800 mg 2 dd)</p> <p>Ritonavir 400 mg 2 dd (Indinavir 400 mg 2 dd)</p> <p>Ritonavir 100 mg 2 dd (Indinavir 400 mg 2 dd)</p>	<p>Indinavir AUC_{24uur}: ↑ 178 % Indinavir C_{min}: ↑ factor 11; (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen*) Ritonavir AUC: ↑ 72 % Ritonavir C_{min}: ↑ 62 %</p> <p>Indinavir AUC_{24uur}: ↑ 266 % Indinavir C_{min}: ↑ factor 24 (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen*) Ritonavir AUC: ↑ 96 % Ritonavir C_{min}: ↑ 371 %</p> <p>Indinavir AUC_{24uur}: ↑ 220 % Indinavir C_{min}: ↑ factor 24 (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen*) Ritonavir AUC_{24uur}: ↔</p> <p>Indinavir AUC_{24uur}: ↑ 68 % Indinavir C_{min}: ↑ factor 10 (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen*) Ritonavir AUC_{24uur}: ↔</p> <p>Indinavir AUC en C_{min}: ↔ (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen*)</p> <p>(*) historische controles</p>	<p>De gepaste doses voor deze combinatie ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid zijn niet vastgesteld. Voorlopige klinische gegevens maken aannemelijk dat CRIVAN 400 mg in combinatie met ritonavir 100 mg, beide oraal 2 dd toegediend, een alternatief behandelingsschema kunnen zijn (zie rubriek 5.2). Een gebooste dosis 800 mg indinavir/100 mg ritonavir 2 dd geeft grotere kans op bijwerkingen.</p>
<p>Saquinavir 600 mg ED (harde capsule) (Indinavir 800 mg 3 dd)</p> <p>Saquinavir 800 mg ED (zachte capsule) (Indinavir 800 mg 3 dd)</p> <p>Saquinavir 1200 mg ED (zachte capsule) (Indinavir 800 mg 3 dd)</p>	<p>Saquinavir AUC: ↑ 500 % Saquinavir C_{min}: ↑ 190 % (ten opzichte van saquinavir 600 mg ED (harde capsule) alleen)</p> <p>Saquinavir AUC: ↑ 620 % Saquinavir C_{min}: ↑ 450 % (ten opzichte van saquinavir 800 mg ED (zachte capsule) alleen)</p> <p>Saquinavir AUC: ↑ 360 % Saquinavir C_{min}: ↑ 450 % (ten opzichte van saquinavir 1200 mg (zachte capsule) alleen)</p> <p>De studieopzet laat geen definitieve beoordeling toe van het effect van saquinavir op indinavir, maar het is aannemelijk dat bij gelijktijdige toediening met saquinavir de AUC_{8h} van indinavir met minder dan een factor 2 wordt verhoogd.</p>	<p>De gepaste doses voor deze combinatie ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid zijn niet vastgesteld.</p>

