



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juin 2016

indinavir

CRIXIVAN 200 mg, gélule

Boîte de 360 gélules (CIP : 34009 342 099 0 1)

CRIXIVAN 400 mg, gélule

Boîte de 90 gélules (CIP : 34009 342 100 9 9)

Boîte de 180 gélules (CIP : 34009 342 101 5 0)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC (2016)	J05AE02 (Inhibiteur de protéase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Crixivan est indiqué en association avec les antirétroviraux analogues des nucléosides dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 04/10/1996 Rectificatifs en date du 24/05/2013, 31/01/2014, 11/03/2014 et 24/07/2014 (cf. 04.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle.
Classement ATC	J : Antiinfectieux généraux à usage systémique J05 : Antiviraux à usage systémique J05A : Antiviraux à action directe J05AE : Inhibiteurs de protéase J05AE02 : Indinavir

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/10/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18 janvier 2012, la Commission a considéré que le SMR de CRIVIXAN était important dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Crixivan est indiqué en association avec les antirétroviraux analogues des nucléosides dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 13/03/2006 au 31/10/2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications ». Il est notamment ajouté un effet indésirable (périarthrite) et une information concernant les syndromes de réactivation immunitaire, commune à tous les antirétroviraux, à la demande du CHMP. (Cf. annexe)

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), CRIXIVAN a fait l'objet de moins de 2 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le VIH et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte¹. Depuis la dernière évaluation par la Commission le 18 janvier 2012, la place de CRIXIVAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

De nombreux antirétroviraux sont disponibles dans 6 classes médicamenteuses :

- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- Inhibiteurs de la protéase (IP)
- Inhibiteurs de l'intégrase (INI)
- Inhibiteurs de fusion (IF)
- Antagonistes du récepteur CCR5 (anti-CCR5)

Depuis 2013, le rapport Morlat ne recommande plus l'indinavir comme IP et préconise, comme premier traitement antirétroviral une trithérapie associant deux INTI et un IP/r ou un INNTI ou un INI. CRIXIVAN ne doit plus faire l'objet d'instauration de traitement mais peut garder un intérêt chez les patients virologiquement contrôlés et qui le tolèrent correctement.

¹ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2014 du rapport 2013. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNRS et de l'ANRS.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 janvier 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'infection par le VIH est une pathologie grave entraînant une dégradation sévère de la qualité de vie et mettant en jeu le pronostic vital.
- ▀ Ces spécialités visent à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement chez les patients n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques appropriées.
- ▀ CRIXIVAN ne fait pas partie des options thérapeutiques de première ligne dans la prise en charge du VIH mais peut garder un intérêt chez les patients virologiquement contrôlés n'ayant pas d'alternatives thérapeutiques appropriées. Il peut être une alternative intéressante en cas d'encéphalite VIH en raison de sa bonne diffusion cérébrale.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses. Cependant, la balance bénéfice/risque du CRIXIVAN moins favorable que d'autres alternatives lui confère une place limitée dans la stratégie thérapeutique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CRIXIVAN reste important uniquement chez les patients virologiquement contrôlés n'ayant pas d'alternatives thérapeutiques appropriées.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux uniquement chez les patients virologiquement contrôlés n'ayant pas d'alternatives thérapeutiques appropriées.

▀ Taux de remboursement proposé : 100 %

▀ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

▀ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- à CRIXIVAN 400 mg (B/18) agréé uniquement à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

ANNEXE

CRIXIVAN 200 mg gélules - Ancien RCP	CRIXIVAN 200 mg gélules RCP actuel
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Chaque gélule contient du sulfate d'indinavir correspondant à 200 mg d'indinavir. Excipient : chaque gélule de 200 mg contient 74,8 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Chaque gélule contient du sulfate d'indinavir correspondant à 200 mg d'indinavir. Excipient à effet notoire : Chaque gélule de 200 mg contient 74,8 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.1 Indications thérapeutiques	4.1 Indications thérapeutiques
CRIXIVAN est indiqué en association avec les antirétroviraux analogues des nucléosides dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 4 ans et plus, atteints d'une infection par le VIH-1. Chez les adolescents et les enfants, le risque accru de lithiases des voies urinaires doit être particulièrement pris en compte par rapport au bénéfice attendu d'un traitement par indinavir (voir rubrique 4.4).	CRIXIVAN est indiqué en association avec les antirétroviraux analogues des nucléosides dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1, des adolescents et des enfants âgés de 4 ans et plus, atteints d'une infection par le VIH-1. Chez les adolescents et les enfants, le risque accru de lithiases des voies urinaires doit être particulièrement pris en compte par rapport au bénéfice attendu d'un traitement par indinavir (voir rubrique 4.4).
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
CRIXIVAN doit être administré par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH. D'après les données actuelles de pharmacodynamie, l'indinavir doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux. Lorsque l'indinavir est administré en monothérapie, des virus résistants se développent rapidement (voir rubrique 5.1).	CRIXIVAN doit être administré par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH. D'après les données actuelles de pharmacodynamie, l'indinavir doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux. Lorsque l'indinavir est administré en monothérapie, des virus résistants se développent rapidement (voir rubrique 5.1). Posologie

Adultes

La posologie recommandée de CRIXIVAN est de 800 mg par voie orale toutes les 8 heures.

Des données issues d'études publiées suggèrent que CRIXIVAN 400 mg, associé à 100 mg de ritonavir par voie orale, deux fois par jour, peut constituer une alternative posologique. Cette proposition est basée sur des données publiées limitées (voir rubrique 5.2).

En cas d'association au ritonavir, CRIXIVAN peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Enfants et adolescents (de 4 à 17 ans)

La posologie recommandée de CRIXIVAN chez les patients âgés de 4 à 17 ans est de 500 mg/m² (ajustement de la dose en fonction de la surface corporelle calculée [SC], basée sur la taille et le poids), administrés par voie orale, toutes les 8 heures (voir tableau ci-dessous). Cette dose ne doit pas dépasser l'équivalent de la dose chez l'adulte de 800 mg toutes les 8 heures. Les gélules de CRIXIVAN ne devront être administrées qu'à des enfants capables d'avaler des gélules.

Dose (500 mg/m²) à administrer toutes les 8 heures en pédiatrie

Surface corporelle en m ²	Dose de CRIXIVAN toutes les 8 heures (mg)
0.5	300
0.75	400
1,00	500
1,25	600
1,50	800

Adultes

La posologie recommandée d'indinavir de CRIXIVAN est de 800 mg par voie orale toutes les 8 heures.

Des données issues d'études publiées suggèrent que CRIXIVAN 400 mg, associé à 100 mg de ritonavir par voie orale, deux fois par jour, peut constituer une alternative posologique. Cette proposition est basée sur des données publiées limitées (voir rubrique 5.2).

Une réduction de la posologie d'indinavir à 600 mg toutes les 8 heures doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole ou le kétoconazole (voir rubrique 4.5).

