

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CRIXIVAN 200 mg cápsulas duras.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura contiene sulfato de indinavir, que equivale a 200 mg de indinavir.

### Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula de 200 mg contiene 74,8 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura.

Las cápsulas duras son de color blanco opaco y presentan el código “CRIXIVAN™ 200 mg” con una impresión en tinta azul.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

CRIXIVAN está indicado, en combinación con antirretrovirales análogos de nucleósidos, para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1.

### **4.2 Posología y forma de administración**

CRIXIVAN se debe prescribir por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH. En base a los datos farmacodinámicos actuales, indinavir se debe usar en combinación con otros agentes antirretrovirales. Cuando indinavir se administra en monoterapia los virus resistentes aparecen rápidamente (ver sección 5.1).

#### Posología

La dosis recomendada de indinavir es de 800 mg por vía oral cada 8 horas.

Datos de estudios publicados sugieren que CRIXIVAN 400 mg en combinación con ritonavir 100 mg, ambos administrados por vía oral dos veces al día, puede ser un régimen posológico alternativo. La sugerencia se basa en datos publicados limitados (ver sección 5.2).

Se debe considerar una reducción de la dosis de indinavir a 600 mg cada 8 horas cuando se administra concomitantemente con itraconazol o ketoconazol (ver sección 4.5).

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia hepática*

En los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada debida a cirrosis, la dosis de indinavir debe reducirse a 600 mg cada 8 horas. La recomendación se basa en datos farmacocinéticos limitados (ver sección 5.2). No se han estudiado los pacientes con insuficiencia hepática grave; por lo tanto, no pueden realizarse recomendaciones en cuanto a pauta de dosificación (ver sección 4.4).

### *Insuficiencia renal*

No se ha estudiado la seguridad en pacientes con insuficiencia renal; no obstante, menos del 20 % de indinavir se excreta en la orina como medicamento inalterado o metabolitos (ver sección 4.4).

### *Población pediátrica*

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de CRIXIVAN en niños menores de 4 años de edad (ver secciones 5.1 y 5.2). En la actualidad los datos disponibles en niños mayores de 4 años se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

### Forma de administración

Las cápsulas duras deben tragarse enteras.

Dado que CRIXIVAN debe tomarse a intervalos de 8 horas, se debe desarrollar un programa de administración adecuado para el paciente. Para lograr una absorción óptima, CRIXIVAN debe administrarse sin alimentos, pero con agua 1 hora antes ó 2 horas después de una comida. Como alternativa, puede administrarse con una comida ligera con escaso contenido graso.

Si lo administramos simultáneamente con ritonavir, CRIXIVAN puede ser administrado con o sin alimentos.

Para asegurar una hidratación adecuada, se recomienda que los adultos beban como mínimo 1,5 litros de líquido durante el transcurso de 24 horas.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Indinavir, con o sin ritonavir, no debe administrarse concomitantemente con fármacos que tengan un estrecho margen terapéutico y que sean sustratos de CYP3A4. La inhibición de CYP3A4, tanto por CRIXIVAN como por ritonavir, puede dar lugar al aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, lo cual puede ser causa de reacciones adversas graves o potencialmente mortales (ver sección 4.5).

CRIXIVAN, con o sin ritonavir, no debe administrarse concomitantemente con amiodarona, terfenadina, cisaprida, astemizol, quetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam administrado por vía oral (con precaución en pacientes a los que se les administra midazolam por vía parenteral, ver sección 4.5), pimozida, derivados de la ergotamina, simvastatina ni lovastatina (ver sección 4.4).

Está contraindicada la combinación de rifampicina con CRIXIVAN, con o sin dosis bajas de ritonavir concomitante (ver sección 4.5). Está contraindicado el uso concomitante de indinavir con medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5).

Además, indinavir con ritonavir no debe administrarse con alfuzosina, meperidina, piroxicam, propoxifeno, bepridil, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, ácido fusídico, clozapina, clorazepato, diazepam, estazolam y flurazepam.

Indinavir no debe administrarse con ritonavir a pacientes con enfermedad hepática descompensada, ya que ritonavir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado (ver sección 4.4).

Cuando CRIXIVAN se use con ritonavir, consulte la ficha técnica o el Resumen de las Características del Producto de ritonavir para obtener información acerca de las contraindicaciones adicionales.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Nefrolitiasis y nefritis tubulointersticial

Se ha producido nefrolitiasis con el tratamiento de indinavir en pacientes adultos con una frecuencia acumulada de 12,4 % (con un rango en los ensayos clínicos individuales de: 4,7 % a 34,4 %). La frecuencia acumulada de acontecimientos de nefrolitiasis se incrementa con el aumento de la exposición a CRIXIVAN; sin embargo, con el tiempo el riesgo se mantiene relativamente constante. En algunos casos, la nefrolitiasis se ha asociado a insuficiencia renal o a insuficiencia renal aguda; en la mayoría de estos casos, tanto la insuficiencia renal como la insuficiencia renal aguda fueron reversibles. Si se producen indicios y síntomas de nefrolitiasis, como dolor en el costado con o sin hematuria (incluida la hematuria microscópica), se puede considerar la interrupción temporal del tratamiento (por ejemplo, 1-3 días) durante el episodio agudo de nefrolitiasis o la retirada de la terapia. La evaluación puede consistir en análisis de orina, creatinina y BUN séricos, y ecografía de la vejiga y los riñones. Se recomienda la hidratación adecuada de todos los pacientes que reciban indinavir (ver secciones 4.2 y 4.8).

El tratamiento médico de los pacientes que han sufrido uno o más episodios de nefrolitiasis debe incluir una hidratación adecuada y puede implicar la interrupción temporal de la terapia (p. ej., de 1 a 3 días) durante el episodio agudo de nefrolitiasis o la retirada de la terapia.

Se han observado casos de nefritis intersticial con calcificación medular y atrofia cortical en pacientes con leucocituria asintomática grave (> 100 células/campo de gran tamaño). En pacientes que tienen un riesgo elevado, debe considerarse el reconocimiento urinario. Si se detecta leucocituria grave persistente, se debe garantizar una evaluación posterior.

##### Interacciones con otros medicamentos

Indinavir debe usarse con precaución con otros fármacos que sean inductores potentes de la CYP3A4. Su administración concomitante puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de indinavir y, como consecuencia, aumentar el riesgo de un tratamiento subóptimo y favorecer la aparición de resistencias (ver sección 4.5).

Si se administran concomitantemente indinavir con ritonavir, puede aumentar la posible interacción. También debe consultarse la sección Interacciones del resumen de las características del producto (RCP) de ritonavir para obtener información sobre posibles interacciones.

Atazanavir, así como indinavir, se asocian con hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) debido a la inhibición de la UDP-glucuroniltransferasa (UGT). No se han estudiado las combinaciones de atazanavir con o sin ritonavir y Crixivan y no se recomienda la coadministración de estos medicamentos debido al riesgo de empeoramiento de estas reacciones adversas.

No se recomienda el uso concomitante de indinavir con lovastatina o simvastatina debido al aumento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis. En base a un estudio de interacción con lopinavir/ritonavir, no se recomienda la combinación de rosuvastatina e inhibidores de la proteasa. También debe tenerse precaución si indinavir se usa concomitantemente con atorvastatina. Se desconoce la interacción de indinavir o indinavir/ritonavir con pravastatina o fluvastatina (ver sección 4.5).

Se prevé que la coadministración de CRIXIVAN con sildenafil, tadalafil y vardenafil (inhibidores de la PDE5) aumente sustancialmente las concentraciones plasmáticas de estos compuestos, y pueda dar lugar a un aumento de los efectos adversos asociados a los inhibidores de la PDE5, incluyendo hipotensión, alteraciones visuales y priapismo (ver sección 4.5).

##### Transmisión del VIH

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

### Anemia hemolítica aguda

Se han notificado casos de anemia hemolítica aguda, que, en ocasiones, han sido graves y de rápida progresión. Una vez que se confirme el diagnóstico, se deben establecer las medidas apropiadas para el tratamiento de la anemia hemolítica, entre las que puede incluirse la retirada de indinavir.

### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

### Hepatopatía

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de indinavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consulte también la información importante del producto para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen con mayor frecuencia anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser vigilados de acuerdo con la práctica estándar. Si hay pruebas de empeoramiento de la hepatopatía en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Se ha observado un aumento de la incidencia de nefrolitiasis en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes durante el tratamiento con indinavir.

### Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se inicia una terapia antirretroviral combinada (TARC) en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar cuadros clínicos graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC). Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y recurrir al tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

### Pacientes con procesos concomitantes

Se han notificado aumentos de los procesos hemorrágicos, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en pacientes con hemofilia de tipo A y de tipo B tratados con IPs. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos notificados, se continuó el tratamiento con IPs o se volvió a instaurar si había sido interrumpido. Pese a que no se ha aclarado el mecanismo de acción, se ha sugerido una relación causal. Por consiguiente, los pacientes hemofílicos deben ser advertidos de la posibilidad de un aumento de los procesos hemorrágicos.

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada debida a cirrosis requerirán una reducción de la dosis de indinavir debido al descenso del metabolismo de indinavir (ver sección 4.2). No se han realizado ensayos en pacientes con insuficiencia hepática grave. En ausencia de este tipo de ensayos, se debe tener precaución ya que los niveles de indinavir pueden aumentar.

No se ha estudiado la seguridad en los pacientes con insuficiencia renal; no obstante, menos del 20 % de indinavir se excreta en la orina como medicamento inalterado o metabolitos (ver sección 4.2).

#### Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Debe aconsejarse a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### Lactosa

Este medicamento contiene 299,2 mg de lactosa en cada dosis de 800 mg (dosis máxima única). Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El metabolismo de indinavir se realiza a través de la enzima CYP3A4 del citocromo P450. Por lo tanto, los fármacos que comparten esta vía metabólica o modifican activamente la CYP3A4, pueden modificar la farmacocinética de indinavir. Del mismo modo, indinavir puede también modificar la farmacocinética de otros fármacos que comparten la vía metabólica. Indinavir asociado (indinavir con ritonavir) puede tener efectos farmacocinéticos aditivos sobre sustancias que comparten la vía de la CYP3A4, ya que ambos, ritonavir e indinavir, inhiben la enzima CYP3A4 del citocromo P450.

Indinavir, con o sin ritonavir, no debe administrarse concomitantemente con fármacos que tengan un estrecho margen terapéutico y que sean sustratos de CYP3A4. La inhibición de CYP3A4, tanto por CRIXIVAN como por ritonavir, puede dar lugar al aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, lo cual puede ser causa de reacciones adversas graves o potencialmente mortales. CRIXIVAN, con o sin ritonavir, no debe administrarse concomitantemente con amiodarona, terfenadina, cisaprida, astemizol, quetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam administrado por vía oral (con precaución en pacientes a los que se les administra midazolam por vía parenteral, ver Tablas 1 y 2 a continuación), pimozida, derivados de la ergotamina, simvastatina ni lovastatina. Además, indinavir con ritonavir no debe administrarse con alfuzosina, meperidina, piroxicam, propoxifeno, bepridil, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, ácido fusídico, clozapina, clorazepato, diazepam, estazolam y flurazepam.

Está contraindicado el uso concomitante de indinavir con rifampicina o medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Los medicamentos incluidos anteriormente no están repetidos en las Tablas 1 y 2 a menos que haya datos específicos de interacción disponibles.

Ver también las secciones 4.2 y 4.3.

#### **Tabla 1. Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos – INDINAVIR NO ASOCIADO**

Las interacciones entre indinavir y otros medicamentos están incluidas en las tablas siguientes (aumento está indicado como “↑”, descenso como “↓”, sin cambios ( $\leq \pm 20\%$ ) como “↔”, dosis única como “SD”, una vez al día como “QD”, dos veces al día como “BID”, tres veces al día como “TID” y cuatro veces al día como “QID”).

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>NRTIs</b>		
Didanosina Formulación con agentes tampón	No se ha realizado ningún estudio formal de interacción. Se necesita un pH gástrico normal (ácido) para lograr la absorción óptima de indinavir, sin embargo el ácido degrada con rapidez la didanosina que está formulada con agentes tampón para elevar el pH. La actividad antirretroviral no se modificó cuando se administraba didanosina tres horas después del tratamiento con indinavir.	Indinavir y las formulaciones de didanosina que contengan agentes tampón deben administrarse al menos con una hora de diferencia con el estómago vacío.
Didanosina 400 mg SD con cubierta entérica (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg SD solo) Didanosina: ↔	Puede administrarse sin restricciones con respecto al momento de la administración ni a la ingesta de alimentos.
Estavudina 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↔ C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)  AUC de estavudina: ↑ 21% C <sub>min</sub> de estavudina: no evaluado	Indinavir y los NRTIs pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
Zidovudina 200 mg TID (Indinavir 1000 mg TID)	AUC de indinavir: ↔ C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 1000 mg TID solo)  AUC de zidovudina: ↔ C <sub>min</sub> de zidovudina: ↑ 51%	
Zidovudina/Lamivudina 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↔ C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)  AUC de zidovudina: ↑ 39% C <sub>min</sub> de zidovudina: ↔  AUC de lamivudina: ↔ C <sub>min</sub> de lamivudina: ↔	

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>INNTIs</b>		
Delavirdina 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	AUC de indinavir: ↑ 53% C <sub>min</sub> de indinavir ↑ 298% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)	Debe considerarse la reducción de la dosis de CRIXIVAN a 400-600 mg cada 8 horas.
Delavirdina 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	AUC de indinavir: ↔ C <sub>min</sub> de indinavir: ↑ 118% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)  Delavirdina: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 46% C <sub>min</sub> de indinavir: ↓ 57% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) Un incremento de la dosis (1.000 mg TID) de indinavir no compensa el efecto inductor de efavirenz.	No pueden darse recomendaciones específicas de dosis.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 31% C <sub>min</sub> de indinavir: ↓ 40%  AUC de efavirenz: ↔	
Nevirapina 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 28 % Nevirapina: ↔ (inducción de CYP3A)	Debe considerarse un aumento de la dosis de indinavir a 1.000 mg cada 8 horas, si se administra con nevirapina.
<b>IPs</b>		
Amprenavir 1200 mg BID (Indinavir 1200 mg BID)	AUC de amprenavir: ↑ 90% Indinavir: ↔	Con respecto a la eficacia y la seguridad, no se han establecido las dosis apropiadas para esta combinación.
Atazanavir	Interacción no estudiada	Debido al aumento del riesgo de hiperbilirrubinemia, no se recomienda la combinación de atazanavir con o sin ritonavir y Crixivan (ver sección 4.4).



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<p>Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)</p> <p>Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)</p> <p>Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)</p> <p>Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)</p> <p>Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)</p>	<p>AUC de indinavir<sub>24hr</sub>: ↑ 178% C<sub>min</sub> de indinavir: ↑ 11 veces; (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*) AUC de ritonavir: ↑ 72% C<sub>min</sub> de ritonavir: ↑ 62%</p> <p>AUC de indinavir<sub>24hr</sub>: ↑ 266% C<sub>min</sub> de indinavir: ↑ 24 veces; (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*) AUC de ritonavir: ↑ 96% C<sub>min</sub> de ritonavir: ↑ 371%</p> <p>AUC de indinavir<sub>24hr</sub>: ↑ 220% C<sub>min</sub> de indinavir: ↑ 24 veces (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*) AUC de ritonavir<sub>24hr</sub>: ↔</p> <p>AUC de indinavir<sub>24hr</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub> de indinavir: ↑ 10 veces (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*) AUC de ritonavir<sub>24hr</sub>: ↔</p> <p>AUC y C<sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*)</p> <p>(*) controles históricos</p>	<p>Con respecto a la eficacia y la seguridad, no se han establecido las dosis apropiadas para esta combinación. Los datos clínicos preliminares sugieren que CRIXIVAN 400 mg en combinación con ritonavir 100 mg, ambos administrados por vía oral dos veces al día, puede ser un régimen posológico alternativo (ver sección 5.2). Una dosis asociada de 800 mg de indinavir/100 mg de ritonavir dos veces al día produce un elevado riesgo de reacciones adversas.</p>
<p>Saquinavir 600 mg SD (cápsula dura) (Indinavir 800 mg TID)</p> <p>Saquinavir 800 mg SD (cápsula blanda) (Indinavir 800 mg TID)</p> <p>Saquinavir 1200 mg SD (cápsula blanda) (Indinavir 800 mg TID)</p>	<p>AUC de saquinavir: ↑ 500% C<sub>min</sub> de saquinavir: ↑ 190% (Relativo a saquinavir 600 mg SD (cápsula dura) solo)</p> <p>AUC de saquinavir: ↑ 620% C<sub>min</sub> de saquinavir: ↑ 450% (Relativo a saquinavir 800 mg SD (cápsula blanda) solo)</p> <p>AUC de saquinavir: ↑ 360% C<sub>min</sub> de saquinavir: ↑ 450% (Relativo a saquinavir 1200 mg (cápsula blanda) solo)</p> <p>El diseño del estudio no permite una evaluación definitiva del efecto de saquinavir sobre indinavir, pero sugiere que, durante la coadministración con saquinavir, hay un aumento de la AUC<sub>8h</sub> de indinavir de menos del doble.</p>	<p>Con respecto a la eficacia y la seguridad, no se han establecido las dosis apropiadas para esta combinación.</p>