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
ANTIBIOTICA		
Sulfamethoxazol/trimethoprim 800 mg/160 mg 2 dd (Indinavir 400 mg 4 dd)	Indinavir AUC en C_{min} : ↔ (ten opzichte van indinavir 400 mg 4 dd alleen) Sulfamethoxazol AUC en C_{min} : ↔	Indinavir en sulfamethoxazol/trimethoprim kunnen zonder dosisaanpassing gelijktijdig worden toegediend.
ANTIMYCOTICA		
Fluconazol 400 mg 1 dd (Indinavir 1000 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↓ 24 % Indinavir C_{min} : ↔ (ten opzichte van indinavir 1000 mg 3 dd alleen)	Indinavir en fluconazol kunnen zonder dosisaanpassing gelijktijdig worden toegediend.
Itraconazol 200 mg 2 dd (Indinavir 600 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C_{min} : ↑ 49 % (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen)	Bij gelijktijdige toediening met itraconazol wordt verlaging van de dosis CRIXIVAN naar 600 mg om de 8 uur aanbevolen.
Ketoconazol 400 mg 1 dd (Indinavir 600 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↓ 20 % Indinavir C_{min} : ↑ 29 % (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen)	Verlaging van de dosis CRIXIVAN naar 600 mg om de 8 uur moet worden overwogen.
Ketoconazol 400 mg 1 dd (Indinavir 400 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↓ 56 % Indinavir C_{min} : ↓ 27 % (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen)	
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Isoniazide 300 mg 1 dd (Indinavir 800 mg 3 dd)	Indinavir AUC en C_{min} : ↔ (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen) Isoniazide AUC en C_{min} : ↔	Indinavir en isoniazide kunnen zonder dosisaanpassing gelijktijdig worden toegediend.
Rifabutine 300 mg 1 dd (Indinavir 800 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↓ 34 % Indinavir C_{min} : ↓ 39 % (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen) Rifabutine AUC: ↑ 173 % Rifabutine C_{min} : ↑ 244 % (ten opzichte van rifabutine 300 mg 1 dd alleen)	Een dosisverlaging van rifabutine en dosisverhoging van CRIXIVAN is niet bevestigd in klinische onderzoeken. Daarom wordt gelijktijdige toediening niet aanbevolen. Als behandeling met rifabutine nodig is, moeten er andere middelen voor de behandeling van de hiv-infectie worden gezocht.
Rifabutine 150 mg 1 dd (Indinavir 800 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↓ 32 % Indinavir C_{min} : ↓ 40 % (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen) Rifabutine AUC*: ↑ 54 % Rifabutine C_{min} *: ↑ 99 % (*ten opzichte van rifabutine 300 mg 1 dd alleen. Geen vergelijkende gegevens over rifabutine 150 mg 1 dd in combinatie met indinavir 800 mg 3 dd versus een referentiedosis van 150 mg rifabutine alleen).	
Rifampicine 600 mg 1 dd (Indinavir 800 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↓ 92 % (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen) Dit effect komt door inductie van CYP3A4 door rifampicine.	Het gebruik van rifampicine met indinavir is gecontra-indiceerd.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
ANALGETICA		
Methadon 20 – 60 mg 1 dd (Indinavir 800 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↔ (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd historische controles) Methadon AUC en C _{min} : ↔	Indinavir en methadon kunnen zonder dosisaanpassing gelijktijdig worden toegediend.
ANTIARITMICA		
Kinidine 200 mg ED (Indinavir 400 mg ED)	Indinavir AUC and C _{min} : ↔ (ten opzichte van indinavir 400 mg ED) Verwachte concentratie kinidine ↑ (remming CYP3A4 door indinavir)	Voorzichtigheid moet worden betracht en controle van de therapeutische concentratie van kinidine wordt aanbevolen als dit gelijktijdig wordt toegediend met CRIXIVAN. Het gebruik van indinavir/ritonavir met kinidine is gecontra-indiceerd.
ANTIASTMATICA		
Theofylline 250 mg ED (Indinavir 800 mg 3 dd)	Theofylline AUC en C _{min} : ↔	Indinavir en theofylline kunnen zonder dosisaanpassing gelijktijdig worden toegediend.
ANTICOAGULANTIA		
Warfarine	Niet onderzocht, gelijktijdige toediening kan leiden tot hogere concentraties warfarine.	Mogelijk moet de dosis warfarine worden aangepast.
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne	Indinavir remt CYP3A4 en zal als gevolg daarvan naar verwachting de plasmaconcentraties van deze anticonvulsiva verhogen. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die inductoren zijn van CYP3A4, zoals carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne kan de plasmaconcentraties indinavir verlagen.	Bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met indinavir wordt zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen aanbevolen.
ANTIDEPRESSIVA		
Venlafaxine 50 mg 3 dd (Indinavir 800 mg ED)	Indinavir AUC: ↓ 28 % (ten opzichte van indinavir 800 mg ED alleen) Venlafaxine en actieve metaboliet O-desmethyl-venlafaxine: ↔	Het klinische belang van deze bevindingen is niet bekend.
ANTIPSYCHOTICA		
Quetiapine	Niet onderzocht. Vanwege de remming van CYP3A door indinavir wordt verwacht dat de concentraties quetiapine zullen toenemen.	Gelijktijdige toediening van indinavir met quetiapine kan de plasmaconcentraties van quetiapine verhogen wat kan leiden tot quetiapinegerelateerde toxiciteit, waaronder coma. Gelijktijdige toediening van quetiapine met indinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
CALCIUMANTAGONISTEN		
Dihydropyridine: bijv. felodipine, nifedipine, nicardipine	↑ Concentratie dihydropyridine-calciumantagonist Calciumantagonisten worden gemetaboliseerd door CYP3A4, dat door indinavir wordt geremd.	Voorzichtigheid moet worden betracht en klinische controle van patiënten wordt aanbevolen.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
KRUIDENPREPARATEN		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) 300 mg 3 dd (Indinavir 800 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↓ 54 % Indinavir C _{min} : ↓ 81 % (ten opzichte van indinavir 800 mg 3 dd alleen) Als gevolg van inductie van geneesmiddelmetaboliserende en/of transporteiwitten door sint-janskruid zal de concentratie indinavir verlaagd worden.	Kruidenpreparaten met sint-janskruid zijn met CRIXIVAN gecontra-indiceerd. Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, stop dan het sint-janskruid, controleer de virusconcentraties en waar mogelijk de indinavirconcentraties. Na stopzetting van het sint-janskruid kunnen de concentraties indinavir stijgen en het kan nodig zijn de dosis CRIXIVAN aan te passen. Het inducerende effect kan tot twee weken na stopzetting van de behandeling met sint-janskruid aanhouden.
H₂-ANTI-HISTAMINICA		
Cimetidine 600 mg 2 dd (Indinavir 400 mg ED)	Indinavir AUC en C _{min} : ↔ (ten opzichte van indinavir 400 mg ED alleen)	Indinavir en cimetidine kunnen zonder dosisaanpassing gelijktijdig worden toegediend.
HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS		
Lovastatine, simvastatine	Indinavir remt CYP3A4 en zal als gevolg daarvan naar verwachting een sterke verhoging geven van de plasmaconcentraties van deze HMG-CoA-reductaseremmers, die in hoge mate afhankelijk zijn van het CYP3A4-metabolisme.	Combinatie gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op myopathie waaronder rabdomyolyse.
Rosuvastatine	Interactie niet onderzocht. Interactiestudie met lopinavir/ritonavir + rosuvastatine: Rosuvastatine AUC: ↑ factor 2,08 Rosuvastatine C _{max} : ↑ factor 4,66 (werkingsmechanisme niet bekend)	Combinatie niet aanbevolen.
Atorvastatine	↑ concentratie atorvastatine Atorvastatine is minder afhankelijk van CYP3A4 voor metabolisme dan lovastatine of simvastatine.	Gebruik de laagst mogelijke dosis atorvastatine onder zorgvuldige controle. Voorzichtigheid wordt aanbevolen.
Pravastatine, fluvastatine	Interactie niet onderzocht. Metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A4. Interactie via effecten op transporteiwitten kan niet worden uitgesloten.	Interactie niet bekend. Als er geen andere behandeling beschikbaar is, dan gebruiken onder zorgvuldig controle.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine A	Concentraties ciclosporine A (CsA) nemen bij patiënten die PI's, waaronder indinavir, gebruiken, sterk toe.	Op geleide van controles van de CsA-spiegels moet de dosis in stappen worden aangepast.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Norethindron/ethinylestradiol 1/35 1 mcg 1 dd (Indinavir 800 mg 3 dd)	Norethindron AUC: ↑ 26 % Norethindron C _{min} : ↑ 44 %	Indinavir en norethindron/ethinylestradiol 1/35 kunnen zonder dosisaanpassing gelijktijdig worden toegediend.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
PDE5-REMMERS		
Sildenafil 25 mg ED (Indinavir 800 mg 3 dd)	Indinavir AUC: ↑ 11 % Sildenafil AUC: ↑ 340 % Gelijktijdige toediening van CRIXIVAN met sildenafil leidt als gevolg van competitieve remming van het metabolisme tot een verhoging van de concentratie sildenafil.	De dosis sildenafil mag bij patiënten die gelijktijdig met indinavir worden behandeld per 48 uur niet hoger zijn dan 25 mg.
Vardenafil 10 mg ED (Indinavir 800 mg 3 dd)	Vardenafil AUC: ↑ factor 16 Gelijktijdige toediening van CRIXIVAN met vardenafil leidt als gevolg van competitieve remming van het metabolisme tot een verhoging van de concentratie vardenafil.	De dosis vardenafil mag bij patiënten die gelijktijdig met indinavir worden behandeld per 24 uur niet hoger zijn dan 2,5 mg.
Tadalafil	Interactie niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van CRIXIVAN met tadalafil leidt als gevolg van competitieve remming van het metabolisme tot een verhoging van de concentratie tadalafil.	De dosis tadalafil mag bij patiënten die gelijktijdig met indinavir worden behandeld per 72 uur niet hoger zijn dan 10 mg.
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Midazolam (parenteraal)	Niet onderzocht, gecombineerde toediening zal naar verwachting een sterke verhoging geven van de concentratie midazolam, vooral als midazolam oraal wordt toegediend. Midazolam wordt in hoge mate gemetaboliseerd door CYP3A4.	CRIXIVAN en oraal midazolam moeten niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van CRIXIVAN en parenteraal midazolam. Als CRIXIVAN gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, moet dat worden gedaan in een ICU met nauwgezette klinische controle in geval van verminderde ademhaling en/of langdurige sedatie. Overwogen moet worden de dosis midazolam aan te passen, vooral als er meer dan een eenmalige dosis midazolam wordt toegediend.
STEROÏDEN		
Dexamethason	Interactie niet onderzocht. ↑ blootstelling aan dexamethason verwacht (CYP3A-remming). ↓ plasmaconcentraties indinavir kunnen worden verwacht (CYP3A-inductie).	Zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen als dexamethason gelijktijdig met indinavir wordt toegediend.

