

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: 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 CRIXIVANTM 400 mg con una impresión en tinta verde.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CRIXIVAN está indicado, en combinación con análogos de nucleósidos antirretrovíricos, para el tratamiento de adultos, adolescentes, y niños de 4 años y mayores, infectados con el VIH-1. Debe considerarse el beneficio de la terapia con indinavir frente al riesgo incrementado de nefrolitiasis, especialmente en adolescentes y en niños (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

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

Adultos

La dosis recomendada de CRIXIVAN 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).

Si se coadministra con ritonavir, CRIXIVAN puede administrarse con o sin alimentos.

Niños y adolescentes (de 4 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de CRIXIVAN para pacientes de 4 a 17 años de edad es de 500 mg/m² (dosis ajustada en función de la superficie corporal [SC] en base a la talla y el peso) por vía oral cada 8 horas (ver la tabla siguiente). Esta dosis no debe superar el equivalente a la dosis de adultos de 800 mg cada 8 horas. Sólo se administrarán las cápsulas de CRIXIVAN a los niños que sean capaces de tragar cápsulas duras. CRIXIVAN no se ha estudiado en niños menores de 4 años de edad (ver secciones 5.1 y 5.2).

Dosis pediátrica (500 mg/m²), que debe administrarse cada 8 horas

Superficie corporal (m ²)	Dosis de CRIXIVAN cada 8 horas (mg)
0,50	300
0,75	400
1,00	500
1,25	600
1,50	800

Recomendaciones generales 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.

Para asegurar una hidratación adecuada, se recomienda que los adultos beban como mínimo 1,5 litros de líquido durante el transcurso de 24 horas. Asimismo, se recomienda que los niños que pesen menos de 20 kg beban al menos 75 ml/kg/día, y que los niños que pesen entre 20 y 40 kg beban al menos 50 ml/kg/día.

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 (ver sección 4.4).

Consideraciones especiales de dosificación en adultos

Debe considerarse una reducción de la dosificación de CRIXIVAN a 600 mg cada 8 horas cuando se administra concomitantemente con itraconazol o ketoconazol (ver sección 4.5).

En los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debida a cirrosis, la dosis de CRIXIVAN 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).

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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, 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 deben administrarse con alfuzosina, meperidina, piroxicam, propoxifeno, bepridil, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, ácido fusídico, clozapina, clorazepato, diazepam, estazolam y flurazepam.

Ritonavir no debe administrarse con indinavir 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, consultar la ficha técnica o 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 y pediátricos. La frecuencia de nefrolitiasis es mayor en los pacientes pediátricos que en los pacientes adultos. 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. Los pacientes pediátricos que experimenten dolor en el costado deben ser evaluados por la posibilidad de nefrolitiasis. La evaluación puede consistir en análisis de orina, creatinina y BUN séricos, y ecografía de la vejiga y los riñones. Se desconocen los efectos a largo plazo de la nefrolitiasis en pacientes pediátricos. Se recomienda la hidratación adecuada de todos los pacientes que reciban indinavir (ver secciones 4.2 y 4.8).

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, como los niños, 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.

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).

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.

Hiperglucemia

Se han notificado nuevos casos de diabetes mellitus, hiperglucemia, o exacerbación de una diabetes mellitus preexistente, en pacientes tratados inhibidores de la proteasa (IPs). En algunos de éstos, la hiperglucemia fue grave y en algunos casos además estaba asociada a cetoacidosis. En muchos pacientes aparecían otras patologías como factor de confusión, algunas de las cuales precisaron terapia con agentes que habían sido asociados con el desarrollo de diabetes mellitus o de hiperglucemia.

Redistribución de la grasa

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos acontecimientos. Este mecanismo no se conoce de forma completa. Se supone que existe una relación entre la lipomatosis visceral y los IPs y la lipoatrofia y los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos (NRTIs). Se ha asociado un riesgo mayor de lipodistrofia con factores individuales como la vejez y con factores relacionados con el fármaco como la mayor duración del tratamiento antirretroviral y con las alteraciones metabólicas que produce. En el examen clínico debe incluirse una evaluación de los signos físicos de la redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta las determinaciones de los lípidos séricos y de la glucosa en sangre en ayunas. Los trastornos lipídicos se deben tratar según el criterio clínico (ver sección 4.8).

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 efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte también la información importante del producto para estos medicamentos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de indinavir/ritonavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos, y no debe usarse en esta población de pacientes.

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.

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 fármaco 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). No es probable que esta cantidad produzca síntomas de intolerancia a la lactosa (intolerancia a la leche).

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

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. Se desconoce la relevancia de los resultados de estos estudios en los pacientes pediátricos.

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, 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 deben 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*) (ver sección 4.5).

Los fármacos 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 como “QID”).