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>Antibióticos</b>		
Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	AUC y C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 400 mg QID solo) AUC y C <sub>min</sub> de sulfametoxazol: ↔	Indinavir y sulfametoxazol/trimetoprim pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
<b>Antifúngicos</b>		
Fluconazol 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 24% C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 1000 mg TID solo)	Indinavir y fluconazol pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
Itraconazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	AUC de indinavir: ↔ C <sub>min</sub> de indinavir: ↑ 49% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)	Se recomienda la reducción de dosis de CRIXIVAN a 600 mg cada 8 horas cuando se administra concomitantemente con itraconazol.
Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)  Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 20% C <sub>min</sub> de indinavir: ↑ 29% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) AUC de indinavir ↓ 56% C <sub>min</sub> de indinavir ↓ 27% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)	Debe considerarse la reducción de dosis de CRIXIVAN a 600 mg cada 8 horas.
<b>Antimicobacterianos</b>		
Isoniazida 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC y C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) AUC y C <sub>min</sub> de isoniazida: ↔	Indinavir e isoniazida pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
Rifabutinina 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)      Rifabutinina 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir ↓ 34% C <sub>min</sub> de indinavir: ↓ 39% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)  AUC de rifabutinina: ↑ 173% C <sub>min</sub> de rifabutinina: ↑ 244% (Relativo a rifabutinina 300 mg QD solo)  AUC de indinavir: ↓ 32% C <sub>min</sub> de indinavir: ↓ 40% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)  AUC de rifabutinina*: ↑ 54% C <sub>min</sub> de rifabutinina*: ↑ 99% (*Relativo a rifabutinina 300 mg QD solo. No se han obtenido datos comparando 150 mg de rifabutinina QD en combinación con 800 mg de indinavir TID con una dosis de referencia de 150 mg rifabutinina sola)	En ensayos clínicos no se ha confirmado la reducción de dosis de rifabutinina y el aumento de dosis de Crixivan. Por tanto, no se recomienda la coadministración. Si se requiere el tratamiento con rifabutinina, deben buscarse fármacos alternativos para tratar la infección por VIH.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Rifampicina 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 92% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) Este efecto se debe a la inducción de CYP3A4 por rifampicina.	Está contraindicado el uso de rifampicina con indinavir.
<b>ANALGÉSICOS</b>		
Metadona 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↔ (Relativo a controles históricos de indinavir 800 mg TID) AUC y C <sub>min</sub> de metadona: ↔	Indinavir y metadona pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Quinidina 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	AUC y C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 400 mg SD) ↑ concentración esperada de quinidina (inhibición de CYP3A4 por indinavir)	Hay que actuar con precaución y se recomienda la monitorización de la concentración terapéutica de quinidina cuando se coadministra con CRIXIVAN. Está contraindicado el uso de indinavir/ritonavir con quinidina.
<b>ANTIASMÁTICOS</b>		
Teofilina 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC y C <sub>min</sub> de teofilina: ↔	Indinavir y teofilina pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Warfarina	No se ha estudiado. La administración combinada puede provocar concentraciones elevadas de warfarina.	Puede requerirse el ajuste de dosis de warfarina.
<b>ANTICONVULSIVOS</b>		
Carbamacepina, fenobarbital fenitoína	Indinavir inhibe CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de estos anticonvulsivos. El uso concomitante de medicamentos que son inductores de CYP3A4, como carbamacepina, fenobarbital y fenitoína puede reducir las concentraciones plasmáticas de indinavir.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con indinavir.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Venlafaxina 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	AUC de indinavir: ↓ 28% (Relativo a indinavir 800 mg SD solo) Venlafaxina y el metabolito activo O-desmetil-venlafaxina: ↔	Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>ANTIPSICÓTICOS</b>		
Quetiapina	No estudiada. Debido a la inhibición de CYP3A por indinavir, se espera que aumenten las concentraciones de quetiapina.	La administración concomitante de indinavir y quetiapina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de quetiapina llegando a producir toxicidad relacionada con quetiapina, incluyendo coma. Está contraindicada la coadministración de quetiapina con indinavir (ver sección 4.3).
<b>ANTAGONISTAS DEL CALCIO</b>		
Dihidropiridina: p. ej. felodipino, nifedipino, nicardipino	<p>↑ de la concentración del antagonista del calcio dihidropiridina</p> <p>Los antagonistas del calcio se metabolizan mediante CYP3A4 que es inhibida por indinavir.</p>	Está justificada la precaución y se recomienda la vigilancia clínica de los pacientes.
<b>MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> ) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	<p>AUC de indinavir: ↓ 54%</p> <p><math>C_{min}</math> de indinavir: ↓ 81% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)</p> <p>Reducción en las concentraciones de indinavir debido a la inducción, por parte de la hierba de San Juan, de las proteínas que metabolizan y/o transportan el medicamento.</p>	Crivivan está contraindicado con medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan. Si un paciente ya está tomando la hierba de San Juan, que deje de tomarla, controle sus niveles víricos y si es posible los de indinavir. Los niveles de indinavir pueden aumentar al dejar de tomar la hierba de San Juan y puede ser necesario ajustar la dosis de CRIVIVAN. El efecto inductor puede perdurar hasta 2 semanas después de dejar el tratamiento con la hierba de San Juan.
<b>ANTAGONISTA <math>H_2</math></b>		
Cimetidina 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	AUC y $C_{min}$ de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 400 mg SD solo)	Indinavir y cimetidina pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>		
Lovastatina, simvastatina	Indinavir inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas de estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son muy dependientes del metabolismo por la CYP3A4.	La combinación está contraindicada debido a un elevado riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Rosuvastatina	La interacción no se ha estudiado. Estudio de interacción con lopinavir/ritonavir + rosuvastatina: AUC de rosuvastatina ↑ 2,08 veces C <sub>max</sub> de rosuvastatina ↑ 4,66 veces (Mecanismo desconocido)	No se recomienda la combinación
Atorvastatina	↑ de la concentración de atorvastatina Atorvastatina es menos dependiente de CYP3A4 para su metabolismo que lovastatina o simvastatina	Utilizar bajo vigilancia la dosis más baja posible de atorvastatina. Se recomienda precaución.
Pravastatina, fluvastatina	La interacción no se ha estudiado El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no es dependiente de CYP3A4. No puede excluirse la interacción a través de los efectos sobre las proteínas de transporte.	Interacción desconocida. Si no hay disponible un tratamiento alternativo, utilizar con precaución.
<b>IMMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina A	Los niveles de ciclosporina A (CsA) aumentan notablemente en pacientes en tratamiento con IPs, incluyendo indinavir.	Los niveles de CsA requieren un ajuste progresivo de la dosis mediante la monitorización terapéutica del medicamento.
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Noretindrona/etinilestradiol 1/35 1 microgramo QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de noretindrona: ↑ 26% C <sub>min</sub> de noretindrona: ↑ 44%	Indinavir y noretindrona/etinilestradiol 1/35 pueden coadministrarse sin realizar un ajuste de la dosis.
<b>INHIBIDORES DE LA PDE5</b>		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↑ 11% AUC de sildenafil ↑ 340%  Es probable que la coadministración de CRIXIVAN con sildenafil de lugar a un aumento de sildenafil debido a la inhibición competitiva del metabolismo.	La dosis de sildenafil no debe ser mayor a 25 mg en un periodo de 48 horas en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con indinavir.
Vardenafilo 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de vardenafilo: ↑ 16 veces  Es probable que la coadministración de CRIXIVAN con vardenafilo de lugar a un aumento de vardenafilo debido a la inhibición competitiva del metabolismo.	La dosis de vardenafilo no debe ser mayor a 2,5 mg en un periodo de 24 horas en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con indinavir.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Tadalafilo	<p>La interacción no se ha estudiado</p> <p>Es probable que la coadministración de CRIXIVAN con tadalafilo de lugar a un aumento de tadalafilo debido a la inhibición competitiva del metabolismo.</p>	La dosis de tadalafilo no debe ser mayor a 10 mg en un periodo de 72 horas en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con indinavir.
<b><i>SEDANTES/HIPNÓTICOS</i></b>		
Midazolam (parenteral)	<p>Se espera que las administraciones combinadas, que aún no han sido estudiadas, aumenten significativamente las concentraciones de midazolam, en especial cuando midazolam se administra por vía oral.</p> <p>Midazolam se metaboliza ampliamente por CYP3A4.</p>	CRIXIVAN y midazolam oral no deben coadministrarse (ver sección 4.3). Se debe tener precaución con la coadministración de CRIXIVAN y midazolam parenteral. Si CRIXIVAN se coadministra con midazolam parenteral, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos con estrecha vigilancia clínica por si se produce depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse la necesidad de realizar los ajustes de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
<b><i>ESTEROIDES</i></b>		
Dexametasona	<p>La interacción no se ha estudiado</p> <p>Se espera un ↑ en la exposición a dexametasona (inhibición de CYP3A).</p> <p>Se puede esperar un ↓ en las concentraciones plasmáticas de indinavir (inducción de CYP3A).</p>	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando dexametasona se administra concomitantemente con indinavir.

**Tabla 2. Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos – INDINAVIR ASOCIADO CON RITONAVIR. *No se han realizado estudios específicos de interacción con la dosis de 400 mg de indinavir asociada con 100 mg de ritonavir.***

Las interacciones entre indinavir/ritonavir y otros medicamentos están incluidas en las tablas siguientes (aumento está indicado como “↑”, descenso como “↓”, sin cambios ( $\leq \pm 20\%$ ) como “↔”, dosis única como “SD”, una vez al día como “QD”, dos veces al día como “BID”, tres veces al día como “TID” y cuatro veces al día como “QID”).

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
Amprenavir	El AUC de amprenavir 1200 mg BID ↑90% con 800 mg de indinavir TID solo (ver Tabla 1). El AUC de amprenavir 600 mg BID ↑ 64% con 100 mg de ritonavir BID solo (en relación a amprenavir 1200 mg BID solo). Ritonavir aumenta las concentraciones séricas de amprenavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. No hay datos de interacción disponibles sobre la coadministración de indinavir/ritonavir y amprenavir.	No se han establecido las dosis adecuadas de esta combinación, con respecto a la eficacia y la seguridad. No debe coadministrarse en niños la solución oral de ritonavir con la solución oral de amprenavir debido al riesgo de toxicidad de los excipientes en las dos formulaciones.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC de indinavir: ↓ 25% C <sub>min</sub> de indinavir ↓ 50% (Relativo a indinavir/ritonavir 800/100 BID solo)  AUC de ritonavir ↓ 36% C <sub>min</sub> de ritonavir: ↓ 39%  AUC y C <sub>min</sub> de efavirenz: ↔	No se han estudiado los aumentos de dosis de indinavir/ritonavir cuando se administran en combinación con efavirenz.
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifabutina	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Se esperan descensos en las concentraciones de indinavir y aumentos en las concentraciones de rifabutina.	No pueden establecerse las dosis de indinavir/ritonavir con rifabutina, por tanto, no se recomienda la combinación. Si se requiere el tratamiento con rifabutina, deben buscarse fármacos alternativos para tratar la infección por VIH.
Rifampicina	Rifampicina es un potente inductor del CYP3A4 y ha demostrado que provoca un descenso del 92% en la AUC de indinavir, lo que puede ocasionar un fracaso virológico y desarrollo de resistencias. Durante los intentos para vencer la disminuida exposición aumentando la dosis de otros inhibidores de la proteasa con ritonavir, se ha observado una alta frecuencia de reacciones hepáticas.	Está contraindicada la combinación de rifampicina y CRIVAN, con dosis bajas de ritonavir concomitante (ver sección 4.3).
<b>Otros antiinfecciosos</b>		
Atovacuona	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Ritonavir induce la glucuronidación y como resultado se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de atovacuona.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando atovacuona se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
Eritromicina, Itraconazol	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhiben CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de eritromicina e itraconazol.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando eritromicina o itraconazol se administran concomitantemente con indinavir/ritonavir.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Ketoconazol	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhiben CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de ketoconazol. La coadministración de ritonavir y ketoconazol provocó una elevada incidencia de acontecimientos adversos gastrointestinales y hepáticos.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando ketoconazol se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir. Debe considerarse una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se coadministra con indinavir/ritonavir.
<b>ANALGÉSICOS</b>		
Fentanilo	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhiben CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de fentanilo.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando fentanilo se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
Metadona	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir  No hay un efecto significativo de indinavir sin asociar sobre la AUC de metadona (ver la Tabla 1 anterior).  Se han observado descensos en la AUC de metadona con otros inhibidores de la proteasa asociados a ritonavir. Ritonavir puede inducir la glucuronidación de metadona.	Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona cuando se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir. Debe considerarse el ajuste de dosis en base a la respuesta clínica del paciente al tratamiento con metadona.
Morfina	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Las concentraciones de morfina pueden disminuir debido a la inducción de la glucuronidación por la coadministración de ritonavir.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando morfina se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Digoxina 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir AUC de digoxina: ↑ 22%	Ritonavir puede aumentar los niveles de digoxina debido a la modificación de la salida de digoxina mediada por la glucoproteína P. Se recomienda una estrecha vigilancia de los niveles de digoxina cuando digoxina se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Warfarina Ritonavir 400 mg BID	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir La concentración de R-warfarina puede disminuir, lo que conduciría a una reducida anticoagulación debido a la inducción de CYP1A2 y CYP2C9 por ritonavir.	Deben vigilarse los parámetros de anticoagulación cuando warfarina se coadministra con indinavir/ritonavir.



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>ANTICONVULSIVOS</b>		
Carbamacepina	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhiben CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de carbamacepina.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando carbamacepina se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
Divalproex, lamotrigina, fenitoína	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Ritonavir induce la oxidación por CYP2C9 y la glucuronidación y como resultado se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivos.	Se recomienda vigilancia estrecha de las concentraciones séricas o de los efectos terapéuticos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con indinavir/ritonavir. Fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de ritonavir.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Trazodona 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir AUC de trazodona: ↑ 2,4 veces Cuando se coadministró con ritonavir se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con trazodona.	La combinación de trazodona con indinavir/ritonavir debe usarse con precaución, empezando con la dosis más baja de trazodona y vigilando la respuesta clínica y la tolerabilidad.
<b>ANTIISTAMÍNICOS</b>		
Fexofenadina	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Cuando se coadministra, ritonavir puede modificar la salida de fexofenadina mediada por la glucoproteína P, lo que resulta en un aumento de las concentraciones de fexofenadina.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando fexofenadina se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
Loratadina	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhibe CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de loratadina.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando loratadina se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
<b>ANTAGONISTAS DEL CALCIO</b>		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC <sub>0-24hr</sub> de diltiazem: ↑ 43% AUCs de indinavir/ritonavir: ↔	Debe considerarse la modificación de la dosis de los antagonistas del calcio cuando se coadministran con indinavir/ritonavir ya que puede producirse una mayor respuesta.
Amlodipino 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC <sub>0-24hr</sub> de amlodipino: ↑ 80% AUCs de indinavir/ritonavir: ↔	
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>		Las mismas recomendaciones que para indinavir sin asociar a ritonavir (ver Tabla 1).
<b>IMMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	En un estudio, tras iniciar indinavir/ritonavir 800/100 BID o lopinavir/ritonavir 400/100 BID, fue necesaria la reducción de la dosis de ciclosporina A al 5-20% de la dosis anterior para mantener las concentraciones de ciclosporina A dentro del margen terapéutico.	Los ajustes de dosis de ciclosporina A deben hacerse según las concentraciones determinadas en sangre de ciclosporina A.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Tacrolimus	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhiben la CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de tacrolimus.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando tacrolimus se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
<b><i>INHIBIDORES DE LA PDE5</i></b>		
Sildenafil, tadalafilo	La interacción no se ha estudiado.	Para sildenafil y tadalafilo, se establecen las mismas recomendaciones que para indinavir sin asociar a ritonavir (ver Tabla 1).
Vardenafilo	La interacción no se ha estudiado.	La dosis de vardenafilo no debe ser mayor que 2,5 mg en un periodo de 72 horas cuando se administra asociado con un inhibidor de la proteasa.
<b><i>SEDANTES/HIPNÓTICOS</i></b>		
Buspirona	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhiben CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de buspirona.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando buspirona se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
Midazolam (parenteral)	Interacción con indinavir/ritonavir Se espera que las administraciones combinadas, que aún no han sido estudiadas, aumenten significativamente las concentraciones de midazolam, en especial cuando midazolam se administra por vía oral (inhibición de CYP3A4).	CRIXIVAN con ritonavir y midazolam oral no deben coadministrarse (ver sección 4.3). Se debe tener precaución con la coadministración de CRIXIVAN con ritonavir y midazolam parenteral. Si CRIXIVAN con ritonavir se coadministran con midazolam parenteral, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos con estrecha vigilancia clínica por si se produce depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse la necesidad de realizar los ajustes de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
<b><i>ESTEROIDES</i></b>		
Dexametasona	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Se espera un ↑ en la exposición a dexametasona (inhibición de CYP3A). Se puede esperar un ↓ en las concentraciones plasmáticas de indinavir (inducción de CYP3A).	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando dexametasona se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.

Para obtener información respecto a la dieta o del efecto de los alimentos sobre la absorción de indinavir (ver secciones 4.2 y 5.2).

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en pacientes embarazadas. Indinavir sólo debe utilizarse durante el embarazo si el posible efecto beneficioso justifica el riesgo potencial para el feto. Dado que se han observado exposiciones prenatales sustancialmente más bajas en un pequeño ensayo de pacientes embarazadas infectadas por el VIH y los datos limitados en esta población de pacientes, no se recomienda el uso de indinavir en pacientes embarazadas infectadas por el VIH (ver sección 5.2).

Se produjo hiperbilirrubinemia, notificada predominantemente como una elevación de la bilirrubina indirecta, en el 14 % de los pacientes durante el tratamiento con indinavir. Dado que se desconoce si indinavir exacerba la hiperbilirrubinemia fisiológica de los recién nacidos, debe sopesarse cuidadosamente la utilización de indinavir en las mujeres embarazadas en el momento del parto (ver sección 4.8).

En el mono Rhesus, la administración de indinavir a neonatos produjo una leve exacerbación de la hiperbilirrubinemia fisiológica transitoria que se observa en esta especie después del nacimiento. La administración de indinavir a monas Rhesus preñadas durante el tercer trimestre de gestación no produjo una exacerbación similar en sus crías; no obstante, el paso de indinavir a través de la placenta sólo fue limitado.

### Lactancia

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH. Se desconoce si indinavir se excreta en la leche humana. Debe recomendarse a las madres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento.

### Fertilidad

No hay datos disponibles relativos a los efectos potenciales del tratamiento con CRIXIVAN en la fertilidad masculina o femenina.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No existen datos que sugieran que indinavir afecte a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, debe informarse a los pacientes que se ha comunicado la aparición de mareo y visión borrosa durante el tratamiento con indinavir.

## 4.8 Reacciones adversas

Se produjo nefrolitiasis en aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con la dosis recomendada (no asociada) de CRIXIVAN en un análisis agrupado de ensayos clínicos controlados (véase también la tabla más adelante y la sección 4.4).

Las reacciones adversas clínicas notificadas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con CRIXIVAN en  $\geq 5$  % de los pacientes tratados con CRIXIVAN solo o en combinación con NRTIs ( $n = 309$ ) durante 24 semanas se relacionan a continuación. Muchas de estas reacciones adversas también se identificaron como procesos médicos preexistentes comunes o de aparición frecuente en esta población. Estas reacciones adversas fueron: náuseas (35,3 %), cefalea (25,2 %), diarrea (24,6 %), astenia/fatiga (24,3 %), erupción cutánea (19,1 %), alteraciones del sentido del gusto (19,1 %), sequedad de piel (16,2 %), dolor abdominal (14,6 %), vómitos (11,0 %), mareo (10,7 %). A excepción de la sequedad de piel, la erupción cutánea y la alteración del sentido del gusto, la incidencia de reacciones adversas clínicas fue similar o superior en los pacientes tratados con controles de análogos de nucleósidos antirretrovíricos que en los tratados con CRIXIVAN solo o en combinación con NRTIs. Este perfil de seguridad global permaneció similar en los 107 pacientes tratados con CRIXIVAN en monoterapia o en combinación con NRTIs durante un máximo de 48 semanas. Las reacciones adversas, incluso la nefrolitiasis, pueden producir la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos controlados realizados en todo el mundo, indinavir se administró solo o en combinación con otros agentes antirretrovíricos (zidovudina, didanosina, estavudina y/o lamivudina) a unos 2.000 pacientes, la mayoría de los cuales eran varones de raza blanca (15 % de mujeres).

Indinavir no alteró el tipo, la frecuencia ni la gravedad de las principales reacciones adversas conocidas asociadas a la utilización de zidovudina, didanosina o lamivudina.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con CRIXIVAN en monoterapia y/o CRIXIVAN con terapia antirretroviral combinada (TARC) durante los ensayos clínicos en adultos y/o el uso post-comercialización.