Tabel 2. Interacties en dosisaanbevelingen met andere geneesmiddelen – INDINAVIR GEBOOST MET RITONAVIR. Er zijn geen specifieke interactiestudies verricht met de gebooste dosis 400 mg indinavir met 100 mg ritonavir.

In de onderstaande tabellen staan de interacties tussen indinavir/ritonavir en andere geneesmiddelen (verhoging wordt aangegeven met "↑", verlaging met "↓", geen verandering ($\leq \pm 20\%$) met \leftrightarrow , eenmalige dosis met "ED", eenmaal daags met "1 dd", tweemaal daags met "2 dd", driemaal daags met "3 dd" en viermaal daags met "4 dd").

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
ANTI-INFECTIVA		
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN		
Amprenavir	Amprenavir 1200 mg 2 dd AUC ↑ 90 % met 800 mg 3 dd indinavir alleen (zie tabel 1). Amprenavir 600 mg 2 dd AUC ↑ 64 % met 100 mg 2 dd ritonavir alleen (ten opzichte van amprenavir 1200 mg 2 dd alleen). Ritonavir geeft als gevolg van CYP3A4-remming een verhoging van de serumconcentratie amprenavir. Er zijn geen gegevens over interactie bij gelijktijdige toediening van indinavir/ritonavir en amprenavir.	De gepaste doses voor deze combinatie ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid zijn niet vastgesteld. Ritonavir drank moet niet gelijktijdig met amprenavir drank aan kinderen worden toegediend vanwege de kans op toxiciteit door de hulpstoffen in de twee toedieningsvormen.
Efavirenz 600 mg 1 dd (Indinavir/ritonavir 800/100 mg 2 dd)	Indinavir AUC: ↓ 25 % Indinavir C _{min} : ↓ 50 % (ten opzichte van indinavir/ritonavir 800/100 mg 2 dd alleen) Ritonavir AUC: ↓ 36 % Ritonavir C _{min} : ↓ 39 % Efavirenz AUC en C _{min} : \leftrightarrow	Dosisverhogingen indinavir/ritonavir bij toediening in combinatie met efavirenz zijn niet onderzocht.
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifabutine	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Er worden lagere concentraties indinavir en hogere concentraties rifabutine verwacht.	Dosisaanbevelingen voor indinavir/ritonavir met rifabutine konden niet worden gegeven, daarom wordt de combinatie niet aanbevolen. Als behandeling met rifabutine nodig is, moeten andere middelen voor de behandeling van de hiv-infectie gezocht worden.
Rifampicine	Van rifampicine, een krachtige CYP3A4-inductor, is een afname van 92 % van indinavir AUC aangetoond, wat kan leiden tot virologisch falen en ontwikkeling van resistentie. Pogingen de verminderde blootstelling te corrigeren door verhoging van de dosering van andere proteaseremmers met ritonavir, gaven een hoge frequentie van leverreacties.	Rifampicine in combinatie met CRIVAN en gelijktijdig gebruik van laag gedoseerd ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
ANDERE ANTI-INFECTIVA		
Atovaquon	Interactie indinavir/ritonavir niet onderzocht. Ritonavir induceert glucuronidatie en zal als gevolg daarvan naar verwachting de plasmaconcentratie atovaquon verlagen.	Bij gelijktijdige toediening van atovaquon met indinavir/ritonavir wordt zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen aanbevolen.
Erytromycine, itraconazol	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Indinavir en ritonavir remmen CYP3A4 en zullen als gevolg daarvan naar verwachting de plasmaconcentraties erytromycine en itraconazol verhogen.	Bij gelijktijdige toediening van erytromycine of itraconazol met indinavir/ritonavir wordt zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen aanbevolen.
Ketoconazol	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Indinavir en ritonavir remmen CYP3A4 en zullen als gevolg daarvan naar verwachting de plasmaconcentraties van ketoconazol verhogen. Gelijktijdige toediening van ritonavir en ketoconazol gaf een hogere incidentie van gastro-intestinale en hepatische bijwerkingen.	Bij gelijktijdige toediening van ketoconazol met indinavir/ritonavir wordt zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen aanbevolen. Bij gelijktijdige toediening met indinavir/ritonavir moet een verlaging van de dosis ketoconazol worden overwogen.
ANALGETICA		
Fentanyl	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Indinavir en ritonavir remmen CYP3A4 en zullen als gevolg daarvan naar verwachting de plasmaconcentraties van fentanyl verhogen.	Bij gelijktijdige toediening van fentanyl met indinavir/ritonavir wordt zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen aanbevolen.
Methadon	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Ongeboost indinavir heeft geen significant effect op de AUC van methadon (zie tabel 1 hierboven). Bij andere met ritonavir gebooste proteaseremmers zijn verlagingen van de AUC van methadon gezien. Ritonavir kan glucuronidatie van methadon induceren.	Bij gelijktijdige toediening met indinavir/ritonavir kan een hogere dosis methadon nodig zijn. Een dosisaanpassing moet worden overwogen op geleide van de klinische respons van de patiënt op de behandeling met methadon.
Morfine	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Concentraties morfine kunnen lager zijn door inductie van glucuronidatie door gelijktijdig toegediend ritonavir.	Bij gelijktijdige toediening van indinavir/ritonavir wordt zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen aanbevolen.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
ANTIARITMICA		
Digoxine 0,4 mg ED Ritonavir 200 mg 2 dd	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Digoxine AUC: ↑ 22 %	Ritonavir kan de concentraties digoxine verhogen door verandering van de door P-glycoproteïne gemedieerde efflux van digoxine. Bij gelijktijdige toediening van indinavir/ritonavir wordt zorgvuldige controle van de concentratie digoxine aanbevolen.
ANTICOAGULANTIA		
Warfarine Ritonavir 400 mg 2 dd	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Concentraties R-warfarine kunnen lager zijn met een verminderd stollingsremmend effect als gevolg van inductie van CYP1A2 en CYP2C9 door ritonavir.	Bij gelijktijdige toediening van warfarine met indinavir/ritonavir moeten de stollingsparameters worden gecontroleerd.
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Indinavir en ritonavir remmen CYP3A4 en zullen als gevolg daarvan naar verwachting de plasmaconcentraties carbamazepine verhogen.	Bij gelijktijdige toediening van carbamazepine met indinavir/ritonavir wordt zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen aanbevolen
Divalproex, lamotrigine, fenytoïne	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Ritonavir induceert oxidatie door CYP2C9 en glucuronidatie en zal als gevolg daarvan naar verwachting de plasmaconcentraties van de anticonvulsiva verminderen.	Als deze geneesmiddelen gelijktijdig met indinavir/ritonavir worden toegediend, wordt zorgvuldige controle van serumconcentraties of therapeutische effecten aanbevolen. Fenytoïne kan de serumconcentraties ritonavir verlagen.
ANTIDEPRESSIVA		
Trazodon 50 mg ED Ritonavir 200 mg 2 dd	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Trazodon AUC: ↑ factor 2,4. Bij gelijktijdige toediening met ritonavir werd een hogere incidentie van trazodongerelateerde bijwerkingen opgemerkt.	De combinatie van trazodon met indinavir/ritonavir moet voorzichtig worden toegepast, waarbij trazodon in de laagste dosis moet worden ingesteld met controle op klinische respons en verdraagbaarheid.
ANTIISTAMINICA		
Fexofenadine	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Ritonavir kan bij gelijktijdige toediening de door P-glycoproteïne gemedieerde efflux van fexofenadine beïnvloeden met als gevolg een hogere concentratie fexofenadine.	Bij gelijktijdige toediening van fexofenadine met indinavir/ritonavir wordt zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen aanbevolen