En cas d'association au ritonavir, CRIXIVAN peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Enfants et adolescents (de 4 à 17 ans)

La posologie recommandée de CRIXIVAN chez les patients âgés de 4 à 17 ans est de 500 mg/m² (ajustement de la dose en fonction de la surface corporelle calculée [SC], basée sur la taille et le poids), administrés par voie orale, toutes les 8 heures (voir tableau ci-dessous). Cette dose ne doit pas dépasser l'équivalent de la dose chez l'adulte de 800 mg toutes les 8 heures. Les gélules de CRIXIVAN ne devront être administrées qu'à des enfants capables d'avaler des gélules. CRIXIVAN n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 4 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Dose (500 mg/m²) à administrer toutes les 8 heures en pédiatrie

Surface corporelle en m ²	Dose de CRIXIVAN toutes les 8 heures (mg)
0.5	300
0.75	400
1,00	500
1,25	600

	1,50 800
	Populations spéciales <u>Recommandations générales d'administration</u> <u>Les gélules doivent être avalées intactes</u> Insuffisance hépatique La posologie d'indinavir doit être réduite à 600 mg toutes les 8 heures chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose. La recommandation est basée sur des données pharmacocinétiques limitées (voir rubrique 5.2). On ne dispose pas d'études chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation de posologie ne peut être proposée (voir rubrique 4.4). Insuffisance rénale Chez les patients ayant une insuffisance rénale, la tolérance n'a pas été étudiée ; cependant, moins de 20 % d'indinavir sont excrétés dans les urines sous forme de produit inchangé ou de ses métabolites (voir rubrique 4.4). Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de CRIXIVAN chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas encore été établies (voir rubriques 5.1 et 5.2). Les données actuellement disponibles chez les enfants de plus de 4 ans sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation ne peut être faite concernant la posologie des enfants de moins de 4 ans. Mode d'administration Les gélules doivent être avalées intactes. Comme CRIXIVAN doit être pris toutes les 8 heures, un schéma d'administration pratique pour le patient doit être mis au point. Pour une absorption optimale, CRIXIVAN doit être administré sans aliment mais avec de l'eau 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Sinon, CRIXIVAN peut être administré avec un repas léger pauvre en lipides. Comme CRIXIVAN doit être pris toutes les 8 heures, un schéma d'administration pratique pour le patient doit être mis au point. Pour une absorption optimale, CRIXIVAN doit être administré sans aliment mais avec de l'eau 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Sinon, CRIXIVAN peut être administré avec un repas léger pauvre en lipides.
<u>Recommandations générales d'administration</u> Les gélules doivent être avalées intactes. Comme CRIXIVAN doit être pris toutes les 8 heures, un schéma d'administration pratique pour le patient doit être mis au point. Pour une absorption optimale, CRIXIVAN doit être administré sans aliment mais avec de l'eau 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Sinon, CRIXIVAN peut être administré avec un repas léger pauvre en lipides.	

Afin d'assurer un degré d'hydratation convenable, il est recommandé que les adultes boivent au moins 1,5 litre de liquide par 24 heures. Chez les enfants dont le poids est inférieur à 20 kg, il est également recommandé de boire au minimum 75 ml/kg/jour et chez les enfants de 20 à 40 kg, il convient de boire au moins 50 ml/kg/jour. Chez les patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes de lithiase des voies urinaires, il convient de recommander un apport hydrique adéquat. Il peut être envisagé d'interrompre temporairement le traitement (par exemple 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu de lithiase des voies urinaires, ou d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.4). <u>Ajustement posologique chez l'adulte</u> Une réduction de la posologie de CRIXIVAN à 600 mg toutes les 8 heures doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole ou le étoconazole (voir rubrique 4.5). La posologie de CRIXIVAN doit être réduite à 600 mg toutes les 8 heures chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose. La recommandation est basée sur des données pharmacocinétiques limitées (voir rubrique 5.2). On ne dispose pas d'études chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation de posologie ne peut être proposée (voir rubrique 4.4). Chez les patients ayant une insuffisance rénale, la tolérance n'a pas été étudiée ; cependant, moins de 20 % d'indinavir sont excrétés dans les urines sous forme de produit inchangé ou de ses métabolites (voir rubrique 4.4).	En cas d'association au ritonavir, CRIXIVAN peut être administré au cours ou en dehors des repas. Afin d'assurer un degré d'hydratation convenable, il est recommandé que les adultes boivent au moins 1,5 litre de liquide par 24 heures. Chez les enfants dont le poids est inférieur à 20 kg, il est également recommandé de boire au minimum 75 ml/kg/jour et chez les enfants de 20 à 40 kg, il convient de boire au moins 50 ml/kg/jour (voir rubrique 4.4). Chez les patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes de lithiase des voies urinaires, il convient de recommander un apport hydrique adéquat. Il peut être envisagé d'interrompre temporairement le traitement (par exemple 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu de lithiase des voies urinaires, ou d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.4). <u>Ajustement posologique chez l'adulte</u> Une réduction de la posologie de CRIXIVAN à 600 mg toutes les 8 heures doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole ou le étoconazole (voir rubrique 4.5). La posologie de CRIXIVAN doit être réduite à 600 mg toutes les 8 heures chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose. La recommandation est basée sur des données pharmacocinétiques limitées (voir rubrique 5.2). On ne dispose pas d'études chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation de posologie ne peut être proposée (voir rubrique 4.4). Chez les patients ayant une insuffisance rénale, la tolérance n'a pas été étudiée ; cependant, moins de 20 % d'indinavir sont excrétés dans les urines sous forme de produit inchangé ou de ses métabolites (voir rubrique 4.4).
4.3 Contre-indications	4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

L'indinavir, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec des médicaments ayant des marges thérapeutiques étroites et qui sont des substrats du CYP3A4.

L'inhibition du CYP3A4, à la fois par CRIXIVAN et ritonavir, pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, et potentiellement provoquer un risque de réactions graves ou mettre en jeu le pronostic vital.

CRIXIVAN associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terfénadine, le cisapride, l'astémizole, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine (voir rubrique 4.4).

La co-administration de rifampicine avec CRIXIVAN, associé ou non à une faible dose de ritonavir, est contre-indiquée (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'indinavir avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

De plus, l'association indinavir/ritonavir ne doit pas être administrée avec l'alfuzosine, la mépéridine, le piroxicam, le propoxyphène, le bépéridil, l'encaïnide, le flécaïnide, la propafénone, la quinidine, l'acide fusidique, la clozapine, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam et le flurazépam.

Le ritonavir ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'indinavir chez des patients ayant une maladie hépatique décompensée dans la mesure où le ritonavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie (voir rubrique 4.4).

Lorsque CRIXIVAN est administré avec du ritonavir, consulter le RCP du ritonavir

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients **listés dans la rubrique 6.1.**

L'indinavir, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec des médicaments ayant des marges thérapeutiques étroites et qui sont des substrats du CYP3A4.

L'inhibition du CYP3A4, à la fois par CRIXIVAN et ritonavir, pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, et potentiellement provoquer un risque de réactions graves ou mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.5).

CRIXIVAN associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terfénadine, le cisapride, l'astémizole, **la quétiapine**, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine (voir rubrique 4.4).

La co-administration de rifampicine avec CRIXIVAN, associé ou non à une faible dose de ritonavir, est contre-indiquée (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'indinavir avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

De plus, l'association indinavir/ritonavir ne doit pas être administrée avec l'alfuzosine, la mépéridine, le piroxicam, le propoxyphène, le bépéridil, l'encaïnide, le flécaïnide, la propafénone, la quinidine, l'acide fusidique, la clozapine, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam et le flurazépam.