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la co-administración
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
NRTIs		
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 de los alimentos.
Estavudina 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↔ C_{\min} de indinavir : ↔ (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) Estavudina AUC: ↑ 21% C_{\min} 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_{\min} de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 1000 mg TID solo) AUC de zidovudina: ↔ C_{\min} de zidovudina: ↑ 51%	
Zidovudina/Lamivudina 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↔ C_{\min} de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) AUC de zidovudina: ↑ 39% C_{\min} de zidovudina: ↔ AUC de lamivudina: ↔ C_{\min} de lamivudina: ↔	

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la co-administración
INNTIs		
Delavirdina 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	AUC de indinavir: ↑ 53% C _{min} de indinavir ↑ 298% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)	Debe considerarse la reducción de la dosis de CRIVAN a 400-600 mg cada 8 horas.
Delavirdina 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	AUC de indinavir: ↔ C _{min} de indinavir: ↑ 118% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) Delavirdina: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 46% C _{min} 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 _{min} 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.
IPs		
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.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la co-administración
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC de indinavir _{24hr} : ↑ 178% C _{min} de indinavir: ↑ 11 veces; (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*) AUC de ritonavir: ↑ 72% C _{min} de ritonavir: ↑ 62%	Con respecto a la eficacia y la seguridad, no se han establecido las dosis apropiadas para esta combinación. Los datos clínicos preliminares sugieren que CRIVAN 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.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC de indinavir _{24hr} : ↑ 266% C _{min} de indinavir: ↑ 24 veces; (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*) AUC de ritonavir: ↑ 96% C _{min} de ritonavir: ↑ 371%	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC de indinavir _{24hr} : ↑ 220% C _{min} de indinavir: ↑ 24 veces (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*) AUC de ritonavir _{24hr} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	AUC de indinavir _{24hr} : ↑ 68% C _{min} de indinavir: ↑ 10 veces (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*) AUC de ritonavir _{24hr} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	AUC y C _{min} de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg TID solo*) (*) controles históricos	
Saquinavir 600 mg SD (cápsula dura) (Indinavir 800 mg TID)	AUC de saquinavir: ↑ 500% C _{min} de saquinavir: ↑ 190% (Relativo a saquinavir 600 mg SD (formulación de gel duro) solo)	Con respecto a la eficacia y la seguridad, no se han establecido las dosis apropiadas para esta combinación.
Saquinavir 800 mg SD (cápsula blanda) (Indinavir 800 mg TID)	AUC de saquinavir: ↑ 620% C _{min} de saquinavir: ↑ 450% (Relativo a saquinavir 800 mg SD (cápsula blanda) solo)	
Saquinavir 1200 mg SD (cápsula blanda) (Indinavir 800 mg TID)	AUC de saquinavir: ↑ 360% C _{min} de saquinavir: ↑ 450% (Relativo a saquinavir 1200 mg (cápsula blanda) solo) 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 _{8h} de indinavir de menos del doble.	
Antibióticos		
Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	AUC y C _{min} de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 400 mg QID solo) AUC y C _{min} de sulfametoxazol: ↔	Indinavir y sulfametoxazol/trimetoprim pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la co-administración
Antifúngicos		
Fluconazol 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 24% C _{min} 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 _{min} 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 _{min} de indinavir: ↑ 29% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) AUC de indinavir ↓ 56% C _{min} de indinavir ↓ 27% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo)	Debe considerarse la reducción de dosis de CRIXIVAN a 600 mg cada 8 horas.
Antimicobacterianos		
Isoniazida 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC y C _{min} de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) AUC y C _{min} 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 _{min} de indinavir : ↓ 39% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) AUC de rifabutinina: ↑ 173% C _{min} de rifabutinina: ↑ 244% (Relativo a rifabutinina 300 mg QD solo) AUC de indinavir: ↓ 32% C _{min} de indinavir: ↓ 40% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) AUC de rifabutinina*: ↑ 54% C _{min} 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.
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.
ANALGÉSICOS		
Metadona 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↔ (Relativo a indinavir 800 mg TID controles históricos) AUC y C _{min} de metadona: ↔	Indinavir y metadona pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la co-administración
ANTIARRITMICOS		
Quinidina 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	AUC y C _{min} 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.
ANTIASMÁTICOS		
Teofilina 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC y C _{min} de teofilina: ↔	Indinavir y teofilina pueden coadministrarse sin ajuste de dosis.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	No se ha estudiado, la administración combinada puede provocar concentraciones elevadas de warfarina.	Puede requerirse el ajuste de dosis de warfarina.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamacepina, fenobarbital fenitoína	Indinavir inhibe CYP3A4 y como resultado se espera que aumenten las concentraciones plasmáticas de estos anticonvulsivantes. 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.
ANTIDEPRESIVOS		
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.
ANTAGONISTAS DEL CALCIO		
Dihidropiridina: p. ej. felodipino, nifedipino, nicardipino	↑ de la concentración del antagonista del calcio dihidropiridina Los antagonistas del calcio se metabolizan mediante CYP3A4 que es inhibida por indinavir.	Está justificada la precaución y se recomienda la vigilancia clínica de los pacientes.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la co-administración
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	AUC de indinavir: ↓ 54% C _{min} de indinavir: ↓ 81% (Relativo a indinavir 800 mg TID solo) 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 los fármacos.	Crixivan 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 CRIXIVAN. El efecto inductor puede perdurar hasta 2 semanas después de dejar el tratamiento con la hierba de San Juan.
ANTAGONISTA H₂		
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.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
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.
Rosuvastatina	La interacción no se ha estudiado. Estudio de interacción con lopinavir/ritonavir + rosuvastatina: AUC de rosuvastatina ↑ 2,08 veces C _{max} 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.
IMMUNOSUPRESORES		
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 teniendo en cuenta la monitorización terapéutica del fármaco.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la co-administración
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Noretindrona/etinilestradiol 1/35 1 microgramo QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC de noretindrona: ↑ 26% C _{min} de noretindrona: ↑ 44%	Indinavir y noretindrona/etinilestradiol 1/35 pueden coadministrarse sin realizar un ajuste de la dosis.
INHIBIDOR DE LA PDE5		
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.
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.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
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.
ESTEROIDES		
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 como “QID”).