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy raras ( $< 1/10.000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). También se han comunicado reacciones adversas durante la experiencia post-comercialización\*, y ya que proceden de informes espontáneos, no pueden determinarse las incidencias.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas CRIXIVAN
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	aumentos en el tamaño corpuscular medio, descensos en los neutrófilos
	Frecuencia no conocida*	aumento de las hemorragias espontáneas en pacientes con hemofilia, anemia incluyendo anemia hemolítica aguda, trombocitopenia (ver sección 4.4).
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida*	reacciones anafilactoides
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida*	diabetes mellitus de nueva aparición o hiperglucemia, o exacerbación de diabetes mellitus existente, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea, mareos
	Frecuentes	insomnio, hipoestesia; parestesia
	Frecuencia no conocida*	parestesia oral.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	nauseas, vómitos, diarrea, dispepsia
	Frecuentes	flatulencia, boca seca, regurgitación ácida
	Frecuencia no conocida*	hepatitis, incluyendo informes espontáneos de insuficiencia hepática, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	hiperbilirrubinemia asintomática aislada, aumento de ALT y AST
	Frecuencia no conocida*	anomalías en la función del hígado

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas CRIXIVAN
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	erupción cutánea, piel seca
	Frecuentes	prurito
	Frecuencia no conocida*	erupción cutánea incluyendo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis por hipersensibilidad, alopecia, hiperpigmentación, urticaria; uña de los pies encarnada y/o paroniquia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	mialgia
	Frecuencia no conocida*	miositis, rabdomiólisis, aumento de la CPK, osteonecrosis (ver sección 4.4), periartrosis.
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	hematuria, proteinuria, cristaluria
	Frecuentes	nefrolitiasis, disuria.
	Frecuencia no conocida*	nefrolitiasis, en algunos casos con insuficiencia renal o insuficiencia renal aguda; pielonefritis, nefritis intersticial, algunas veces asociada con depósitos de cristales de indinavir. En algunos pacientes, la recuperación de la nefritis intersticial no se produjo después de interrumpir el tratamiento con indinavir; insuficiencia renal, fallo renal, leucocituria (ver sección 4.4).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	astenia/fatiga, alteración del gusto, dolor abdominal.

#### *Parámetros metabólicos*

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC), en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (ver sección 4.4). También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

#### Descripción de reacciones adversas específicas

##### *Nefrolitiasis*

Se ha comunicado nefrolitiasis, con dolor en el costado con o sin hematuria (incluida la hematuria microscópica), en aproximadamente el 10 % (252/2.577) de los pacientes que recibían CRIXIVAN en ensayos clínicos a la dosis recomendada en comparación con el 2,2 % en el grupo control. En general, estos incidentes no estuvieron relacionados con disfunción renal y se resolvieron con la hidratación y la interrupción temporal del tratamiento (p. ej., 1-3 días).

### Hiperbilirrubinemia

Se ha notificado hiperbilirrubinemia asintomática aislada (bilirrubina total  $\geq 2,5$  mg/dl, 43  $\mu\text{mol/l}$ ), de forma predominante como una elevación de la bilirrubina indirecta y en raras ocasiones asociada a elevaciones de ALT, AST o fosfatasa alcalina, en aproximadamente el 14 % de los pacientes tratados con CRIXIVAN solo o en combinación con otros agentes antirretrovíricos. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con CRIXIVAN sin reducción de la dosis, y los valores de bilirrubina descendieron de forma gradual hasta los basales.

La hiperbilirrubinemia apareció con más frecuencia a dosis superiores a 2,4 g/día que con dosis inferiores a 2,4 g/día.

### Población pediátrica

En ensayos clínicos en pacientes pediátricos ( $\geq 3$  años), el perfil de reacciones adversas fue similar al de los pacientes adultos, excepto por una mayor frecuencia de nefrolitiasis del 29 % (20/70), en pacientes pediátricos tratados con CRIXIVAN. Se observó piuria asintomática de etiología desconocida en el 10,9 % (6/55) de los pacientes pediátricos que recibían CRIXIVAN. Algunos de estos acontecimientos se asociaron a un ligero aumento de la creatinina sérica.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

## **4.9 Sobredosis**

Se han registrado casos de sobredosificación con CRIXIVAN en humanos. Los síntomas que se han comunicado con mayor frecuencia fueron de tipo gastrointestinal (como náuseas, vómitos y diarrea) y renal (como nefrolitiasis, dolor en el costado y hematuria).

Se desconoce si indinavir es dializable mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, inhibidores de la proteasa, Código ATC: J05AE02.

#### Mecanismo de acción

Indinavir inhibe la proteasa del VIH-1 y VIH-2 recombinante con una selectividad unas diez veces mayor por la proteinasa del VIH-1 que por la del VIH-2. Se une de forma reversible al sitio activo de la proteasa e inhibe de forma competitiva la enzima, con lo que evita la escisión de las poliproteínas precursoras del virus que se produce durante la maduración de una partícula vírica recién formada. Las partículas inmaduras resultantes no son infecciosas, y son incapaces de establecer nuevos ciclos de infección. Indinavir no inhibió de forma significativa las proteasas eucarióticas, renina humana, cathepsina D humana, elastasa humana y factor Xa humano.

#### Microbiología

A concentraciones de 50-100 nM, indinavir produjo una inhibición del 95 % ( $\text{IC}_{95}$ ) de la propagación vírica (en comparación con un control infectado por el virus no tratado) en los cultivos de linfocitos T humanos y en monocitos/macrófagos humanos primarios infectados con las variantes del VIH-1 LAI, MN y RF, y con la variante con tropismo por los macrófagos SF-162, respectivamente. A concentraciones de 25-100 nM, indinavir ofreció una inhibición del 95 % de la propagación vírica en cultivos de células mononucleares de sangre periférica humanas activadas por mitógeno infectadas con diversos aislados clínicos primarios del VIH-1, incluidos aislados resistentes a zidovudina e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs). Se observó actividad sinérgica antirretrovírica cuando se incubaron

linfocitos T humanos infectados con la variante LAI del VIH-1 con indinavir y con zidovudina, didanosina o INNTIs.

### Resistencia al medicamento

En algunos pacientes se produjo la pérdida de la supresión de los niveles de ARN vírico; sin embargo, los recuentos de células CD4 permanecieron con frecuencia por encima de los niveles previos al tratamiento. La pérdida de la supresión del ARN vírico se asoció de modo característico a la sustitución del virus sensible circulante por variantes resistentes del virus. La resistencia se relacionó con la acumulación de mutaciones en el genoma vírico, que ocasionó la expresión de sustituciones de aminoácidos en la proteasa vírica.

Al menos once posiciones de aminoácidos de la proteasa han sido asociadas con la resistencia a indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 y L90. La base para sus contribuciones a la resistencia, sin embargo, es compleja. Ninguna de estas sustituciones fue ni necesaria ni suficiente para la resistencia. Por ejemplo, ninguna sustitución o par de sustituciones fue capaz de generar una resistencia medible ( $\geq$  cuatro veces) a indinavir, y el nivel de resistencia fue dependiente de las formas en que eran combinadas las sustituciones múltiples. En general, sin embargo, los niveles más altos de resistencia fueron el resultado de la coexpresión de un mayor número de sustituciones en las once posiciones identificadas. De los pacientes que experimentaron rebote del ARN vírico durante la monoterapia de indinavir con dosis de 800 mg cada 8 horas, la mayoría de ellos presentaron sustituciones en solo tres de estas posiciones: V82 (a A ó F), M46 (a I ó L) y L10 (a I ó R). Se observaron otras sustituciones con menor frecuencia. Las sustituciones de aminoácidos observadas parecían acumularse secuencialmente y sin orden coherente, probablemente como resultado de la continua replicación viral.

Debe destacarse que la disminución de la supresión de los niveles de ARN vírico se observaba con más frecuencia cuando el tratamiento con indinavir se iniciaba con dosis inferiores a la dosis oral recomendada de 2,4 g/día. **Por tanto, debe iniciarse el tratamiento con indinavir a la dosis recomendada para aumentar la supresión de la replicación vírica, e inhibir así la aparición de virus resistentes.**

El uso concomitante de indinavir con análogos de nucleósidos (no recibidos previamente por el paciente) puede reducir el riesgo de desarrollo de resistencias tanto a indinavir como a los análogos de nucleósidos. En un ensayo comparativo, el tratamiento combinado con análogos de nucleósidos (tratamiento triple con zidovudina más didanosina) confirió protección frente a la selección de virus mediante la expresión de al menos una sustitución de un aminoácido asociada a resistencia tanto a indinavir (de 13/24 a 2/20 en la semana 24 de tratamiento) como a los análogos de nucleósidos (de 10/16 a 0/20 en la semana 24 de tratamiento).

### Resistencia cruzada

Los aislados procedentes de pacientes infectados por el VIH-1 con sensibilidad reducida a indinavir ofrecieron patrones y grados variables de resistencia cruzada a una serie de IPs del VIH, como ritonavir y saquinavir. Se observó resistencia cruzada completa entre indinavir y ritonavir, pero la resistencia cruzada a saquinavir varió entre los aislados. Muchas de las sustituciones de aminoácidos de la proteasa asociadas a la resistencia a ritonavir y saquinavir también se relacionaron con resistencia a indinavir.

### Efectos farmacodinámicos

#### Adultos

Hasta la fecha, se ha comprobado que el tratamiento con indinavir solo o en combinación con otros agentes antirretrovíricos (es decir, análogos de nucleósidos) reduce la carga viral y aumenta los linfocitos CD4 en pacientes con recuento de células CD4  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>.

En un ensayo publicado, 20 pacientes infectados por VIH con una carga viral indetectable en plasma ( $< 200$  copias/ml) que recibían 800 mg de indinavir cada 8 horas fueron cambiados a un diseño abierto y cruzado de indinavir/ritonavir 400/100 mg cada 12 horas. Dieciocho pacientes completaron el ensayo en la semana 48. La carga viral permaneció  $< 200$  copias/ml durante las 48 semanas en todos los pacientes.

Otro ensayo publicado evaluó la eficacia y la seguridad de indinavir/ritonavir 400/100 mg cada 12 horas en 40 pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral. Treinta sujetos completaron las 48 semanas de tratamiento. En la semana 4, la  $C_{\min}$  de indinavir fue de 500 ng/ml con una variabilidad mínima sustancial (intervalo de 5 a 8.100 ng/ml). En el análisis por intención de tratar, el 65% de los pacientes tenía un ARN de VIH <400 copias/ml y el 50% tenía una carga viral < 50 copias/ml; en el análisis por tratamiento, el 96% de los pacientes tenía un ARN de VIH <400 copias/ml y el 74% tenía una carga viral < 50 copias/ml.

Ochenta pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral entraron en un tercer ensayo publicado. En este ensayo abierto, no aleatorizado y con un único grupo, los pacientes fueron tratados con estavudina y lamivudina más indinavir/ritonavir 400/100 mg cada 12 horas. Sesenta y dos pacientes completaron el ensayo en la semana 96. En ese momento, en el análisis por intención de tratar y en el análisis por tratamiento, la proporción de pacientes con ARN de VIH <50 copias/ml fue del 68,8% y el 88,7%, respectivamente.

Se ha demostrado que indinavir, solo o en combinación con análogos de los nucleósidos (zidovudina/estavudina y lamivudina), retrasa la progresión clínica en comparación con los análogos de los nucleósidos y proporciona un efecto sostenido sobre la carga viral y el recuento de CD4.

En pacientes tratados previamente con zidovudina, la combinación de indinavir, zidovudina y lamivudina en comparación con lamivudina más zidovudina redujo la probabilidad de desarrollar enfermedad definitiva de SIDA o de muerte (EDSM) a las 48 semanas de un 13 % a un 7 %. Asimismo, en pacientes no tratados previamente con antirretrovíricos, indinavir con y sin zidovudina en comparación con zidovudina sola redujo la probabilidad de EDSM a las 48 semanas de un 15 % con zidovudina sola a aproximadamente un 6 % con indinavir solo o en combinación con zidovudina.

Los efectos sobre la carga viral fueron consistentemente más pronunciados en los pacientes tratados con indinavir en combinación con análogos de los nucleósidos, pero la proporción de pacientes con niveles séricos de ARN vírico por debajo del límite de cuantificación (500 copias/ml) varió entre los ensayos desde el 40 % hasta más del 80 % en la semana 24. Esta proporción tiende a permanecer estable durante períodos de seguimiento prolongados. De manera similar, los efectos sobre el recuento de células CD4 suelen ser más pronunciados en pacientes tratados con indinavir en combinación con análogos de los nucleósidos en comparación con indinavir solo. Dentro de los ensayos, este efecto se mantiene también después de períodos de seguimiento prolongados.

### Población pediátrica

Se diseñaron dos ensayos clínicos, con 41 pacientes pediátricos (de 4 a 15 años de edad) para caracterizar la seguridad, la actividad antirretroviral y la farmacocinética de indinavir en combinación con estavudina y lamivudina. En un ensayo, en la semana 24, la proporción de pacientes con ARN vírico en plasma inferior a 400 copias/ml fue del 60 %; el aumento medio del recuento de células CD4 fue de 242 células/mm<sup>3</sup>, y el aumento medio del porcentaje de recuento de células CD4 fue del 4,2 %. En la semana 60, la proporción de pacientes con ARN vírico en plasma inferior a 400 copias/ml fue del 59 %. En otro estudio, en la semana 16, la proporción de pacientes con ARN vírico en plasma inferior a 400 copias/ml fue del 59 %; el aumento medio del recuento de células CD4 fue de 73 células/mm<sup>3</sup>, y el aumento medio del porcentaje de recuento de células CD4 fue del 1,2 %. En la semana 24, la proporción de pacientes con ARN vírico en plasma inferior a 400 copias/ml fue del 60 %.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Indinavir se absorbe rápidamente en ayunas, ya que el tiempo hasta la concentración plasmática máxima es de  $0,8 \pm 0,3$  horas (media  $\pm$  DE). Por encima del rango de dosis de 200-800 mg, se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de indinavir superior al proporcional a la dosis. Con dosis comprendidas entre 800 mg y 1.000 mg, la desviación de la proporcionalidad a la dosis es menos pronunciada. Como consecuencia de su breve semivida,  $1,8 \pm 0,4$  horas, sólo se producía un aumento mínimo de las concentraciones plasmáticas después de la administración en dosis múltiples. La



biodisponibilidad de una dosis única de 800 mg de indinavir fue de aproximadamente el 65 % (IC 90 %, 58 -72 %).

Los datos de un ensayo en estado estacionario en voluntarios sanos indican que hay una variación diurna en la farmacocinética de indinavir. Después de una pauta posológica de 800 mg cada 8 horas, las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) medidas después de las dosis de la mañana, tarde y noche fueron de 15.550 nM, 8.720 nM y 8.880 nM, respectivamente. Las correspondientes concentraciones plasmáticas 8 horas después de la dosis fueron de 220 nM, 210 nM y 370 nM, respectivamente. Se desconoce la importancia de estos resultados para ritonavir asociado con indinavir. En el estado estacionario tras una pauta posológica de 800 mg cada 8 horas, los pacientes adultos VIH seropositivos incluidos en un estudio alcanzaron medias geométricas de:  $AUC_{0-8h}$  de 27813 nM\*h (intervalo de confianza del 90% = 22185, 34869), concentraciones plasmáticas máximas de 11144 nM (intervalo de confianza del 90% = 9192, 13512) y concentraciones plasmáticas 8 horas después de la dosis de 211 nM (intervalo de confianza del 90% = 163, 274).

#### Efecto de los alimentos

En el estado estacionario tras una pauta posológica de 800 mg/100 mg de indinavir/ritonavir cada 12 horas con una comida baja en grasas, los voluntarios sanos en un estudio alcanzaron medias geométricas de:  $AUC_{0-12h}$  116067 nM\*h (intervalo de confianza del 90% = 101680, 132490), concentraciones plasmáticas máximas de 19001 nM (intervalo de confianza del 90% = 17538, 20588) y concentraciones plasmáticas 12 horas después de la dosis de 2274 nM (intervalo de confianza del 90% = 1701, 3042). No se ha visto diferencia significativa en la exposición cuando se administró la pauta posológica con una comida rica en grasas.

Régimen de indinavir asociado. Hay datos limitados disponibles sobre la farmacocinética de indinavir en asociación con dosis bajas de ritonavir. La farmacocinética de indinavir (400 mg) con ritonavir (100 mg) administrados dos veces al día se examinó en dos ensayos. Los análisis de la farmacocinética en un estudio fueron realizados en diecinueve de los pacientes, con una media (intervalo) de  $AUC_{0-12hr}$ ,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  de indinavir de 25.421 nM\*h (21.489-36.236 nM\*h), 5.758 nM (5.056-6.742 nM) y 239 (169-421 nM), respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos del segundo estudio fueron comparables.

En pacientes pediátricos infectados por el VIH, una pauta posológica con cápsulas duras de indinavir, de 500 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas, dio lugar a valores de la  $AUC_{0-8h}$  de 27412 nM\*h, concentraciones plasmáticas máximas de 12182 nM y concentraciones plasmáticas de 122 nM 8 horas después de la dosis. El AUC y las concentraciones plasmáticas máximas fueron generalmente similares a las observadas previamente en adultos infectados por el VIH tratados con la dosis recomendada de 800 mg cada 8 horas; se debe observar una disminución de las concentraciones plasmáticas 8 horas después de la dosis.

Se ha demostrado que durante el embarazo, la exposición sistémica de indinavir disminuye de un modo importante (PACTG 358. Crixivan, 800 mg cada 8 horas + zidovudina 200 mg cada 8 horas y lamivudina 150 mg dos veces al día). El  $AUC_{0-8h}$  plasmática media de indinavir a la semana 30-32 de gestación (n=11) fue de 9231 nM\*h, que es un 74% (IC del 95%: 50%, 86%) menor que la observada 6 semanas después del parto. Seis de estas 11 (55%) pacientes tuvieron concentraciones plasmáticas medias de indinavir 8 horas después de la dosis ( $C_{min}$ ) por debajo del umbral del análisis de cuantificación de confianza. La farmacocinética de indinavir en estas 11 pacientes a las 6 semanas después del parto fue normalmente similar a la observada en otro ensayo en pacientes no embarazadas (ver sección 4.6).

La administración de indinavir con una comida de alto contenido calórico, graso y proteico causó una disminución de la absorción, con una reducción aproximada del 80 % del AUC y del 86 % de la  $C_{max}$ . La administración con comidas ligeras (p. ej., tostada con mermelada o confitura de fruta, zumo de manzana y café con leche desnatada y azúcar o cereales, leche desnatada y azúcar) produjo unas concentraciones plasmáticas comparables a los correspondientes valores en ayunas.

La farmacocinética de indinavir tomado en forma de sal sulfato de indinavir (obtenida de cápsulas duras abiertas) mezclado con puré de manzana fue generalmente comparable a la farmacocinética de

indinavir tomado en cápsulas duras, en ayunas. En pacientes pediátricos infectados con el VIH, los parámetros farmacocinéticos de indinavir en puré de manzana fueron:  $AUC_{0-8h}$  de 26980 nM\*h; concentración plasmática máxima de 13711 nM, y concentración plasmática 8 horas después de la dosis de 146 nM.

#### Distribución

Indinavir no se unía en gran medida a las proteínas plasmáticas humanas (39 % de fármaco libre).

No existen datos sobre la penetración de indinavir en el sistema nervioso central humano.

#### Biotransformación

Se han identificado siete metabolitos principales, y las vías metabólicas establecidas fueron la glucuronidación en el nitrógeno piridínico, la N-oxidación de la piridina con o sin hidroxilación en la posición 3' del anillo indano, la hidroxilación en la posición 3' del indano, la p-hidroxilación de la porción fenilmetil y la N-despiridometilación con y sin hidroxilación en la posición 3'. Los estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos indicaron que la CYP3A4 es la única isoenzima del P450 que desempeña una función importante en el metabolismo oxidativo de indinavir. El análisis de muestras plasmáticas y urinarias procedentes de individuos que recibían indinavir mostró que los metabolitos del fármaco presentaban una escasa actividad inhibidora de la proteinasa.

#### Eliminación

Por encima del rango de dosis de 200-1.000 mg administrado tanto a voluntarios sanos como a pacientes infectados por el VIH, se produjo un aumento de la recuperación urinaria de indinavir ligeramente superior al proporcional a la dosis. El aclaramiento renal (116 ml/min) de indinavir es independiente de la concentración dentro del rango de dosis clínicas. Menos del 20 % de indinavir se excreta por vía renal. La excreción urinaria media del medicamento no modificó tras la administración de una dosis única en ayunas fue del 10,4 % después de una dosis de 700 mg, y del 12,0 % después de una dosis de 1.000 mg. Indinavir se eliminó rápidamente, con una semivida de 1,8 horas.