L'indinavir e-ritonavir ne doit pas être administré de façon concomitante avec **l'indinavir le ritonavir** chez des patients ayant une maladie hépatique décompensée dans la mesure où le ritonavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie (voir rubrique 4.4).

Lorsque CRIXIVAN est administré avec du ritonavir, consulter le RCP du ritonavir pour des contre indications complémentaires.

pour des contre indications complémentaires.	
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
<u>Lithiases des voies urinaires et néphrites tubulo-interstitielles</u> Des lithiases des voies urinaires sont survenues chez des patients adultes et des enfants traités par l'indinavir. La fréquence de lithiases des voies urinaires est plus élevée chez les enfants que chez les patients adultes. Dans certains cas, elles ont été associées à une insuffisance rénale ou à une insuffisance rénale aiguë, qui dans la majorité des cas ont été réversibles. Si des signes et des symptômes de lithiases urinaires, en particulier des douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique) surviennent, une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu ou un arrêt du traitement peuvent être envisagés. Chez les enfants et les adolescents qui présentent des douleurs lombaires, la possibilité de lithiases des voies urinaires doit être évoquée. L'évaluation peut consister en une analyse urinaire, un dosage de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique, et une échographie vésicale et rénale. Les effets à long terme chez les enfants et les adolescents ne sont pas connus. Un apport hydrique adéquat est recommandé chez tous les patients traités par l'indinavir (voir rubriques 4.2 et 4.8).	<u>Lithiases des voies urinaires et néphrites tubulo-interstitielles</u> Des lithiases des voies urinaires sont survenues chez des patients adultes et des enfants traités par l'indinavir. La avec une fréquence cumulée de lithiases des voies urinaires est nettement plus élevée chez les enfants (29 %) que chez les patients adultes (12,4 % : (valeurs comprises entre 4,7 % et 34,4 % selon les études). Plus l'exposition au CRIVAN est élevée, plus la fréquence cumulée des cas de lithiases des voies urinaires augmente ; cependant, le risque demeure relativement stable à travers le temps. Les médecins qui sont amenés à envisager l'utilisation de l'indinavir chez des patients pédiatriques pour lesquels le recours à un autre inhibiteur de protéase n'est pas possible, doivent être avertis du peu de données disponibles dans cette population et du risque accru de lithiases des voies urinaires. Dans certains cas, elles ont été associées à une insuffisance rénale ou à une insuffisance rénale aiguë, qui dans la majorité des cas ont été réversibles. Si des signes et des symptômes de lithiases urinaires, en particulier des douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique) surviennent, une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu ou un arrêt du traitement peuvent être envisagés. Chez les enfants et les adolescents qui présentent des douleurs lombaires, la possibilité de lithiases des voies urinaires doit être évoquée. L'évaluation peut consister en une analyse urinaire, un dosage de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique, et une échographie vésicale et rénale. Les effets à long terme chez les enfants et les adolescents ne sont pas connus. Un apport hydrique adéquat est recommandé chez tous les patients traités par l'indinavir (voir rubriques 4.2 et 4.8). Chez les patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes de lithiase des voies urinaires, il convient de recommander un apport hydrique adéquat. Il peut être envisagé d'interrompre temporairement le traitement (par exemple de 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu de lithiase des voies urinaires, ou d'arrêter le

Des cas de néphrites interstitielles avec calcification médullaire et atrophie corticale ont été observés chez des patients présentant une leucocyturie sévère symptomatique (> 100 cellules / fort grossissement au microscope). Chez les patients comme les enfants présentant un risque important, un examen d'urines doit être envisagé. Si l'on observe une leucocyturie sévère et persistante, une exploration plus approfondie peut être justifiée.

(...)

Redistribution de la masse grasse

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée de traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie.

traitement.

Des cas de néphrites interstitielles avec calcification médullaire et atrophie corticale ont été observés chez des patients présentant une leucocyturie sévère ~~asymptomatique~~ (> 100 cellules / fort grossissement au microscope). Chez les patients ~~comme les enfants~~ présentant un risque important, un examen d'urines doit être envisagé. Si l'on observe une leucocyturie sévère et persistante, une exploration plus approfondie peut être justifiée.

(...)

Transmission du VIH

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Redistribution de la masse grasse

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse **(INTI)** d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée de traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles

Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique 4.8).

Maladie hépatique

La tolérance et l'efficacité de l'indinavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

La tolérance et l'efficacité de l'indinavir/ritonavir n'ayant pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique, l'indinavir/ritonavir ne devra pas être utilisé chez ce groupe de patients.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Une incidence accrue de lithiases des voies urinaires a été observée chez des patients ayant des troubles hépatiques sous-jacents lorsqu'ils sont traités par l'indinavir.

Syndrome de Restauration Immunitaire

(...)

(...)

lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique 4.8).

Maladie hépatique

La tolérance et l'efficacité de l'indinavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des **effets indésirables** hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

~~La tolérance et l'efficacité de l'indinavir/ritonavir n'ayant pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique, l'indinavir/ritonavir ne devra pas être utilisé chez ce groupe de patients.~~

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Une incidence accrue de lithiases des voies urinaires a été observée chez des patients ayant des troubles hépatiques sous-jacents lorsqu'ils sont traités par l'indinavir.

Syndrome de Restauration Immunitaire

(...)

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

<u>Lactose</u> Ce médicament contient 299,2 mg de lactose par dose de 800 mg (dose unique maximale). Il est peu probable que cette quantité induise des symptômes d'intolérance au lactose (intolérance au lait). Les patients ayant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose (rares), de déficit en lactase et de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.	(...) <u>Lactose</u> Ce médicament contient 299,2 mg de lactose par dose de 800 mg (dose unique maximale). Il est peu probable que cette quantité induise des symptômes d'intolérance au lactose (intolérance au lait). Les patients ayant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose (rares), de déficit en lactase et de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. La pertinence des résultats de ces études chez les enfants et les adolescents n'est pas connue. (...) CRIXIVAN, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terfénadine, le cisapride, l'astémizole, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir les tableaux 1 et 2, ci-dessous), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine. De plus, l'association indinavir/ritonavir ne doit pas être administrée avec l'alfuzosine, la mépéridine, le piroxicam, le propoxyphène, le buprénorphine, l'éncaïnide, le flécaïnide, la propafénone, la quinidine, l'acide fusidique, la clozapine, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam et le flurazépam. (...) Tableau 1. Interactions et recommandations posologiques en association avec d'autres médicaments – INDINAVIR NON BOOSTE <u>Les interactions entre l'indinavir et les autres médicaments sont listées dans les tableaux ci-dessous</u> (augmentation est indiquée par “↑”, diminution par “↓” et aucun changement	Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. La pertinence des résultats de ces études chez les enfants et les adolescents n'est pas connue. (...) CRIXIVAN, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terfénadine, le cisapride, l'astémizole, la quétiapine, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir les tableaux 1 et 2, ci-dessous), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine. De plus, l'association indinavir/ritonavir ne doit pas être administrée avec l'alfuzosine, la mépéridine, le piroxicam, le propoxyphène, le buprénorphine, l'éncaïnide, le flécaïnide, la propafénone, la quinidine, l'acide fusidique, la clozapine, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam et le flurazépam. (...) Tableau 1. Interactions et recommandations posologiques en association avec d'autres médicaments – <u>INDINAVIR NON BOOSTE</u> <u>Les interactions entre l'indinavir et les autres médicaments sont listées dans les tableaux ci-dessous</u> (augmentation est indiquée par “↑”, diminution par “↓” et aucun changement