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
Loratidine	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Indinavir en ritonavir remmen CYP3A4 en zullen als gevolg daarvan naar verwachting de plasmaconcentraties loratidine verhogen.	Bij gelijktijdige toediening van loratidine met indinavir/ritonavir wordt zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen aanbevolen
CALCIUMANTAGONISTEN		
Diltiazem 120 mg 1 dd (Indinavir/ritonavir 800/100 mg 2 dd)	Diltiazem AUC _{0-24uur} : ↑ 43 % Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	Bij gelijktijdige toediening met indinavir/ritonavir moet aanpassing van de dosis van de calciumantagonisten worden overwogen aangezien er een sterkere respons kan optreden.
Amlopidine 5 mg 1 dd (Indinavir/ritonavir 800/100 mg 2 dd)	Amlopidine AUC _{0-24uur} : ↑ 80 % Indinavir/ritonavir AUCs: ↔	
HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS		Zelfde aanbevelingen als voor indinavir zonder boosting met ritonavir (zie tabel 1).
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine A (Indinavir/ritonavir 800/100 mg 2 dd)	Na instelling van indinavir/ritonavir 800/100 mg 2 dd of lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 dd moest in één studie de dosis ciclosporine A tot 5 - 20 % van de eerdere dosis worden verlaagd om de concentraties ciclosporine A binnen het therapeutische bereik te houden.	De dosis ciclosporine A moet worden aangepast op geleide van metingen van de dalconcentraties ciclosporine A in het bloed.
Tacrolimus	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Indinavir en ritonavir remmen CYP3A4 en zullen als gevolg daarvan naar verwachting de plasmaconcentraties tacrolimus verhogen.	Bij gelijktijdige toediening van tacrolimus met indinavir/ritonavir wordt zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen aanbevolen.
PDE5-REMMERS		
Sildenafil, tadalafil	Interactie niet onderzocht.	Voor sildenafil en tadalafil zelfde aanbevelingen als voor indinavir zonder boosting met ritonavir (zie tabel 1).
Vardenafil	Interactie niet onderzocht.	Bij toediening met een gebooste proteaseremmer mag de dosis vardenafil gedurende een periode van 72 uur niet hoger zijn dan 2,5 mg.
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Buspiron	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. Indinavir en ritonavir remmen CYP3A4 en zullen als gevolg daarvan naar verwachting de plasmaconcentraties buspiron verhogen.	Bij gelijktijdige toediening van buspiron met indinavir/ritonavir wordt zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen aanbevolen.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
Midazolam (parenteraal)	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht, gecombineerde toediening zal naar verwachting een significante verhoging geven van de concentraties midazolam, met name als midazolam oraal wordt toegediend (CYP3A4-remming).	CRIXIVAN met ritonavir en oraal midazolam moeten niet gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van CRIXIVAN met ritonavir en parenteraal midazolam. Als CRIXIVAN met ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, moet dat worden gedaan in een ICU met nauwgezette klinische controle in geval van verminderde ademhaling en/of langdurige sedatie. Overwogen moet worden de dosis midazolam aan te passen, vooral als er meer dan een eenmalige dosis midazolam wordt toegediend.
STEROÏDEN		
Dexamethason	Interactie met indinavir/ritonavir niet onderzocht. ↑ blootstelling aan dexamethason verwacht (CYP3A-remming) ↓ plasmaconcentraties indinavir kunnen worden verwacht (CYP3A-inductie).	Bij gelijktijdige toediening van dexamethason met indinavir/ritonavir wordt zorgvuldige controle van de therapeutische effecten en bijwerkingen aanbevolen.

Voor informatie over voeding of het effect van voedsel op de absorptie van indinavir (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies bij zwangere patiënten. Indinavir moet alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden als het mogelijke voordeel opweegt tegen het potentiële gevaar voor de foetus. Omdat in een kleine studie bij met hiv geïnfecteerde zwangere patiënten vóór de bevalling een aanzienlijk lagere concentratie is waargenomen, en gezien de beperkte gegevens in deze patiëntpopulatie, wordt gebruik van indinavir bij met hiv geïnfecteerde zwangere patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Bij 14 % van de met indinavir behandelde patiënten trad hyperbilirubinemie op, voornamelijk gemeld als verhoogde indirecte bilirubine. Omdat niet bekend is of indinavir een fysiologische hyperbilirubinemie bij pasgeborenen verergert, moet het gebruik van indinavir door zwangeren ten tijde van de bevalling zeer zorgvuldig overwogen worden (zie rubriek 4.8).

Bij resusapen leidde toediening van indinavir aan pasgeborenen tot een lichte verergering van de voorbijgaande fysiologische hyperbilirubinemie die bij deze diersoort na de geboorte wordt gezien. Toediening van indinavir aan zwangere resusapen tijdens het derde trimester gaf geen soortgelijke verergering bij de neonati; wel passeerde indinavir de placenta in beperkte mate.

Borstvoeding

Vrouwen die besmet zijn met hiv wordt in alle gevallen afgeraden om borstvoeding te geven om zo overdracht van het hiv te voorkomen. Het is niet bekend of indinavir in de moedermelk wordt uitgescheiden. Moeders moeten de instructie krijgen de borstvoeding tijdens de behandeling te staken.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van CRIXIVAN op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat indinavir invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. De patiënten moeten echter wel weten dat bij behandeling met indinavir duizeligheid en wazig zien gemeld zijn.

4.8 Bijwerkingen

Met de aanbevolen (niet-gebooste) dosis CRIXIVAN trad in een gepoolde analyse van gecontroleerd klinisch onderzoek nefrolithiase op bij ongeveer 10 % van de patiënten (zie ook onderstaande tabel en rubriek 4.4).