#### Características en los pacientes

La farmacocinética de indinavir no parece verse afectada por la raza.

No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de indinavir en mujeres VIH seropositivas comparada con varones VIH seropositivos.

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y evidencia clínica de cirrosis mostraron un metabolismo reducido de indinavir, con un AUC media aproximadamente un 60 % mayor después de una dosis de 400 mg. La semivida media de indinavir aumentó a aproximadamente 2,8 horas.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han observado cristales en la orina de ratas, de un mono y de un perro. Los cristales no se han asociado con una lesión renal inducida por el medicamento. En ratas tratadas con indinavir a dosis  $\geq 160$  mg/kg/día se observó un aumento del peso tiroideo y una hiperplasia de las células de los folículos tiroideos debido al aumento del aclaramiento de tiroxina. En ratas tratadas con indinavir a dosis  $\geq 40$  mg/kg/día se produjo un aumento del peso hepático, que iba acompañado de hipertrofia hepatocelular a dosis  $\geq 320$  mg/kg/día.

En estudios de toxicidad aguda, la dosis más alta evaluada fue la dosis máxima oral no letal de indinavir que fue de al menos 5.000 mg/kg en ratas y ratones.

Los estudios realizados en ratas indicaron que la captación por el tejido cerebral era limitada, que la distribución hacia y desde el sistema linfático era rápida y que la excreción en la leche de ratas en periodo de lactancia era intensa. La distribución de indinavir a través de la barrera placentaria fue importante en las ratas pero limitada en los conejos.

### Mutagenicidad

Indinavir no presentó actividad mutágena ni genotóxica en los estudios realizados con o sin activación metabólica.

### Carcinogenicidad

No se observó carcinogenicidad en ratones con la dosis máxima tolerada, que se corresponde con una exposición sistémica aproximadamente de 2 a 3 veces más alta que la exposición clínica. En ratas, con niveles de exposición similares, se ha observado un incremento de la incidencia de adenomas tiroideos relacionado probablemente con un aumento de la liberación de TSH secundario a un incremento del aclaramiento de tiroxina. La importancia de los hallazgos para el ser humano probablemente sea limitada.

### Toxicidad sobre el desarrollo

Los estudios de toxicidad sobre el desarrollo fueron realizados en ratas, conejos y perros (a dosis que produjeron exposiciones sistémicas comparables o ligeramente superiores a la exposición en el hombre) y no revelaron evidencia de teratogénesis. En ratas no se observaron alteraciones viscerales ni externas. Sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de costillas supernumerarias y de costillas cervicales. No se observaron alteraciones externas, viscerales ni esqueléticas en conejos ni perros. En ratas y conejos, no se observaron efectos sobre la supervivencia embrionaria/fetal ni sobre los pesos fetales. En perros, se observó un ligero incremento de las resorciones; sin embargo, todos los fetos de animales tratados con el fármaco fueron viables y la incidencia de fetos vivos en animales tratados con el fármaco fue comparable a la del grupo control.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

lactosa anhidra  
estearato magnésico

#### Cuerpo de la cápsula

gelatina  
dióxido de titanio (E 171)  
tinta de impresión: carmín índigo (E 132).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad con tapón de polipropileno y un precinto que contiene 180, 270 ó 360 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Los envases contienen una bolsa desecante que debe permanecer dentro del frasco.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización 04/octubre/1996  
Fecha de la última revalidación 18/julio/2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CRIXIVAN 400 mg cápsulas duras.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene sulfato de indinavir, que equivale a 400 mg de indinavir.

### Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula de 400 mg contiene 149,6 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas duras son de color blanco opaco y presentan el código “CRIXIVAN™ 400 mg” con una impresión en tinta verde.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

CRIXIVAN está indicado, en combinación con antirretrovirales análogos de nucleósidos, para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1.

### 4.2 Posología y forma de administración

CRIXIVAN se debe prescribir por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH. En base a los datos farmacodinámicos actuales, indinavir se debe usar en combinación con otros agentes antirretrovirales. Cuando indinavir se administra en monoterapia los virus resistentes aparecen rápidamente (ver sección 5.1).

#### Posología

La dosis recomendada de indinavir es de 800 mg por vía oral cada 8 horas.

Datos de estudios publicados sugieren que CRIXIVAN 400 mg en combinación con ritonavir 100 mg, ambos administrados por vía oral dos veces al día, puede ser un régimen posológico alternativo. La sugerencia se basa en datos publicados limitados (ver sección 5.2).

Se debe considerar una reducción de la dosis de indinavir a 600 mg cada 8 horas cuando se administra concomitantemente con itraconazol o ketoconazol (ver sección 4.5).

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia hepática*

En los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada debida a cirrosis, la dosis de indinavir debe reducirse a 600 mg cada 8 horas. La recomendación se basa en datos farmacocinéticos limitados (ver sección 5.2). No se han estudiado los pacientes con insuficiencia hepática grave; por lo tanto, no pueden realizarse recomendaciones en cuanto a pauta de dosificación (ver sección 4.4).

##### *Insuficiencia renal*

No se ha estudiado la seguridad en pacientes con insuficiencia renal; no obstante, menos del 20 % de indinavir se excreta en la orina como medicamento inalterado o metabolitos (ver sección 4.4).

### *Población pediátrica*

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de CRIXIVAN en niños menores de 4 años de edad (ver secciones 5.1 y 5.2). En la actualidad los datos disponibles en niños mayores de 4 años se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

### Forma de administración

Las cápsulas duras deben tragarse enteras.

Dado que CRIXIVAN debe tomarse a intervalos de 8 horas, se debe desarrollar un programa de administración adecuado para el paciente. Para lograr una absorción óptima, CRIXIVAN debe administrarse sin alimentos, pero con agua 1 hora antes ó 2 horas después de una comida. Como alternativa, puede administrarse con una comida ligera con escaso contenido graso.

Si lo administramos simultáneamente con ritonavir, CRIXIVAN puede ser administrado con o sin alimentos.

Para asegurar una hidratación adecuada, se recomienda que los adultos beban como mínimo 1,5 litros de líquido durante el transcurso de 24 horas.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Indinavir, con o sin ritonavir, no debe administrarse concomitantemente con fármacos que tengan un estrecho margen terapéutico y que sean sustratos de CYP3A4. La inhibición de CYP3A4, tanto por CRIXIVAN como por ritonavir, puede dar lugar al aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, lo cual puede ser causa de reacciones adversas graves o potencialmente mortales (ver sección 4.5).

CRIXIVAN, con o sin ritonavir, no debe administrarse concomitantemente con amiodarona, terfenadina, cisaprida, astemizol, quetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam administrado por vía oral (con precaución en pacientes a los que se les administra midazolam por vía parenteral, ver sección 4.5), pimozida, derivados de la ergotamina, simvastatina ni lovastatina (ver sección 4.4).

Está contraindicada la combinación de rifampicina con CRIXIVAN, con o sin dosis bajas de ritonavir concomitante (ver sección 4.5). Está contraindicado el uso concomitante de indinavir con medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5).

Además, indinavir con ritonavir no debe administrarse con alfuzosina, meperidina, piroxicam, propoxifeno, bepridil, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, ácido fusídico, clozapina, clorazepato, diazepam, estazolam y flurazepam.

Indinavir no debe administrarse con ritonavir a pacientes con enfermedad hepática descompensada, ya que ritonavir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado (ver sección 4.4).

Cuando CRIXIVAN se use con ritonavir, consulte la ficha técnica o el Resumen de las Características del Producto de ritonavir para obtener información acerca de las contraindicaciones adicionales.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Nefrolitiasis y nefritis tubulointersticial

Se ha producido nefrolitiasis con el tratamiento de indinavir en pacientes adultos con una frecuencia acumulada de 12,4 % (con un rango en los ensayos clínicos individuales de: 4,7 % a 34,4 %). La frecuencia acumulada de acontecimientos de nefrolitiasis se incrementa con el aumento de la exposición a CRIXIVAN; sin embargo, con el tiempo el riesgo se mantiene relativamente constante.

En algunos casos, la nefrolitiasis se ha asociado a insuficiencia renal o a insuficiencia renal aguda; en la mayoría de estos casos, tanto la insuficiencia renal como la insuficiencia renal aguda fueron reversibles. Si se producen indicios y síntomas de nefrolitiasis, como dolor en el costado con o sin hematuria (incluida la hematuria microscópica), se puede considerar la interrupción temporal del tratamiento (por ejemplo, 1-3 días) durante el episodio agudo de nefrolitiasis o la retirada de la terapia. La evaluación puede consistir en análisis de orina, creatinina y BUN séricos, y ecografía de la vejiga y los riñones. Se recomienda la hidratación adecuada de todos los pacientes que reciban indinavir (ver secciones 4.2 y 4.8).

El tratamiento médico de los pacientes que han sufrido uno o más episodios de nefrolitiasis debe incluir una hidratación adecuada y puede implicar la interrupción temporal de la terapia (p. ej., de 1 a 3 días) durante el episodio agudo de nefrolitiasis o la retirada de la terapia.

Se han observado casos de nefritis intersticial con calcificación medular y atrofia cortical en pacientes con leucocituria asintomática grave (> 100 células/campo de gran tamaño). En pacientes que tienen un riesgo elevado, debe considerarse el reconocimiento urinario. Si se detecta leucocituria grave persistente, se debe garantizar una evaluación posterior.

#### Interacciones con otros medicamentos

Indinavir debe usarse con precaución con otros fármacos que sean inductores potentes de la CYP3A4. Su administración concomitante puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de indinavir y, como consecuencia, aumentar el riesgo de un tratamiento subóptimo y favorecer la aparición de resistencias (ver sección 4.5).

Si se administran concomitantemente indinavir con ritonavir, puede aumentar la posible interacción. También debe consultarse la sección Interacciones del resumen de las características del producto (RCP) de ritonavir para obtener información sobre posibles interacciones.

Atazanavir, así como indinavir, se asocian con hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) debido a la inhibición de la UDP-glucuroniltransferasa (UGT). No se han estudiado las combinaciones de atazanavir con o sin ritonavir y Crixivan y no se recomienda la coadministración de estos medicamentos debido al riesgo de empeoramiento de estas reacciones adversas.

No se recomienda el uso concomitante de indinavir con lovastatina o simvastatina debido al aumento del riesgo de miopatía incluyendo rhabdomiólisis. En base a un estudio de interacción con lopinavir/ritonavir, no se recomienda la combinación de rosuvastatina e inhibidores de la proteasa. También debe tenerse precaución si indinavir se usa concomitantemente con atorvastatina. Se desconoce la interacción de indinavir o indinavir/ritonavir con pravastatina o fluvastatina (ver sección 4.5).

Se prevé que la coadministración de CRIXIVAN con sildenafil, tadalafil y vardenafil (inhibidores de la PDE5) aumente sustancialmente las concentraciones plasmáticas de estos compuestos, y pueda dar lugar a un aumento de los efectos adversos asociados a los inhibidores de la PDE5, incluyendo hipotensión, alteraciones visuales y priapismo (ver sección 4.5).

#### Transmisión del VIH

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

#### Anemia hemolítica aguda

Se han notificado casos de anemia hemolítica aguda, que, en ocasiones, han sido graves y de rápida progresión. Una vez que se confirme el diagnóstico, se deben establecer las medidas apropiadas para el tratamiento de la anemia hemolítica, entre las que puede incluirse la retirada de indinavir.

### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

### Hepatopatía

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de indinavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consulte también la información importante del producto para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen con mayor frecuencia anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser vigilados de acuerdo con la práctica estándar. Si hay pruebas de empeoramiento de la hepatopatía en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Se ha observado un aumento de la incidencia de nefrolitiasis en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes durante el tratamiento con indinavir.

### Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se inicia una terapia antirretroviral combinada (TARC) en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar cuadros clínicos graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC). Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y recurrir al tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

### Pacientes con procesos concomitantes

Se han notificado aumentos de los procesos hemorrágicos, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en pacientes con hemofilia de tipo A y de tipo B tratados con IPs. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos notificados, se continuó el tratamiento con IPs o se volvió a instaurar si había sido interrumpido. Pese a que no se ha aclarado el mecanismo de acción, se ha sugerido una relación causal. Por consiguiente, los pacientes hemofílicos deben ser advertidos de la posibilidad de un aumento de los procesos hemorrágicos.

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada debida a cirrosis requerirán una reducción de la dosis de indinavir debido al descenso del metabolismo de indinavir (ver sección 4.2). No se han realizado ensayos en pacientes con insuficiencia hepática grave. En ausencia de este tipo de ensayos, se debe tener precaución ya que los niveles de indinavir pueden aumentar.

No se ha estudiado la seguridad en los pacientes con insuficiencia renal; no obstante, menos del 20 % de indinavir se excreta en la orina como medicamento inalterado o metabolitos (ver sección 4.2).



#### Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Debe aconsejarse a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### Lactosa

Este medicamento contiene 299,2 mg de lactosa en cada dosis de 800 mg (dosis máxima única). Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El metabolismo de indinavir se realiza a través de la enzima CYP3A4 del citocromo P450. Por lo tanto, los fármacos que comparten esta vía metabólica o modifican activamente la CYP3A4, pueden modificar la farmacocinética de indinavir. Del mismo modo, indinavir puede también modificar la farmacocinética de otros fármacos que comparten la vía metabólica. Indinavir asociado (indinavir con ritonavir) puede tener efectos farmacocinéticos aditivos sobre sustancias que comparten la vía de la CYP3A4, ya que ambos, ritonavir e indinavir, inhiben la enzima CYP3A4 del citocromo P450.

Indinavir, con o sin ritonavir, no debe administrarse concomitantemente con fármacos que tengan un estrecho margen terapéutico y que sean sustratos de CYP3A4. La inhibición de CYP3A4, tanto por CRIXIVAN como por ritonavir, puede dar lugar al aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, lo cual puede ser causa de reacciones adversas graves o potencialmente mortales. CRIXIVAN, con o sin ritonavir, no debe administrarse concomitantemente con amiodarona, terfenadina, cisaprida, astemizol, quetiapina, alprazolam, triazolam, midazolam administrado por vía oral (con precaución en pacientes a los que se les administra midazolam por vía parenteral, ver Tablas 1 y 2 a continuación), pimozida, derivados de la ergotamina, simvastatina ni lovastatina. Además, indinavir con ritonavir no debe administrarse con alfuzosina, meperidina, piroxicam, propoxifeno, bepridil, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, ácido fusídico, clozapina, clorazepato, diazepam, estazolam y flurazepam.

Está contraindicado el uso concomitante de indinavir con rifampicina o medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Los medicamentos incluidos anteriormente no están repetidos en las Tablas 1 y 2 a menos que haya datos específicos de interacción disponibles.

Ver también las secciones 4.2 y 4.3.

#### **Tabla 1. Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos – INDINAVIR NO ASOCIADO**

Las interacciones entre indinavir y otros medicamentos están incluidas en las tablas siguientes (aumento está indicado como “↑”, descenso como “↓”, sin cambios ( $\leq \pm 20\%$ ) como “↔”, dosis única como “SD”, una vez al día como “QD”, dos veces al día como “BID”, tres veces al día como “TID” y cuatro veces al día como “QID”).

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>NRTIs</b>		
Didanosina Formulación con agentes tampón	No se ha realizado ningún estudio formal de interacción. Se necesita un pH gástrico normal (ácido) para lograr la absorción óptima de indinavir, sin embargo el ácido degrada con rapidez la didanosina que está formulada con agentes tampón para elevar el pH. La actividad antirretroviral no se modificó cuando se administraba didanosina tres horas después del tratamiento con indinavir.	Indinavir y las formulaciones de didanosina que contengan agentes tampón deben administrarse al menos con una hora de diferencia con el estómago vacío.
Didanosina 400 mg SD con cubierta entérica (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg SD solo) Didanosina: ↔	Puede administrarse sin restricciones con respecto al momento de la administración ni a la ingesta de alimentos.
Estavudina 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↔ C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)  AUC de estavudina: ↑ 21% C <sub>min</sub> de estavudina: no evaluado	Indinavir y los NRTIs pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
Zidovudina 200 mg TID (Indinavir 1000 mg TID)	AUC de indinavir: ↔ C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 1000 mg TID solo)  AUC de zidovudina: ↔ C <sub>min</sub> de zidovudina: ↑ 51%	
Zidovudina/Lamivudina 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↔ C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)  AUC de zidovudina: ↑ 39% C <sub>min</sub> de zidovudina: ↔  AUC de lamivudina: ↔ C <sub>min</sub> de lamivudina: ↔	

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>INNTIs</b>		
Delavirdina 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	AUC de indinavir: ↑ 53% C <sub>min</sub> de indinavir ↑ 298% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)	Debe considerarse la reducción de la dosis de CRIXIVAN a 400-600 mg cada 8 horas.
Delavirdina 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	AUC de indinavir: ↔ C <sub>min</sub> de indinavir: ↑ 118% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)  Delavirdina: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 46% C <sub>min</sub> de indinavir: ↓ 57% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) Un incremento de la dosis (1.000 mg TID) de indinavir no compensa el efecto inductor de efavirenz.	No pueden darse recomendaciones específicas de dosis.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 31% C <sub>min</sub> de indinavir: ↓ 40%  AUC de efavirenz: ↔	
Nevirapina 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 28 % Nevirapina: ↔ (inducción de CYP3A)	Debe considerarse un aumento de la dosis de indinavir a 1.000 mg cada 8 horas, si se administra con nevirapina.
<b>IPs</b>		
Amprenavir 1200 mg BID (Indinavir 1200 mg BID)	AUC de amprenavir: ↑ 90% Indinavir: ↔	Con respecto a la eficacia y la seguridad, no se han establecido las dosis apropiadas para esta combinación.
Atazanavir	Interacción no estudiada	Debido al aumento del riesgo de hiperbilirrubinemia, no se recomienda la combinación de atazanavir con o sin ritonavir y Crixivan (ver sección 4.4).