(≤ +/- 20%) par “↔”).			(≤ +/- 20%) par “↔”).		
Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration	Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
(…)			ANTIPSYCHOTIQUES		
			Quétiapine		
			(…)		
4.6 Grossesse et allaitement			4.6 Fertilité, grossesse et allaitement		
(…)			Fertilité		
			Aucune donnée disponible n'existe sur d'éventuels effets d'un traitement par CRIXIVAN sur la fertilité chez l'homme ou la femme.		
4.8 Effets indésirables			4.8 Effets indésirables		
(…) Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles).			(…) Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles).		
Classes de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables CRIXIVAN	Classes de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables CRIXIVAN
Affections musculo-squelettiques et	Fréquent	Myalgie	Affections musculo-squelettiques et	Fréquent	Myalgie

systemiques Inconnu* myosites, rhabdomyolyses, augmentation des CPK, osteonecrose (voir rubrique 4.4).	systemiques Inconnu* myosites, rhabdomyolyses, augmentation des CPK, osteonecrose (voir rubrique 4.4) périarthrite.
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (voir rubrique 4.4). Lithiases des voies urinaires Des lithiases des voies urinaires, accompagnées de douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique), ont été rapportées chez environ 10 % (252/2577) des patients ayant reçu CRIXIVAN au cours des études cliniques à la dose recommandée, comparé à 2,2 % dans les groupes contrôles. En général, ces épisodes ne s'accompagnaient pas de troubles de la fonction rénale, et disparaissaient grâce à un apport hydrique et une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours). Hyperbilirubinémie Une hyperbilirubinémie isolée asymptomatique (bilirubine totale $\geq 2,5$ mg/dl, 43 micromoles/l) essentiellement constituée de bilirubine non conjuguée, et rarement associée à une augmentation des transaminases (ALAT, ASAT), ou des phosphatases alcalines, a été observée chez environ 14 % des patients traités par CRIXIVAN en monothérapie ou en association avec d'autres agents antirétroviraux. La plupart des patients ont continué le traitement par CRIXIVAN sans réduction de la posologie, et les concentrations de bilirubine sont progressivement revenues aux valeurs initiales. L'hyperbilirubinémie a été observée plus fréquemment lorsque la dose était supérieure à 2,4 g par jour par rapport aux doses inférieures à 2,4 g par jour.	Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportés ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4). Description de certains effets indésirables Lithiases des voies urinaires Des lithiases des voies urinaires, accompagnées de douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique), ont été rapportées chez environ 10 % (252/2 577) des patients ayant reçu CRIXIVAN au cours des études cliniques à la dose recommandée, comparé à 2,2 % dans les groupes contrôles. En général, ces épisodes ne s'accompagnaient pas de troubles de la fonction rénale, et disparaissaient grâce à un apport hydrique et une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours). Hyperbilirubinémie Une hyperbilirubinémie isolée asymptomatique (bilirubine totale $\geq 2,5$ mg/dl, 43 micromoles/l) essentiellement constituée de bilirubine non conjuguée, et rarement associée à une augmentation des transaminases (ALAT, ASAT), ou des phosphatases alcalines, a été observée chez environ 14 % des patients traités par CRIXIVAN en monothérapie ou en association avec d'autres agents antirétroviraux. La plupart des patients ont continué le traitement par CRIXIVAN sans réduction de la posologie, et les concentrations de bilirubine sont progressivement revenues aux valeurs initiales. L'hyperbilirubinémie a été observée plus fréquemment lorsque la dose était supérieure à 2,4 g par jour par rapport aux doses inférieures à 2,4 g par jour.

Population pédiatrique Au cours des études cliniques effectuées chez des enfants et adolescents (≥ 3 ans), le profil d'effets indésirables a été similaire à celui des patients adultes, à l'exception d'une fréquence plus élevée de lithiase des voies urinaires qui a été de 29 % (20/70) dans la population pédiatrique traitée par CRIXIVAN à la dose recommandée. Une pyurie asymptomatique d'étiologie inconnue a été observée chez 10,9 % (6/55) des patients qui avaient reçu CRIXIVAN à la dose recommandée de 500 mg/m² toutes les 8 heures. Certains de ces cas ont été accompagnés d'une légère augmentation de la créatinine sérique.	<u>Population pédiatrique</u> Au cours des études cliniques effectuées chez des enfants et adolescents (≥ 3 ans), le profil d'effets indésirables a été similaire à celui des patients adultes, à l'exception d'une fréquence plus élevée de lithiase des voies urinaires qui a été de 29 % (20/70) dans la population pédiatrique traitée par CRIXIVAN à la dose recommandée. Une pyurie asymptomatique d'étiologie inconnue a été observée chez 10,9 % (6/55) des patients qui avaient reçu CRIXIVAN à la dose recommandée de 500 mg/m² toutes les 8 heures. Certains de ces cas ont été accompagnés d'une légère augmentation de la créatinine sérique. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	5.1 Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmacothérapeutique : Agent antiviral, code ATC JO5AE02 <u>Enfants et adolescents</u> Deux essais cliniques portant sur 41 patients de pédiatrie (âgés de 4 à 15 ans) ont été conçus afin de mettre en évidence la sécurité d'emploi, l'activité antirétrovirale et la pharmacocinétique de l'indinavir associé à la stavudine et à la lamivudine. Dans une étude, à la 24^{ème} semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/ml était de 60 % ; l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 était de 242 cellules/mm³ ; et l'augmentation moyenne en pourcentage du nombre de cellules CD4 était de 4,2 %. A la 60^{ème} semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral	Classe pharmacothérapeutique : <u>antiviral à usage systémique, inhibiteur de protéase</u>, Agent antiviral, code ATC JO5AE02 <u>Population pédiatrique Enfants et adolescents</u> Deux essais cliniques portant sur 41 patients de pédiatrie (âgés de 4 à 15 ans) ont été conçus afin de mettre en évidence la sécurité d'emploi, l'activité antirétrovirale et la pharmacocinétique de l'indinavir associé à la stavudine et à la lamivudine. Dans une étude, à la 24^{ème} semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/ml était de 60 % ; l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 était de 242 cellules/mm³ ; et l'augmentation moyenne en pourcentage du nombre de cellules CD4 était de

plasmatique inférieur à 400 copies/ml était de 59 %. Dans une autre étude, à la 16^{ème} semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/ml était de 59 % ; l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 était de 73 cellules/mm³ ; et l'augmentation moyenne en pourcentage du nombre de cellules CD4 était de 1,2 %. A la 24^{ème} semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/ml était de 60 %.	4,2 %. A la 60^{ème} semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/ml était de 59 %. Dans une autre étude, à la 16^{ème} semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/ml était de 59 % ; l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 était de 73 cellules/mm³ ; et l'augmentation moyenne en pourcentage du nombre de cellules CD4 était de 1,2 %. A la 24^{ème} semaine, le pourcentage de patients ayant un ARN viral plasmatique inférieur à 400 copies/ml était de 60 %.
6.1 Liste des excipients	6.1 Liste des excipients
<u>Contenu de la gélule</u> - lactose anhydre - stéarate de magnésium <u>Contenu de l'enveloppe</u> - gélatine - dioxyde de titane (E 171) - dioxyde de silicone - lauryl sulfate de sodium - encre pour impression : carmin d'indigo (E 132).	<u>Contenu de la gélule</u> - lactose anhydre - stéarate de magnésium <u>Contenu de l'enveloppe</u> - gélatine - dioxyde de titane (E 171) -dioxyde de silicone -lauryl sulfate de sodium - encre pour impression : carmin d'indigo (E 132).
6.6 Précautions particulières d'élimination	6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation
Les conditionnements contiennent une pastille déshydratante qui doit rester dans le flacon. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.	Les conditionnements contiennent une pastille déshydratante qui doit rester dans le flacon. Tout médicament produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION
Date de première autorisation : 04/10/1996 Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 07/10/2006	Date de première autorisation : 04/10/1996 04 octobre 1996 Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 07/10/2006 18 juillet 2011