Klinische bijwerkingen die de onderzoekers beschouwden als mogelijk, waarschijnlijk of beslist met CRIXIVAN verband houdend bij $\geq 5\%$ van de patiënten ($n = 309$) die gedurende 24 weken werden behandeld met CRIXIVAN alleen of in combinatie met NRTI('s) staan hieronder vermeld. Veel van deze bijwerkingen werden ook beschouwd als een veel voorkomende al bestaande aandoening of als een medische aandoening die in deze populatie vaak voorkomt. Deze bijwerkingen waren: misselijkheid (35,3 %), hoofdpijn (25,2 %), diarree (24,6 %), asthenie/vermoeidheid (24,3 %), uitslag (19,1 %), veranderde smaakgevoelens (19,1 %), droge huid (16,2 %), buikpijn (14,6 %), braken (11,0 %), duizeligheid (10,7 %). Met uitzondering van droge huid, uitslag en een veranderde smaakgevoelens, was de incidentie van klinische bijwerkingen bij de met antiretrovirale nucleosideanalogen behandelde patiënten in de controlegroep gelijk aan of hoger dan die bij de patiënten die behandeld werden met CRIXIVAN alleen of in combinatie met NRTI('s). Dit globale veiligheidsprofiel bleef bij 107 patiënten die tot 48 weken werden behandeld met CRIXIVAN alleen of in combinatie met NRTI('s), min of meer gelijk. Bijwerkingen, zoals nefrolithiase, kunnen tot staken van de behandeling leiden.

In overal ter wereld uitgevoerd gecontroleerd klinisch onderzoek werd indinavir alleen of in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zidovudine, didanosine, stavudine en/of lamivudine) toegediend aan ongeveer 2000 patiënten, overwegend volwassen blanke mannen (15 % vrouwen).

Indinavir had geen invloed op de soort, frequentie of ernst van bekende belangrijke bijwerkingen verbonden met het gebruik van zidovudine, didanosine of lamivudine.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinisch onderzoek bij volwassenen en/of na introductie van CRIXIVAN monotherapie en/of CRIXIVAN met antiretrovirale combinatietherapie (CART):

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bijwerkingen zijn ook gemeld sinds het product op de markt is*; omdat ze door spontane meldingen verkregen zijn, kan de incidentie niet worden vastgesteld.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen CRIXIVAN
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	verhoogd MCV, minder neutrofielen
	Niet bekend*	meer spontane bloedingen bij patiënten met hemofilie, anemie waaronder acute hemolytische anemie, trombocytopenie (zie rubriek 4.4)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen CRIXIVAN
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend*	anafylactoïde reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend*	nieuw opgetreden diabetes mellitus of hyperglykemie, of verergering van eerder bestaande diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Niet bekend*	hoofdpijn, duizeligheid slapeloosheid, hypo-esthesie; paresthesie orale paresthesie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Niet bekend*	misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie winderigheid, droge mond, zure oprispingen hepatitis waaronder meldingen van leverfalen, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak Niet bekend*	geïsoleerde asymptomatische hyperbilirubinemie, verhoogd ALAT en ASAT leverfunctiestoornissen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Vaak Niet bekend*	uitslag, droge huid pruritus uitslag waaronder erythema multiforme en Stevens-Johnson-syndroom, overgevoeligheidsvasculitis, alopecia, hyperpigmentatie, urticaria; ingegroeide teennagels en/of paronychia
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Vaak Niet bekend*	myalgie myositis; rhabdomyolyse, verhoogd CPK, osteonecrose (zie rubriek 4.4), peri-artritis
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak Vaak Niet bekend*	hematurie, proteïnurie, kristallurie nefrolithiase, dysurie nefrolithiase, in sommige gevallen met nierinsufficiëntie of acuut nierfalen; pyelonefritis, interstitiële nefritis, soms gepaard met afzettingen van indinavirkristallen. Bij sommige patiënten verdween de interstitiële nefritis na stopzetting van behandeling met indinavir niet; nierinsufficiëntie, nierfalen, leukocyturie (zie rubriek 4.4)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	asthenie/vermoeidheid; veranderde smaakgevoelens, buikpijn

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten met ernstige immuundeficiëntie toen de antiretrovirale combinatietherapie (CART) werd ingesteld kan een inflammatoire reactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties optreden. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nefrolithiase

In klinisch onderzoek is bij de aanbevolen dosering nefrolithiase met pijn in de zij met of zonder hematurie (waaronder microscopische hematurie) gemeld bij ongeveer 10 % (252/2577) van de patiënten op CRIXIVAN, vergeleken met 2,2 % bij de controle-armen. In het algemeen ging dat niet met een nierfunctiestoornis gepaard en kon dit opgelost worden met hydratatie en tijdelijke onderbreking van de behandeling (bijvoorbeeld 1-3 dagen).

Hyperbilirubinemie

Geïsoleerde asymptomatische hyperbilirubinemie (totaal bilirubine $\geq 43 \mu\text{mol/l}$ [$\geq 2,5 \text{ mg/dl}$]), overwegend gemeld als verhoogd indirect bilirubine en zelden gepaard met verhoging van het ALAT, ASAT, of alkalische fosfatase, is bij ongeveer 14 % van de met CRIXIVAN alleen of in combinatie met andere antiretrovirale middelen behandelde patiënten opgetreden. De meeste patiënten gingen door met de behandeling met CRIXIVAN zonder dosisvermindering en de bilirubinewaarden namen geleidelijk af naar de uitgangswaarde. Hyperbilirubinemie trad vaker op bij doses die hoger waren dan 2,4 g/dag versus doses lager dan 2,4 g/dag.

Pediatrische patiënten

In klinisch onderzoek bij kinderen (≥ 3 jaar), was het bijwerkingenprofiel over het algemeen gelijk aan dat voor volwassen patiënten met uitzondering van een hogere frequentie van nefrolithiase van 29 % (20/70) bij kinderen die met CRIXIVAN werden behandeld. Asymptomatische pyurie van onbekende etiologie werd opgemerkt bij 10,9 % (6/55) van de kinderen die CRIXIVAN kregen. Sommige van deze voorvallen gingen gepaard met lichte verhogingen van het serumcreatinine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn meldingen van een overdosering CRIXIVAN bij mensen. De meest gemelde symptomen waren gastro-intestinaal (zoals misselijkheid, braken, diarree) en renaal (zoals nefrolithiase, pijn in de zij, hematurie).

Het is niet bekend of indinavir door peritoneale dialyse of hemodialyse gedialyseerd kan worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Systemische antivirale preparaten, proteaseremmer, ATC-code J05AE02

Werkingsmechanisme

Indinavir remt recombinant hiv-1- en hiv-2-protease en is daarbij ongeveer tienmaal selectiever voor hiv-1- dan voor hiv-2-proteïnase. Indinavir bindt zich reversibel aan het actieve centrum van de protease en veroorzaakt een competitieve remming van het enzym. Deze remming voorkomt de splitsing van de virale voorloperpolyproteïnes die bij de rijping van het pasgevormde virusdeeltje voorkomt. De onrijpe deeltjes die als gevolg daarvan ontstaan, zijn niet besmettelijk en kunnen geen nieuwe infectiecyclus in gang zetten. Indinavir geeft geen belangrijke remming van de eukaryote proteasen menselijk renine, menselijk cathepsine D, menselijke elastase en menselijke factor Xa.