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<p>Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)</p> <p>Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)</p> <p>Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)</p> <p>Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)</p> <p>Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)</p>	<p>AUC de indinavir<sub>24hr</sub>: ↑ 178% C<sub>min</sub> de indinavir: ↑ 11 veces; (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*) AUC de ritonavir: ↑ 72% C<sub>min</sub> de ritonavir: ↑ 62%</p> <p>AUC de indinavir<sub>24hr</sub>: ↑ 266% C<sub>min</sub> de indinavir: ↑ 24 veces; (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*) AUC de ritonavir: ↑ 96% C<sub>min</sub> de ritonavir: ↑ 371%</p> <p>AUC de indinavir<sub>24hr</sub>: ↑ 220% C<sub>min</sub> de indinavir: ↑ 24 veces (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*) AUC de ritonavir<sub>24hr</sub>: ↔</p> <p>AUC de indinavir<sub>24hr</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub> de indinavir: ↑ 10 veces (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*) AUC de ritonavir<sub>24hr</sub>: ↔</p> <p>AUC y C<sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*)</p> <p>(*) controles históricos</p>	<p>Con respecto a la eficacia y la seguridad, no se han establecido las dosis apropiadas para esta combinación. Los datos clínicos preliminares sugieren que CRIXIVAN 400 mg en combinación con ritonavir 100 mg, ambos administrados por vía oral dos veces al día, puede ser un régimen posológico alternativo (ver sección 5.2). Una dosis asociada de 800 mg de indinavir/100 mg de ritonavir dos veces al día produce un elevado riesgo de reacciones adversas.</p>
<p>Saquinavir 600 mg SD (cápsula dura) (Indinavir 800 mg TID)</p> <p>Saquinavir 800 mg SD (cápsula blanda) (Indinavir 800 mg TID)</p> <p>Saquinavir 1200 mg SD (cápsula blanda) (Indinavir 800 mg TID)</p>	<p>AUC de saquinavir: ↑ 500% C<sub>min</sub> de saquinavir: ↑ 190% (Relativo a saquinavir 600 mg SD (cápsula dura) solo)</p> <p>AUC de saquinavir: ↑ 620% C<sub>min</sub> de saquinavir: ↑ 450% (Relativo a saquinavir 800 mg SD (cápsula blanda) solo)</p> <p>AUC de saquinavir: ↑ 360% C<sub>min</sub> de saquinavir: ↑ 450% (Relativo a saquinavir 1200 mg (cápsula blanda) solo)</p> <p>El diseño del estudio no permite una evaluación definitiva del efecto de saquinavir sobre indinavir, pero sugiere que, durante la coadministración con saquinavir, hay un aumento de la AUC<sub>8h</sub> de indinavir de menos del doble.</p>	<p>Con respecto a la eficacia y la seguridad, no se han establecido las dosis apropiadas para esta combinación.</p>

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>Antibióticos</b>		
Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	AUC y C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 400 mg QID solo) AUC y C <sub>min</sub> de sulfametoxazol: ↔	Indinavir y sulfametoxazol/trimetoprim pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
<b>Antifúngicos</b>		
Fluconazol 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 24% C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 1000 mg TID solo)	Indinavir y fluconazol pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
Itraconazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	AUC de indinavir: ↔ C <sub>min</sub> de indinavir: ↑ 49% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)	Se recomienda la reducción de dosis de CRIXIVAN a 600 mg cada 8 horas cuando se administra concomitantemente con itraconazol.
Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)  Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 20% C <sub>min</sub> de indinavir: ↑ 29% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) AUC de indinavir ↓ 56% C <sub>min</sub> de indinavir ↓ 27% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)	Debe considerarse la reducción de dosis de CRIXIVAN a 600 mg cada 8 horas.
<b>Antimicobacterianos</b>		
Isoniazida 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC y C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) AUC y C <sub>min</sub> de isoniazida: ↔	Indinavir e isoniazida pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
Rifabutina 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)      Rifabutina 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir ↓ 34% C <sub>min</sub> de indinavir: ↓ 39% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)  AUC de rifabutina: ↑ 173% C <sub>min</sub> de rifabutina: ↑ 244% (Relativo a rifabutina 300 mg QD solo)  AUC de indinavir: ↓ 32% C <sub>min</sub> de indinavir: ↓ 40% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)  AUC de rifabutina*: ↑ 54% C <sub>min</sub> de rifabutina*: ↑ 99% (*Relativo a rifabutina 300 mg QD solo. No se han obtenido datos comparando 150 mg de rifabutina QD en combinación con 800 mg de indinavir TID con una dosis de referencia de 150 mg rifabutina sola)	En ensayos clínicos no se ha confirmado la reducción de dosis de rifabutina y el aumento de dosis de Crixivan. Por tanto, no se recomienda la coadministración. Si se requiere el tratamiento con rifabutina, deben buscarse fármacos alternativos para tratar la infección por VIH.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Rifampicina 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 92% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) Este efecto se debe a la inducción de CYP3A4 por rifampicina.	Está contraindicado el uso de rifampicina con indinavir.
<b>ANALGÉSICOS</b>		
Metadona 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↔ (Relativo a controles históricos de indinavir 800 mg TID) AUC y C <sub>min</sub> de metadona: ↔	Indinavir y metadona pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Quinidina 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	AUC y C <sub>min</sub> de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 400 mg SD) ↑ concentración esperada de quinidina (inhibición de CYP3A4 por indinavir)	Hay que actuar con precaución y se recomienda la monitorización de la concentración terapéutica de quinidina cuando se coadministra con CRIXIVAN. Está contraindicado el uso de indinavir/ritonavir con quinidina.
<b>ANTIASMÁTICOS</b>		
Teofilina 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC y C <sub>min</sub> de teofilina: ↔	Indinavir y teofilina pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Warfarina	No se ha estudiado. La administración combinada puede provocar concentraciones elevadas de warfarina.	Puede requerirse el ajuste de dosis de warfarina.
<b>ANTICONVULSIVOS</b>		
Carbamacepina, fenobarbital fenitoína	Indinavir inhibe CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de estos anticonvulsivos. El uso concomitante de medicamentos que son inductores de CYP3A4, como carbamacepina, fenobarbital y fenitoína puede reducir las concentraciones plasmáticas de indinavir.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con indinavir.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Venlafaxina 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	AUC de indinavir: ↓ 28% (Relativo a indinavir 800 mg SD solo) Venlafaxina y el metabolito activo O-desmetil-venlafaxina: ↔	Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>ANTIPSICÓTICOS</b>		
Quetiapina	No estudiada. Debido a la inhibición de CYP3A por indinavir, se espera que aumenten las concentraciones de quetiapina.	La administración concomitante de indinavir y quetiapina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de quetiapina llegando a producir toxicidad relacionada con quetiapina, incluyendo coma. Está contraindicada la coadministración de quetiapina con indinavir (ver sección 4.3).
<b>ANTAGONISTAS DEL CALCIO</b>		
Dihidropiridina: p. ej. felodipino, nifedipino, nicardipino	<p>↑ de la concentración del antagonista del calcio dihidropiridina</p> <p>Los antagonistas del calcio se metabolizan mediante CYP3A4 que es inhibida por indinavir.</p>	Está justificada la precaución y se recomienda la vigilancia clínica de los pacientes.
<b>MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> ) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	<p>AUC de indinavir: ↓ 54%</p> <p><math>C_{min}</math> de indinavir: ↓ 81% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)</p> <p>Reducción en las concentraciones de indinavir debido a la inducción, por parte de la hierba de San Juan, de las proteínas que metabolizan y/o transportan el medicamento.</p>	Crivivan está contraindicado con medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan. Si un paciente ya está tomando la hierba de San Juan, que deje de tomarla, controle sus niveles víricos y si es posible los de indinavir. Los niveles de indinavir pueden aumentar al dejar de tomar la hierba de San Juan y puede ser necesario ajustar la dosis de CRIVIVAN. El efecto inductor puede perdurar hasta 2 semanas después de dejar el tratamiento con la hierba de San Juan.
<b>ANTAGONISTA <math>H_2</math></b>		
Cimetidina 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	AUC y $C_{min}$ de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 400 mg SD solo)	Indinavir y cimetidina pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>		
Lovastatina, simvastatina	Indinavir inhibe CYP3A4 y como resultado se espera un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas de estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son muy dependientes del metabolismo por la CYP3A4.	La combinación está contraindicada debido a un elevado riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Rosuvastatina	La interacción no se ha estudiado. Estudio de interacción con lopinavir/ritonavir + rosuvastatina: AUC de rosuvastatina ↑ 2,08 veces C <sub>max</sub> de rosuvastatina ↑ 4,66 veces (Mecanismo desconocido)	No se recomienda la combinación
Atorvastatina	↑ de la concentración de atorvastatina Atorvastatina es menos dependiente de CYP3A4 para su metabolismo que lovastatina o simvastatina	Utilizar bajo vigilancia la dosis más baja posible de atorvastatina. Se recomienda precaución.
Pravastatina, fluvastatina	La interacción no se ha estudiado El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no es dependiente de CYP3A4. No puede excluirse la interacción a través de los efectos sobre las proteínas de transporte.	Interacción desconocida. Si no hay disponible un tratamiento alternativo, utilizar con precaución.
<b>IMMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina A	Los niveles de ciclosporina A (CsA) aumentan notablemente en pacientes en tratamiento con IPs, incluyendo indinavir.	Los niveles de CsA requieren un ajuste progresivo de la dosis mediante la monitorización terapéutica del medicamento.
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Noretindrona/etinilestradiol 1/35 1 microgramo QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de noretindrona: ↑ 26% C <sub>min</sub> de noretindrona: ↑ 44%	Indinavir y noretindrona/etinilestradiol 1/35 pueden coadministrarse sin realizar un ajuste de la dosis.
<b>INHIBIDORES DE LA PDE5</b>		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↑ 11% AUC de sildenafil ↑ 340%  Es probable que la coadministración de CRIXIVAN con sildenafil de lugar a un aumento de sildenafil debido a la inhibición competitiva del metabolismo.	La dosis de sildenafil no debe ser mayor a 25 mg en un periodo de 48 horas en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con indinavir.
Vardenafilo 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de vardenafilo: ↑ 16 veces  Es probable que la coadministración de CRIXIVAN con vardenafilo de lugar a un aumento de vardenafilo debido a la inhibición competitiva del metabolismo.	La dosis de vardenafilo no debe ser mayor a 2,5 mg en un periodo de 24 horas en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con indinavir.



Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Tadalafilo	La interacción no se ha estudiado  Es probable que la coadministración de CRIXIVAN con tadalafilo de lugar a un aumento de tadalafilo debido a la inhibición competitiva del metabolismo.	La dosis de tadalafilo no debe ser mayor a 10 mg en un periodo de 72 horas en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con indinavir.
<b><i>SEDANTES/HIPNÓTICOS</i></b>		
Midazolam (parenteral)	Se espera que las administraciones combinadas, que aún no han sido estudiadas, aumenten significativamente las concentraciones de midazolam, en especial cuando midazolam se administra por vía oral.  Midazolam se metaboliza ampliamente por CYP3A4.	CRIXIVAN y midazolam oral no deben coadministrarse (ver sección 4.3). Se debe tener precaución con la coadministración de CRIXIVAN y midazolam parenteral. Si CRIXIVAN se coadministra con midazolam parenteral, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos con estrecha vigilancia clínica por si se produce depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse la necesidad de realizar los ajustes de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
<b><i>ESTEROIDES</i></b>		
Dexametasona	La interacción no se ha estudiado Se espera un ↑ en la exposición a dexametasona (inhibición de CYP3A). Se puede esperar un ↓ en las concentraciones plasmáticas de indinavir (inducción de CYP3A).	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando dexametasona se administra concomitantemente con indinavir.

**Tabla 2. Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos – INDINAVIR ASOCIADO CON RITONAVIR. *No se han realizado estudios específicos de interacción con la dosis de 400 mg de indinavir asociada con 100 mg de ritonavir.***

Las interacciones entre indinavir/ritonavir y otros medicamentos están incluidas en las tablas siguientes (aumento está indicado como “↑”, descenso como “↓”, sin cambios ( $\leq \pm 20\%$ ) como “↔”, dosis única como “SD”, una vez al día como “QD”, dos veces al día como “BID”, tres veces al día como “TID” y cuatro veces al día como “QID”).

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
Amprenavir	El AUC de amprenavir 1200 mg BID ↑90% con 800 mg de indinavir TID solo (ver Tabla 1). El AUC de amprenavir 600 mg BID ↑ 64% con 100 mg de ritonavir BID solo (en relación a amprenavir 1200 mg BID solo). Ritonavir aumenta las concentraciones séricas de amprenavir como resultado de la inhibición de CYP3A4. No hay datos de interacción disponibles sobre la coadministración de indinavir/ritonavir y amprenavir.	No se han establecido las dosis adecuadas de esta combinación, con respecto a la eficacia y la seguridad. No debe coadministrarse en niños la solución oral de ritonavir con la solución oral de amprenavir debido al riesgo de toxicidad de los excipientes en las dos formulaciones.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC de indinavir: ↓ 25% C <sub>min</sub> de indinavir ↓ 50% (Relativo a indinavir/ritonavir 800/100 BID solo)  AUC de ritonavir ↓ 36% C <sub>min</sub> de ritonavir: ↓ 39%  AUC y C <sub>min</sub> de efavirenz: ↔	No se han estudiado los aumentos de dosis de indinavir/ritonavir cuando se administran en combinación con efavirenz.
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifabutina	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Se esperan descensos en las concentraciones de indinavir y aumentos en las concentraciones de rifabutina.	No pueden establecerse las dosis de indinavir/ritonavir con rifabutina, por tanto, no se recomienda la combinación. Si se requiere el tratamiento con rifabutina, deben buscarse fármacos alternativos para tratar la infección por VIH.
Rifampicina	Rifampicina es un potente inductor del CYP3A4 y ha demostrado que provoca un descenso del 92% en la AUC de indinavir, lo que puede ocasionar un fracaso virológico y desarrollo de resistencias. Durante los intentos para vencer la disminuida exposición aumentando la dosis de otros inhibidores de la proteasa con ritonavir, se ha observado una alta frecuencia de reacciones hepáticas.	Está contraindicada la combinación de rifampicina y CRIVAN, con dosis bajas de ritonavir concomitante (ver sección 4.3).
<b>Otros antiinfecciosos</b>		
Atovacuona	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Ritonavir induce la glucuronidación y como resultado se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de atovacuona.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando atovacuona se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
Eritromicina, Itraconazol	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhiben CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de eritromicina e itraconazol.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando eritromicina o itraconazol se administran concomitantemente con indinavir/ritonavir.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Ketoconazol	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhiben CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de ketoconazol. La coadministración de ritonavir y ketoconazol provocó una elevada incidencia de acontecimientos adversos gastrointestinales y hepáticos.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando ketoconazol se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir. Debe considerarse una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se coadministra con indinavir/ritonavir.
<b>ANALGÉSICOS</b>		
Fentanilo	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhiben CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de fentanilo.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando fentanilo se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
Metadona	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir  No hay un efecto significativo de indinavir sin asociar sobre la AUC de metadona (ver la Tabla 1 anterior).  Se han observado descensos en la AUC de metadona con otros inhibidores de la proteasa asociados a ritonavir. Ritonavir puede inducir la glucuronidación de metadona.	Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona cuando se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir. Debe considerarse el ajuste de dosis en base a la respuesta clínica del paciente al tratamiento con metadona.
Morfina	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Las concentraciones de morfina pueden disminuir debido a la inducción de la glucuronidación por la coadministración de ritonavir.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando morfina se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Digoxina 0,4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir AUC de digoxina: ↑ 22%	Ritonavir puede aumentar los niveles de digoxina debido a la modificación de la salida de digoxina mediada por la glucoproteína P. Se recomienda una estrecha vigilancia de los niveles de digoxina cuando digoxina se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Warfarina Ritonavir 400 mg BID	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir La concentración de R-warfarina puede disminuir, lo que conduciría a una reducida anticoagulación debido a la inducción de CYP1A2 y CYP2C9 por ritonavir.	Deben vigilarse los parámetros de anticoagulación cuando warfarina se coadministra con indinavir/ritonavir.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>ANTICONVULSIVOS</b>		
Carbamacepina	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhiben CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de carbamacepina.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando carbamacepina se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
Divalproex, lamotrigina, fenitoína	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Ritonavir induce la oxidación por CYP2C9 y la glucuronidación y como resultado se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivos.	Se recomienda vigilancia estrecha de las concentraciones séricas o de los efectos terapéuticos cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con indinavir/ritonavir. Fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de ritonavir.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Trazodona 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir AUC de trazodona: ↑ 2,4 veces Cuando se coadministró con ritonavir se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con trazodona.	La combinación de trazodona con indinavir/ritonavir debe usarse con precaución, empezando con la dosis más baja de trazodona y vigilando la respuesta clínica y la tolerabilidad.
<b>ANTIISTAMÍNICOS</b>		
Fexofenadina	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Cuando se coadministra, ritonavir puede modificar la salida de fexofenadina mediada por la glucoproteína P, lo que resulta en un aumento de las concentraciones de fexofenadina.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando fexofenadina se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
Loratadina	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhibe CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de loratadina.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando loratadina se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
<b>ANTAGONISTAS DEL CALCIO</b>		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC <sub>0-24hr</sub> de diltiazem: ↑ 43% AUCs de indinavir/ritonavir: ↔	Debe considerarse la modificación de la dosis de los antagonistas del calcio cuando se coadministran con indinavir/ritonavir ya que puede producirse una mayor respuesta.
Amlodipino 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC <sub>0-24hr</sub> de amlodipino: ↑ 80% AUCs de indinavir/ritonavir: ↔	
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>		Las mismas recomendaciones que para indinavir sin asociar a ritonavir (ver Tabla 1).
<b>IMMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	En un estudio, tras iniciar indinavir/ritonavir 800/100 BID o lopinavir/ritonavir 400/100 BID, fue necesaria la reducción de la dosis de ciclosporina A al 5-20% de la dosis anterior para mantener las concentraciones de ciclosporina A dentro del margen terapéutico.	Los ajustes de dosis de ciclosporina A deben hacerse según las concentraciones determinadas en sangre de ciclosporina A.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Tacrolimus	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhiben la CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de tacrolimus.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando tacrolimus se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
<b><i>INHIBIDORES DE LA PDE5</i></b>		
Sildenafil, tadalafilo	La interacción no se ha estudiado.	Para sildenafil y tadalafilo, se establecen las mismas recomendaciones que para indinavir sin asociar a ritonavir (ver Tabla 1).
Vardenafilo	La interacción no se ha estudiado.	La dosis de vardenafilo no debe ser mayor que 2,5 mg en un periodo de 72 horas cuando se administra asociado con un inhibidor de la proteasa.
<b><i>SEDANTES/HIPNÓTICOS</i></b>		
Buspirona	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Indinavir y ritonavir inhiben CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de buspirona.	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando buspirona se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.
Midazolam (parenteral)	Interacción con indinavir/ritonavir Se espera que las administraciones combinadas, que aún no han sido estudiadas, aumenten significativamente las concentraciones de midazolam, en especial cuando midazolam se administra por vía oral (inhibición de CYP3A4).	CRIXIVAN con ritonavir y midazolam oral no deben coadministrarse (ver sección 4.3). Se debe tener precaución con la coadministración de CRIXIVAN con ritonavir y midazolam parenteral. Si CRIXIVAN con ritonavir se coadministran con midazolam parenteral, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos con estrecha vigilancia clínica por si se produce depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse la necesidad de realizar los ajustes de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
<b><i>ESTEROIDES</i></b>		
Dexametasona	No se ha estudiado la interacción con indinavir/ritonavir Se espera un ↑ en la exposición a dexametasona (inhibición de CYP3A). Se puede esperar un ↓ en las concentraciones plasmáticas de indinavir (inducción de CYP3A).	Se recomienda vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y de los efectos adversos cuando dexametasona se administra concomitantemente con indinavir/ritonavir.

Para obtener información respecto a la dieta o del efecto de los alimentos sobre la absorción de indinavir (ver secciones 4.2 y 5.2).

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en pacientes embarazadas. Indinavir sólo debe utilizarse durante el embarazo si el posible efecto beneficioso justifica el riesgo potencial para el feto. Dado que se han observado exposiciones prenatales sustancialmente más bajas en un pequeño ensayo de pacientes embarazadas infectadas por el VIH y los datos limitados en esta población de pacientes, no se recomienda el uso de indinavir en pacientes embarazadas infectadas por el VIH (ver sección 5.2).

Se produjo hiperbilirrubinemia, notificada predominantemente como una elevación de la bilirrubina indirecta, en el 14 % de los pacientes durante el tratamiento con indinavir. Dado que se desconoce si indinavir exacerba la hiperbilirrubinemia fisiológica de los recién nacidos, debe sopesarse cuidadosamente la utilización de indinavir en las mujeres embarazadas en el momento del parto (ver sección 4.8).

En el mono Rhesus, la administración de indinavir a neonatos produjo una leve exacerbación de la hiperbilirrubinemia fisiológica transitoria que se observa en esta especie después del nacimiento. La administración de indinavir a monas Rhesus preñadas durante el tercer trimestre de gestación no produjo una exacerbación similar en sus crías; no obstante, el paso de indinavir a través de la placenta sólo fue limitado.