CRIXIVAN 400 mg gélules - RCP du 22/12/2009	CRIXIVAN 400 mg gélules - Evolution du texte jusqu'au RCP du 24/07/2014
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Chaque gélule contient du sulfate d'indinavir correspondant à 400 mg d'indinavir. Excipient : chaque gélule contient 149,6 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Chaque gélule contient du sulfate d'indinavir correspondant à 400 mg d'indinavir. Excipient à effet notoire : e Chaque gélule contient 149,6 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.1 Indications thérapeutiques	4.1 Indications thérapeutiques
CRIXIVAN est indiqué en association avec les antirétroviraux analogues des nucléosides dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 4 ans et plus, atteints d'une infection par le VIH-1. Chez les adolescents et les enfants, le risque accru de lithiases des voies urinaires doit être particulièrement pris en compte par rapport au bénéfice attendu d'un traitement par indinavir (voir rubrique 4.4).	CRIXIVAN est indiqué en association avec les antirétroviraux analogues des nucléosides dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1, des adolescents et des enfants âgés de 4 ans et plus, atteints d'une infection par le VIH-1. Chez les adolescents et les enfants, le risque accru de lithiases des voies urinaires doit être particulièrement pris en compte par rapport au bénéfice attendu d'un traitement par indinavir (voir rubrique 4.4).
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
CRIXIVAN doit être administré par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH. D'après les données actuelles de pharmacodynamie, l'indinavir doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux. Lorsque l'indinavir est administré en monothérapie, des virus résistants se développent rapidement (voir rubrique 5.1). <u>Adultes</u> La posologie recommandée de CRIXIVAN est de 800 mg par voie orale toutes les 8 heures. Des données issues d'études publiées suggèrent que CRIXIVAN 400 mg, associé	CRIXIVAN doit être administré par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH. D'après les données actuelles de pharmacodynamie, l'indinavir doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux. Lorsque l'indinavir est administré en monothérapie, des virus résistants se développent rapidement (voir rubrique 5.1). Posologie <u>Adultes</u> La posologie recommandée d'indinavir de CRIXIVAN est de 800 mg par voie orale toutes les 8 heures. Des données issues d'études publiées suggèrent que CRIXIVAN 400 mg, associé

à 100 mg de ritonavir par voie orale, deux fois par jour, peut constituer une alternative posologique. Cette proposition est basée sur des données publiées limitées (voir rubrique 5.2).

En cas d'association au ritonavir, CRIXIVAN peut être administré au cours ou en dehors des repas.

Enfants et adolescents (de 4 à 17 ans)

La posologie recommandée de CRIXIVAN chez les patients âgés de 4 à 17 ans est de 500 mg/m² (ajustement de la dose en fonction de la surface corporelle calculée [SC], basée sur la taille et le poids), administrés par voie orale, toutes les 8 heures (voir tableau ci-dessous). Cette dose ne doit pas dépasser l'équivalent de la dose chez l'adulte de 800 mg toutes les 8 heures. Les gélules de CRIXIVAN ne devront être administrées qu'à des enfants capables d'avaler des gélules.

Dose (500 mg/m²) à administrer toutes les 8 heures en pédiatrie

Surface corporelle en m ²	Dose de CRIXIVAN toutes les 8 heures (mg)
0.5	300
0.75	400
1,00	500
1,25	600
1,50	800

à 100 mg de ritonavir par voie orale, deux fois par jour, peut constituer une alternative posologique. Cette proposition est basée sur des données publiées limitées (voir rubrique 5.2).

Une réduction de la posologie d'indinavir à 600 mg toutes les 8 heures doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole ou le kétoconazole (voir rubrique 4.5).

~~En cas d'association au ritonavir, CRIXIVAN peut être administré au cours ou en dehors des repas.~~

~~Enfants et adolescents (de 4 à 17 ans)~~

~~La posologie recommandée de CRIXIVAN chez les patients âgés de 4 à 17 ans est de 500 mg/m² (ajustement de la dose en fonction de la surface corporelle calculée [SC], basée sur la taille et le poids), administrés par voie orale, toutes les 8 heures (voir tableau ci-dessous). Cette dose ne doit pas dépasser l'équivalent de la dose chez l'adulte de 800 mg toutes les 8 heures. Les gélules de CRIXIVAN ne devront être administrées qu'à des enfants capables d'avaler des gélules. CRIXIVAN n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 4 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2).~~

~~Dose (500 mg/m²) à administrer toutes les 8 heures en pédiatrie~~

Surface corporelle en m²	Dose de CRIXIVAN toutes les 8 heures (mg)
0.5	300
0.75	400
1,00	500
1,25	600
1,50	800

Populations spéciales

Recommandations générales d'administration

Les gélules doivent être avalées intactes

<u>Recommandations générales d'administration</u> Les gélules doivent être avalées intactes. Comme CRIXIVAN doit être pris toutes les 8 heures, un schéma d'administration pratique pour le patient doit être mis au point. Pour une absorption optimale, CRIXIVAN doit être administré sans aliment mais avec de l'eau 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Sinon, CRIXIVAN peut être administré avec un repas léger pauvre en lipides. Afin d'assurer un degré d'hydratation convenable, il est recommandé que les adultes boivent au moins 1,5 litre de liquide par 24 heures. Chez les enfants	<u>Insuffisance hépatique</u> La posologie d'indinavir doit être réduite à 600 mg toutes les 8 heures chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose. La recommandation est basée sur des données pharmacocinétiques limitées (voir rubrique 5.2). On ne dispose pas d'études chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation de posologie ne peut être proposée (voir rubrique 4.4). <u>Insuffisance rénale</u> Chez les patients ayant une insuffisance rénale, la tolérance n'a pas été étudiée ; cependant, moins de 20 % d'indinavir sont excrétés dans les urines sous forme de produit inchangé ou de ses métabolites (voir rubrique 4.4). <u>Population pédiatrique</u> La sécurité et l'efficacité de CRIXIVAN chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas encore été établies (voir rubriques 5.1 et 5.2). Les données actuellement disponibles chez les enfants de plus de 4 ans sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation ne peut être faite concernant la posologie des enfants de moins de 4 ans. <u>Mode d'administration</u> Les gélules doivent être avalées intactes. Comme CRIXIVAN doit être pris toutes les 8 heures, un schéma d'administration pratique pour le patient doit être mis au point. Pour une absorption optimale, CRIXIVAN doit être administré sans aliment mais avec de l'eau 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Sinon, CRIXIVAN peut être administré avec un repas léger pauvre en lipides. <u>En cas d'association au ritonavir, CRIXIVAN peut être administré au cours ou en dehors des repas.</u> Afin d'assurer un degré d'hydratation convenable, il est recommandé que les adultes boivent au moins 1,5 litre de liquide par 24 heures. Chez les enfants
--	--