Microbiologie

In concentraties van 50 tot 100 nM gaf indinavir een remming van 95 % (IC₉₅) van de virusverspreiding (in vergelijking met een onbehandelde met virus geïnfecteerde controlegroep) in kweken van menselijke T-lymfocyten en in primaire humane monocyt/macrofagen die waren geïnfecteerd met de hiv-1-varianten, respectievelijk LAI, MN, RF en een macrofaag-trope virusvariant SF-162. Indinavir gaf in concentraties van 25 tot 100 nM een remming van 95 % van de virusverspreiding in kweken van door mitogeen geactiveerde eenkernige cellen uit menselijk perifeer bloed die waren geïnfecteerd met verschillende, primaire klinische isolaten van hiv-1, waaronder isolaten die resistent waren tegen zidovudine, en niet-nucleosideremmers van 'reverse transcriptase' (NNRTI's). Toen humane T-lymfocyten die waren geïnfecteerd met de LAI-variant van hiv-1 met indinavir en zidovudine, didanosine of NNRTI's werden geïncubeerd, werd een synergistische antiretrovirale werking waargenomen.

Geneesmiddelresistentie

Bij sommige patiënten kon de onderdrukking van het virus-RNA niet in stand worden gehouden; vaak bleef het aantal CD4-cellen echter wel boven het niveau van voor de behandeling. Als het virus-RNA niet meer onderdrukt kon worden, ging dit over het algemeen gepaard met een vervanging van circulerend gevoelig virus door resistente virusvarianten. De resistentie hing samen met de cumulatie van mutaties in het virusgenoom wat leidde tot de expressie van aminozuursubstituties in het virale protease.

Zeker 11 aminozuurposities in het protease zijn met resistentie tegen indinavir in verband gebracht: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 en L90. Hun rol in het resistentiemechanisme is echter complex. Geen van deze substituties was nodig of voldoende voor resistentie. Zo kon een enkele of tweevoudige substitutie nooit meetbare (\geq viervoudige) resistentie tegen indinavir opwekken, en de mate van resistentie hing af van de wijze waarop de meervoudige substituties gecombineerd waren. Over het algemeen echter leidde de co-expressie van grotere aantallen substituties op de genoemde elf posities tot een hogere mate van resistentie. Van de patiënten die op monotherapie met indinavir 800 mg q8h een rebound van het viraal RNA doormaakten, werden er bij de meesten op slechts drie van die posities substituties waargenomen: V82 (tot A of F), M46 (tot I of L) en L10 (tot I of R). Andere substituties werden minder vaak waargenomen. De waargenomen aminozuursubstituties leken sequentieel te accumuleren, zonder consistente volgorde, waarschijnlijk als gevolg van de voortgaande virusreproductie.

Hier moet worden opgemerkt dat de afname van de onderdrukking van het virus-RNA vaker gezien werd als de behandeling met indinavir werd ingesteld met doseringen die lager waren dan de aanbevolen orale dosering van 2,4 g per dag. **Daarom moet de behandeling met indinavir in de aanbevolen dosering worden ingesteld om een sterkere onderdrukking van de virusvermenigvuldiging te verkrijgen en zodoende het ontstaan van resistent virus tegen te gaan.**

Het gelijktijdig gebruik van indinavir met nucleosideanalogen (nog niet eerder bij de patiënt gebruikt) kan het risico op het ontwikkelen van resistentie tegen zowel indinavir als nucleosideanalogen verminderen. In een vergelijkend onderzoek bood combinatietherapie met nucleosideanalogen (tripletherapie met zidovudine plus didanosine) bescherming tegen de selectie van virus dat ten minste één aminozuursubstitutie, geassocieerd met resistentie, uitdrukt tegen zowel indinavir (van 13/24 tot 2/20 in behandelingsweek 24) als de nucleosideanalogen (van 10/16 tot 0/20 in behandelingsweek 24).

Kruisresistentie

Isolaten uit hiv-1-patiënten met een verminderde gevoeligheid voor indinavir vertoonden verschillende patronen en maten van kruisresistentie tegen diverse hiv-PI's, waaronder ritonavir en saquinavir. Tussen indinavir en ritonavir werd volledige kruisresistentie waargenomen; de kruisresistentie met saquinavir verschilde echter van isolaat tot isolaat. Veel substituties in de aminozuurprotease die samen bleken te hangen met resistentie tegen ritonavir en saquinavir hingen ook samen met resistentie tegen indinavir.

Farmacodynamische effecten

Volwassenen

Tot dusverre is gebleken dat bij behandeling met indinavir alleen of in combinatie met andere antiretrovirale middelen (in dit geval nucleosideanalogen) bij patiënten met een CD4-celtelling onder 500 cellen/mm³ de viral load afneemt en de CD4-lymfocyten toenemen.

In een gepubliceerd onderzoek werden 20 met hiv geïnfecteerde patiënten met een niet-detecteerbare viral load (< 200 kopieën/ml) die om de 8 uur indinavir 800 mg kregen, in een open, gekruiste opzet geswitcht naar indinavir/ritonavir 400/100 mg om de twaalf uur. Achttien patiënten voltooiden de studie tot en met week 48. Bij alle patiënten bleef de viral load 48 weken lang < 200 kopieën/ml.

In een ander gepubliceerd onderzoek werden de werkzaamheid en veiligheid beoordeeld van indinavir/ritonavir 400/100 mg om de twaalf uur bij 40 antiretroviraal-naïeve patiënten. Dertig proefpersonen werden 48 weken lang behandeld. In week 4 was de C_{min} van indinavir 500 ng/ml met aanzienlijke variabiliteit in de dalwaarden (bereik 5 tot 8100 ng/ml). Volgens een intent-to-treat-analyse had 65 % van de patiënten een hiv-RNA < 400 kopieën/ml en 50 % had een viral load < 50 kopieën/ml; volgens on-treatment-analyse had 96 % van de patiënten een hiv-RNA < 400 kopieën/ml en 74 % had een viral load < 50 kopieën/ml.

In een derde gepubliceerde studie werden 80 antiretroviraal-naïeve patiënten opgenomen. In dit open-label, niet-gerandomiseerd onderzoek met één arm werden patiënten behandeld met stavudine en lamivudine plus indinavir/ritonavir 400/100 mg om de 12 uur. 62 patiënten voltooiden de 96 behandelweken van de studie. Volgens de intent-to-treat- en de on-treatmentanalyses was het deel van de patiënten met een hiv-RNA < 50 kopieën/ml in week 96 68,8 % respectievelijk 88,7 %.

Indinavir alleen of in combinatie met nucleosideanalogen (zidovudine/stavudine en lamivudine) blijkt in vergelijking met nucleosideanalogen de klinische progressie te vertragen en een aanhoudend effect op de viral load en CD4-telling te geven.

