



## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

CRIXIVAN® 200 mg Hartkapseln  
CRIXIVAN® 400 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

CRIXIVAN 200 mg Hartkapseln  
1 Hartkapsel enthält Indinavirsulfat, entsprechend 200 mg Indinavir.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine 200-mg-Kapsel enthält 74,8 mg Lactose.

CRIXIVAN 400 mg Hartkapseln  
1 Hartkapsel enthält Indinavirsulfat, entsprechend 400 mg Indinavir.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine 400-mg-Kapsel enthält 149,6 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Die 200-mg-Kapseln sind halbdurchsichtig, weiß und in Blau mit CRIXIVAN™ 200 mg beschriftet.

Die 400-mg-Kapseln sind halbdurchsichtig, weiß und in Grün mit CRIXIVAN™ 400 mg beschriftet.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

CRIXIVAN ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angezeigt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

CRIXIVAN soll von Ärzten verordnet werden, die auf die Behandlung von HIV-Infektionen spezialisiert sind. Indinavir sollte in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen auf Basis der aktuellen Daten zur Pharmakodynamik verabreicht werden. Bei Anwendung von Indinavir in Monotherapie können schnell resistente Virusstämme entstehen (siehe Abschnitt 5.1).

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Indinavir ist 800 mg *per os* alle 8 Stunden.

Daten aus veröffentlichten Studien legen nahe, dass eine Kombination von CRIXIVAN 400 mg mit Ritonavir 100 mg – jeweils zweimal/Tag oral gegeben – ein alternatives Dosierungsschema sein kann. Der Vorschlag beruht auf begrenzten veröffentlichten Daten (siehe Abschnitt 5.2).

Bei gleichzeitiger Gabe von Itraconazol oder Ketoconazol sollte eine Dosisreduktion von Indinavir auf 600 mg alle 8 Stunden in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Besondere Patientengruppen

##### Lebererkrankung

Bei Patienten mit leicht- bis mittelgradig beeinträchtigter Leberfunktion aufgrund einer Zirrhose sollte die Dosis von Indinavir auf

600 mg alle 8 Stunden reduziert werden. Diese Empfehlung beruht auf begrenzten pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2). Zu Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor, so dass keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können (siehe Abschnitt 4.4).

##### Nierenerkrankung

Die Unbedenklichkeit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht untersucht; Indinavir wird jedoch zu weniger als 20 % unverändert oder als Metabolit im Urin ausgeschieden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CRIXIVAN bei Kindern unter 4 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Zurzeit vorliegende Daten für Kinder über 4 Jahre sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

##### Art der Anwendung

Die Hartkapseln sollten unzerkaut und ungeöffnet geschluckt werden.

Da CRIXIVAN alle 8 Stunden eingenommen werden muss, ist ein patientenfreundliches Einnahmeschema erforderlich. Für eine optimale Resorption sollte CRIXIVAN ohne gleichzeitige Nahrungszufuhr, d.h. eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit, mit Wasser eingenommen werden. CRIXIVAN kann aber auch mit einer fettarmen, leichten Mahlzeit eingenommen werden.

Bei Kombination mit Ritonavir kann CRIXIVAN unabhängig von oder zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen werden.

Zur Sicherstellung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr sollten Erwachsene mindestens 1,5 l Flüssigkeit im Verlauf von 24 Stunden zu sich nehmen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Indinavir mit oder ohne Ritonavir darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen und Substrate von CYP3A4 sind. Die Hemmung von CYP3A4 sowohl durch CRIXIVAN als auch durch Ritonavir könnte erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel bewirken und möglicherweise schwerwiegende oder lebensbedrohliche Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.5).

CRIXIVAN mit oder ohne Ritonavir darf nicht zusammen mit Amiodaron, Terfenadin, Cisaprid, Astemizol, Quetiapin, Alprazolam, Triazolam, oral angewendetem Midazolam (zu Vorsichtangaben bei parenteral verabreichtem Midazolam, siehe Abschnitt 4.5), Pimozid, Ergotaminderivaten, Simvastatin oder Lovastatin (siehe Abschnitt 4.4) gegeben werden.

Die Kombination von Rifampicin mit CRIXIVAN mit oder ohne begleitende Anwendung von niedrig-dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5). Weiterhin darf CRIXIVAN nicht zusammen mit pflanzlichen Arzneimitteln, die Johanniskraut

(*Hypericum perforatum*) enthalten, gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Darüber hinaus darf Indinavir mit Ritonavir nicht mit Alfuzosin, Meperidin (Pethidin), Piroxicam, Propoxyphen, Bepidil, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin, Fusidinsäure, Clozapin, Clorzepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam angewandt werden.

Indinavir darf Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung nicht mit Ritonavir verabreicht werden, da Ritonavir hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn CRIXIVAN mit Ritonavir angewendet wird, beachten Sie weitere Gegenanzeigen in der Fachinformation von Ritonavir.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Nephrolithiasis und tubulointerstitielle Nephritis

Bei Einnahme von Indinavir ist Nephrolithiasis bei Erwachsenen mit einer kumulativen Inzidenz von 12,4 % (mit einem Bereich von 4,7 % bis zu 34,4 % in den einzelnen Studien) aufgetreten. Die kumulative Inzidenz der Nephrolithiasis nimmt mit steigender CRIXIVAN Exposition zu; das Risiko bleibt jedoch relativ konstant. In einigen Fällen war die Nephrolithiasis mit Niereninsuffizienz oder akutem Nierenversagen verbunden. In der Mehrzahl der Fälle waren Niereninsuffizienz und akutes Nierenversagen reversibel. Treten Anzeichen und Symptome einer Nephrolithiasis auf, einschließlich Flankenschmerz mit oder ohne Hämaturie (einschließlich Mikrohämaturie), kann eine zeitweilige Therapieunterbrechung (d. h. 1–3 Tage) während der akuten Episode der Nephrolithiasis oder ein Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden. Zu der Untersuchung können eine Urinanalyse, Serum-Harnstoff und -Kreatinin sowie Ultraschall an Blase und Nieren gehören. Bei allen Patienten unter Behandlung mit Indinavir muss eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sichergestellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Patienten mit ein- oder mehrmaligen Episoden einer Nephrolithiasis muss eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sichergestellt werden; falls erforderlich kann die Therapie während der akuten Episode der Nephrolithiasis zeitweilig (d. h. für 1–3 Tage) unterbrochen oder gänzlich abgesetzt werden.

Bei Patienten mit asymptomatischer ausgeprägter Leukozyturie (> 100 Zellen/Gesichtsfeld) wurden Fälle von interstitieller Nephritis mit medullärer Kalzifizierung und kortikaler Atrophie beobachtet. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko sollten Urinanalysen in Betracht gezogen werden. Falls eine dauerhafte schwere Leukozyturie gefunden wird, ist eine weitere Abklärung angeraten.

#### Arzneimittelwechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe anderer Arzneimittel, die starke Induktoren von CYP3A4 sind, sollte Indinavir nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Die gemeinsame Anwendung kann zu verringerten Plasmakonzentrationen von Indinavir führen. Damit bestünde ein erhöhtes Risiko dafür, dass die Behandlung un-

zureichend ist und dass sich leichter eine Resistenz entwickelt (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Kombination von Indinavir mit Ritonavir könnten die potenziellen Wechselwirkungen zunehmen. Der Abschnitt Arzneimittelwechselwirkungen der Fachinformation Ritonavir sollte ebenfalls zur Information über potenzielle Wechselwirkungen herangezogen werden.

Atazanavir ist ebenso wie Indinavir aufgrund einer Hemmung der UDP-Glukuronosyltransferase (UGT) mit einer indirekten (unkonjugierten) Hyperbilirubinämie assoziiert. Kombinationen von Atazanavir mit oder ohne Ritonavir und CRIXIVAN wurden nicht untersucht und eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird aufgrund des Risikos einer Verschlimmerung dieser Nebenwirkungen nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Einnahme von Indinavir mit Lovastatin oder Simvastatin wird wegen eines erhöhten Myopathierisikos (einschließlich Rhabdomyolyse) nicht empfohlen. Basierend auf einer Wechselwirkungsstudie mit Lopinavir/Ritonavir wird eine Kombination mit Rosuvastatin und Proteaseinhibitoren nicht empfohlen. Indinavir darf auch nur mit Vorsicht zusammen mit Atorvastatin eingesetzt werden. Die Wechselwirkungen von Indinavir oder Indinavir/Ritonavir mit Pravastatin oder Fluvastatin sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.5).

Es ist davon auszugehen, dass die gemeinsame Einnahme von CRIXIVAN und Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil (PDE-5-Hemmer) die Plasmakonzentrationen dieser Substanzen beträchtlich erhöht und damit zu einem Anstieg der unerwünschten Arzneimittelwirkungen der PDE-5-Hemmer, einschließlich Hypotonie, Sehstörungen und Priapismus, führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

#### HIV-Übertragung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

#### Akute hämolytische Anämie

Über akute hämolytische Anämie wurde berichtet. Einige dieser Fälle waren schwerwiegend und rasch fortschreitend. Sobald die Diagnose feststeht, sollten entsprechende Maßnahmen zur Behandlung der hämolytischen Anämie ergriffen werden; dies kann das Absetzen von Indinavir erfordern.

#### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid-

und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

#### Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Indinavir wurden bei Patienten mit bestehenden relevanten Lebererkrankungen nicht untersucht. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise letale Nebenwirkungen in der Leber. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie gegen Hepatitis B oder C beachten Sie bitte auch die Fachinformation dieser Arzneimittel.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen einschließlich chronischer aktiver Hepatitis zeigen bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit größerer Häufigkeit Abweichungen der Leberfunktion und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei solchen Patienten muss bei Hinweisen auf eine Verschlimmerung der Lebererkrankung eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

Bei Patienten mit bestehenden Lebererkrankungen wurde unter Indinavirbehandlung ein häufigeres Auftreten einer Nephrolithiasis beobachtet.

#### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

#### Patienten mit Begleiterkrankungen

Es liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen, bei hämophilen Patienten (Typ A und B) vor, die mit Pls behandelt wurden. Einigen Patienten wurde zusätzlich Faktor VIII gegeben. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit Pls fortgesetzt beziehungsweise wieder aufgenommen, wenn sie unterbrochen worden war. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist allerdings nicht geklärt. Hämophile Patienten sollten daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion aufgrund einer Zirrhose muss wegen der verminderten Stoffwechselung die Dosis von Indinavir reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden nicht untersucht. Solange solche Studien nicht vorliegen, ist Vorsicht geboten, da erhöhte Indinavirspiegel auftreten können.

Die Unbedenklichkeit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht untersucht. Indinavir wird jedoch zu weniger als 20 % unverändert oder als Metabolit im Urin ausgeschieden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

#### Lactose

Dieses Arzneimittel enthält 299,2 mg Lactose pro 800-mg-Dosis (maximale Einzeldosis).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Indinavir wird über das Cytochrom-P450-Enzym CYP3A4 metabolisiert. Deshalb können andere Stoffe, die über denselben Weg metabolisiert werden oder die Aktivität von CYP3A4 verändern, die Pharmakokinetik von Indinavir beeinflussen. Ebenso könnte auch Indinavir die Pharmakokinetik anderer Stoffe beeinflussen, die über diesen Weg metabolisiert werden. Geboostetes Indinavir (Indinavir mit Ritonavir) kann additive pharmakokinetische Wirkungen auf Substanzen haben, die über den CYP3A4-Stoffwechselweg metabolisiert werden, da sowohl Ritonavir als auch Indinavir das Cytochrom-P450-Enzym CYP3A4 hemmen.

Indinavir mit oder ohne Ritonavir darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen und Substrate von CYP3A4 sind. Die Hemmung von CYP3A4 sowohl durch CRIXIVAN als auch durch Ritonavir könnte erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel bewirken und möglicherweise schwerwiegende oder lebensbedrohliche Reaktionen hervorrufen. CRIXIVAN mit oder ohne Ritonavir darf nicht zusammen mit Amiodaron, Terfenadin, Cisaprid, Astemizol, Quetiapin, Alprazolam, Triazolam, oral angewendetem Midazolam (zu Vorsichtsangaben bei parenteral verabreichtem Midazolam, siehe Tabelle 1 auf Seite 3 ff. und Tabelle 2 auf Seite 7 ff.), Pimozid, Ergotamin-derivaten, Simvastatin oder Lovastatin gegeben werden.

**Tabelle 1. Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen bei Koadministration mit anderen Arzneimitteln – INDINAVIR, NICHT GEBEOSTET**

Wechselwirkungen zwischen Indinavir und anderen Arzneimitteln sind in den Tabellen unten aufgelistet (Erhöhung wird angezeigt als „↑“, Erniedrigung als „↓“, keine Änderung [ $\leq \pm 20\%$ ] als „↔“, Einzeldosis als „SD“, einmal täglich als „QD“, zweimal täglich als „BID“, dreimal täglich als „TID“ und viermal täglich als „QID“).

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wechselwirkung	Empfehlungen bezügl. Koadministration
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<b>NRTIs</b>		
Didanosin Gepufferte Darreichungsform	Eine formale Interaktionsstudie zwischen Indinavir und Didanosin wurde nicht durchgeführt. Für eine optimale Resorption von Indinavir wird jedoch ein normaler gastrischer (saurer) pH-Wert benötigt, während Didanosin in gepufferter Darreichungsform zur pH-Wert-Erhöhung rasch durch Säure abgebaut wird. Die antiretrovirale Aktivität war unverändert, wenn Didanosin drei Stunden nach der Behandlung mit Indinavir gegeben wurde.	Die Verabreichung von Indinavir und Didanosin (gepufferte Darreichungsform) sollte mindestens eine Stunde getrennt voneinander auf nüchternen Magen erfolgen.
Didanosin magensaftresistent 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg SD allein) Didanosin: ↔	Kann ohne Einschränkungen hinsichtlich Zeit und Nahrungsaufnahme gegeben werden.
Stavudin 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir $C_{min}$ : ↔ (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein) Stavudin AUC: ↑ 21 % Stavudin $C_{min}$ : nicht bestimmt	Indinavir und NRTIs können ohne Dosisanpassung gemeinsam gegeben werden.
Zidovudin 200 mg TID (Indinavir 1.000 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir $C_{min}$ : ↔ (Im Vergleich zu Indinavir 1.000 mg TID allein) Zidovudin AUC: ↔ Zidovudin $C_{min}$ : ↑ 51 %	
Zidovudin/Lamivudin 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir $C_{min}$ : ↔ (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein) Zidovudin AUC: ↑ 39 % Zidovudin $C_{min}$ : ↔ Lamivudin AUC: ↔ Lamivudin $C_{min}$ : ↔	
<b>NNRTIs</b>		
Delavirdin 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 53 % Indinavir $C_{min}$ : ↑ 298 % (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein)	Dosisreduktion von CRIXIVAN auf 400–600 mg alle 8 Stunden sollte in Erwägung gezogen werden.
Delavirdin 400 mg TID (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir $C_{min}$ : ↑ 118 % (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein) Delavirdin: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1.000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 46 % Indinavir $C_{min}$ : ↓ 57 % (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein) Eine erhöhte Dosis (1.000 mg TID) von Indinavir kompensiert nicht den Induktionseffekt von Efavirenz.	Eine spezifische Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 31 % Indinavir $C_{min}$ : ↓ 40 % Efavirenz AUC: ↔	
Nevirapin 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 28 % Nevirapin: ↔ (CYP3A-Induktion)	Dosiserhöhung von Indinavir auf 1.000 mg alle 8 Stunden sollte bei Gabe mit Nevirapin in Erwägung gezogen werden.

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wechselwirkung	Empfehlungen bezügl. Koadministration
<b>PIs (Proteaseinhibitoren)</b>		
Amprenavir 1.200 mg BID (Indinavir 1.200 mg BID)	Amprenavir AUC: ↑ 90 % Indinavir: ↔	Adäquate Dosierungen für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden nicht ermittelt.
Atazanavir	Wechselwirkung nicht untersucht.	Die Kombination von Atazanavir mit oder ohne Ritonavir und CRIXIVAN wird wegen eines erhöhten Risikos einer Hyperbilirubinämie nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC <sub>24 Std.</sub> : ↑ 178 % Indinavir C <sub>min.</sub> : ↑ 11fach (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein*) Ritonavir AUC: ↑ 72 % Ritonavir C <sub>min.</sub> : ↑ 62 %	Adäquate Dosierungen für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden nicht ermittelt. Vorläufige klinische Daten legen nahe, dass CRIXIVAN 400 mg in Kombination mit Ritonavir 100 mg, jeweils zweimal/Tag oral gegeben, ein alternatives Dosierungsschema sein kann (siehe Abschnitt 5.2). Eine geboostete Dosis von 800 mg Indinavir/100 mg Ritonavir zweimal/Tag hat ein erhöhtes Risiko unerwünschter Nebenwirkungen.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC <sub>24 Std.</sub> : ↑ 266 % Indinavir C <sub>min.</sub> : ↑ 24fach (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein*) Ritonavir AUC: ↑ 96 % Ritonavir C <sub>min.</sub> : ↑ 371 %	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	Indinavir AUC <sub>24 Std.</sub> : ↑ 220 % Indinavir C <sub>min.</sub> : ↑ 24fach (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein*) Ritonavir AUC <sub>24 Std.</sub> : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC <sub>24 Std.</sub> : ↑ 68 % Indinavir C <sub>min.</sub> : ↑ 10fach (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein*) Ritonavir AUC <sub>24 Std.</sub> : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	Indinavir AUC und C <sub>min.</sub> : ↔ (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein*) *historische Kontrollen	
Saquinavir 600 mg SD (Hartgelkapsel-Darreichungsform) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 500 % Saquinavir C <sub>min.</sub> : ↑ 190 % (Im Vergleich zu Saquinavir 600 mg SD [Hartgel-Formulierung] allein)	Adäquate Dosierungen für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden nicht ermittelt.
Saquinavir 800 mg SD (Weichgelkapsel-Darreichungsform) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 620 % Saquinavir C <sub>min.</sub> : ↑ 450 % (Im Vergleich zu Saquinavir 800 mg SD [Weichgel-Formulierung] allein)	
Saquinavir 1.200 mg SD (Weichgelkapsel-Darreichungsform) (Indinavir 800 mg TID)	Saquinavir AUC: ↑ 360 % Saquinavir C <sub>min.</sub> : ↑ 450 % (Im Vergleich zu Saquinavir 1.200 mg [Weichgel-Formulierung] allein)  Das Studiendesign erlaubt keine definitive Bestimmung der Wirkung von Saquinavir auf Indinavir, legt aber nahe, dass die AUC <sub>8 Std.</sub> von Indinavir bei gleichzeitiger Anwendung mit Saquinavir um knapp das Zweifache ansteigt.	
<b>Antibiotika</b>		
Sulfamethoxazol/Trimethoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	Indinavir AUC und C <sub>min.</sub> : ↔ (Im Vergleich zu Indinavir 400 mg QID allein) Sulfamethoxazol AUC und C <sub>min.</sub> : ↔	Indinavir und Sulfamethoxazol/Trimethoprim können ohne Dosisanpassung gemeinsam gegeben werden.
<b>Antimykotika</b>		
Fluconazol 400 mg QD (Indinavir 1.000 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 24 % Indinavir C <sub>min.</sub> : ↔ (Im Vergleich zu Indinavir 1.000 mg TID allein)	Indinavir und Fluconazol können ohne Dosisanpassung gemeinsam gegeben werden.
Itraconazol 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ Indinavir C <sub>min.</sub> : ↑ 49 % (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein)	Dosisreduktion von CRIXIVAN auf 600 mg alle 8 Stunden wird bei gleichzeitiger Gabe von Itraconazol empfohlen.
Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 20 % Indinavir C <sub>min.</sub> : ↑ 29 % (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein)	Dosisreduktion von CRIXIVAN auf 600 mg alle 8 Stunden sollte in Erwägung gezogen werden.
Ketoconazol 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 56 % Indinavir C <sub>min.</sub> : ↓ 27 % (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein)	