dont le poids est inférieur à 20 kg, il est également recommandé de boire au minimum 75 ml/kg/jour et chez les enfants de 20 à 40 kg, il convient de boire au moins 50 ml/kg/jour. Chez les patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes de lithiase des voies urinaires, il convient de recommander un apport hydrique adéquat. Il peut être envisagé d'interrompre temporairement le traitement (par exemple 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu de lithiase des voies urinaires, ou d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.4). <u>Ajustement posologique chez l'adulte</u> Une réduction de la posologie de CRIXIVAN à 600 mg toutes les 8 heures doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole ou le étoconazole (voir rubrique 4.5). La posologie de CRIXIVAN doit être réduite à 600 mg toutes les 8 heures chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose. La recommandation est basée sur des données pharmacocinétiques limitées (voir rubrique 5.2). On ne dispose pas d'études chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation de posologie ne peut être proposée (voir rubrique 4.4). Chez les patients ayant une insuffisance rénale, la tolérance n'a pas été étudiée ; cependant, moins de 20 % d'indinavir sont excrétés dans les urines sous forme de produit inchangé ou de ses métabolites (voir rubrique 4.4).	dont le poids est inférieur à 20 kg, il est également recommandé de boire au minimum 75 ml/kg/jour et chez les enfants de 20 à 40 kg, il convient de boire au moins 50 ml/kg/jour (voir rubrique 4.4). Chez les patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes de lithiase des voies urinaires, il convient de recommander un apport hydrique adéquat. Il peut être envisagé d'interrompre temporairement le traitement (par exemple 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu de lithiase des voies urinaires, ou d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.4). <u>Ajustement posologique chez l'adulte</u> Une réduction de la posologie de CRIXIVAN à 600 mg toutes les 8 heures doit être envisagée en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole ou le étoconazole (voir rubrique 4.5). La posologie de CRIXIVAN doit être réduite à 600 mg toutes les 8 heures chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose. La recommandation est basée sur des données pharmacocinétiques limitées (voir rubrique 5.2). On ne dispose pas d'études chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation de posologie ne peut être proposée (voir rubrique 4.4). Chez les patients ayant une insuffisance rénale, la tolérance n'a pas été étudiée ; cependant, moins de 20 % d'indinavir sont excrétés dans les urines sous forme de produit inchangé ou de ses métabolites (voir rubrique 4.4).
4.3 Contre-indications	4.3 Contre-indications
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'indinavir, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec des médicaments ayant des marges thérapeutiques étroites	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la rubrique 6.1. L'indinavir, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec des médicaments ayant des marges thérapeutiques étroites

et qui sont des substrats du CYP3A4. L'inhibition du CYP3A4, à la fois par CRIXIVAN et ritonavir, pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, et potentiellement provoquer un risque de réactions graves ou mettre en jeu le pronostic vital. CRIXIVAN associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terfénadine, le cisapride, l'astémizole, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine (voir rubrique 4.4). (...) Le ritonavir ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'indinavir chez des patients ayant une maladie hépatique décompensée dans la mesure où le ritonavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie (voir rubrique 4.4). (...)	et qui sont des substrats du CYP3A4. L'inhibition du CYP3A4, à la fois par CRIXIVAN et ritonavir, pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, et potentiellement provoquer un risque de réactions graves ou mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.5). CRIXIVAN associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terfénadine, le cisapride, l'astémizole, la quétiapine, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine (voir rubrique 4.4). (...) L'indinavir e-ritonavir ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'indinavir le ritonavir chez des patients ayant une maladie hépatique décompensée dans la mesure où le ritonavir est principalement métabolisé et éliminé par le foie (voir rubrique 4.4). (...)
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
<u>Lithiases des voies urinaires et néphrites tubulo-interstitielles</u> Des lithiases des voies urinaires sont survenues chez des patients adultes et des enfants traités par l'indinavir. La fréquence de lithiases des voies urinaires est plus élevée chez les enfants que chez les patients adultes. Dans certains cas, elles ont été associées à une insuffisance rénale ou à une insuffisance rénale aiguë, qui dans la majorité des cas ont été réversibles. Si des signes et des symptômes de lithiases urinaires, en particulier des douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique) surviennent, une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu ou un arrêt du traitement peuvent être envisagés. Chez les	<u>Lithiases des voies urinaires et néphrites tubulo-interstitielles</u> Des lithiases des voies urinaires sont survenues chez des patients adultes et des enfants traités par l'indinavir. La avec une fréquence cumulée de lithiases des voies urinaires est nettement plus élevée chez les enfants (29 %) que chez les patients adultes (12,4 % : valeurs comprises entre 4,7 % et 34,4 % selon les études). Plus l'exposition au CRIXIVAN est élevée, plus la fréquence cumulée des cas de lithiases des voies urinaires augmente ; cependant, le risque demeure relativement stable à travers le temps. Les médecins qui sont amenés à envisager l'utilisation de l'indinavir chez des patients pédiatriques pour lesquels le recours à un autre inhibiteur de protéase n'est pas possible, doivent

enfants et les adolescents qui présentent des douleurs lombaires, la possibilité de lithiases des voies urinaires doit être évoquée. L'évaluation peut consister en une analyse urinaire, un dosage de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique, et une échographie vésicale et rénale. Les effets à long terme chez les enfants et les adolescents ne sont pas connus. Un apport hydrique adéquat est recommandé chez tous les patients traités par l'indinavir (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Des cas de néphrites interstitielles avec calcification médullaire et atrophie corticale ont été observés chez des patients présentant une leucocyturie sévère symptomatique (> 100 cellules / fort grossissement au microscope). Chez les patients comme les enfants présentant un risque important, un examen d'urines doit être envisagé. Si l'on observe une leucocyturie sévère et persistante, une exploration plus approfondie peut être justifiée.

Interactions médicamenteuses

L'indinavir doit être utilisé avec précaution avec d'autres médicaments qui sont des puissants inducteurs du CYP3A4. La co-administration peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'indinavir et par voie de conséquence un risque accru de moindre efficacité et de développement de résistance (voir rubrique 4.5).

~~être avertis du peu de données disponibles dans cette population et du risque accru de lithiases des voies urinaires.~~ Dans certains cas, elles ont été associées à une insuffisance rénale ou à une insuffisance rénale aiguë, qui dans la majorité des cas ont été réversibles. Si des signes et des symptômes de lithiases urinaires, en particulier des douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique) surviennent, une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu ou un arrêt du traitement peuvent être envisagés. ~~Chez les enfants et les adolescents qui présentent des douleurs lombaires, la possibilité de lithiases des voies urinaires doit être évoquée.~~ L'évaluation peut consister en une analyse urinaire, un dosage de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique, et une échographie vésicale et rénale. ~~Les effets à long terme chez les enfants et les adolescents ne sont pas connus.~~ Un apport hydrique adéquat est recommandé chez tous les patients traités par l'indinavir (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Chez les patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes de lithiase des voies urinaires, il convient de recommander un apport hydrique adéquat. Il peut être envisagé d'interrompre temporairement le traitement (par exemple de 1 à 3 jours) pendant l'épisode aigu de lithiase des voies urinaires, ou d'arrêter le traitement.