Bij eerder met zidovudine behandelde patiënten gaf de combinatie indinavir, zidovudine en lamivudine op week 48 in vergelijking met lamivudine met zidovudine een vermindering van de waarschijnlijkheid van een aids-definiërende aandoening of overlijden (ADID) van 13 % naar 7 %. Zo ook leidde indinavir met of zonder zidovudine op week 48 bij antiretroviraal-naïeve patiënten in vergelijking met zidovudine alleen tot een verlaging van de waarschijnlijkheid van ADID van 15 % met zidovudine alleen tot ongeveer 6 % met indinavir alleen of in combinatie met zidovudine.

Bij de patiënten die werden behandeld met indinavir in combinatie met nucleosideanalogen was het effect op de viral load telkens meer uitgesproken, maar het deel van de patiënten met viraal RNA in het serum onder de kwantificeringslimiet (500 kopieën/ml) varieerde van de ene studie tot de andere, op week 24 van 40 % tot meer dan 80 %. Deze proportie blijft bij een langdurigere follow-up over het algemeen stabiel. Zo is ook bij patiënten die met indinavir in combinatie met nucleosideanalogen worden behandeld het effect op de CD4-celtelling meer uitgesproken dan bij indinavir alleen. In de onderzoeken houdt dit effect ook bij langdurige follow-up aan.

Pediatri sche patiënten

Twee klinische onderzoeken bij 41 kinderen (leeftijd 4 tot 15 jaar) zijn opgezet om de veiligheid, antiretrovirale werkzaamheid en farmacokinetiek van indinavir in combinatie met stavudine en lamivudine te karakteriseren. In één onderzoek was in week 24 het deel van de patiënten met een viraal RNA in het plasma onder de 400 kopieën/ml 60 %; de gemiddelde verhoging in CD4-celtelling was 242 cellen/mm³; en de gemiddelde toename in procentuele CD4-celtelling was 4,2 %. In week 60 had 59 % van de patiënten minder dan 400 kopieën/ml viraal RNA in het serum. In een ander onderzoek was in week 16 het deel van de patiënten met een viraal RNA in het plasma onder de 400 kopieën/ml 59 %; de gemiddelde verhoging in CD4-celtelling was 73 cellen/mm³; de gemiddelde verhoging in procentuele CD4-celtelling was 1,2 %. In week 24 had 60 % van de patiënten minder dan 400 kopieën/ml viraal RNA in het plasma.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Op de nuchtere maag ingenomen indinavir wordt snel geabsorbeerd; de tijd tot de piekplasmaconcentratie is 0,8 uur ± 0,3 uur (gemiddelde ± S.D.). Bij een dosering van 200-800 mg was de concentratiestijging van indinavir in het plasma naar verhouding iets groter dan op grond van de dosis zou worden verwacht. In het bereik 800-1000 mg is de afwijking van wat op grond van de dosis zou worden verwacht minder uitgesproken. Als gevolg van de korte halfwaardetijd, 1,8 ± 0,4 uur, trad na toediening van meermalige doses slechts een minimale verhoging van de plasmaconcentratie op. De biologische beschikbaarheid van een eenmalige dosis 800 mg indinavir was ongeveer 65 %. (90 % BI, 58-72 %).

Gegevens uit een steady-state onderzoek bij gezonde vrijwilligers geven een diurnale variatie in de farmacokinetiek van indinavir te zien. Bij toediening van 800 mg om de 8 uur werden na de ochtend-, middag- en avonddosis piekplasmaconcentraties (C_{max}) van respectievelijk 15.550 nM, 8720 nM en 8880 nM gemeten. Deze concentraties waren 8 uur na toediening gezakt naar respectievelijk 220 nM, 210 nM en 370 nM. De relevantie van deze bevindingen voor door ritonavir versterkt indinavir is niet bekend. In steady state na een behandelingsschema van 800 mg om de 8 uur, bereikten hiv-seropositieve volwassen patiënten in één onderzoek een geometrisch gemiddelde van: AUC_{0-8uur} 27.813 nM*h (90 %-betrouwbaarheidsinterval = 22.185, 34.869), een piekplasmaconcentratie 11.144 nM (90 %-betrouwbaarheidsinterval = 9192, 13.512) en een plasmaconcentratie 8 uur na toediening 211 nM (90 %-betrouwbaarheidsinterval = 163, 274).

Effect van voedsel

Bij steady state na toediening van 800 mg/100 mg indinavir/ritonavir om de 12 uur met een vetarme maaltijd, bereikten gezonde vrijwilligers in één onderzoek de volgende geometrische gemiddelden: $AUC_{0-12uur}$ 116.067 nM*h (90 %-betrouwbaarheidsinterval = 101.680, 132.490), piekplasmaconcentraties 19.001 nM (90 %-betrouwbaarheidsinterval = 17.538, 20.588) en plasmaconcentraties 12 uur na toediening 2274 nM (90 %-betrouwbaarheidsinterval = 1701, 3042). Bij toediening met een vetrijke maaltijd, werd geen significant verschil in blootstelling gezien.

Behandeling met geboost indinavir. Er zijn beperkte gegevens over de farmacokinetiek van indinavir in samenhang met lage doses ritonavir. De farmacokinetiek van indinavir (400 mg) met ritonavir (100 mg) 2 dd is in twee studies onderzocht. In een studie werd een farmacokinetische analyse verricht bij 19 van de patiënten, met een mediane (bereik) $AUC_{0-12uur}$ van indinavir, C_{max} en C_{min} van respectievelijk 25421 nM*h (21.489-36.236 nM*h), 5758 nM (5056-6742 nM) en 239 (169-421 nM). De farmacokinetische parameters in de tweede studie waren vergelijkbaar.

Bij met hiv geïnfecteerde kinderen gaf een behandeling met harde capsules indinavir, 500 mg/m² om de 8 uur een AUC_{0-8uur} -waarde van 27.412 nM*h, een piekplasmaconcentratie van 12.182 nM, en een plasmaconcentratie 8 uur na toediening van 122 nM. De AUC en piekplasmaconcentratie kwamen over het algemeen overeen met die welke eerder werden waargenomen bij met hiv geïnfecteerde

volwassenen die de aanbevolen dosis van 800 mg om de 8 uur kregen; hierbij moet worden opgemerkt dat de plasmaconcentratie 8 uur na toediening lager was.

Aangetoond is dat de systemische blootstelling aan indinavir tijdens de zwangerschap aanzienlijk verlaagd is (PACTG 358. CRIXIVAN, 800 mg om de 8 uur + zidovudine 200 mg om de 8 uur en lamivudine 150 mg tweemaal daags). De gemiddelde plasma-AUC_{0-8 uur} van indinavir in week 30-32 van de zwangerschap (n=11) was 9231 nM*hr, dat is 74 % (95 %-BI: 50 %, 86 %) lager dan die welke 6 weken na de bevalling werd waargenomen. Zes van deze 11 (55 %) patiënten hadden 8 uur na toediening (C_{min}) een gemiddelde plasmaconcentratie van indinavir onder de grens van betrouwbare kwantificering. De farmacokinetiek van indinavir bij deze 11 patiënten 6 weken na de bevalling kwam over het algemeen overeen met die welke is waargenomen bij niet-zwangere patiënten in een ander onderzoek (zie rubriek 4.6).