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wechselwirkung	Empfehlungen bezügl. Koadministration
<b>Anti-mykobakteriell wirksame Arzneimittel</b>		
Isoniazid 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC und $C_{min}$ : ↔ (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein) Isoniazid AUC und $C_{min}$ : ↔	Indinavir und Isoniazid können ohne Dosisanpassung gemeinsam gegeben werden.
Rifabutin 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 34 % Indinavir $C_{min}$ : ↓ 39 % (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein) Rifabutin AUC: ↑ 173 % Rifabutin $C_{min}$ : ↑ 244 % (Im Vergleich zu Rifabutin 300 mg QD allein)	Eine Dosisreduktion von Rifabutin und eine Dosiserhöhung von CRIXIVAN wurden nicht in klinischen Studien bestätigt. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen. Wenn eine Therapie mit Rifabutin erforderlich ist, sollten alternative HIV-Behandlungen gewählt werden.
Rifabutin 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 32 % Indinavir $C_{min}$ : ↓ 40 % (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein) Rifabutin AUC*: ↑ 54 % Rifabutin $C_{min}$ *: ↑ 99 %  (*Im Vergleich zu Rifabutin 300 mg QD allein. Es wurden keine Daten zur Kombination von Rifabutin 150 mg QD und Indinavir 800 mg TID im Vergleich zu einer Referenzdosis von 150 mg Rifabutin allein erhoben.)	
Rifampicin 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 92 % (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein) Diese Wirkung beruht auf einer Induktion von CYP3A4 durch Rifampicin.	Die Anwendung von Rifampicin mit Indinavir ist kontraindiziert.
<b>ANALGETIKA</b>		
Methadon 20–60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↔ (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID aus historischen Kontrollen) Methadon AUC und $C_{min}$ : ↔	Indinavir und Methadon können ohne Dosisanpassung gemeinsam gegeben werden.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Chinidin 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC und $C_{min}$ : ↔ (Im Vergleich zu Indinavir 400 mg SD) Chinidin-Konzentration erwartet: ↑ (CYP3A4-Hemmung durch Indinavir)	Vorsicht ist angebracht und aufmerksames therapeutisches Überwachen der Konzentration wird bei Koadministration von Chinidin mit CRIXIVAN empfohlen. Die Anwendung von Indinavir/Ritonavir mit Chinidin ist kontraindiziert.
<b>ANTIASTHMATIKA</b>		
Theophyllin 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Theophyllin AUC und $C_{min}$ : ↔	Indinavir und Theophyllin können ohne Dosisanpassung gemeinsam gegeben werden.
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Warfarin	Nicht untersucht, kombinierte Verabreichung kann zu einem erhöhten Warfarinspiegel führen.	Dosisanpassung von Warfarin kann erforderlich sein.
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	Indinavir hemmt CYP3A4, daher wird erwartet, dass die Plasmakonzentrationen dieser Antikonvulsiva erhöht werden. Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin, kann die Indinavir-Plasmakonzentration erniedrigen.	Sorgfältiges Überwachen von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird empfohlen, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Indinavir angewendet werden.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Venlafaxin 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir AUC: ↓ 28 % (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg SD allein) Venlafaxin und aktiver Metabolit O-Desmethyl-Venlafaxin: ↔	Die klinische Bedeutung dieses Ergebnisses ist nicht bekannt.
<b>ANTI-PSYCHOTIKA</b>		
Quetiapin	Nicht untersucht. Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Indinavir ist mit einer Konzentrationserhöhung von Quetiapin zu rechnen.	Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit Indinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da dies die Plasmakonzentrationen von Quetiapin erhöhen und damit zu Quetiapin-bedingter Toxizität, einschließlich Koma, führen kann.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wechselwirkung	Empfehlungen bezügl. Koadministration
<b>CALCIUMKANALBLOCKER</b>		
Dihydropyridin: z. B. Felodipin, Nifedipin, Nicardipin	↑ Dihydropyridin-Calciumkanalblocker-Konzentration Calciumkanalblocker werden über CYP3A4 metabolisiert, das von Indinavir gehemmt wird.	Vorsicht ist angebracht. Klinisches Überwachen der Patienten wird empfohlen.
<b>PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> ) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↓ 54 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 81 % (Im Vergleich zu Indinavir 800 mg TID allein) Verminderung der Indinavir-Konzentration aufgrund der Induktion Arzneimittel-metabolisierender Proteine und/oder von Transportproteinen durch Johanniskraut.	Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, sind kontraindiziert bei gleichzeitiger Therapie mit CRIXIVAN. Wenn ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, soll die Einnahme von Johanniskraut abgebrochen, die Viruslast und, falls möglich, der Indinavirspiegel untersucht werden. Der Indinavirspiegel kann nach Abbruch der Einnahme von Johanniskraut ansteigen und eine Dosisanpassung von CRIXIVAN nötig sein. Der induzierende Effekt kann bis zu 2 Wochen nach Therapieabbruch von Johanniskraut anhalten.
<b>HISTAMIN-H<sub>2</sub>-ANTAGONISTEN</b>		
Cimetidin 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	Indinavir AUC und C <sub>min</sub> : ↔ (Im Vergleich zu Indinavir 400 mg SD allein)	Indinavir und Cimetidin können ohne Dosisanpassung gemeinsam gegeben werden.
<b>HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER</b>		
Lovastatin, Simvastatin	Indinavir hemmt CYP3A4, es wird daher erwartet, dass die Plasmakonzentrationen dieser HMG-CoA-Reduktasehemmer deutlich erhöht werden, da sie stark vom CYP3A4-Metabolismus abhängen.	Kontraindiziert, aufgrund eines erhöhten Myopathie- und Rhabdomyolyserisikos.
Rosuvastatin	Wechselwirkung nicht untersucht. Wechselwirkungsstudie mit Lopinavir/Ritonavir + Rosuvastatin: Rosuvastatin AUC: ↑ 2,08fach Rosuvastatin C <sub>max</sub> : ↑ 4,66fach (Mechanismus nicht bekannt)	Diese Kombination wird nicht empfohlen.
Atorvastatin	Atorvastatin-Konzentration: ↑ Atorvastatin ist weniger abhängig vom CYP3A4-Metabolismus als Lovastatin oder Simvastatin.	Die niedrigstmögliche Dosis von Atorvastatin unter sorgfältiger Überwachung anwenden. Vorsicht ist geboten.
Pravastatin, Fluvastatin	Wechselwirkung nicht untersucht. Metabolismus von Pravastatin und Fluvastatin ist nicht abhängig von CYP3A4. Interaktionen über Wirkungen auf Transportproteine können nicht ausgeschlossen werden.	Wechselwirkung nicht bekannt. Wenn keine Alternative zur Verfügung steht, ist die Kombination unter sorgfältiger therapeutischer Überwachung einzusetzen.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Cyclosporin A	Deutliche Erhöhung der Cyclosporin-A(CsA)-Spiegel bei Patienten unter Pls, einschl. Indinavir.	CsA-Spiegel erfordern progressive Dosisanpassung unter therapeutischer Überwachung des Arzneimittels.
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Norethisteron/Ethinylestradiol 1/35 1 µg (= 1 mg/0,035 mg) QD (Indinavir 800 mg TID)	Norethisteron AUC: ↑ 26 % Norethisteron C <sub>min</sub> : ↑ 44 %	Indinavir und Norethisteron/Ethinylestradiol 1/35 können ohne Dosisanpassung gemeinsam gegeben werden.
<b>PDE-5-HEMMER</b>		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Indinavir AUC: ↑ 11 % Sildenafil AUC: ↑ 340 % Koadministration von CRIXIVAN mit Sildenafil resultiert vermutlich in einer Konzentrationserhöhung von Sildenafil durch kompetitive Hemmung des Metabolismus.	Sildenafil-Dosis sollte bei Patienten mit begleitender Indinavir-Therapie ein Maximum von 25 mg in einem 48-Stunden-Zeitraum nicht überschreiten.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	Vardenafil AUC: ↑ 16fach Koadministration von CRIXIVAN mit Vardenafil resultiert vermutlich in einer Konzentrationserhöhung von Vardenafil durch kompetitive Hemmung des Metabolismus.	Vardenafil-Dosis sollte bei Patienten mit begleitender Indinavir-Therapie ein Maximum von 2,5 mg in einem 24-Stunden-Zeitraum nicht überschreiten.
Tadalafil	Wechselwirkung nicht untersucht. Koadministration von CRIXIVAN mit Tadalafil resultiert vermutlich in einer Konzentrationserhöhung von Tadalafil durch kompetitive Hemmung des Metabolismus.	Tadalafil-Dosis sollte bei Patienten mit begleitender Indinavir-Therapie ein Maximum von 10 mg in einem 72-Stunden-Zeitraum nicht überschreiten.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wechselwirkung	Empfehlungen bezügl. Koadministration
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Midazolam (parenteral)	Nicht untersucht; bei einer gleichzeitigen Gabe ist mit einer deutlichen Konzentrationserhöhung von Midazolam zu rechnen, besonders bei oraler Anwendung von Midazolam. Midazolam wird in großem Umfang über CYP3A4 metabolisiert.	CRIXIVAN und orales Midazolam dürfen nicht gemeinsam gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3). Besondere Vorsicht ist angebracht bei Koadministration von CRIXIVAN und parenteralem Midazolam. Wenn CRIXIVAN gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet wird, sollte dies auf einer Intensivstation oder unter damit vergleichbaren Bedingungen erfolgen, bei denen eine engmaschige klinische Überwachung sowie angemessene medizinische Intervention im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung sichergestellt sind. Insbesondere wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam gegeben wird, muss eine Dosisanpassung von Midazolam in Betracht gezogen werden.
<b>STEROIDE</b>		
Dexamethason	Wechselwirkung nicht untersucht. ↑ Dexamethason-Exposition erwartet (CYP3A-Hemmung). ↓ Indinavir-Plasmakonzentration kann erwartet werden (CYP3A-Induktion).	Sorgfältige Überwachung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird empfohlen bei gleichzeitiger Verabreichung von Dexamethason mit Indinavir.