### Lactancia

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH. Se desconoce si indinavir se excreta en la leche humana. Debe recomendarse a las madres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento.

### Fertilidad

No hay datos disponibles relativos a los efectos potenciales del tratamiento con CRXIVAN en la fertilidad masculina o femenina.

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No existen datos que sugieran que indinavir afecte a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, debe informarse a los pacientes que se ha comunicado la aparición de mareo y visión borrosa durante el tratamiento con indinavir.

## 4.8 Reacciones adversas

Se produjo nefrolitiasis en aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con la dosis recomendada (no asociada) de CRXIVAN en un análisis agrupado de ensayos clínicos controlados (véase también la tabla más adelante y la sección 4.4).

Las reacciones adversas clínicas notificadas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con CRXIVAN en  $\geq 5$  % de los pacientes tratados con CRXIVAN solo o en combinación con NRTIs ( $n = 309$ ) durante 24 semanas se relacionan a continuación. Muchas de estas reacciones adversas también se identificaron como procesos médicos preexistentes comunes o de aparición frecuente en esta población. Estas reacciones adversas fueron: náuseas (35,3 %), cefalea (25,2 %), diarrea (24,6 %), astenia/fatiga (24,3 %), erupción cutánea (19,1 %), alteraciones del sentido del gusto (19,1 %), sequedad de piel (16,2 %), dolor abdominal (14,6 %), vómitos (11,0 %), mareo (10,7 %). A excepción de la sequedad de piel, la erupción cutánea y la alteración del sentido del gusto, la incidencia de reacciones adversas clínicas fue similar o superior en los pacientes tratados con controles de análogos de nucleósidos antirretrovíricos que en los tratados con CRXIVAN solo o en combinación con NRTIs. Este perfil de seguridad global permaneció similar en los 107 pacientes tratados con CRXIVAN en monoterapia o en combinación con NRTIs durante un máximo de 48 semanas. Las reacciones adversas, incluso la nefrolitiasis, pueden producir la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos controlados realizados en todo el mundo, indinavir se administró solo o en combinación con otros agentes antirretrovíricos (zidovudina, didanosina, estavudina y/o lamivudina) a unos 2.000 pacientes, la mayoría de los cuales eran varones de raza blanca (15 % de mujeres).

Indinavir no alteró el tipo, la frecuencia ni la gravedad de las principales reacciones adversas conocidas asociadas a la utilización de zidovudina, didanosina o lamivudina.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con CRIXIVAN en monoterapia y/o CRIXIVAN con terapia antirretroviral combinada (TARC) durante los ensayos clínicos en adultos y/o el uso post-comercialización.

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy raras ( $< 1/10.000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). También se han comunicado reacciones adversas durante la experiencia post-comercialización\*, y ya que proceden de informes espontáneos, no pueden determinarse las incidencias.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas CRIXIVAN
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	aumentos en el tamaño corpuscular medio, descensos en los neutrófilos
	Frecuencia no conocida*	aumento de las hemorragias espontáneas en pacientes con hemofilia, anemia incluyendo anemia hemolítica aguda, trombocitopenia (ver sección 4.4).
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida*	reacciones anafilactoides
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida*	diabetes mellitus de nueva aparición o hiperglucemia, o exacerbación de diabetes mellitus existente, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea, mareos
	Frecuentes	insomnio, hipoestesia; parestesia
	Frecuencia no conocida*	parestesia oral.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	nauseas, vómitos, diarrea, dispepsia
	Frecuentes	flatulencia, boca seca, regurgitación ácida
	Frecuencia no conocida*	hepatitis, incluyendo informes espontáneos de insuficiencia hepática, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	hiperbilirrubinemia asintomática aislada, aumento de ALT y AST
	Frecuencia no conocida*	anomalías en la función del hígado

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas CRIXIVAN
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	erupción cutánea, piel seca
	Frecuentes	prurito
	Frecuencia no conocida*	erupción cutánea incluyendo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis por hipersensibilidad, alopecia, hiperpigmentación, urticaria; uña de los pies encarnada y/o paroniquia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	mialgia
	Frecuencia no conocida*	miositis, rabdomiólisis, aumento de la CPK, osteonecrosis (ver sección 4.4), periartrosis.
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	hematuria, proteinuria, cristaluria
	Frecuentes	nefrolitiasis, disuria.
	Frecuencia no conocida*	nefrolitiasis, en algunos casos con insuficiencia renal o insuficiencia renal aguda; pielonefritis, nefritis intersticial, algunas veces asociada con depósitos de cristales de indinavir. En algunos pacientes, la recuperación de la nefritis intersticial no se produjo después de interrumpir el tratamiento con indinavir; insuficiencia renal, fallo renal, leucocituria (ver sección 4.4).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	astenia/fatiga, alteración del gusto, dolor abdominal.

#### *Parámetros metabólicos*

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC), en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales (ver sección 4.4). También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

#### Descripción de reacciones adversas específicas

##### *Nefrolitiasis*

Se ha comunicado nefrolitiasis, con dolor en el costado con o sin hematuria (incluida la hematuria microscópica), en aproximadamente el 10 % (252/2.577) de los pacientes que recibían CRIXIVAN en ensayos clínicos a la dosis recomendada en comparación con el 2,2 % en el grupo control. En general, estos incidentes no estuvieron relacionados con disfunción renal y se resolvieron con la hidratación y la interrupción temporal del tratamiento (p. ej., 1-3 días).



### Hiperbilirrubinemia

Se ha notificado hiperbilirrubinemia asintomática aislada (bilirrubina total  $\geq 2,5$  mg/dl, 43  $\mu\text{mol/l}$ ), de forma predominante como una elevación de la bilirrubina indirecta y en raras ocasiones asociada a elevaciones de ALT, AST o fosfatasa alcalina, en aproximadamente el 14 % de los pacientes tratados con CRIXIVAN solo o en combinación con otros agentes antirretrovíricos. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con CRIXIVAN sin reducción de la dosis, y los valores de bilirrubina descendieron de forma gradual hasta los basales.

La hiperbilirrubinemia apareció con más frecuencia a dosis superiores a 2,4 g/día que con dosis inferiores a 2,4 g/día.

### Población pediátrica

En ensayos clínicos en pacientes pediátricos ( $\geq 3$  años), el perfil de reacciones adversas fue similar al de los pacientes adultos, excepto por una mayor frecuencia de nefrolitiasis del 29 % (20/70), en pacientes pediátricos tratados con CRIXIVAN. Se observó piuria asintomática de etiología desconocida en el 10,9 % (6/55) de los pacientes pediátricos que recibían CRIXIVAN. Algunos de estos acontecimientos se asociaron a un ligero aumento de la creatinina sérica.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

## **4.9 Sobredosis**

Se han registrado casos de sobredosificación con CRIXIVAN en humanos. Los síntomas que se han comunicado con mayor frecuencia fueron de tipo gastrointestinal (como náuseas, vómitos y diarrea) y renal (como nefrolitiasis, dolor en el costado y hematuria).

Se desconoce si indinavir es dializable mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, inhibidores de la proteasa, Código ATC: J05AE02.

#### Mecanismo de acción

Indinavir inhibe la proteasa del VIH-1 y VIH-2 recombinante con una selectividad unas diez veces mayor por la proteinasa del VIH-1 que por la del VIH-2. Se une de forma reversible al sitio activo de la proteasa e inhibe de forma competitiva la enzima, con lo que evita la escisión de las poliproteínas precursoras del virus que se produce durante la maduración de una partícula vírica recién formada. Las partículas inmaduras resultantes no son infecciosas, y son incapaces de establecer nuevos ciclos de infección. Indinavir no inhibió de forma significativa las proteasas eucarióticas, renina humana, cathepsina D humana, elastasa humana y factor Xa humano.

#### Microbiología

A concentraciones de 50-100 nM, indinavir produjo una inhibición del 95 % ( $\text{IC}_{95}$ ) de la propagación vírica (en comparación con un control infectado por el virus no tratado) en los cultivos de linfocitos T humanos y en monocitos/macrófagos humanos primarios infectados con las variantes del VIH-1 LAI, MN y RF, y con la variante con tropismo por los macrófagos SF-162, respectivamente. A concentraciones de 25-100 nM, indinavir ofreció una inhibición del 95 % de la propagación vírica en cultivos de células mononucleares de sangre periférica humanas activadas por mitógeno infectadas con diversos aislados clínicos primarios del VIH-1, incluidos aislados resistentes a zidovudina e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs). Se observó actividad sinérgica antirretrovírica cuando se incubaron

linfocitos T humanos infectados con la variante LAI del VIH-1 con indinavir y con zidovudina, didanosina o INNTIs.

### Resistencia al medicamento

En algunos pacientes se produjo la pérdida de la supresión de los niveles de ARN vírico; sin embargo, los recuentos de células CD4 permanecieron con frecuencia por encima de los niveles previos al tratamiento. La pérdida de la supresión del ARN vírico se asoció de modo característico a la sustitución del virus sensible circulante por variantes resistentes del virus. La resistencia se relacionó con la acumulación de mutaciones en el genoma vírico, que ocasionó la expresión de sustituciones de aminoácidos en la proteasa vírica.

Al menos once posiciones de aminoácidos de la proteasa han sido asociadas con la resistencia a indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 y L90. La base para sus contribuciones a la resistencia, sin embargo, es compleja. Ninguna de estas sustituciones fue ni necesaria ni suficiente para la resistencia. Por ejemplo, ninguna sustitución o par de sustituciones fue capaz de generar una resistencia medible ( $\geq$  cuatro veces) a indinavir, y el nivel de resistencia fue dependiente de las formas en que eran combinadas las sustituciones múltiples. En general, sin embargo, los niveles más altos de resistencia fueron el resultado de la coexpresión de un mayor número de sustituciones en las once posiciones identificadas. De los pacientes que experimentaron rebote del ARN vírico durante la monoterapia de indinavir con dosis de 800 mg cada 8 horas, la mayoría de ellos presentaron sustituciones en solo tres de estas posiciones: V82 (a A ó F), M46 (a I ó L) y L10 (a I ó R). Se observaron otras sustituciones con menor frecuencia. Las sustituciones de aminoácidos observadas parecían acumularse secuencialmente y sin orden coherente, probablemente como resultado de la continua replicación viral.

Debe destacarse que la disminución de la supresión de los niveles de ARN vírico se observaba con más frecuencia cuando el tratamiento con indinavir se iniciaba con dosis inferiores a la dosis oral recomendada de 2,4 g/día. **Por tanto, debe iniciarse el tratamiento con indinavir a la dosis recomendada para aumentar la supresión de la replicación vírica, e inhibir así la aparición de virus resistentes.**

El uso concomitante de indinavir con análogos de nucleósidos (no recibidos previamente por el paciente) puede reducir el riesgo de desarrollo de resistencias tanto a indinavir como a los análogos de nucleósidos. En un ensayo comparativo, el tratamiento combinado con análogos de nucleósidos (tratamiento triple con zidovudina más didanosina) confirió protección frente a la selección de virus mediante la expresión de al menos una sustitución de un aminoácido asociada a resistencia tanto a indinavir (de 13/24 a 2/20 en la semana 24 de tratamiento) como a los análogos de nucleósidos (de 10/16 a 0/20 en la semana 24 de tratamiento).

### Resistencia cruzada

Los aislados procedentes de pacientes infectados por el VIH-1 con sensibilidad reducida a indinavir ofrecieron patrones y grados variables de resistencia cruzada a una serie de IPs del VIH, como ritonavir y saquinavir. Se observó resistencia cruzada completa entre indinavir y ritonavir, pero la resistencia cruzada a saquinavir varió entre los aislados. Muchas de las sustituciones de aminoácidos de la proteasa asociadas a la resistencia a ritonavir y saquinavir también se relacionaron con resistencia a indinavir.

### Efectos farmacodinámicos

#### Adultos

Hasta la fecha, se ha comprobado que el tratamiento con indinavir solo o en combinación con otros agentes antirretrovíricos (es decir, análogos de nucleósidos) reduce la carga viral y aumenta los linfocitos CD4 en pacientes con recuento de células CD4  $< 500$  células/mm<sup>3</sup>.

En un ensayo publicado, 20 pacientes infectados por VIH con una carga viral indetectable en plasma ( $< 200$  copias/ml) que recibían 800 mg de indinavir cada 8 horas fueron cambiados a un diseño abierto y cruzado de indinavir/ritonavir 400/100 mg cada 12 horas. Dieciocho pacientes completaron el ensayo en la semana 48. La carga viral permaneció  $< 200$  copias/ml durante las 48 semanas en todos los pacientes.

Otro ensayo publicado evaluó la eficacia y la seguridad de indinavir/ritonavir 400/100 mg cada 12 horas en 40 pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral. Treinta sujetos completaron las 48 semanas de tratamiento. En la semana 4, la  $C_{\min}$  de indinavir fue de 500 ng/ml con una variabilidad mínima sustancial (intervalo de 5 a 8.100 ng/ml). En el análisis por intención de tratar, el 65% de los pacientes tenía un ARN de VIH <400 copias/ml y el 50% tenía una carga viral < 50 copias/ml; en el análisis por tratamiento, el 96% de los pacientes tenía un ARN de VIH <400 copias/ml y el 74% tenía una carga viral < 50 copias/ml.

Ochenta pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral entraron en un tercer ensayo publicado. En este ensayo abierto, no aleatorizado y con un único grupo, los pacientes fueron tratados con estavudina y lamivudina más indinavir/ritonavir 400/100 mg cada 12 horas. Sesenta y dos pacientes completaron el ensayo en la semana 96. En ese momento, en el análisis por intención de tratar y en el análisis por tratamiento, la proporción de pacientes con ARN de VIH <50 copias/ml fue del 68,8% y el 88,7%, respectivamente.

Se ha demostrado que indinavir, solo o en combinación con análogos de los nucleósidos (zidovudina/estavudina y lamivudina), retrasa la progresión clínica en comparación con los análogos de los nucleósidos y proporciona un efecto sostenido sobre la carga viral y el recuento de CD4.

En pacientes tratados previamente con zidovudina, la combinación de indinavir, zidovudina y lamivudina en comparación con lamivudina más zidovudina redujo la probabilidad de desarrollar enfermedad definitiva de SIDA o de muerte (EDSM) a las 48 semanas de un 13 % a un 7 %. Asimismo, en pacientes no tratados previamente con antirretrovíricos, indinavir con y sin zidovudina en comparación con zidovudina sola redujo la probabilidad de EDSM a las 48 semanas de un 15 % con zidovudina sola a aproximadamente un 6 % con indinavir solo o en combinación con zidovudina.

Los efectos sobre la carga viral fueron consistentemente más pronunciados en los pacientes tratados con indinavir en combinación con análogos de los nucleósidos, pero la proporción de pacientes con niveles séricos de ARN vírico por debajo del límite de cuantificación (500 copias/ml) varió entre los ensayos desde el 40 % hasta más del 80 % en la semana 24. Esta proporción tiende a permanecer estable durante períodos de seguimiento prolongados. De manera similar, los efectos sobre el recuento de células CD4 suelen ser más pronunciados en pacientes tratados con indinavir en combinación con análogos de los nucleósidos en comparación con indinavir solo. Dentro de los ensayos, este efecto se mantiene también después de períodos de seguimiento prolongados.

### Población pediátrica

Se diseñaron dos ensayos clínicos, con 41 pacientes pediátricos (de 4 a 15 años de edad) para caracterizar la seguridad, la actividad antirretroviral y la farmacocinética de indinavir en combinación con estavudina y lamivudina. En un ensayo, en la semana 24, la proporción de pacientes con ARN vírico en plasma inferior a 400 copias/ml fue del 60 %; el aumento medio del recuento de células CD4 fue de 242 células/mm<sup>3</sup>, y el aumento medio del porcentaje de recuento de células CD4 fue del 4,2 %. En la semana 60, la proporción de pacientes con ARN vírico en plasma inferior a 400 copias/ml fue del 59 %. En otro estudio, en la semana 16, la proporción de pacientes con ARN vírico en plasma inferior a 400 copias/ml fue del 59 %; el aumento medio del recuento de células CD4 fue de 73 células/mm<sup>3</sup>, y el aumento medio del porcentaje de recuento de células CD4 fue del 1,2 %. En la semana 24, la proporción de pacientes con ARN vírico en plasma inferior a 400 copias/ml fue del 60 %.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Indinavir se absorbe rápidamente en ayunas, ya que el tiempo hasta la concentración plasmática máxima es de  $0,8 \pm 0,3$  horas (media  $\pm$  DE). Por encima del rango de dosis de 200-800 mg, se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de indinavir superior al proporcional a la dosis. Con dosis comprendidas entre 800 mg y 1.000 mg, la desviación de la proporcionalidad a la dosis es menos pronunciada. Como consecuencia de su breve semivida,  $1,8 \pm 0,4$  horas, sólo se producía un aumento mínimo de las concentraciones plasmáticas después de la administración en dosis múltiples. La

biodisponibilidad de una dosis única de 800 mg de indinavir fue de aproximadamente el 65 % (IC 90 %, 58 -72 %).

Los datos de un ensayo en estado estacionario en voluntarios sanos indican que hay una variación diurna en la farmacocinética de indinavir. Después de una pauta posológica de 800 mg cada 8 horas, las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) medidas después de las dosis de la mañana, tarde y noche fueron de 15.550 nM, 8.720 nM y 8.880 nM, respectivamente. Las correspondientes concentraciones plasmáticas 8 horas después de la dosis fueron de 220 nM, 210 nM y 370 nM, respectivamente. Se desconoce la importancia de estos resultados para ritonavir asociado con indinavir. En el estado estacionario tras una pauta posológica de 800 mg cada 8 horas, los pacientes adultos VIH seropositivos incluidos en un estudio alcanzaron medias geométricas de:  $AUC_{0-8h}$  de 27813 nM\*h (intervalo de confianza del 90% = 22185, 34869), concentraciones plasmáticas máximas de 11144 nM (intervalo de confianza del 90% = 9192, 13512) y concentraciones plasmáticas 8 horas después de la dosis de 211 nM (intervalo de confianza del 90% = 163, 274).

#### Efecto de los alimentos

En el estado estacionario tras una pauta posológica de 800 mg/100 mg de indinavir/ritonavir cada 12 horas con una comida baja en grasas, los voluntarios sanos en un estudio alcanzaron medias geométricas de:  $AUC_{0-12h}$  116067 nM\*h (intervalo de confianza del 90% = 101680, 132490), concentraciones plasmáticas máximas de 19001 nM (intervalo de confianza del 90% = 17538, 20588) y concentraciones plasmáticas 12 horas después de la dosis de 2274 nM (intervalo de confianza del 90% = 1701, 3042). No se ha visto diferencia significativa en la exposición cuando se administró la pauta posológica con una comida rica en grasas.

Régimen de indinavir asociado. Hay datos limitados disponibles sobre la farmacocinética de indinavir en asociación con dosis bajas de ritonavir. La farmacocinética de indinavir (400 mg) con ritonavir (100 mg) administrados dos veces al día se examinó en dos ensayos. Los análisis de la farmacocinética en un estudio fueron realizados en diecinueve de los pacientes, con una media (intervalo) de  $AUC_{0-12hr}$ ,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  de indinavir de 25.421 nM\*h (21.489-36.236 nM\*h), 5.758 nM (5.056-6.742 nM) y 239 (169-421 nM), respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos del segundo estudio fueron comparables.