Des cas de néphrites interstitielles avec calcification médullaire et atrophie corticale ont été observés chez des patients présentant une leucocyturie sévère ~~asymptomatique~~ (> 100 cellules / fort grossissement au microscope). Chez les patients ~~comme les enfants~~ présentant un risque important, un examen d'urines doit être envisagé. Si l'on observe une leucocyturie sévère et persistante, une exploration plus approfondie peut être justifiée.

Interactions médicamenteuses

L'indinavir doit être utilisé avec précaution avec d'autres médicaments qui sont des puissants inducteurs du CYP3A4. La co-administration peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'indinavir et par voie de conséquence un risque accru de moindre efficacité et de développement de résistance (voir rubrique 4.5).

(...)

Redistribution de la masse grasse

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée de traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique 4.8).

Maladie hépatique

La tolérance et l'efficacité de l'indinavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements

(...)

Transmission du VIH

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Redistribution de la masse grasse

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée de traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique 4.8).

Maladie hépatique

La tolérance et l'efficacité de l'indinavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets

indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

La tolérance et l'efficacité de l'indinavir/ritonavir n'ayant pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique, l'indinavir/ritonavir ne devra pas être utilisé chez ce groupe de patients.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association l'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Une incidence accrue de lithiases des voies urinaires a été observée chez des patients ayant des troubles hépatiques sous-jacents lorsqu'ils sont traités par l'indinavir.

Syndrome de Restauration Immunitaire

(...)

Lactose

Ce médicament contient 299,2 mg de lactose par dose de 800 mg (dose unique maximale). Il est peu probable que cette quantité induise des symptômes d'intolérance au lactose (intolérance au lait).

(...)

~~événements~~ indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

~~La tolérance et l'efficacité de l'indinavir/ritonavir n'ayant pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique, l'indinavir/ritonavir ne devra pas être utilisé chez ce groupe de patients.~~

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Une incidence accrue de lithiases des voies urinaires a été observée chez des patients ayant des troubles hépatiques sous-jacents lorsqu'ils sont traités par l'indinavir.

Syndrome de Restauration Immunitaire

(...)

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

(...)

Lactose

Ce médicament contient 299,2 mg de lactose par dose de 800 mg (dose unique maximale). ~~Il est peu probable que cette quantité induise des symptômes d'intolérance au lactose (intolérance au lait).~~

(...)

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. La pertinence des résultats de ces études chez les enfants et les adolescents n'est pas connue.

(...)

CRIXIVAN, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terfénadine, le cisapride, l'astémizole, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir les tableaux 1 et 2, ci-dessous), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine. De plus, l'association indinavir/ritonavir ne doit pas être administrée avec l'alfuzosine, la mépéridine, le piroxicam, le propoxyphène, le buprénorphine, l'éncaïnide, le flécaïnide, la propafénone, la quinidine, l'acide fusidique, la clozapine, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam et le flurazépam.

(...)

Tableau 1. Interactions et recommandations posologiques en association avec d'autres médicaments – INDINAVIR NON BOOSTE

Les interactions entre l'indinavir et les autres médicaments sont listées dans les tableaux ci-dessous

(augmentation est indiquée par “↑”, diminution par “↓” et aucun changement ($\leq \pm 20\%$) par “↔”).

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
(...)		

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

~~Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. La pertinence des résultats de ces études chez les enfants et les adolescents n'est pas connue.~~

(...)

CRIXIVAN, associé ou non au ritonavir, ne doit pas être administré de façon concomitante avec l'amiodarone, la terfénadine, le cisapride, l'astémizole, la **quétiapine**, l'alprazolam, le triazolam, le midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir les tableaux 1 et 2, ci-dessous), le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, la simvastatine ou la lovastatine. De plus, l'association indinavir/ritonavir ne doit pas être administrée avec l'alfuzosine, la mépéridine, le piroxicam, le propoxyphène, le buprénorphine, l'éncaïnide, le flécaïnide, la propafénone, la quinidine, l'acide fusidique, la clozapine, le clorazépate, le diazépam, l'estazolam et le flurazépam.

(...)

Tableau 1. Interactions et recommandations posologiques en association avec d'autres médicaments – **INDINAVIR NON BOOSTE**

Les interactions entre l'indinavir et les autres médicaments sont listées dans les tableaux ci-dessous

(augmentation est indiquée par “↑”, diminution par “↓” et aucun changement ($\leq \pm 20\%$) par “↔”).

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
(...)		

			ANTIPSYCHOTIQUES		
			Quétiapine	Non étudiée. Du fait de l'inhibition du CYP3A par l'indinavir, une augmentation des concentrations de la quétiapine est attendue.	L'administration concomitante de l'indinavir et de la quétiapine peut augmenter les concentrations plasmatiques de la quétiapine, et entraîner une toxicité de cette dernière, dont un coma. La co-administration de la quétiapine avec l'indinavir est contre-indiquée (voir rubriques 4.3).
INHIBITEURS CALCIQUES			INHIBITEURS CALCIQUES		
Classe des dihydropyridines: par exemple, félodipine, nifédipine, nicardipine	↑ de la concentration de l'inhibiteur calcique. Les inhibiteurs calciques sont métabolisés par le CYP3A4 qui est inhibé par l'indinavir.	Une vigilance particulière et un suivi clinique des patients sont recommandés.	Classe des dihydropyridines : par exemple, félodipine, nifédipine, nicardipine	↑ de la concentration de l'inhibiteur calcique de type dihydropyridine. Les inhibiteurs calciques sont métabolisés par le CYP3A4 qui est inhibé par l'indinavir.	Une vigilance particulière et un suivi clinique des patients sont recommandés.
(...)			(...)		
4.6 Grossesse et allaitement			4.6 Fertilité, grossesse et allaitement		
(...)			(...)		