**Tabelle 2. Interaktionen und Dosierungsempfehlungen bei Kombination mit anderen Arzneimitteln – INDINAVIR, geboostet mit RITONAVIR**

**Spezifische Wechselwirkungsstudien mit der mit 100 mg Ritonavir geboosteten 400-mg-Dosis Indinavir wurden nicht durchgeführt.**

Wechselwirkungen zwischen Indinavir/Ritonavir und anderen Arzneimitteln sind in den Tabellen unten aufgelistet (Erhöhung wird angezeigt als „↑“, Erniedrigung als „↓“, keine Änderung [ $\pm 20\%$ ] als „↔“, Einzeldosis als „SD“, einmal täglich als „QD“, zweimal täglich als „BID“, dreimal täglich als „TID“ und viermal täglich als „QID“).

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wechselwirkung	Empfehlungen bezügl. Koadministration
<b>ANTIINFECTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
Amprenavir	Amprenavir 1.200 mg BID AUC ↑ 90 % mit 800 mg TID Indinavir allein (siehe Tabelle 1). Amprenavir 600 mg BID AUC ↑ 64 % mit 100 mg BID Ritonavir allein (im Vergleich zu Amprenavir 1.200 mg BID allein). Ritonavir erhöht die Serumspiegel von Amprenavir aufgrund der CYP3A4-Hemmung. Keine Interaktionsdaten zur Koadministration von Indinavir/Ritonavir und Amprenavir verfügbar.	Adäquate Dosierungen im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden für diese Kombination nicht ermittelt. Ritonavir als Lösung zum Einnehmen sollte Kindern nicht zusammen mit Amprenavir-Lösung zum Einnehmen gegeben werden aufgrund des Toxizitätsrisikos der sonstigen Bestandteile der beiden Darreichungsformen.
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir/Ritonavir 800/100 BID)	Indinavir AUC: ↓ 25 % Indinavir C <sub>min</sub> : ↓ 50 % (Im Vergleich zu Indinavir/Ritonavir 800/100 BID allein) Ritonavir AUC: ↓ 36 % Ritonavir C <sub>min</sub> : ↓ 39 % Efavirenz AUC und C <sub>min</sub> : ↔	Dosiserhöhungen von Indinavir/Ritonavir bei gleichzeitiger Gabe mit Efavirenz wurden nicht untersucht.
<b>Anti-mykobakteriell wirksame Arzneimittel</b>		
Rifabutin	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Erniedrigte Indinavirkonzentrationen und erhöhte Rifabutinkonzentrationen werden erwartet.	Dosierungsempfehlungen für Indinavir/Ritonavir mit Rifabutin können nicht gegeben werden, deshalb wird die Kombination nicht empfohlen. Falls eine Rifabutintherapie erforderlich ist, sollte auf andere Arzneimittel zur Behandlung der HIV-Infektion zurückgegriffen werden.
Rifampicin	Rifampicin ist ein starker CYP3A4-Induktor und verursacht nachweislich eine 92%ige Abnahme der Indinavir-Plasmakonzentration (AUC), was zu virologischem Versagen und Resistenzentwicklung führen kann. Im Bestreben, die verringerte Exposition durch eine Erhöhung der Dosis anderer Proteaseinhibitoren in Kombination mit Ritonavir zu kompensieren, wurde eine hohe Rate von Nebenwirkungen an der Leber beobachtet.	Die Kombination von Rifampicin mit CRIXIVAN mit begleitender Anwendung von niedrig-dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wechselwirkung	Empfehlungen bezügl. Koadministration
<b>Andere Antiinfektiva</b>		
Atovaquon	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Ritonavir induziert Glukuronidierung, daher wird erwartet, dass die Plasmakonzentrationen von Atovaquon erniedrigt werden.	Sorgfältige Überwachung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Atovaquon und Indinavir/Ritonavir.
Erythromycin, Itraconazol	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Indinavir und Ritonavir hemmen CYP3A4, daher wird erwartet, dass die Plasmakonzentrationen von Erythromycin und Itraconazol erhöht werden.	Sorgfältige Überwachung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Erythromycin oder Itraconazol mit Indinavir/Ritonavir.
Ketoconazol	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Indinavir und Ritonavir hemmen CYP3A4, daher wird erwartet, dass die Plasmakonzentrationen von Ketoconazol erhöht werden. Koadministration von Ritonavir und Ketoconazol verursachte eine erhöhte Häufigkeit von gastrointestinalen und hepatischen Nebenwirkungen.	Sorgfältige Überwachung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol mit Indinavir/Ritonavir. Eine Dosisreduktion von Ketoconazol sollte bei Koadministration mit Indinavir/Ritonavir in Erwägung gezogen werden.
<b>ANALGETIKA</b>		
Fentanyl	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Indinavir und Ritonavir hemmen CYP3A4, daher wird ein Anstieg der Plasmakonzentration von Fentanyl erwartet.	Sorgfältige Überwachung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Fentanyl mit Indinavir/Ritonavir.
Methadon	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Kein deutlicher Effekt von ungeboostetem Indinavir auf die Methadon AUC (siehe Tabelle 1 oben). Abnahme der Methadon AUC wurde mit anderen Ritonavir-geboosteten Protease-Hemmern beobachtet. Ritonavir kann die Glukuronidierung von Methadon induzieren.	Eine Erhöhung der Methadondosis kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Indinavir/Ritonavir notwendig sein. Eine Dosisanpassung abhängig vom klinischen Ansprechen des Patienten auf die Methadontherapie kann notwendig sein.
Morphin	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Morphinspiegel kann aufgrund einer Induktion der Glukuronidierung durch gleichzeitige Anwendung von Ritonavir erniedrigt sein.	Sorgfältige Überwachung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Morphin mit Indinavir/Ritonavir.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin 0,4 mg SD (Ritonavir 200 mg BID)	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Digoxin AUC: ↑ 22 %	Ritonavir kann den Digoxinspiegel aufgrund einer Modifikation des P-Glykoprotein-vermittelten Digoxinefflux erhöhen. Sorgfältige Überwachung der Digoxinspiegel wird empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin mit Indinavir/Ritonavir.
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Warfarin (Ritonavir 400 mg BID)	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. R-Warfarinspiegel können erniedrigt sein und zu einer verminderten Antikoagulation aufgrund einer Induktion von CYP1A2 und CYP2C9 durch Ritonavir führen.	Antikoagulationsparameter sollten überwacht werden bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin mit Indinavir/Ritonavir.
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Indinavir und Ritonavir hemmen CYP3A4, daher wird erwartet, dass die Plasmakonzentration von Carbamazepin erhöht wird.	Sorgfältige Überwachung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin mit Indinavir/Ritonavir.
Valproinsäure, Lamotrigin, Phenytoin	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Ritonavir induziert Oxidation über CYP2C9 und Glukuronidierung, daher wird erwartet, dass die Plasmakonzentrationen der Antikonvulsiva erniedrigt werden.	Sorgfältige Überwachung der Serumspiegel und Wirksamkeit wird empfohlen, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Indinavir/Ritonavir angewendet werden. Phenytoin kann den Serumspiegel von Ritonavir erniedrigen.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Trazodon 50 mg SD (Ritonavir 200 mg BID)	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Trazodon AUC: ↑ 2,4fach Erhöhung der Häufigkeit der mit Trazodon assoziierten Nebenwirkungen wurde unter Koadministration mit Ritonavir beobachtet.	Die Kombination von Trazodon mit Indinavir/Ritonavir sollte mit Vorsicht angewendet werden. Beginn der Therapie mit der niedrigsten Trazodondosis mit Überwachung des klinischen Ansprechens und der Verträglichkeit.