Als indinavir met een calorie-, vet-, en eiwitrijke maaltijd werd toegediend, was de absorptie afgevlakt en verminderd, met een verkleining van de AUC met ongeveer 80 % en een verlaging van de C_{max} met 86 %. Toediening met een lichte maaltijd (bijvoorbeeld geroosterd brood met jam of vruchtengelei, appelsap, en koffie met halfvolle of magere melk en suiker, of cornflakes, halfvolle of magere melk en suiker) leidde tot plasmaconcentraties die vergelijkbaar waren met de na toediening op de nuchtere maag verkregen waarden.

De farmacokinetiek van indinavir, ingenomen als indinavir-sulfaat-zout (uit geopende harde capsules) gemengd met appelmoes was over het algemeen vergelijkbaar met de farmacokinetiek van indinavir ingenomen als harde capsule, in nuchtere toestand. Bij met hiv geïnficeerde kinderen waren de farmacokinetische parameters van indinavir in appelmoes: AUC_{0-8 uur} 26.980 nM*h; piek-plasmaconcentratie 13.711 nM; en plasmaconcentratie 8 uur na toediening 146 nM.

Distributie

Indinavir werd niet sterk aan menselijke plasma-eiwitten gebonden (39 % niet gebonden).

Er zijn geen gegevens over het doordringen van indinavir in het centraal zenuwstelsel bij mensen.

Biotransformatie

Er zijn zeven belangrijke metabolieten geïdentificeerd; de metabole routes zijn glucuronidatie van pyridinestikstof, pyridine-N-oxidatie met en zonder 3'-hydroxylatie aan de indaanring, 3'-hydroxylatie van indaan, p-hydroxylatie van het fenylmethyldeel, en N-depyridomethylatie met en zonder 3'-hydroxylatie. Bij onderzoek *in vitro* met menselijke levermicrosomen bleek dat cytochroom CYP3A4 het enige P450-iso-enzym is dat een rol van belang speelt bij het oxidatieve metabolisme van indinavir. Uit analyse van plasma- en urinemonsters van personen die indinavir kregen, bleek dat de metabolieten van indinavir weinig remmende werking op proteïnase hadden.

Eliminatie

In een dosering van 200-1000 mg die aan zowel vrijwilligers als met hiv-1 geïnficeerde patiënten werd toegediend, was de uitscheiding in de urine naar verhouding iets groter dan op grond van de dosis zou worden verwacht. De renale klaring (116 ml/min) van indinavir is in het klinisch doseringsbereik niet afhankelijk van de concentratie. Minder dan 20 % van indinavir wordt door de nier uitgescheiden. De gemiddelde uitscheiding in de urine van onveranderd geneesmiddel na een eenmalige dosis op de nuchtere maag was na een dosis van 700 mg 10,4 %, en na een dosis van 1000 mg 12,0 %. Indinavir werd snel geëlimineerd met een halfwaardetijd van 1,8 uur.

Kenmerken bij de patiënt

De farmacokinetiek van indinavir blijkt niet door ras te worden beïnvloed.

Er waren geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van indinavir bij hiv-seropositieve vrouwen in vergelijking met hiv-seropositieve mannen.

Patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van cirrose vertoonden tekenen van een verminderd metabolisme van indinavir, wat na een dosis van 400 mg tot een vergroting van de gemiddelde AUC met ongeveer 60 % leidde. De gemiddelde halfwaardetijd van indinavir nam tot ongeveer 2,8 uur toe.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn kristallen waargenomen in de urine van ratten, van één aap en van één hond. De aanwezigheid van kristallen hing niet samen met door het geneesmiddel veroorzaakte schade aan de nieren. Bij ratten die met indinavir in dosering ≥ 160 mg/kg per dag werden behandeld, werden een toename van het gewicht van de schildklier en hyperplasie van de follikelcellen van de schildklier waargenomen als gevolg van een verhoogde thyroxineklaring. Bij ratten die werden behandeld met indinavir in doseringen ≥ 40 mg/kg per dag werd een verhoging van het levergewicht waargenomen; bij doseringen ≥ 320 mg/kg per dag ging dit gepaard met hepatocellulaire hypertrofie.

De maximale niet-letale orale dosis indinavir was minstens 5000 mg/kg bij ratten en muizen, de hoogst onderzochte dosis in de acute toxiciteitsstudies.

Uit onderzoek bij ratten bleek dat de opname in het hersenweefsel beperkt was, de verdeling naar en vanuit het lymfatisch systeem snel was, en dat er een hoge uitscheiding in de melk van zogende ratten was. Bij ratten passeert indinavir de placentabarrière significant, bij konijnen in beperkte mate.

Mutageniciteit

In onderzoeken met of zonder metabole activering vertoonde indinavir geen mutagene of genotoxische activiteit.

Carcinogeniciteit

Bij muizen werd geen carcinogeniciteit waargenomen bij de maximaal verdragen dosis, die overeenkwam met een systemische blootstelling die ongeveer twee- tot driemaal hoger was dan de klinische blootstelling. Bij ratten werd bij een gelijkaardige blootstelling een verhoogde incidentie van schildklieradenomen waargenomen, wat waarschijnlijk verband houdt met de verhoogde afgifte van thyreoid-stimulerend hormoon als gevolg van de toegenomen thyroxineklaring. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is waarschijnlijk beperkt.

Ontwikkelingstoxiciteit

Bij onderzoek naar toxische effecten op de ontwikkeling bij ratten, konijnen en honden (in doseringen die tot een systemische blootstelling leidden die vergelijkbaar was met of enigszins hoger was dan die voor mensen) werden geen aanwijzingen voor teratogeniciteit gezien. Bij ratten werden er geen uitwendige of viscerale veranderingen waargenomen, maar wel een toename in de incidentie van een hoger dan normaal aantal ribben en van het aantal halsribben. Bij konijnen en honden werden er geen uitwendige, viscerale of skeletale afwijkingen waargenomen. Bij ratten en konijnen werden er geen effecten op de embryonale/foetale overleving of het foetusgewicht geconstateerd. Bij honden werd een licht verhoogde resorptie gezien; alle foetussen in de met geneesmiddel behandelde dieren waren echter levensvatbaar, en de incidentie van levende foetussen bij met geneesmiddel behandelde dieren was vergelijkbaar met die in de controlegroep.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule

watervrije lactose
magnesiumstearaat

Capsulehuls

gelatine

titaandioxide (E 171)

drukinkt: titaandioxide (E 171), indigotine (E 132) en ijzeroxide (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar voor HDPE flesjes bevattende 90 en 180 harde capsules.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in het oorspronkelijke flesje. Houd het flesje zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE flesjes met een polypropyleen dop en folieverzegeling met 90 of 180 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De flesjes bevatten een droogmiddel welke in het flesje moet blijven.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/96/024/004

EU/1/96/024/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 oktober 1996

Datum van laatste verlenging: 18 juli 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12 oktober 2018



Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.