En pacientes pediátricos infectados por el VIH, una pauta posológica con cápsulas duras de indinavir, de 500 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas, dio lugar a valores de la  $AUC_{0-8h}$  de 27412 nM\*h, concentraciones plasmáticas máximas de 12182 nM y concentraciones plasmáticas de 122 nM 8 horas después de la dosis. El AUC y las concentraciones plasmáticas máximas fueron generalmente similares a las observadas previamente en adultos infectados por el VIH tratados con la dosis recomendada de 800 mg cada 8 horas; se debe observar una disminución de las concentraciones plasmáticas 8 horas después de la dosis.

Se ha demostrado que durante el embarazo, la exposición sistémica de indinavir disminuye de un modo importante (PACTG 358. Crixivan, 800 mg cada 8 horas + zidovudina 200 mg cada 8 horas y lamivudina 150 mg dos veces al día). El  $AUC_{0-8h}$  plasmática media de indinavir a la semana 30-32 de gestación (n=11) fue de 9231 nM\*h, que es un 74% (IC del 95%: 50%, 86%) menor que la observada 6 semanas después del parto. Seis de estas 11 (55%) pacientes tuvieron concentraciones plasmáticas medias de indinavir 8 horas después de la dosis ( $C_{min}$ ) por debajo del umbral del análisis de cuantificación de confianza. La farmacocinética de indinavir en estas 11 pacientes a las 6 semanas después del parto fue normalmente similar a la observada en otro ensayo en pacientes no embarazadas (ver sección 4.6).

La administración de indinavir con una comida de alto contenido calórico, graso y proteico causó una disminución de la absorción, con una reducción aproximada del 80 % del AUC y del 86 % de la  $C_{max}$ . La administración con comidas ligeras (p. ej., tostada con mermelada o confitura de fruta, zumo de manzana y café con leche desnatada y azúcar o cereales, leche desnatada y azúcar) produjo unas concentraciones plasmáticas comparables a los correspondientes valores en ayunas.

La farmacocinética de indinavir tomado en forma de sal sulfato de indinavir (obtenida de cápsulas duras abiertas) mezclado con puré de manzana fue generalmente comparable a la farmacocinética de

indinavir tomado en cápsulas duras, en ayunas. En pacientes pediátricos infectados con el VIH, los parámetros farmacocinéticos de indinavir en puré de manzana fueron:  $AUC_{0-8h}$  de 26980 nM\*h; concentración plasmática máxima de 13711 nM, y concentración plasmática 8 horas después de la dosis de 146 nM.

#### Distribución

Indinavir no se unía en gran medida a las proteínas plasmáticas humanas (39 % de fármaco libre).

No existen datos sobre la penetración de indinavir en el sistema nervioso central humano.

#### Biotransformación

Se han identificado siete metabolitos principales, y las vías metabólicas establecidas fueron la glucuronidación en el nitrógeno piridínico, la N-oxidación de la piridina con o sin hidroxilación en la posición 3' del anillo indano, la hidroxilación en la posición 3' del indano, la p-hidroxilación de la porción fenilmetil y la N-despiridometilación con y sin hidroxilación en la posición 3'. Los estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos indicaron que la CYP3A4 es la única isoenzima del P450 que desempeña una función importante en el metabolismo oxidativo de indinavir. El análisis de muestras plasmáticas y urinarias procedentes de individuos que recibían indinavir mostró que los metabolitos del fármaco presentaban una escasa actividad inhibidora de la proteinasa.

#### Eliminación

Por encima del rango de dosis de 200-1.000 mg administrado tanto a voluntarios sanos como a pacientes infectados por el VIH, se produjo un aumento de la recuperación urinaria de indinavir ligeramente superior al proporcional a la dosis. El aclaramiento renal (116 ml/min) de indinavir es independiente de la concentración dentro del rango de dosis clínicas. Menos del 20 % de indinavir se excreta por vía renal. La excreción urinaria media del medicamento no modificó tras la administración de una dosis única en ayunas fue del 10,4 % después de una dosis de 700 mg, y del 12,0 % después de una dosis de 1.000 mg. Indinavir se eliminó rápidamente, con una semivida de 1,8 horas.

#### Características en los pacientes

La farmacocinética de indinavir no parece verse afectada por la raza.

No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de indinavir en mujeres VIH seropositivas comparada con varones VIH seropositivos.

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y evidencia clínica de cirrosis mostraron un metabolismo reducido de indinavir, con un AUC media aproximadamente un 60 % mayor después de una dosis de 400 mg. La semivida media de indinavir aumentó a aproximadamente 2,8 horas.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han observado cristales en la orina de ratas, de un mono y de un perro. Los cristales no se han asociado con una lesión renal inducida por el medicamento. En ratas tratadas con indinavir a dosis  $\geq 160$  mg/kg/día se observó un aumento del peso tiroideo y una hiperplasia de las células de los folículos tiroideos debido al aumento del aclaramiento de tiroxina. En ratas tratadas con indinavir a dosis  $\geq 40$  mg/kg/día se produjo un aumento del peso hepático, que iba acompañado de hipertrofia hepatocelular a dosis  $\geq 320$  mg/kg/día.

En estudios de toxicidad aguda, la dosis más alta evaluada fue la dosis máxima oral no letal de indinavir que fue de al menos 5.000 mg/kg en ratas y ratones.

Los estudios realizados en ratas indicaron que la captación por el tejido cerebral era limitada, que la distribución hacia y desde el sistema linfático era rápida y que la excreción en la leche de ratas en periodo de lactancia era intensa. La distribución de indinavir a través de la barrera placentaria fue importante en las ratas pero limitada en los conejos.

### Mutagenicidad

Indinavir no presentó actividad mutágena ni genotóxica en los estudios realizados con o sin activación metabólica.

### Carcinogenicidad

No se observó carcinogenicidad en ratones con la dosis máxima tolerada, que se corresponde con una exposición sistémica aproximadamente de 2 a 3 veces más alta que la exposición clínica. En ratas, con niveles de exposición similares, se ha observado un incremento de la incidencia de adenomas tiroideos relacionado probablemente con un aumento de la liberación de TSH secundario a un incremento del aclaramiento de tiroxina. La importancia de los hallazgos para el ser humano probablemente sea limitada.

### Toxicidad sobre el desarrollo

Los estudios de toxicidad sobre el desarrollo fueron realizados en ratas, conejos y perros (a dosis que produjeron exposiciones sistémicas comparables o ligeramente superiores a la exposición en el hombre) y no revelaron evidencia de teratogénesis. En ratas no se observaron alteraciones viscerales ni externas. Sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de costillas supernumerarias y de costillas cervicales. No se observaron alteraciones externas, viscerales ni esqueléticas en conejos ni perros. En ratas y conejos, no se observaron efectos sobre la supervivencia embrionaria/fetal ni sobre los pesos fetales. En perros, se observó un ligero incremento de las resorciones; sin embargo, todos los fetos de animales tratados con el fármaco fueron viables y la incidencia de fetos vivos en animales tratados con el fármaco fue comparable a la del grupo control.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

lactosa anhidra  
estearato magnésico

#### Cuerpo de la cápsula

gelatina  
dióxido de titanio (E 171)  
tinta de impresión: dióxido de titanio (E 171), carmín índigo (E 132) y óxido de hierro (E 172).

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años para los frascos de polietileno de alta densidad que contienen 90 ó 180 cápsulas duras.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de polietileno de alta densidad con tapón de polipropileno y un precinto que contienen 90 ó 180 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Los envases contienen una bolsa desecante que debe permanecer dentro del frasco.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización 04/octubre/1996  
Fecha de la última revalidación 18/julio/2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



**A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CRIXIVAN 200 mg – envases de 180, 270 y 360 cápsulas – Etiqueta del embalaje exterior**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CRIXIVAN 200 mg cápsulas duras  
Indinavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene sulfato de indinavir equivalente a 200 mg de indinavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa anhidra. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

180 cápsulas duras  
270 cápsulas duras  
360 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Las cápsulas duras se deben tragar enteras.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

El desecante no se debe sacar del envase.  
El desecante no se debe tragar.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase frasco. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

CRIXIVAN 200 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CRIXIVAN 200 mg – envases de 180, 270 y 360 cápsulas – Etiquetado del frasco**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CRIXIVAN 200 mg cápsulas duras  
Indinavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene sulfato de indinavir equivalente a 200 mg de indinavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa anhidra. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

180 cápsulas duras  
270 cápsulas duras  
360 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Las cápsulas duras se deben tragar enteras.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

El desecante no se debe sacar del envase.  
El desecante no se debe tragar.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase frasco. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CRIXIVAN 400 mg – envases de 90 y 180 cápsulas – Embalaje exterior**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CRIXIVAN 400 mg cápsulas duras  
Indinavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene sulfato de indinavir equivalente a 400 mg de indinavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa anhidra. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

90 cápsulas duras  
180 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Las cápsulas duras se deben tragar enteras.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

El desecante no se debe sacar del envase.  
El desecante no se debe tragar.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase frasco. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (SI PROCEDE)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

CRIXIVAN 400 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CRIXIVAN 400 mg – envases de 90 y 180 cápsulas – Etiquetado del frasco**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CRIXIVAN 400 mg cápsulas duras  
Indinavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene sulfato de indinavir equivalente a 400 mg de indinavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Lactosa anhidra. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

90 cápsulas duras  
180 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
Las cápsulas duras se deben tragar enteras.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

El desecante no se debe sacar del envase.  
El desecante no se debe tragar.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el envase frasco. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (SI PROCEDE)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACION EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### CRIXIVAN 200 mg cápsulas duras indinavir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es CRIXIVAN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CRIXIVAN
3. Cómo tomar CRIXIVAN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CRIXIVAN
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es CRIXIVAN y para qué se utiliza

##### Qué es CRIXIVAN

CRIXIVAN contiene una sustancia denominada indinavir. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados "inhibidores de la proteasa".

##### Para qué se utiliza CRIXIVAN

CRIXIVAN se utiliza para tratar el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos. CRIXIVAN se utiliza conjuntamente con otros tratamientos para el VIH (antirretrovirales). Esto se denomina tratamiento antirretroviral combinado.

- Un ejemplo de otro medicamento que se le podría administrar, conjuntamente con CRIXIVAN, es ritonavir.

##### Cómo actúa CRIXIVAN

CRIXIVAN trata el VIH y ayuda a disminuir el número de partículas de VIH en su sangre.

CRIXIVAN ayuda a:

- disminuir el riesgo de que contraiga enfermedades relacionadas con el VIH
- disminuir la cantidad de VIH en su organismo (su "carga viral")
- elevar su recuento de células CD4 (T). Las células CD4 son una parte importante de su sistema inmunitario. El papel principal del sistema inmunitario es protegerle de infecciones.

Puede que CRIXIVAN no produzca estas cosas en todos los pacientes. Su médico controlará cómo le funciona este medicamento.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CRIXIVAN

##### No tome CRIXIVAN:

- si es alérgico a indinavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
  - rifampicina – un antibiótico utilizado para tratar infecciones
  - cisaprida – utilizado para problemas de intestino
  - amiodarona – utilizado para problemas de ritmo cardíaco
  - pimozida – utilizado para tratar algunos problemas de salud mental
  - lovastatina o simvastatina – utilizados para disminuir el colesterol
  - hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) – un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión
  - ergotamina tartrato (con o sin cafeína) – utilizado para las migrañas
  - astemizol o terfenadina – antihistamínicos utilizados para la fiebre del heno y otras alergias
  - quetiapina – utilizado para algunas enfermedades mentales tales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor
  - alprazolam, triazolam y midazolam (por boca) – utilizados para relajarle o ayudarle a dormir.

No tome CRIXIVAN si le aplica alguno de los casos arriba mencionados. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN.

Además, cuando CRIXIVAN se administra conjuntamente con el medicamento ritonavir:

**No tome CRIXIVAN o ritonavir:**

- si tiene problemas de hígado
- si está tomando alguno de los medicamentos siguientes:
  - ácido fusídico – un antibiótico utilizado para tratar infecciones
  - piroxicam – utilizado para la artritis
  - alfuzosina – utilizado para los problemas de próstata
  - bepridil – utilizado para el dolor de pecho (angina)
  - clozapina – utilizado para algunos problemas de salud mental
  - petidina o propoxifeno – utilizados para el dolor
  - estazolam o flurazepam – utilizados para ayudarle a dormir
  - clorazepato o diazepam – utilizados para relajarle
  - encainida, flecainida, propafenona o quinidina – utilizados para problemas de ritmo cardíaco irregular.

No tome CRIXIVAN o ritonavir si le aplica alguno de los casos arriba mencionados. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN.

**Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN si ha tenido o desarrolla cualquiera de lo siguiente:

- **alergias**
- **problemas renales** (incluido inflamación de los riñones, cálculos renales o dolor de espalda con o sin sangre en su orina)
- **"hemofilia"** – CRIXIVAN puede hacerle más propenso a sangrar. Si observa hemorragias o si se siente débil, consulte a su médico inmediatamente.
- **problemas de hígado** – la gente con "hepatitis crónica B o C" o "cirrosis" que se tratan con medicamentos "antirretrovirales" son más propensos a tener efectos adversos de hígado graves y potencialmente mortales con este medicamento. Puede que necesite hacerse un análisis de sangre para comprobar cómo está funcionando su hígado.
- **dolor intenso, sensibilidad o debilidad en sus músculos** – es probable que suceda esto si está tomando medicamentos para disminuir el colesterol denominados "estatinas" (como

simvastatina). En raras ocasiones los problemas musculares pueden ser graves (rabdomiólisis). Informe a su médico lo antes posible si desarrolla dolor muscular intenso o debilidad.

- **signos de infección** – esto puede ser una infección previa que reaparece justo después de iniciarse el tratamiento anti-VIH. Esto puede deberse a que el organismo es capaz otra vez de combatir las infecciones. Esto le pasa a algunas personas con infección por VIH avanzada (SIDA) y aquellas que han tenido antes infecciones relacionadas con VIH. Si observa cualquier síntoma de infección, informe a su médico inmediatamente.
- **trastornos autoinmunitarios** (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas, como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.
- **problemas óseos** – los signos incluyen rigidez en las articulaciones, molestias y dolores, especialmente en la cadera y dificultad de movimiento. Si observa alguno de estos signos, consulte a su médico. Tales problemas pueden ser debidos a una enfermedad de los huesos denominada "osteonecrosis" (pérdida de aporte de sangre al hueso que provoca la muerte del tejido óseo), que puede ocurrir meses o años después de iniciado el tratamiento para el VIH. El riesgo de que usted tenga problemas óseos es mayor si:
  - bebe alcohol
  - tiene un índice de masa corporal elevado
  - tiene un sistema inmunitario muy débil
  - ha estado recibiendo corticosteroides conjuntamente con CRIXIVAN
  - recibe un tratamiento antirretroviral combinado durante un largo periodo de tiempo.

Si le aplica alguno de los casos arriba mencionados (o en caso de duda), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda CRIXIVAN en niños menores de 18 años de edad.

### **Toma de CRIXIVAN con otros medicamentos**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos obtenidos sin prescripción médica, incluidos los medicamentos a base de plantas.

CRIXIVAN puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos. Otros medicamentos también pueden afectar la forma en que CRIXIVAN actúa.

### **Ritonavir**

Ritonavir se usa para aumentar los niveles sanguíneos de CRIXIVAN o, con menor frecuencia y a dosis más altas, para el tratamiento del VIH. Consulte a su médico si va a tomar CRIXIVAN y ritonavir. Consulte también el prospecto de ritonavir.

Consulte "**No tome CRIXIVAN**" y "**No tome CRIXIVAN o ritonavir**" en la Sección 2 de este prospecto para ver una importante lista de medicamentos que no se deben combinar con CRIXIVAN. No tome CRIXIVAN si está tomando o ha tomado recientemente alguno de estos medicamentos. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN.

**Además, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN si está tomando alguno de los medicamentos siguientes** ya que su médico puede querer ajustar la dosis de sus medicamentos:

- teofilina – utilizado para el asma

- warfarina – utilizado para diluir la sangre
- morfina, fentanilo – utilizados para el dolor
- buspirona – utilizado para relajarle
- fluconazol – utilizado para infecciones producidas por hongos
- venlafaxina, trazodona – utilizados para la depresión
- tacrolimus, ciclosporina – utilizados principalmente después de un trasplante de órgano
- delavirdina, efavirenz, nevirapina – utilizados para el VIH
- amprenavir, saquinavir, atazanavir – utilizados para el VIH
- sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo – utilizados para la impotencia
- dexametasona – utilizado para detener la hinchazón (inflamación)
- itraconazol, ketoconazol – utilizados para tratar infecciones producidas por hongos
- atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina – utilizados para disminuir el colesterol
- fexofenadina, loratadina – antihistamínicos utilizados para la fiebre del heno y otras alteraciones alérgicas
- medicamentos anticonceptivos orales ("La Píldora") que contienen noretindrona y etinilestradiol
- fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, divalproex, lamotrigina – medicamentos utilizados para tratar ataques (epilepsia)
- midazolam (mediante inyección) – utilizado para el tratamiento de ataques agudos (convulsiones) y para inducir el sueño de los pacientes antes de algunos procedimientos médicos
- amlodipino, felodipino, nifedipino, nicardipino, digoxina, diltiazem – utilizados para la presión sanguínea elevada y algunos problemas cardíacos
- quetiapina – utilizado para algunas enfermedades mentales tales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor.

Si le aplica alguno de los casos arriba mencionados (o en caso de duda), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN.

### **Toma de CRIXIVAN con alimentos y bebidas**

Ver sección 3 para obtener información sobre cómo tomar CRIXIVAN. Es especialmente importante que usted:

- no tome CRIXIVAN con alimentos ricos en calorías, grasa y proteína. Esto se debe a que estos alimentos detienen la capacidad de su organismo para absorber suficiente CRIXIVAN y no funcionará correctamente.

### **Embarazo y lactancia**

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, sólo debe tomar CRIXIVAN si su médico decide que es claramente necesario. Se desconoce si CRIXIVAN es perjudicial para el feto cuando lo toma la mujer embarazada.
- Se recomienda que las mujeres con el VIH no den el pecho. Esto es para evitar la transmisión del VIH a sus hijos.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se ha comunicado la aparición de visión borrosa y mareos durante el tratamiento con CRIXIVAN. Si esto ocurre, no conduzca ni utilice maquinaria.

### **Otros aspectos que debe saber**

CRIXIVAN no es una cura para el VIH. Todavía puede contraer infecciones u otras enfermedades relacionadas con el VIH. Es por ello necesario continuar visitando a su médico mientras está tomando CRIXIVAN.

El VIH se transmite mediante el contacto sanguíneo o sexual con una persona con el VIH. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento



antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

### **CRIXIVAN contiene lactosa**

Este medicamento contiene lactosa (tipo de azúcar). Si su médico le ha dicho que no puede tolerar o digerir algunos azúcares, consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar CRIXIVAN**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **Cuánto hay que tomar**

La dosis recomendada de CRIXIVAN es:

- Cuatro cápsulas de 200 mg (800 mg) – tomadas tres veces al día (cada 8 horas). Esto significa que tomará un total de doce cápsulas de 200 mg (2400 mg) cada día.

Normalmente usted toma menos CRIXIVAN si también está tomando ritonavir. Las dosis recomendadas son:

- CRIXIVAN – Dos cápsulas de 200 mg (400 mg) – tomadas dos veces al día. Esto significa que tomará un total de cuatro cápsulas de 200 mg (800 mg) cada día.
- ritonavir – 100 mg – tomado dos veces al día.