Fortsetzung auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich	Wechselwirkung	Empfehlungen bezügl. Koadministration
<b>ANTI-HISTAMINIKA</b>		
Fexofenadin	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Ritonavir kann bei gleichzeitiger Anwendung den P-Glykoprotein-vermittelten Fexofenadinefflux verändern, was zu einer erhöhten Konzentration von Fexofenadin führt.	Sorgfältige Überwachung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Fexofenadin mit Indinavir/Ritonavir.
Loratadin	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Indinavir und Ritonavir inhibieren CYP3A4, daher wird erwartet, dass die Plasmakonzentration von Loratadin erhöht wird.	Sorgfältige Überwachung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Loratadin mit Indinavir/Ritonavir.
<b>CALCIUMKANALBLOCKER</b>		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/Ritonavir 800/100 BID)	Diltiazem AUC <sub>0-24 Std</sub> : ↑ 43 % Indinavir/Ritonavir AUCs: ↔	Dosisänderung der Calciumkanalblocker sollte bei Koadministration mit Indinavir/Ritonavir in Erwägung gezogen werden, da es zu einem erhöhten Ansprechen führen kann.
Amlodipin 5 mg QD (Indinavir/Ritonavir 800/100 BID)	Amlodipin AUC <sub>0-24 Std</sub> : ↑ 80 % Indinavir/Ritonavir AUCs: ↔	
<b>HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER</b>		Es gelten dieselben Empfehlungen wie für Indinavir ohne Ritonavir-Boosting (siehe Tabelle 1).
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Cyclosporin A (Indinavir/Ritonavir 800/100 BID)	Nach Therapieeinleitung mit Indinavir/Ritonavir 800/100 BID oder Lopinavir/Ritonavir 400/100 BID war in einer Studie eine Dosisreduktion von Cyclosporin A auf 5–20 % der vorherigen Dosis notwendig, um den Cyclosporin-A-Spiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs zu halten.	Cyclosporin-A-Dosisanpassung erforderlich entsprechend gemessenem Cyclosporin-A-Minimalspiegel.
Tacrolimus	Wechselwirkung mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Indinavir und Ritonavir hemmen CYP3A4, daher wird erwartet, dass die Plasmakonzentrationen von Tacrolimus ansteigen.	Sorgfältige Überwachung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus mit Indinavir/Ritonavir.
<b>PDE-5-HEMMER</b>		
Sildenafil, Tadalafil	Wechselwirkung nicht untersucht.	Für Sildenafil und Tadalafil werden dieselben Empfehlungen wie für Indinavir ohne Ritonavir-Boosting gegeben (siehe Tabelle 1).
Vardenafil	Wechselwirkung nicht untersucht.	Vardenafil-Dosis darf ein Maximum von 2,5 mg in einem 72-Stunden-Zeitraum bei Kombination mit einem geboosteten Protease-Hemmer nicht überschreiten.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron	Interaktion mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Indinavir und Ritonavir hemmen CYP3A4, daher wird erwartet, dass die Plasmakonzentrationen von Buspiron ansteigen.	Sorgfältige Überwachung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Buspiron mit Indinavir/Ritonavir.
Midazolam (parenteral)	Interaktion mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Verabreichung wird ein deutlicher Anstieg der Konzentrationen von Midazolam erwartet, besonders bei oraler Verabreichung von Midazolam (CYP3A4-Hemmung).	CRIXIVAN mit Ritonavir und orales Midazolam dürfen nicht gemeinsam gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3). Besondere Vorsicht ist angebracht bei Koadministration von CRIXIVAN, Ritonavir und parenteralem Midazolam. Wenn CRIXIVAN und Ritonavir gleichzeitig mit parenteralem Midazolam angewendet werden, sollte dies auf einer Intensivstation oder unter damit vergleichbaren Bedingungen erfolgen, bei denen eine engmaschige klinische Überwachung sowie angemessene medizinische Intervention im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung sichergestellt sind. Insbesondere wenn mehr als eine Einmaldosis Midazolam gegeben wird, muss eine Dosisanpassung von Midazolam in Betracht gezogen werden.
<b>STEROIDE</b>		
Dexamethason	Interaktion mit Indinavir/Ritonavir nicht untersucht. ↑ Dexamethason-Exposition erwartet (CYP3A-Inhibition). ↓ Indinavir-Plasmakonzentrationen möglicherweise erwartet (CYP3A-Induktion).	Sorgfältige Überwachung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Dexamethason mit Indinavir/Ritonavir.

Zu Informationen über Ernährung und die Wirkung der Nahrung auf die Resorption von Indinavir siehe Abschnitte 4.2 und 5.2.

Darüber hinaus darf Indinavir mit Ritonavir nicht mit Alfuzosin, Meperidin (Pethidin), Piroxicam, Propoxyphen, Bepiridil, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin, Fusidinsäure, Clozapin, Clorazepat, Diazepam, Estazolam und Flurazepam angewandt werden.

Weiterhin ist die Kombination von Indinavir mit Rifampicin oder pflanzlichen Arzneimitteln, die Johanniskraut enthalten (*Hypericum perforatum*), kontraindiziert.

Oben genannte Arzneimittel werden, sofern keine spezifischen Interaktionsdaten zur Verfügung stehen, in Tabelle 1 und 2 nicht wiederholt aufgeführt.

Siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.3.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine geeigneten und gut kontrollierten Studien an schwangeren Frauen vor. Indinavir darf während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt. Angesichts der deutlich erniedrigten systemischen Exposition von Indinavir *ante partum*, die in einer kleinen Studie mit HIV-infizierten schwangeren Patientinnen beobachtet wurde und der begrenzten Datenlage in dieser Patientenpopulation, wird die Einnahme von Indinavir während der Schwangerschaft nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei 14 % der Patienten trat unter Behandlung mit Indinavir eine Hyperbilirubinämie auf, hauptsächlich in Form von indirektem Bilirubin. Da nicht bekannt ist, ob Indinavir die physiologische Neugeborenen-Hyperbilirubinämie verstärkt, darf Indinavir bei Schwangeren kurz vor dem Geburtstermin nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Gabe von Indinavir an neugeborene Rhesusaffen bewirkte eine leichte Verstärkung der vorübergehenden physiologischen Hyperbilirubinämie, die bei dieser Art nach der Geburt beobachtet wird. Eine Gabe von Indinavir an trächtige Rhesusaffen während des dritten Trimenons bewirkte keine solche Verstärkung bei den Neugeborenen; jedoch war Indinavir nur begrenzt plazentagängig.

##### Stillzeit

Um die Übertragung von HIV zu verhindern, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Säuglinge unter keinen Umständen stillen. Es ist nicht bekannt, ob Indinavir beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Frauen, die mit Indinavir behandelt werden, sollten angehalten werden abzustillen.

##### Fertilität

Daten zu potenziellen Wirkungen einer Behandlung mit CRIXIVAN auf die Fertilität bei Männern oder Frauen liegen nicht vor.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und

die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es gibt keine Anzeichen dafür, dass Indinavir die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass unter der Behandlung mit Indinavir über Schwindelgefühl und verschwommenes Sehen berichtet wurde.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nephrolithiasis trat bei ca. 10 % der Patienten unter der empfohlenen (nicht-geboosten) Dosierung von CRIXIVAN auf, wie in einer gepoolten Analyse kontrollierter klinischer Studien gezeigt wurde (siehe auch Tabelle auf Seite 11 und in Abschnitt 4.4).

Die unten angegebenen Nebenwirkungen, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten ( $n = 309$ ) während 24-wöchiger Behandlung mit CRIXIVAN allein oder in Kombination mit NRTIs auftraten, wurden von den Prüfarzten als möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher durch CRIXIVAN verursacht beurteilt. Viele dieser Nebenwirkungen sind bei diesen Patienten als häufig vorbestehende oder häufig auftretende Beschwerden bekannt. Diese Nebenwirkungen waren: Übelkeit (35,3 %), Kopfschmerzen (25,2 %), Diarrhö (24,6 %), Schwäche/Müdigkeit (24,3 %), Ausschlag (19,1 %), veränderte Geschmackswahrnehmung (19,1 %), trockene Haut (16,2 %), Bauchschmerzen (14,6 %), Erbrechen (11,0 %), Schwindel (10,7 %). Mit Ausnahme von trockener Haut, Hautausschlag und veränderter Geschmackswahrnehmung traten die klinischen Nebenwirkungen in der Kontrollgruppe, die mit antiretrovirale wirksamen Nucleosidanaloga behandelt wurde, ähnlich häufig oder häufiger auf als bei den Patienten, die mit CRIXIVAN allein oder in Kombination behandelt wurden. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei 107 Patienten, die mit CRIXIVAN allein oder in Kombination mit NRTIs für bis zu 48 Wochen behandelt wurden, ähnlich. Nebenwirkungen einschließlich Nephrolithiasis können zu einer Unterbrechung der Therapie führen.

Indinavir wurde weltweit in kontrollierten klinischen Studien allein oder in Kombination mit anderen antiretrovirale Arzneimitteln (Zidovudin, Didanosin, Stavudin und/oder Lamivudin) etwa 2.000 Patienten, größtenteils erwachsenen, männlichen Kaukasiern (15 % Frauen), verabreicht.

Indinavir hatte keine Auswirkungen auf Art, Häufigkeit oder Schweregrad der wichtigsten in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen.

Die folgenden Nebenwirkungen von CRIXIVAN Monotherapie und/oder CRIXIVAN im Rahmen einer antiretrovirale Kombinationstherapie (ART) wurden während klinischer Studien mit Erwachsenen und/oder nach Markteinführung berichtet.

**Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).**

Nebenwirkungen wurden auch nach Markteinführung\* berichtet. Da sie aus Spontanberichten stammen, kann die Häufigkeit nicht bestimmt werden.

Siehe Tabelle auf Seite 11

##### Metabolische Parameter

Während einer antiretrovirale Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretrovirale Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

##### Beschreibung ausgesuchter Nebenwirkungen

##### Nephrolithiasis

Nephrolithiasis einschließlich Flankenschmerz mit oder ohne Hämaturie (einschließlich Mikrohämaturie) wurde bei ungefähr 10 % der Patienten (252/2.577) berichtet, die CRIXIVAN in der empfohlenen Dosis im Rahmen klinischer Studien erhielten, im Vergleich zu 2,2 % in den Kontrollgruppen. Im Allgemeinen standen diese Ereignisse nicht im Zusammenhang mit einer renalen Dysfunktion und konnten durch Flüssigkeitszufuhr und zeitweilige Therapieunterbrechung (z. B. für 1–3 Tage) beseitigt werden.