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la co-administración
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
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 _{min} de indinavir ↓ 50% (Relativo a indinavir/ritonavir 800/100 BID solo) AUC de ritonavir ↓ 36% C _{min} de ritonavir: ↓ 39% AUC y C _{min} de efavirenz: ↔	No se han estudiado los aumentos de dosis de indinavir/ritonavir cuando se administran en combinación con efavirenz.
Antimicobacterianos		
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).

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la co-administración
Otros antiinfecciosos		
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.
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.
ANALGÉSICOS		
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.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la co-administración
ANTIARRITMICOS		
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.
ANTICOAGULANTES		
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.
ANTICONVULSIVANTES		
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 anticonvulsivantes.	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.
ANTIDEPRESIVOS		
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.
ANTIISTAMINICOS		
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.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la co-administración
ANTAGONISTAS DEL CALCIO		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC _{0-24hr} 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 _{0-24hr} de amlodipino: ↑ 80% AUCs de indinavir/ritonavir: ↔	
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		Las mismas recomendaciones que para indinavir sin asociar a ritonavir (ver Tabla 1).
IMMUNOSUPRESORES		
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.
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.
INHIBIDOR DE LA PDE5		
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 a 2,5 mg en un periodo de 72 horas cuando se administra asociado con un inhibidor de la proteasa.
SEDANTES/HIPNOTICOS		
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.

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción	Recomendaciones relativas a la co-administración
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.
ESTEROIDES		
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.

4.6 Embarazo y lactancia

Uso durante el 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 con el VIH y los datos limitados en esta población de pacientes, no se recomienda el uso de indinavir en pacientes embarazadas infectadas con 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.

Uso durante la 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.

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

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 los principales efectos adversos conocidos asociados a la utilización de zidovudina, didanosina o lamivudina.

Las reacciones adversas clínicas notificadas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con el fármaco en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con CRIXIVAN solo o en combinación (n = 309) durante 24 semanas se relacionan a continuación. Muchas de estas reacciones adversas se identificaron también 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 %), exantema (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, el exantema y la alteración del sentido del gusto, la incidencia de reacciones adversas clínicas fue igual o superior en los pacientes tratados con análogos de nucleósidos antirretrovíricos que en los tratados con CRIXIVAN solo o en combinación. Este perfil de seguridad global se mantuvo similar en 107 pacientes tratados con CRIXIVAN solo o en combinación durante un máximo de 48 semanas. Las reacciones adversas, incluso la nefrolitiasis, pueden producir la interrupción del tratamiento.

También se han notificado reacciones adversas durante la experiencia después de la comercialización*, éstas proceden de informes espontáneos, por lo que no se puede determinar su incidencia.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con CRIXIVAN durante los ensayos clínicos y/o el uso post-comercialización.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

*Frecuencia no conocida**: aumento de la hemorragia espontánea en pacientes hemofílicos; 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**: nuevos episodios de diabetes mellitus o hiperglucemia, o exacerbación de diabetes mellitus preexistente (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: cefalea; mareo

Frecuentes: insomnio; hipoestesia; parestesia

*Frecuencia no conocida**: parestesia oral

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas; vómitos; diarrea; dispepsia

Frecuentes: flatulencia; sequedad de boca; regurgitación ácida

*Frecuencia no conocida**: hepatitis incluyendo notificaciones de fracaso hepático; pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: exantema; sequedad de piel

Frecuentes: prurito

Frecuencia no conocida:* rash, incluyendo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson; vasculitis por hipersensibilidad; alopecia, hiperpigmentación; urticaria; uña encarnada de los pies y/o paroniquia.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:

Frecuentes: mialgia

Frecuencia no conocida:* miositis; rabdomiólisis

Trastornos renales y urinarios:

Muy frecuentes: nefrolitiasis en pacientes pediátricos de 3 años y mayores

Frecuentes: nefrolitiasis en adultos; disuria

Se ha registrado 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 fueron relacionados con disfunción renal y se resolvieron con la hidratación y la interrupción temporal del tratamiento (p. ej., 1-3 días).