#### **Cómo tomar este medicamento**

- Tome este medicamento por vía oral.
- Trague la cápsula entera con un trago de agua, leche desnatada o baja en grasa, zumo, té o café.
- No machaque ni mastique las cápsulas.
- Es importante para los adultos beber al menos 1,5 litros de líquidos cada día mientras se tome CRIXIVAN. Esto ayudará a reducir el riesgo de que desarrolle cálculos renales.
- No tome CRIXIVAN con alimentos ricos en calorías, grasa y proteína. Estos alimentos detienen la capacidad de su organismo para absorber suficiente CRIXIVAN y no funcionará correctamente.

#### **Cuándo tomar**

- Tómelo 1 hora antes o 2 horas después de una comida.
- Si no puede tomarlo sin alimentos entonces tome CRIXIVAN con una comida ligera, baja en grasa. Esto podría ser una tostada con jamón o copos de maíz con leche desnatada o baja en grasa y azúcar.
- Si también está tomando ritonavir, entonces tome CRIXIVAN a cualquier hora del día con o sin alimentos.

#### **Si toma más CRIXIVAN del que debe**

Si toma más CRIXIVAN del que debe, consulte a su médico lo antes posible. Pueden ocurrir los siguientes efectos:

- náuseas
- vómito
- diarrea
- dolor de espalda
- sangre en su orina.

#### **Si olvidó tomar CRIXIVAN**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si ha olvidado tomar una dosis, no la tome más tarde en ese día. Límitese a seguir el horario habitual.

### **Si interrumpe el tratamiento con CRIXIVAN**

Es importante que usted tome CRIXIVAN siguiendo exactamente las indicaciones de su médico – él o ella le dirán cuánto tiempo debe tomar su medicamento.

- No deje de tomar CRIXIVAN sin consultar con su médico.
- Esto es porque reducir o suprimir la dosis hará más probable que el VIH se haga resistente a CRIXIVAN
- Si esto ocurre, su tratamiento dejará de funcionar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos han sido comunicados por los pacientes que toman CRIXIVAN:

### **Consulte a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves - puede que necesite tratamiento médico urgente:**

- reacciones alérgicas - signos que incluyen picor en la piel, enrojecimiento de la piel, "habones" o "urticaria", hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta y dificultad al respirar. Se desconoce con qué frecuencia puede suceder esto (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), pero algunas veces la reacción puede ser grave y provocar shock.

**También hay otros efectos adversos que puede tener mientras está tomando este medicamento como incremento de hemorragias en hemofílicos, problemas musculares, signos de infección y problemas óseos. Consulte "Advertencias y precauciones" en la Sección 2 de este prospecto.**

### **Otros efectos adversos incluyen:**

**Muy frecuentes** (afectan a más de 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza
- erupción cutánea o piel seca
- náuseas
- vómito
- sensación alterada del gusto
- indigestión o diarrea
- dolor de estómago o hinchazón
- sentirse mareado, débil o fatigado.

**Frecuentes** (afectan a menos de 1 de cada 10 personas):

- gases
- picor
- boca seca
- reflujo ácido
- dolor muscular
- dolor al orinar
- dificultad para quedarse dormido
- sensación de entumecimiento o sensación cutánea inusual.

**Los siguientes efectos adversos también han sido comunicados desde que el medicamento está siendo utilizado.** (Se desconoce con qué frecuencia se producen):

- pérdida de pelo
- inflamación del páncreas
- reacciones cutáneas graves
- oscurecimiento de la piel
- entumecimiento de la boca
- bajo recuento de glóbulos rojos
- uña encarnada de los pies con o sin infección
- problemas de hígado como inflamación o mal funcionamiento del hígado
- problemas renales como infección de los riñones, empeoramiento o pérdida de la función renal
- dolor y dificultad para mover el hombro.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de CRIXIVAN**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase o en la caja después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar CRIXIVAN en el frasco original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Los frascos contienen cápsulas desecantes que deben permanecer en el frasco.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de CRIXIVAN**

- El principio activo es indinavir. Cada cápsula dura contiene sulfato de indinavir, que equivale a 200 mg de indinavir.
- Los demás componentes son lactosa anhidra, estearato magnésico, gelatina y dióxido de titanio (E 171).
- Las cápsulas están impresas con tinta de impresión que contiene carmín índigo (E 132).

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Las cápsulas duras de CRIXIVAN 200 mg se suministran en frascos de polietileno de alta densidad con tapón de polipropileno y un precinto que contienen 180, 270 ó 360 cápsulas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Las cápsulas son de color blanco opaco y presentan el código "CRIXIVAN<sup>TM</sup> 200 mg" en color azul.

## Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Bajos

Responsable de la fabricación: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem, Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

## Prospecto: información para el usuario

### CRIXIVAN 400 mg cápsulas duras indinavir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es CRIXIVAN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CRIXIVAN
3. Cómo tomar CRIXIVAN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CRIXIVAN
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es CRIXIVAN y para qué se utiliza

##### Qué es CRIXIVAN

CRIXIVAN contiene una sustancia denominada indinavir. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados "inhibidores de la proteasa".

##### Para qué se utiliza CRIXIVAN

CRIXIVAN se utiliza para tratar el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos. CRIXIVAN se utiliza conjuntamente con otros tratamientos para el VIH (antirretrovirales). Esto se denomina tratamiento antirretroviral combinado.

- Un ejemplo de otro medicamento que se le podría administrar, conjuntamente con CRIXIVAN, es ritonavir.

##### Cómo actúa CRIXIVAN

CRIXIVAN trata el VIH y ayuda a disminuir el número de partículas de VIH en su sangre.

CRIXIVAN ayuda a:

- disminuir el riesgo de que contraiga enfermedades relacionadas con el VIH
- disminuir la cantidad de VIH en su organismo (su "carga viral")
- elevar su recuento de células CD4 (T). Las células CD4 son una parte importante de su sistema inmunitario. El papel principal del sistema inmunitario es protegerle de infecciones.

Puede que CRIXIVAN no produzca estas cosas en todos los pacientes. Su médico controlará cómo le funciona este medicamento.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar CRIXIVAN

##### No tome CRIXIVAN:

- si es alérgico a indinavir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
  - rifampicina – un antibiótico utilizado para tratar infecciones
  - cisaprida – utilizado para problemas de intestino
  - amiodarona – utilizado para problemas de ritmo cardíaco
  - pimozida – utilizado para tratar algunos problemas de salud mental
  - lovastatina o simvastatina – utilizados para disminuir el colesterol
  - hierba de San Juan (*Hypericum Perforatum*) – un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión
  - ergotamina tartrato (con o sin cafeína) – utilizado para las migrañas
  - astemizol o terfenadina – antihistamínicos utilizados para la fiebre del heno y otras alergias
  - quetiapina – utilizado para algunas enfermedades mentales tales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor
  - alprazolam, triazolam y midazolam (por boca) – utilizados para relajarle o ayudarle a dormir.

No tome CRIXIVAN si le aplica alguno de los casos arriba mencionados. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN.

Además, cuando CRIXIVAN se administra conjuntamente con el medicamento ritonavir:

**No tome CRIXIVAN o ritonavir:**

- si tiene problemas de hígado
- si está tomando alguno de los medicamentos siguientes:
  - ácido fusídico – un antibiótico utilizado para tratar infecciones
  - piroxicam – utilizado para la artritis
  - alfuzosina – utilizado para los problemas de próstata
  - bepridil – utilizado para el dolor de pecho (angina)
  - clozapina – utilizado para algunos problemas de salud mental
  - petidina o propoxifeno – utilizados para el dolor
  - estazolam o flurazepam – utilizados para ayudarle a dormir
  - clorazepato o diazepam – utilizados para relajarle
  - encainida, flecainida, propafenona o quinidina – utilizados para problemas de ritmo cardíaco irregular.

No tome CRIXIVAN o ritonavir si le aplica alguno de los casos arriba mencionados. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN.

**Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN si ha tenido o desarrolla cualquiera de lo siguiente:

- **alergias**
- **problemas renales** (incluido inflamación de los riñones, cálculos renales o dolor de espalda con o sin sangre en su orina)
- **"hemofilia"** – CRIXIVAN puede hacerle más propenso a sangrar. Si observa hemorragias o si se siente débil, consulte a su médico inmediatamente.
- **problemas de hígado** – la gente con "hepatitis crónica B o C" o "cirrosis" que se tratan con medicamentos "antirretrovirales" son más propensos a tener efectos adversos de hígado graves y potencialmente mortales con este medicamento. Puede que necesite hacerse un análisis de sangre para comprobar cómo está funcionando su hígado.
- **dolor intenso, sensibilidad o debilidad en sus músculos** – es probable que suceda esto si está tomando medicamentos para disminuir el colesterol denominados "estatinas" (como

simvastatina). En raras ocasiones los problemas musculares pueden ser graves (rabdomiólisis). Informe a su médico lo antes posible si desarrolla dolor muscular intenso o debilidad.

- **signos de infección** – esto puede ser una infección previa que reaparece justo después de iniciarse el tratamiento anti-VIH. Esto puede deberse a que el organismo es capaz otra vez de combatir las infecciones. Esto le pasa a algunas personas con infección por VIH avanzada (SIDA) y aquellas que han tenido antes infecciones relacionadas con VIH. Si observa cualquier síntoma de infección, informe a su médico inmediatamente.
- **trastornos autoinmunitarios** (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas, como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.
- **problemas óseos** – los signos incluyen rigidez en las articulaciones, molestias y dolores, especialmente en la cadera y dificultad de movimiento. Si observa alguno de estos signos, consulte a su médico. Tales problemas pueden ser debidos a una enfermedad de los huesos denominada "osteonecrosis" (pérdida de aporte de sangre al hueso que provoca la muerte del tejido óseo), que puede ocurrir meses o años después de iniciado el tratamiento para el VIH. El riesgo de que usted tenga problemas óseos es mayor si:
  - bebe alcohol
  - tiene un índice de masa corporal elevado
  - tiene un sistema inmunitario muy débil
  - ha estado recibiendo corticosteroides conjuntamente con CRIXIVAN
  - recibe un tratamiento antirretroviral combinado durante un largo periodo de tiempo.

Si le aplica alguno de los casos arriba mencionados (o en caso de duda), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda CRIXIVAN en niños menores de 18 años de edad.

### **Toma de CRIXIVAN con otros medicamentos**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos obtenidos sin prescripción médica, incluidos los medicamentos a base de plantas.

CRIXIVAN puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos. Otros medicamentos también pueden afectar la forma en que CRIXIVAN actúa.

### **Ritonavir**

Ritonavir se usa para aumentar los niveles sanguíneos de CRIXIVAN o, con menor frecuencia y a dosis más altas, para el tratamiento del VIH. Consulte a su médico si va a tomar CRIXIVAN y ritonavir. Consulte también el prospecto de ritonavir.

Consulte "**No tome CRIXIVAN**" y "**No tome CRIXIVAN o ritonavir**" en la Sección 2 de este prospecto para ver una importante lista de medicamentos que no se deben combinar con CRIXIVAN. No tome CRIXIVAN si está tomando o ha tomado recientemente alguno de estos medicamentos. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN.

**Además, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN si está tomando alguno de los medicamentos siguientes** ya que su médico puede querer ajustar la dosis de sus medicamentos:

- teofilina – utilizado para el asma



- warfarina – utilizado para diluir la sangre
- morfina, fentanilo – utilizados para el dolor
- buspirona – utilizado para relajarle
- fluconazol – utilizado para infecciones producidas por hongos
- venlafaxina, trazodona – utilizados para la depresión
- tacrolimus, ciclosporina – utilizados principalmente después de un trasplante de órgano
- delavirdina, efavirenz, nevirapina – utilizados para el VIH
- amprenavir, saquinavir, atazanavir – utilizados para el VIH
- sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo – utilizados para la impotencia
- dexametasona – utilizado para detener la hinchazón (inflamación)
- itraconazol, ketoconazol – utilizados para tratar infecciones producidas por hongos
- atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina – utilizados para disminuir el colesterol
- fexofenadina, loratadina – antihistamínicos utilizados para la fiebre del heno y otras alteraciones alérgicas
- medicamentos anticonceptivos orales ("La Píldora") que contienen noretindrona y etinilestradiol
- fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, divalproex, lamotrigina – medicamentos utilizados para tratar ataques (epilepsia)
- midazolam (mediante inyección) – utilizado para el tratamiento de ataques agudos (convulsiones) y para inducir el sueño de los pacientes antes de algunos procedimientos médicos
- amlodipino, felodipino, nifedipino, nicardipino, digoxina, diltiazem – utilizados para la presión sanguínea elevada y algunos problemas cardíacos
- quetiapina – utilizado para algunas enfermedades mentales tales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor.

Si le aplica alguno de los casos arriba mencionados (o en caso de duda), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar CRIXIVAN.

### **Toma de CRIXIVAN con alimentos y bebidas**

Ver sección 3 para obtener información sobre cómo tomar CRIXIVAN. Es especialmente importante que usted:

- no tome CRIXIVAN con alimentos ricos en calorías, grasa y proteína. Esto se debe a que estos alimentos detienen la capacidad de su organismo para absorber suficiente CRIXIVAN y no funcionará correctamente.

### **Embarazo y lactancia**

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, sólo debe tomar CRIXIVAN si su médico decide que es claramente necesario. Se desconoce si CRIXIVAN es perjudicial para el feto cuando lo toma la mujer embarazada.
- Se recomienda que las mujeres con el VIH no den el pecho. Esto es para evitar la transmisión del VIH a sus hijos.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se ha comunicado la aparición de visión borrosa y mareos durante el tratamiento con CRIXIVAN. Si esto ocurre, no conduzca ni utilice maquinaria.

### **Otros aspectos que debe saber**

CRIXIVAN no es una cura para el VIH. Todavía puede contraer infecciones u otras enfermedades relacionadas con el VIH. Es por ello necesario continuar visitando a su médico mientras está tomando CRIXIVAN.

El VIH se transmite mediante el contacto sanguíneo o sexual con una persona con el VIH. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento

antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

### **CRIXIVAN contiene lactosa**

Este medicamento contiene lactosa (tipo de azúcar). Si su médico le ha dicho que no puede tolerar o digerir algunos azúcares, consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar CRIXIVAN**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **Cuánto hay que tomar**

La dosis recomendada de CRIXIVAN es:

- Dos cápsulas de 400 mg (800 mg) – tomadas tres veces al día (cada 8 horas). Esto significa que tomará un total de seis cápsulas de 400 mg (2400 mg) cada día.

Normalmente usted toma menos CRIXIVAN si también está tomando ritonavir. Las dosis recomendadas son:

- CRIXIVAN – una cápsula de 400 mg (400 mg) – tomada dos veces al día. Esto significa que tomará un total de dos cápsulas de 400 mg (800 mg) cada día.
- ritonavir – 100 mg – tomado dos veces al día.

#### **Cómo tomar este medicamento**

- Tome este medicamento por vía oral.
- Trague la cápsula entera con un trago de agua, leche desnatada o baja en grasa, zumo, té o café.
- No machaque ni mastique las cápsulas.
- Es importante para los adultos beber al menos 1,5 litros de líquidos cada día mientras se tome CRIXIVAN. Esto ayudará a reducir el riesgo de que desarrolle cálculos renales.
- No tome CRIXIVAN con alimentos ricos en calorías, grasa y proteína. Estos alimentos detienen la capacidad de su organismo para absorber suficiente CRIXIVAN y no funcionará correctamente.

#### **Cuándo tomar**

- Tómelo 1 hora antes o 2 horas después de una comida.
- Si no puede tomarlo sin alimentos entonces tome CRIXIVAN con una comida ligera, baja en grasa. Esto podría ser una tostada con jamón o copos de maíz con leche desnatada o baja en grasa y azúcar.
- Si también está tomando ritonavir, entonces tome CRIXIVAN a cualquier hora del día con o sin alimentos.

#### **Si toma más CRIXIVAN del que debe**

Si toma más CRIXIVAN del que debe, consulte a su médico lo antes posible. Pueden ocurrir los siguientes efectos:

- náuseas
- vómito
- diarrea
- dolor de espalda
- sangre en su orina.

#### **Si olvidó tomar CRIXIVAN**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si ha olvidado tomar una dosis, no la tome más tarde en ese día. Límitese a seguir el horario habitual.

### **Si interrumpe el tratamiento con CRIXIVAN**

Es importante que usted tome CRIXIVAN siguiendo exactamente las indicaciones de su médico – él o ella le dirán cuánto tiempo debe tomar su medicamento.

- No deje de tomar CRIXIVAN sin consultar con su médico.
- Esto es porque reducir o suprimir la dosis hará más probable que el VIH se haga resistente a CRIXIVAN
- Si esto ocurre, su tratamiento dejará de funcionar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos han sido comunicados por los pacientes que toman CRIXIVAN:

### **Consulte a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves - puede que necesite tratamiento médico urgente:**

- reacciones alérgicas - signos que incluyen picor en la piel, enrojecimiento de la piel, "habones" o "urticaria", hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta y dificultad al respirar. Se desconoce con qué frecuencia puede suceder esto (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), pero algunas veces la reacción puede ser grave y provocar shock.

**También hay otros efectos adversos que puede tener mientras está tomando este medicamento como incremento de hemorragias en hemofílicos, problemas musculares, signos de infección y problemas óseos. Consulte "Advertencias y precauciones" en la Sección 2 de este prospecto.**

### **Otros efectos adversos incluyen:**

**Muy frecuentes** (afectan a más de 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza
- erupción cutánea o piel seca
- náuseas
- vómito
- sensación alterada del gusto
- indigestión o diarrea
- dolor de estómago o hinchazón
- sentirse mareado, débil o fatigado.

**Frecuentes** (afectan a menos de 1 de cada 10 personas):

- gases
- picor
- boca seca
- reflujo ácido
- dolor muscular
- dolor al orinar
- dificultad para quedarse dormido
- sensación de entumecimiento o sensación cutánea inusual.

**Los siguientes efectos adversos también han sido comunicados desde que el medicamento está siendo utilizado.** (Se desconoce con qué frecuencia se producen):

- pérdida de pelo
- inflamación del páncreas
- reacciones cutáneas graves
- oscurecimiento de la piel
- entumecimiento de la boca
- bajo recuento de glóbulos rojos
- uña encarnada de los pies con o sin infección
- problemas de hígado como inflamación o mal funcionamiento del hígado
- problemas renales como infección de los riñones, empeoramiento o pérdida de la función renal
- dolor y dificultad para mover el hombro.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de CRIXIVAN**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase o en la caja después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar CRIXIVAN en el frasco original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Los frascos contienen cápsulas desecantes que deben permanecer en el frasco.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de CRIXIVAN**

- El principio activo es indinavir. Cada cápsula dura contiene sulfato de indinavir, que equivale a 400 mg de indinavir.
- Los demás componentes son lactosa anhidra, estearato magnésico, gelatina y dióxido de titanio (E 171).
- Las cápsulas están impresas con tinta de impresión que contiene dióxido de titanio (E 171), carmín índigo (E 132) y óxido de hierro (E 172).

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Las cápsulas duras de CRIXIVAN 400 mg se suministran en frascos de polietileno de alta densidad con tapón de polipropileno y un precinto que contienen 90 ó 180 cápsulas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Las cápsulas son de color blanco opaco y presentan el código "CRIXIVAN™ 400 mg" en color verde.

## Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Países Bajos

Responsable de la fabricación: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem, Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

d poc\_belux@merck.com

### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

d poc\_belux@merck.com

### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

d poc\_czechslovak@merck.com

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +361 888 53 00

hungary\_msd@merck.com

### **Danmark**

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 4482 4000

dkmail@merck.com

### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

### **Norge**

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

d poc\_greece@merck.com

### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

### **España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd\_info@merck.com

### **Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

### **France**

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

### **Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

clic@merck.com

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.