##### Hyperbilirubinämie

Eine isolierte asymptomatische Hyperbilirubinämie (Gesamt-Bilirubin  $\geq 2,5$  mg/dl bzw. 43  $\mu$ mol/l), vorwiegend als Anstieg des indirekten Bilirubins berichtet und nur selten von einer Erhöhung von ALT, AST oder der alkalischen Phosphatase begleitet, wurde bei ungefähr 14 % der Patienten unter Behandlung mit CRIXIVAN, allein oder in Kombination mit anderen antiretrovirale Arzneimitteln, beobachtet. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit CRIXIVAN in unveränderter Dosierung fort und die Bilirubinkonzentration kehrte nach und nach wieder auf den Ausgangswert zurück. Hyperbilirubinämie trat häufiger bei Dosen über 2,4 g/Tag auf, verglichen mit Dosierungen unter 2,4 g/Tag.

##### Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren war das Nebenwirkungsprofil mit dem von Erwachsenen vergleichbar; allerdings trat Nephrolithiasis mit 29 % (20/70) bei pädiatrischen Patienten, die mit CRIXIVAN behandelt wurden, häufiger auf.

Asymptomatische Pyurie unbekannter Ursache wurde bei 10,9 % (6/55) der pädiatrischen Patienten festgestellt, die CRIXIVAN erhielten. In einigen dieser Fälle war gleichzeitig das Serumkreatinin leicht erhöht.

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine

System-Organ-Klasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen CRIXIVAN
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	Sehr häufig Nicht bekannt*	Anstieg von MCV (Erythrozytenvolumen), Abnahme der neutrophilen Granulozyten Verstärkte Spontanblutungen bei hämophilen Patienten, Anämie einschließlich akute hämolytische Anämie, Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Immunsystems:	Nicht bekannt*	Anaphylaktoide Reaktionen.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	Nicht bekannt*	Neu auftretender Diabetes mellitus oder Hyperglykämie oder Verschlechterung eines vorbestehenden Diabetes mellitus, erhöhte Serum-Triglyzeride, erhöhtes Serum-Cholesterin.
Erkrankungen des Nervensystems:	Sehr häufig Häufig Nicht bekannt*	Kopfschmerzen, Schwindel Schlaflosigkeit, Hypästhesie, Parästhesie Orale Parästhesie.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	Sehr häufig Häufig Nicht bekannt*	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie Flatulenz, trockener Mund, Sodbrennen Hepatitis einschließlich Meldungen über Leberversagen, Pankreatitis.
Leber- und Gallenerkrankungen:	Sehr häufig Nicht bekannt*	Isolierte asymptomatische Hyperbilirubinämie, Anstieg von ALT und AST Veränderungen der Leberfunktion.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	Sehr häufig Häufig Nicht bekannt*	Ausschlag, trockene Haut Pruritus Ausschlag einschließlich Erythema multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom, allergische Vaskulitis, Alopezie, Hyperpigmentierung, Urtikaria, eingewachsene Zehennägel und/oder Paronychie.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:	Häufig Nicht bekannt*	Myalgie Myositis, Rhabdomyolyse, Erhöhung der CPK, Osteonekrose (siehe Abschnitt 4.4), Periarthritis.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	Sehr häufig Häufig Nicht bekannt*	Hämaturie, Proteinurie, Kristallurie Nephrolithiasis, Dysurie Nephrolithiasis, in einigen Fällen mit Niereninsuffizienz oder akutem Nierenversagen; Pyelonephritis; interstitielle Nephritis, gelegentlich zusammen mit Ablagerungen von Indinavir-Kristallen. Bei einigen Patienten blieb die interstitielle Nephritis nach Absetzen von Indinavir bestehen; Niereninsuffizienz; Nierenversagen; Leukozyturie (siehe Abschnitt 4.4).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	Sehr häufig	Schwäche/Müdigkeit, veränderte Geschmackswahrnehmungen, Bauchschmerzen.

gleich zu HIV-2-Proteinase. Indinavir bindet reversibel an das aktive Zentrum der Protease und hemmt das Enzym kompetitiv. Diese Hemmung verhindert die Spaltung des viralen Vorläuferpolyproteins, die bei der Reifung des neugebildeten Viruspartikels stattfindet. Die so entstehenden unreifen Viruspartikel sind nicht infektiös und können keine neuen Infektionszyklen auslösen. Indinavir hatte keine signifikante Hemmwirkung auf die eukaryotischen Proteasen humanes Renin, humanes Cathepsin D, humane Elastase und humaner Faktor Xa.

Mikrobiologie

Indinavir bewirkte in Konzentrationen zwischen 50 und 100 nMol eine 95%ige Hemmung (IC<sub>95</sub>) der Virusausbreitung (im Vergleich zu einer unbehandelten virusinfizierten Kontrolle) in humanen T-Lymphozytenkulturen und primären humanen Monozyten/Makrophagen, die mit den HIV-1-Varianten LAI, MN und RF bzw. der Makrophagen infizierenden Form SF 162 infiziert waren. In Konzentrationen zwischen 25 und 100 nMol bewirkte Indinavir darüber hinaus eine 95%ige Hemmung der Virusausbreitung in Kulturen mitogen-aktivierter humaner mononukleärer Zellen aus dem peripheren Blut, die mit verschiedenen primären klinischen HIV-1-Isolaten (u. a. auch gegenüber Zidovudin und Non-Nukleosid-RT-Hemmern [NNRTIs] resistenten Isolaten) infiziert worden waren. Eine synergistische antiretrovirale Aktivität wurde beobachtet, wenn humane T-Lymphozyten, die mit der LAI-Variante von HIV-1 infiziert waren, mit Indinavir und entweder Zidovudin, Didanosin oder mit NNRTIs inkubiert wurden.

Arzneimittelresistenz

Bei einigen Patienten wurde ein Nachlassen der Virus-RNA-Suppression beobachtet; die CD4-Zellzahl blieb jedoch oft höher als vor der Behandlung. Das Nachlassen der Virus-RNA-Suppression ging typischerweise mit einer Verdrängung des zirkulierenden empfindlichen Virus durch resistente Virusvarianten einher. Die Resistenz korrelierte mit der Akkumulation von Mutationen im Virusgenom, die zur Expression von Aminosäuresubstitutionen in der Virusprotease führten.

Mindestens elf Aminosäurepositionen der Protease wurden mit einer Resistenz gegen Indinavir in Zusammenhang gebracht: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84 und L90. Die Grundlage für deren Anteil bei der Ausprägung einer Resistenz ist jedoch komplex. Keine dieser Substitutionen war notwendig oder ausreichend für eine Resistenz. Beispielsweise konnte keine einzelne Substitution und kein Paar von Substitutionen eine messbare (≥ vierfache) Resistenz gegen Indinavir bewirken und der Grad der Resistenz war abhängig von der Art, in der mehrere Substitutionen kombiniert wurden. Im Allgemeinen resultierten jedoch aus der Co-Expression einer größeren Anzahl von Substitutionen an den 11 identifizierten Positionen höhere Resistenzgrade. Bei den Patienten, die unter einer Monotherapie mit Indinavir 800 mg alle 8 Stunden einen Wiederanstieg der Viruslast aufwiesen, wurden Substitutionen an nur drei dieser Stellen bei der Mehrheit der Patienten beobachtet: V82 (zu A oder F), M46 (zu I oder L) und L10

kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>*, anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Es gab Berichte über eine Überdosierung von CRIXIVAN beim Menschen. Die häufigsten Symptome betrafen den Gastrointestinaltrakt (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) oder die Nieren (z.B. Nephrolithiasis, Flankenschmerz, Hämaturie).

Es ist nicht bekannt, ob Indinavir durch Peritoneal- oder Hämodialyse aus dem Blut entfernt werden kann.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiretrovirale Wirkstoffe zur systemischen Anwendung, Protease-Hemmer, ATC-Code J05A E02

Wirkmechanismus

Indinavir hemmt rekombinante HIV-1- und HIV-2-Protease mit einer ca. zehnmal stärkeren Selektivität für HIV-1-Protease im Ver-

(zu I oder R). Andere Substitutionen wurden weniger häufig beobachtet. Die beobachteten Aminosäuresubstitutionen schienen sich sequenziell und in nicht vorhersagbarer Reihenfolge anzusammeln, wahrscheinlich als Resultat der anhaltenden viralen Replikation.

Zu betonen ist, dass ein Nachlassen der Virus-RNA-Suppression häufiger beobachtet wird, wenn die Dosierung von Indinavir bei Therapiebeginn unter der empfohlenen oralen Dosis von 2,4 g/Tag liegt. **Um die Suppression der Virusreplikation zu verstärken und das Auftreten resistenter Viren zu verhindern, muss die Behandlung mit Indinavir mit der empfohlenen Dosierung eingeleitet werden.**

Die kombinierte Anwendung von Indinavir mit Nukleosidanaloga (mit denen der Patient bisher noch nicht behandelt wurde) könnte der Resistenzentwicklung gegen Indinavir und die Nukleosidanaloga entgegenwirken. In einer Vergleichsstudie schützte die Kombinationstherapie mit Nukleosidanaloga (Dreifachtherapie mit Zidovudin und Didanosin) vor der Selektion eines Virus, das mindestens eine Aminosäuresubstitution aufwies, die mit einer Resistenz gegen Indinavir (von 13/24 auf 2/20 in Therapiewoche 24) und die Nukleosidanaloga (von 10/16 auf 0/20 in Therapiewoche 24) einherging.

#### Kreuzresistenz

In Isolaten von HIV-1-Infizierten mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Indinavir fanden sich unterschiedliche Ausprägungsmuster und Grade der Kreuzresistenz gegenüber einer Vielzahl von HIV-PIs, u. a. Ritonavir und Saquinavir. Eine voll ausgeprägte Kreuzresistenz fand sich zwischen Indinavir und Ritonavir; bei der Kreuzresistenz gegen Saquinavir gab es Unterschiede zwischen den Isolaten. Viele Aminosäuresubstitutionen in der Protease, die mit einer Resistenz gegen Ritonavir und Saquinavir in Verbindung gebracht werden, spielen auch bei der Resistenz gegen Indinavir eine Rolle.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### Erwachsene:

Es ist belegt, dass die Behandlung mit Indinavir allein oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen (d. h. Nukleosidanaloga) bei Patienten mit CD4-Zellzahlen < 500 Zellen/mm<sup>3</sup> die Viruslast verringert und die CD4-Lymphozytenzahl erhöht.