	Fertilité Aucune donnée disponible n'existe sur d'éventuels effets d'un traitement par CRIXIVAN sur la fertilité chez l'homme ou la femme.																
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines																
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il n'y a pas de données suggérant que l'indinavir affecte l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés que des étourdissements et une vision trouble ont été observés pendant le traitement avec l'indinavir.			Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il n'y a pas de données suggérant que l'indinavir affecte l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés que des étourdissements et une vision trouble ont été observés pendant le traitement avec l'indinavir.														
4.8 Effets indésirables			4.8 Effets indésirables														
(...)			(...)														
<table><tr><th>Classes de systèmes d'organe</th><th>Fréquence</th><th>Effets indésirables CRIXIVAN</th></tr><tr><td>Affections musculo-squelettiques et systémiques</td><td>Fréquent Inconnu*</td><td>Myalgie myosites, rhabdomyolyses, augmentation des CPK, osteonecrose (voir rubrique 4.4).</td></tr></table>			Classes de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables CRIXIVAN	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Inconnu*	Myalgie myosites, rhabdomyolyses, augmentation des CPK, osteonecrose (voir rubrique 4.4).	<table><tr><th>Classes de systèmes d'organe</th><th>Fréquence</th><th>Effets indésirables CRIXIVAN</th></tr><tr><td>Affections musculo-squelettiques et systémiques</td><td>Fréquent Inconnu*</td><td>Myalgie myosites, rhabdomyolyses, augmentation des CPK, osteonecrose (voir rubrique 4.4), périarthrite.</td></tr></table>			Classes de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables CRIXIVAN	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Inconnu*	Myalgie myosites, rhabdomyolyses, augmentation des CPK, osteonecrose (voir rubrique 4.4), périarthrite.
Classes de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables CRIXIVAN															
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Inconnu*	Myalgie myosites, rhabdomyolyses, augmentation des CPK, osteonecrose (voir rubrique 4.4).															
Classes de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables CRIXIVAN															
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Inconnu*	Myalgie myosites, rhabdomyolyses, augmentation des CPK, osteonecrose (voir rubrique 4.4), périarthrite.															
(...) Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (voir rubrique 4.4).			(...) Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportés ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).														

Lithiases des voies urinaires

Des lithiases des voies urinaires, accompagnées de douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique), ont été rapportées chez environ 10 % (252/2577) des patients ayant reçu CRIXIVAN au cours des études cliniques à la dose recommandée, comparé à 2,2 % dans les groupes contrôles. En général, ces épisodes ne s'accompagnaient pas de troubles de la fonction rénale, et disparaissaient grâce à un apport hydrique et une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours).

Hyperbilirubinémie

Une hyperbilirubinémie isolée asymptomatique (bilirubine totale $\geq 2,5$ mg/dl, 43 micromoles/l) essentiellement constituée de bilirubine non conjuguée, et rarement associée à une augmentation des transaminases (ALAT, ASAT), ou des phosphatases alcalines, a été observée chez environ 14 % des patients traités par CRIXIVAN en monothérapie ou en association avec d'autres agents antirétroviraux.

La plupart des patients ont continué le traitement par CRIXIVAN sans réduction de la posologie, et les concentrations de bilirubine sont progressivement revenues aux valeurs initiales. L'hyperbilirubinémie a été observée plus fréquemment lorsque la dose était supérieure à 2,4 g par jour par rapport aux doses inférieures à 2,4 g par jour.

Population pédiatrique

Au cours des études cliniques effectuées chez des enfants et adolescents (≥ 3 ans), le profil d'effets indésirables a été similaire à celui des patients adultes, à l'exception d'une fréquence plus élevée de lithiase des voies urinaires qui a été de 29 % (20/70) dans la population pédiatrique traitée par CRIXIVAN à la dose recommandée. Une pyurie asymptomatique d'étiologie inconnue a été observée chez 10,9 % (6/55) des patients qui avaient reçu CRIXIVAN à la dose recommandée de 500 mg/m² toutes les 8 heures. Certains de ces cas ont été accompagnés d'une légère augmentation de la créatinine sérique.

Description de certains effets indésirables

Lithiases des voies urinaires

Des lithiases des voies urinaires, accompagnées de douleurs lombaires avec ou sans hématurie (y compris hématurie microscopique), ont été rapportées chez environ 10 % (252/2 577) des patients ayant reçu CRIXIVAN au cours des études cliniques à la dose recommandée, comparé à 2,2 % dans les groupes contrôles. En général, ces épisodes ne s'accompagnaient pas de troubles de la fonction rénale, et disparaissaient grâce à un apport hydrique et une interruption temporaire du traitement (par exemple de 1 à 3 jours).

Hyperbilirubinémie

Une hyperbilirubinémie isolée asymptomatique (bilirubine totale $\geq 2,5$ mg/dl, 43 micromoles/l) essentiellement constituée de bilirubine non conjuguée, et rarement associée à une augmentation des transaminases (ALAT, ASAT), ou des phosphatases alcalines, a été observée chez environ 14 % des patients traités par CRIXIVAN en monothérapie ou en association avec d'autres agents antirétroviraux.

La plupart des patients ont continué le traitement par CRIXIVAN sans réduction de la posologie, et les concentrations de bilirubine sont progressivement revenues aux valeurs initiales. L'hyperbilirubinémie a été observée plus fréquemment lorsque la dose était supérieure à 2,4 g par jour par rapport aux doses inférieures à 2,4 g par jour.

Population pédiatrique

Au cours des études cliniques effectuées chez des enfants et adolescents (≥ 3 ans), le profil d'effets indésirables a été similaire à celui des patients adultes, à l'exception d'une fréquence plus élevée de lithiase des voies urinaires qui a été de 29 % (20/70) dans la population pédiatrique traitée par CRIXIVAN ~~à la dose recommandée.~~ Une pyurie asymptomatique d'étiologie inconnue a été observée chez 10,9 % (6/55) des patients qui avaient reçu CRIXIVAN ~~à la dose recommandée de 500 mg/m² toutes les 8 heures.~~ Certains de ces cas ont été accompagnés d'une légère augmentation de la créatinine sérique.

	<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	5.1 Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmacothérapeutique : Agent antiviral, code ATC JO5AE02 (...) <u>Enfants et adolescents</u> (...)	Classe pharmacothérapeutique : <u>antiviral à usage systémique, inhibiteur de protéase</u>, Agent antiviral, code ATC JO5AE02 (...) <u>Population pédiatrique</u> <u>Enfants et adolescents</u> (...)
6.1 Liste des excipients	6.1 Liste des excipients
<u>Contenu de la gélule</u> - lactose anhydre - stéarate de magnésium <u>Contenu de l'enveloppe</u> - gélatine - dioxyde de titane - dioxyde de silicone - lauryl sulfate de sodium - encre pour impression : dioxyde de titane (E 171), carmin d'indigo (E 132) et oxyde de fer (E 172).	<u>Contenu de la gélule</u> - lactose anhydre - stéarate de magnésium <u>Contenu de l'enveloppe</u> - gélatine - dioxyde de titane -dioxyde de silicone -lauryl sulfate de sodium - encre pour impression : dioxyde de titane (E 171) carmin d'indigo (E 132) et oxyde de fer (E 172).
6.3 Durée de conservation	6.3 Durée de conservation
2 ans pour les flacons en polyéthylène haute densité contenant 18 gélules.	2 ans pour les flacons en polyéthylène haute densité contenant 18 gélules.

3 ans pour les flacons en polyéthylène haute densité contenant 90 et 180 gélules.	3 ans pour les flacons en polyéthylène haute densité contenant 90 et 180 gélules.
6.6 Précautions particulières d'élimination	6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation
Les conditionnements contiennent une pastille déshydratante qui doit rester dans le flacon. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.	Les conditionnements contiennent une pastille déshydratante qui doit rester dans le flacon. Tout médicament produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local .
8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
EU/1/96/024/004 EU/1/96/024/005 EU/1/96/024/008	EU/1/96/024/004 EU/1/96/024/005 EU/1/96/024/008
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION
Date de première autorisation : 04/10/1996 Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 07/10/2006	Date de première autorisation : 04/10/1996 04 octobre 1996 Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 07/10/2006 18 juillet 2011
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE	10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) http://www.ema.europa.eu/ .	Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) http://www.ema.europa.eu/ .