En ensayos clínicos en pacientes pediátricos de 3 años y mayores, 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 a la dosis recomendada de 500 mg/m² cada 8 horas.

Frecuencia no conocida:* nefrolitiasis, en algunos casos con insuficiencia renal o fallo renal agudo; pielonefritis; nefritis intersticial, a veces asociada con depósitos de cristales de indinavir. En algunos pacientes, no se produjo la resolución de la nefritis intersticial después de la interrupción de la terapia 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

Frecuencia no conocida:* La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH, que incluye la pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y la grasa visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactemia (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (ver sección 4.4)

Pruebas de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio registradas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con el fármaco en ≥ 10 % de los pacientes tratados con CRIXIVAN en monoterapia o en combinación fueron:

Muy frecuentes (> 10 %)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: elevación de VCM, disminución de los neutrófilos.

Trastornos renales y urinarios: hematuria, proteinuria, cristaluria; piuria en pacientes pediátricos a partir de 3 años.

Trastornos hepato biliares: hiperbilirrubinemia asintomática aislada (bilirrubina total $\geq 2,5$ mg/dl, 43 μ mol/l), notificada de forma predominante como una elevación de la bilirrubina indirecta y asociada

en raras ocasiones 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. Aumentos de ALT y AST.

En ensayos clínicos con CRIXIVAN en pacientes pediátricos a partir de 3 años, se observó piuria asintomática de etiología desconocida en el 10,9 % (6/55) de los pacientes que recibían la dosis recomendada de CRIXIVAN de 500 mg/m² cada 8 horas. Algunos de estos acontecimientos se asociaron a una elevación ligera de la creatinina sérica.

Las siguientes anomalías de laboratorio adicionales han sido registradas después de la comercialización; éstas proceden de informes espontáneos, por lo que no se puede determinar su incidencia:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: aumento de los triglicéridos séricos, aumento del colesterol sérico.

Trastornos hepato biliares: alteraciones en la función hepática.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos: elevación de la CPK.

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, diarrea) y renal (como nefrolitiasis, dolor en el costado, hematuria).

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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 proteasa 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 % (IC₉₅) 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 farmacológica

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 co-expresión de un mayor número de sustituciones en las once posiciones identificadas. De los pacientes que experimentaron rebote del ARN viral durante la monoterapia de indinavir a 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 a 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 con 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 con 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 vírica y aumenta los linfocitos CD4 en pacientes con recuento de células CD4 < 500 células/mm³.

En un ensayo publicado, 20 pacientes infectados con 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, 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 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 ARN de VIH < 400 copias/ml y el 50% tenía carga viral < 50 copias/ml; en el análisis

por tratamiento, el 96% de los pacientes tenía ARN de VIH <400 copias/ml y el 74% tenía 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 brazo, 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 vírica 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 vírica fueron consecuentemente 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) variaron 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.

Pacientes pediátricos

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/mm³, 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/mm³, 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 a dosis múltiple. 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 un régimen posológico 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.

En pacientes pediátricos infectados con el VIH, una pauta posológica con cápsulas duras de indinavir, de 500 mg/m² 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 con 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, grasa 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 citocromo 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 tenían 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 con 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 de la gama de dosis clínicas. Menos del 20 % de indinavir se excreta por vía renal. La excreción urinaria media del fármaco 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 fármaco. En ratas tratadas con indinavir a dosis ≥ 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 ≥ 40 mg/kg/día se produjo un aumento del peso hepático, que iba acompañado de hipertrofia hepatocelular a dosis ≥ 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 a 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, a niveles de exposición similares, se ha comprobado un incremento de la incidencia de adenomas tiroideos

relacionado probablemente con un aumento de la liberación de TSH, secundario a un aumento 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 o externas. Sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de costillas supernumerarias y de costillas cervicales. No se observaron alteraciones externas, viscerales o 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)
- dióxido de silicio
- laurilsulfato sódico
- 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

- 2 años para los frascos de polietileno de alta densidad que contienen 18 cápsulas duras.
- 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 18, 90 ó 180 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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 Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/024/004
EU/1/96/024/005
EU/1/96/024/008

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

Fecha de la primera autorización: 04/10/1996
Fecha de la última revalidación: 07/10/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2008.