In einer veröffentlichten Studie wurden 20 HIV-infizierte Patienten mit nicht nachweisbarer Plasmaviruslast (< 200 Kopien/ml), die Indinavir 800 mg alle acht Stunden erhielten, in einem offenen, Crossover-Studiendesign auf Indinavir/Ritonavir 400/100 mg alle 12 Stunden umgestellt.

Achtzehn Patienten nahmen an der Studie bis Woche 48 teil. Die Viruslast blieb in den 48 Wochen bei allen Patienten < 200 Kopien/ml.

Eine andere veröffentlichte Studie bewertete Wirksamkeit und Verträglichkeit von Indinavir/Ritonavir 400/100 mg alle 12 Stunden bei 40 antiretroviral-naiven Patienten. Dreißig Personen beendeten 48 Behandlungswochen. In der vierten Woche entsprach die Indinavir-C<sub>min</sub> 500 ng/ml mit einer erheblichen Variabilität des Minimal-Wertes

(Bereich 5 bis 8.100 ng/ml). In der Intent-to-treat-Analyse hatten 65 % der Patienten eine Virus-RNA von < 400 Kopien/ml und 50 % hatten eine Viruslast von < 50 Kopien/ml; in der On-Treatment-Analyse hatten 96 % der Patienten eine Virus-RNA von < 400 Kopien/ml und 74 % hatten eine Viruslast von < 50 Kopien/ml.

80 antiretroviral-naive Patienten wurden in einer dritten publizierten Studie erfasst. In dieser offenen, nicht-randomisierten, einarmigen Studie wurden die Patienten mit Stavudin und Lamivudin plus Indinavir/Ritonavir 400/100 mg alle 12 Stunden behandelt. 62 Patienten beendeten die Studie nach 96 Behandlungswochen. In der Intent-to-treat-Analyse und in der On-Treatment-Analyse lag der Anteil der Patienten mit einer Virus-RNA von < 50 Kopien/ml bei 68,8 % bzw. bei 88,7 % in Woche 96.

Es wurde gezeigt, dass Indinavir allein oder in Kombination mit Nukleosidanaloga (Zidovudin/Stavudin und Lamivudin) die klinische Progression im Vergleich zu Nukleosidanaloga verzögert und einen anhaltenden Effekt auf die Viruslast und CD4-Zellzahl hat.

Bei mit Zidovudin vorbehandelten Patienten reduzierte die Kombination von Indinavir, Zidovudin und Lamivudin im Vergleich zu Lamivudin, das zu Zidovudin hinzugegeben wurde, die Wahrscheinlichkeit einer als AIDS zu definierenden Erkrankung oder eines Todes (AIDS defining illness or death [ADID]) nach 48 Wochen von 13 % auf 7 %. In ähnlicher Weise reduzierte Indinavir mit und ohne Zidovudin bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Zidovudin allein nach 48 Wochen die Wahrscheinlichkeit von ADID von 15 % (Zidovudin allein) auf ungefähr 6 % (Indinavir allein oder in Kombination mit Zidovudin).

Die Auswirkungen auf die Viruslast waren durchgehend ausgeprägter bei Patienten, die mit Indinavir in Kombination mit Nukleosidanaloga behandelt wurden, jedoch variierte der Anteil der Patienten, die Virus-RNA im Serum unterhalb der Nachweisgrenze (500 Kopien/ml) enthielten, von Studie zu Studie: nach Woche 24 von 40 % bis zu mehr als 80 %. Dieses Verhältnis scheint während einer längeren Nachbeobachtungszeit stabil zu bleiben. Ebenso scheint, im Vergleich zu Indinavir allein, der Effekt auf die CD4-Zellzahl bei Patienten, die mit Indinavir in Kombination mit Nukleosidanaloga behandelt werden, ausgeprägter zu sein. Im Rahmen von Studien blieb dieser Effekt auch über eine längere Nachbeobachtungszeit erhalten.

##### Kinder und Jugendliche:

Das Design von zwei klinischen Studien an 41 pädiatrischen Patienten (4–15 Jahre) dient zur Bestimmung der Sicherheit, der antiretroviralen Aktivität und der Pharmakokinetik von Indinavir in Kombination mit Stavudin und Lamivudin. In einer Studie betrug der Anteil von Patienten mit einer Virus-RNA im Plasma unter 400 Kopien/ml 60 % in Woche 24; die CD4-Zellzahlen stiegen um durchschnittlich 242 Zellen/mm<sup>3</sup> an; der durchschnittliche Anstieg des Prozentanteils an CD4-Zellzahlen betrug 4,2 %. In Woche 60 betrug der Anteil von Patienten mit einer Virus-RNA im Plasma unter 400 Ko-

pien/ml 59 %. In einer weiteren Studie betrug in Woche 16 der Anteil an Patienten mit einer Virus-RNA im Plasma unter 400 Kopien/ml 59 %; der durchschnittliche Anstieg der CD4-Zellzahlen lag bei 73 Zellen/mm<sup>3</sup>, der durchschnittliche Prozentanteil der CD4-Zellen stieg um 1,2 %. In Woche 24 betrug der Anteil von Patienten mit einer Virus-RNA im Plasma unter 400 Kopien/ml 60 %.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Im Nüchternzustand wird Indinavir rasch resorbiert und die maximale Plasmakonzentration stellt sich nach 0,8 h ± 0,3 h (Mittelwert ± Standardabweichung) ein. Im Dosisbereich von 200–800 mg findet sich ein etwas mehr als dosisproportionaler Anstieg der Plasmakonzentration. Zwischen den Plasmaspiegeln bei 800-mg- und 1.000-mg-Dosierungen ist die Abweichung von der Dosisproportionalität weniger ausgeprägt. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 1,8 h ± 0,4 h führt eine Mehrfachgabe nur zu einem minimalen Anstieg der Plasmakonzentration. Die Bioverfügbarkeit einer Einzelgabe von 800 mg Indinavir betrug ungefähr 65 % (90 % CI: 58–72 %).

Daten einer „Steady State“-Studie mit gesunden Probanden deuten auf eine tagesrhythmische Schwankung in der Pharmakokinetik von Indinavir hin. Bei einem Dosierungsschema von 800 mg alle 8 Stunden betragen die Plasmahöchstkonzentrationen (C<sub>max</sub>) nach Einnahme am Vormittag, am Nachmittag und am Abend jeweils 15.550 nM, 8.720 nM und 8.880 nM; dies entspricht Plasmakonzentrationen 8 Stunden nach Einnahme von jeweils 220 nM, 210 nM und 370 nM. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für Indinavir in Kombination mit Ritonavir (Boosterdosis) ist unbekannt.

Erwachsene HIV-positive Patienten erreichten in einer Studie bei einem Dosierungsschema von 800 mg alle 8 Stunden im Steady State geometrische Mittel von: AUC<sub>0–8 h</sub> von 27.813 nM · h (90 % Konfidenzintervall = 22.185, 34.869), Plasmahöchstkonzentrationen von 11.144 nM (90 % Konfidenzintervall = 9.192, 13.512) und Plasmakonzentrationen 8 Stunden nach Einnahme von 211 nM (90 % Konfidenzintervall = 163, 274).

### Einfluss von Nahrung

Gesunde Probanden erreichten in einer Studie bei einem Dosierungsschema von 800 mg/100 mg Indinavir/Ritonavir alle 12 Stunden mit einer fettarmen Mahlzeit im Steady State das geometrische Mittel von: AUC<sub>0–12 h</sub> von 116.067 nM · h (90 % Konfidenzintervall = 101.680, 132.490), Plasmahöchstkonzentrationen von 19.001 nM (90 % Konfidenzintervall = 17.538, 20.588) und Plasmakonzentrationen 12 Stunden nach Einnahme von 2.274 nM (90 % Konfidenzintervall = 1.701, 3.042). Bei Verabreichung des Therapieschemas zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit wurde kein signifikanter Unterschied in der Exposition beobachtet.

Indinavir, geboostetes Regime: Zur Pharmakokinetik von Indinavir in Verbindung mit

niedrig dosiertem Ritonavir stehen begrenzte Daten zur Verfügung. Die Pharmakokinetik von Indinavir (400 mg) mit Ritonavir (100 mg) zweimal täglich wurde in zwei Studien untersucht. Eine pharmakokinetische Analyse wurde in einer Studie mit neunzehn der Patienten durchgeführt. Dies ergab für Indinavir eine mittlere  $AUC_{0-12h}$  von 25.421 nM · h (21.489–36.236 nM · h),  $C_{max}$  von 5.758 nM (5.056–6.742 nM) und  $C_{min}$  von 239 (169–421 nM). Die pharmakokinetischen Parameter beider Studien waren vergleichbar.

Ein Therapieschema mit Indinavir-Hartkapseln 500 mg/m<sup>2</sup> alle 8 Stunden ergab bei HIV-infizierten pädiatrischen Patienten eine  $AUC_{0-8h}$  von 27.412 nM · h, Plasmahöchstkonzentrationen von 12.182 nM und eine Plasmakonzentration von 122 nM 8 Stunden nach Einnahme. Die AUC und die Plasmahöchstkonzentrationen waren im Allgemeinen denen ähnlich, die bereits bei HIV-infizierten Erwachsenen beobachtet wurden, die die empfohlene Dosis von 800 mg alle 8 Stunden erhielten; es ist jedoch zu beachten, dass die Plasmakonzentrationen 8 Stunden nach Einnahme etwas geringer waren.

Es wurde nachgewiesen, dass die systemische Indinavir-Exposition während der Schwangerschaft deutlich erniedrigt ist (PACTG 358: CRIXIVAN, 800 mg alle 8 Stunden + Zidovudin, 200 mg alle 8 Stunden, sowie Lamivudin, 150 mg zweimal pro Tag). In der 30.–32. Gestationswoche betrug die mittlere Indinavir-Plasma- $AUC_{0-8h}$  bei elf schwangeren Frauen 9.231 nM · h, die gegenüber einem 6 Wochen *post partum* gemessenen Vergleichswert um 74 % (95 % CI: 50 %, 86 %) erniedrigt war. Sechs dieser elf Patientinnen (55 %) hatten 8 Stunden nach Einnahme eine mittlere Indinavir-Plasmakonzentration ( $C_{min}$ ) unterhalb der Nachweisgrenze einer sicheren Quantitätsbestimmungsmethode. Sechs Wochen *post partum* war die Pharmakokinetik von Indinavir bei diesen elf Patientinnen im Allgemeinen wieder vergleichbar mit der bei nicht schwangeren Patientinnen, die in einer anderen Studie beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Einnahme von Indinavir mit einer Mahlzeit mit hohem Kalorien-, Fett- und Proteingehalt verlief die Resorption verzögert und abgeschwächt; die AUC war um ca. 80 % und die  $C_{max}$  um ca. 86 % verkleinert. Bei Einnahme mit einer leichten Mahlzeit, z. B. trockenem Toast (ohne Butter) mit Marmelade oder Fruchtkonserve, Apfelsaft und Kaffee (mit Magermilch oder entrahmter Milch und Zucker oder Cornflakes mit Magermilch oder entrahmter Milch und Zucker), war die Plasmakonzentration vergleichbar mit einer Einnahme im Nüchternzustand.

Wenn Indinavir als mit Apfelsaft vermengtes Indinavirsulfatsalz (aus geöffneten Hartkapseln) eingenommen wurde, war die Pharmakokinetik im Allgemeinen mit der Pharmakokinetik von Indinavir vergleichbar, wenn es in Form von Hartkapseln nüchtern eingenommen wurde. Für HIV-infizierte pädiatrische Patienten ergaben sich folgende pharmakokinetische Parameter für mit Apfelsaft vermengtes Indinavir:  $AUC_{0-8h}$  von

26.980 nM · h, eine Plasmahöchstkonzentration von 13.711 nM und eine Plasmakonzentration von 146 nM 8 Stunden nach Einnahme.

#### Verteilung

Indinavir bindet nicht stark an humane Plasmaproteine (39 % ungebunden).

Es gibt keine Daten über die ZNS-Gängigkeit von Indinavir beim Menschen.

#### Biotransformation

Sieben Hauptmetaboliten wurden nachgewiesen, die Verstoffwechselung erfolgt durch Glucuronidierung am Pyridin-N, Pyridin-N-Oxidation mit und ohne 3'-Hydroxylierung am Indan-Ring, 3'-Hydroxylierung von Indan, p-Hydroxylierung des Phenylmethylrests und N-Depyridomethylierung mit und ohne 3'-Hydroxylierung. *In-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen zeigten, dass Cytochrom CYP3A4 als einziges P450-Isoenzym eine wichtige Rolle bei der oxidativen Metabolisierung von Indinavir spielt. Die Untersuchung von Plasma- und Urinproben von Probanden, die Indinavir erhalten hatten, ergab, dass die Metaboliten von Indinavir nur wenig Aktivität hinsichtlich einer Proteinauscheidung haben.

#### Elimination

Im Dosisbereich von 200–1.000 mg nahm die Wiederfindung von Indinavir im Urin bei Gesunden und HIV-Infizierten etwas mehr als dosisproportional zu. Die renale Clearance (116 ml/min) von Indinavir ist im gesamten klinischen Dosisbereich konzentrationsunabhängig. Weniger als 20 % des verabreichten Indinavirs werden mit dem Urin ausgeschieden. Die mittlere renale Exkretion der unveränderten Substanz nach Einmalgabe im Nüchternzustand betrug 10,4 % nach einer 700-mg-Dosis und 12,0 % nach einer 1.000-mg-Dosis. Indinavir wird mit einer Halbwertszeit von 1,8 Stunden ausgeschieden.

#### Spezielle Charakteristika bei Patienten

Die Pharmakokinetik von Indinavir scheint nicht durch die ethnische Zugehörigkeit des Patienten beeinflusst zu werden.

Die pharmakokinetischen Parameter von Indinavir bei HIV-seropositiven Frauen wiesen keine klinisch signifikanten Unterschiede zu denen von HIV-seropositiven Männern auf.

Bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Leberinsuffizienz und klinisch manifester Zirrhose war die Metabolisierung von Indinavir verringert; nach einer Dosis von 400 mg war die mittlere AUC um 60 % größer als bei Lebergesunden, und die durchschnittliche Halbwertszeit stieg auf ca. 2,8 Stunden an.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Urin von Ratten, einem Affen und einem Hund wurden Kristalle festgestellt. Die Kristallurie ging nicht mit einer arzneimittelinduzierten Nierenschädigung einher. Eine Zunahme des Schilddrüsengewichtes und Hyperplasie der Schilddrüsenfollikelzellen aufgrund erhöhter Thyroxin-Clearance wurde bei Ratten unter Dosen von  $\geq 160$  mg Indinavir/kg/Tag beobachtet. Ein erhöhtes Lebergewicht fand sich bei Ratten, die Indinavir in einer Dosierung von  $\geq 40$  mg/kg/Tag erhalten hatten; bei den Tieren, die mit

$\geq 320$  mg/kg/Tag behandelt worden waren, lag außerdem eine Leberzellhypertrophie vor.

Die maximale nicht tödliche orale Dosis von Indinavir bei Ratten und Mäusen war mindestens 5.000 mg/kg, die höchste in akuten Toxizitätsstudien verwendete Dosis.

Studien an Ratten zeigten, dass die Aufnahme ins Hirngewebe beschränkt war. Die Verteilung in das und aus dem lymphatischen System erfolgte schnell und die Exkretion in die Milch säugender Ratten war sehr stark. Die Plazentagängigkeit von Indinavir war bei Ratten signifikant, bei Kaninchen jedoch begrenzt.

#### Mutagenität

Indinavir war in Studien mit oder ohne metabolische Aktivierung weder mutagen noch genotoxisch.

#### Kanzerogenität

Bei Mäusen wurde keine Karzinogenität der höchsten verabreichten Dosis festgestellt. Diese entsprach einer systemischen Exposition, die etwa zwei- bis dreimal höher war als die klinische Exposition. Bei Ratten wurde bei ähnlicher Exposition eine erhöhte Inzidenz von Schilddrüsenadenomen gesehen, wahrscheinlich in Zusammenhang mit einem Anstieg der Ausschüttung des Thyroidea-stimulierenden Hormons infolge eines Anstiegs der Thyroxin-Clearance. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist wahrscheinlich begrenzt.

#### Entwicklungstoxizität

Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten, Kaninchen und Hunden (mit Dosen, die zu einer vergleichbaren oder etwas höheren systemischen Exposition als beim Menschen führten) ergaben keinen Hinweis auf Teratogenität. Bei Ratten wurden keine äußeren oder viszeralen Veränderungen festgestellt, jedoch fand sich eine erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen bzw. zervikaler Rippen. Bei Kaninchen oder Hunden fanden sich keine äußeren, viszeralen oder skeletalen Veränderungen. Bei Ratten und Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf das Überleben der Embryonen/Feten oder das Gewicht der Feten beobachtet. Bei Hunden wurde eine leicht erhöhte Rate von Resorptionen gesehen, jedoch waren alle Feten mit Indinavir behandelte Tiere lebensfähig und die Inzidenz lebender Feten bei mit Indinavir behandelten Tieren war mit der in der Kontrollgruppe vergleichbar.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt:

- Lactose (wasserfrei)
- Magnesiumstearat

#### Kapselhülle:

- Gelatine
- Titandioxid (E 171)

CRIXIVAN 200 mg Hartkapseln

- Drucktinte: Indigocarmin (E 132)

CRIXIVAN 400 mg Hartkapseln

- Drucktinte: Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132) und Eisenoxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

CRIXIVAN 200 mg Hartkapseln  
3 Jahre

CRIXIVAN 400 mg Hartkapseln  
2 Jahre für die HDPE-Flaschen mit 18 Hartkapseln  
3 Jahre für die HDPE-Flaschen mit 90 oder 180 Hartkapseln

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalflasche aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt der Behältnisse**

CRIXIVAN 200 mg Hartkapseln:  
Flasche (aus HDPE mit einem Polypropylenverschluss und Folienversiegelung) mit 180, 270 oder 360 Kapseln.

CRIXIVAN 400 mg Hartkapseln:  
Flasche (aus HDPE mit einem Polypropylenverschluss und Folienversiegelung) mit 18, 90 oder 180 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

In der Flasche sind Behälter mit Trockenmittel, die nicht herausgenommen werden dürfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

CRIXIVAN 200 mg Hartkapseln:  
EU/1/96/024/001  
EU/1/96/024/002  
EU/1/96/024/003

CRIXIVAN 400 mg Hartkapseln:  
EU/1/96/024/004  
EU/1/96/024/005  
EU/1/96/024/008

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
04. Oktober 1996  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
18. Juli 2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2016

Ausführliche Informationen zu diesen Arzneimitteln sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD SHARP & DOHME GMBH  
Lindenplatz 1  
85540 Haar  
Postanschrift:  
Postfach 1202  
85530 Haar  
Tel.: 0800/673 673 673  
Fax: 0800/673 673 329  
E-Mail: e-mail@msd.de

CRX-GPC-20150106/  
Class Labelling Change & QRD 9.1

FACH-9000005-0005

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt