

CRIXIVAN[®]
(sulfato de indinavir), MSD

Identificação do Medicamento

O que é CRIXIVAN[®] (sulfato de indinavir), MSD ?

CRIXIVAN[®] (sulfato de indinavir), MSD pertence à classe de medicamentos denominados inibidores da protease. CRIXIVAN[®] é ativo contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), auxiliando na redução da infectividade e da disseminação do vírus pelo corpo.

COMPOSIÇÃO

As cápsulas de CRIXIVAN[®] são formuladas como o sal de sulfato de indinavir nas concentrações de 100 mg, 200 mg e 400 mg.

Ingredientes inativos: lactose anidra e estearato de magnésio.

Os excipientes das cápsulas são: gelatina, dióxido de titânio; dióxido de silicone e lauril sulfato de sódio.

Todos os frascos contêm um dessecante.

CRIXIVAN[®] é apresentado em frascos contendo 180 cápsulas de 100 mg, 360 cápsulas de 200 mg e 180 cápsulas de 400 mg.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Informações ao Paciente

Como este medicamento funciona?

CRIXIVAN[®] interfere no processo de multiplicação do vírus, fazendo com que as novas partículas virais formadas sejam incapazes de estabelecer novos ciclos de infecção.

Por que este medicamento foi indicado?

Seu médico prescreveu CRIXIVAN[®] porque você apresenta infecção pelo HIV. CRIXIVAN[®] pode ajudar a reduzir suas chances de adquirir doenças associadas à infecção pelo HIV e pode ajudar a prolongar sua vida. CRIXIVAN[®] também pode ajudar a diminuir a quantidade de HIV em seu corpo (denominada “carga viral”) e aumentar sua contagem de células CD4 (T). CRIXIVAN[®] pode não apresentar estes efeitos em todos os pacientes.

HIV é uma doença que se inicia no sangue e que é transmitida por contato sexual ou por contato com o sangue de pessoas infectadas.
--

Quando não devo usar este medicamento?

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias, exceto para crianças menores de 3 anos. Informe ao médico ou cirurgião-dentista sobre o aparecimento de reações indesejáveis.

CRIXIVAN® não deve ser administrado a pessoas que apresentem hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes.

O que devo dizer a meu médico antes de tomar CRIXIVAN®?

Informe ao seu médico sobre qualquer condição médica anterior ou atual, incluindo doença hepática decorrente de cirrose, problemas renais, diabetes, hemofilia, alergias ou colesterol alto e se você está tomando medicamentos redutores de colesterol conhecidos por “vastatinas”.

Sempre informe ao seu médico sobre todos os medicamentos que esteja tomando ou pretenda tomar, incluindo os obtidos sem prescrição médica (venda livre), fitoterápicos ou suplementos nutricionais.

Informe ao seu médico se estiver tomando medicamentos para reduzir o colesterol, chamados “vastatinas”.

Informe ao seu médico se estiver grávida ou pretender engravidar.

Uso na gravidez e amamentação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não se sabe se CRIXIVAN® é prejudicial ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Se você estiver grávida, você deve tomar CRIXIVAN® somente se o seu médico decidir que é claramente necessário.

Informe ao seu médico se estiver amamentando. O seu médico dirá para você parar de amamentar enquanto estiver tomando CRIXIVAN®.

Uso pediátrico

CRIXIVAN® não deve ser administrado a crianças menores que 3 anos de idade ou que não sejam capazes de engolir cápsulas.

Posso tomar CRIXIVAN® com outros medicamentos?

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

CRIXIVAN® pode ser tomado com vários medicamentos comumente utilizados por pessoas infectadas pelo HIV. Estes medicamentos incluem zidovudina, didanosina, lamivudina, estavudina, fluconazol, isoniazida, claritromicina, trimetoprima/sulfametoxazol e metadona.

Outros medicamentos podem ser tomados com CRIXIVAN®, porém requerem ajuste de dose do medicamento ou de CRIXIVAN®. Estes medicamentos incluem rifabutina, cetozonazol, itraconazol, delavirdina e efavirenz.

Informe ao seu médico se está tomando bloqueadores do canal de cálcio (medicamentos que tratam a hipertensão ou dor torácica).

Os medicamentos que não podem ser tomados com CRIXIVAN[®] são: terfenadina, cisaprida, astemizol, triazolam, midazolam, pimizida, rifampicina e derivados do ergot, como tartarato de ergotamina ou tartarato de ergotamina e cafeína. Consulte seu médico antes de tomar CRIXIVAN[®] com qualquer outro medicamento.

Não se recomenda tomar CRIXIVAN[®] com erva de São João (*Hypericum perforatum*), um produto fitoterápico comercializado como suplemento nutricional, ou com produtos contendo erva de São João, pois pode ocorrer diminuição do efeito do CRIXIVAN[®] ou de outros medicamentos relacionados ao HIV.

Posso dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomando CRIXIVAN[®]?

Não existem informações específicas que sugiram que CRIXIVAN[®] afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas. No entanto, foram relatadas vertigem e turvação da visão durante o tratamento com CRIXIVAN[®]. Se você apresentar esses sintomas, deverá evitar dirigir ou operar máquinas.

Como devo usar este medicamento?

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento:

100 mg: cápsula branca semitranslúcida, com a impressão "CRIXIVAN[™] 100 MG" em tinta verde

200 mg: cápsula branca semitranslúcida, com a impressão "CRIXIVAN[™] 200 MG" em tinta azul

400 mg: cápsula branca semitranslúcida, com a impressão "CRIXIVAN[™] 400 MG" em tinta amarela

Em um estudo que avaliou o sabor, a maioria dos pacientes adultos verificou que CRIXIVAN[®] misturado com suco de maçã apresentava sabor desagradável. CRIXIVAN[®] na forma de cápsulas, após as refeições ou em jejum, foi classificado como não apresentando sabor ou sabor melhor do que a média para um medicamento. Em geral, todas as formas foram bem-toleradas.

Não foram conduzidos estudos para avaliar o odor de CRIXIVAN[®].

CRIXIVAN[®] é comercializado na forma de cápsulas e deve ser administrado por via oral. A dose usual para adultos é de 800 mg (em geral administrado como 2 cápsulas de 400 mg) a cada 8 horas.

A dose para crianças e adolescentes deverá ser determinada pelo médico.

CRIXIVAN[®] deve ser administrado a cada 8 horas para se obter eficácia completa.

É muito importante tomar CRIXIVAN[®] exatamente conforme prescrito para assegurar a eficácia completa do produto.

CRIXIVAN[®] deve ser tomado com água 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições. Se preferir não tomar com água, CRIXIVAN[®] pode ser tomado com leite desnatado, suco, café ou chá; ou

uma refeição leve, como torrada com geléia ou frutas em conserva, suco e café com leite desnatado e açúcar; ou com *corn flakes*, leite desnatado e açúcar. Você pode se alimentar normalmente nos horários em que não for tomar CRIXIVAN®.

A ingestão de CRIXIVAN® com uma refeição rica em calorias, gorduras e proteínas reduz a capacidade de seu organismo absorver o medicamento, fazendo com que sua eficácia diminua.

É importante que adultos bebam, pelo menos, 1,5 litro de líquido durante o dia. É importante também que crianças e adolescentes bebam líquidos suficiente durante o dia. O médico dirá para você a quantidade de líquido que seu filho deve beber.

É importante que você tome CRIXIVAN® exatamente conforme a prescrição médica. Não interrompa o tratamento sem primeiro falar com seu médico.

O que devo fazer se esquecer de tomar uma dose?

Tome CRIXIVAN® 3 vezes por dia a cada 8 horas. No entanto, se esquecer de tomar um dose, não a tome fora do horário estabelecido. Simplesmente tome a dose seguinte como de costume, isto é, no horário normal e sem duplicar a dose.

Quais efeitos adversos CRIXIVAN® pode causar?

Qualquer medicamento pode apresentar efeitos adversos ou indesejáveis, denominados efeitos colaterais. CRIXIVAN® em geral é bem tolerado.

Houve relatos de pedras nos rins e, em alguns pacientes, resultaram em problemas renais graves, incluindo insuficiência renal. Na maioria dos casos, o comprometimento renal e a insuficiência renal foram reversíveis. Avise o seu médico se você apresentar repentinamente dor nas costas importante, com ou sem sangue na urina, causada por pedras nos rins.

Alguns pacientes tratados com CRIXIVAN® apresentaram rápida queda de contagem de hemácias (anemia hemolítica) que em alguns casos foi grave.

Alguns pacientes tratados com CRIXIVAN® apresentaram problemas hepáticos e, raramente, insuficiência hepática.

Ocorreram diabetes e altas taxas de açúcar no sangue (hiperglicemia) em pacientes que tomaram inibidores da protease. Em alguns destes pacientes, isto resultou em cetoacidose, uma condição séria causada por falta de controle dos níveis de açúcar no sangue. Alguns pacientes tinham diabetes antes de iniciar o tratamento com inibidores da protease, outros não. Em alguns pacientes foi necessário o ajuste da dose do medicamento antidiabético. Em outros casos, foram necessários novos medicamentos antidiabéticos.

Em alguns pacientes com hemofilia, houve relato de aumento dos sangramentos. Ocorreram dor muscular e fraqueza graves em pacientes que tomaram inibidores da protease, incluindo CRIXIVAN®, com medicamentos redutores do colesterol denominados “vastatinas”. Avise seu médico se você apresentar dor nas costas ou fraqueza graves.

Outros efeitos adversos incluem reações alérgicas; reações cutâneas graves; fraqueza/fadiga; baixa contagem de hemácias; problemas cardíacos, incluindo infarto do miocárdio; acidente vascular cerebral; dor/inchaço abdominal; inflamação do pâncreas; inflamação dos rins; aumento de gordura em locais como pescoço, seios, abdômen e costas; diarreia; dispepsia; náusea; tontura; cefaléia; pele ressecada; alteração de coloração da pele; perda de cabelo; unha encravada (nos dedos dos pés) com ou sem infecção; cristais na urina; entorpecimento da boca; erupções; e alteração do paladar.

Seu médico possui uma lista mais completa dos efeitos adversos.

Informe ao seu médico imediatamente se ocorrerem estes ou outros sintomas incomuns. Se a condição persistir ou piorar, procure cuidados médicos.

Além disso, informe ao seu médico se apresentar quaisquer sintomas sugestivos de reação alérgica após a tomada de CRIXIVAN®.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Procure auxílio médico imediatamente caso você tome quantidade do medicamento acima do recomendado.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Não tome este medicamento após a data de validade impressa na embalagem. As primeiras duas letras indicam o mês e os quatro últimos algarismos, o ano.

Armazene CRIXIVAN® na embalagem original, em temperatura abaixo de 30°C e protegido da umidade. As cápsulas de CRIXIVAN® são sensíveis à umidade. Sempre armazene CRIXIVAN® na embalagem original, com o dessecante.

Outras Considerações

Você deve saber que CRIXIVAN® não é uma cura da infecção por HIV e que você deve continuar desenvolvendo infecções ou outras doenças associadas à doença por HIV. Portanto, você deve continuar sob os cuidados de seu médico durante o tratamento com CRIXIVAN®.

Em alguns pacientes com infecção avançada por HIV (AIDS) e histórico de infecção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infecções anteriores quando se inicia tratamento com combinação anti-retroviral.

Até o momento, ainda não são conhecidos os efeitos de longo prazo do tratamento com CRIXIVAN®. O tratamento com CRIXIVAN® ainda não demonstrou reduzir o risco de transmissão do HIV por contato sexual ou contaminação sanguínea.

Procure seu médico para mais detalhes.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA”.

“ATENÇÃO: O USO INCORRETO PODE CAUSAR RESISTÊNCIA DO VÍRUS DO HIV E FALHA NO TRATAMENTO”.

Informações ao Profissional de Saúde

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

CRIXIVAN® é um inibidor específico da protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV-1).

Mecanismo de ação:

O indinavir inibe a protease purificada do HIV-1 e do HIV-2 com seletividade aproximadamente dez vezes maior para o HIV-1 em relação ao HIV-2. O composto liga-se diretamente ao local ativo da protease, portanto é um inibidor competitivo dessa enzima. Tal inibição impede a clivagem da poliproteína precursora viral que ocorre durante a maturação da partícula viral recém-formada. As partículas imaturas resultantes não são infectantes e são incapazes de estabelecer novos ciclos infecciosos. O indinavir não inibe significativamente outras proteases eucarióticas, incluindo a renina, a catepsina D e a elastase humanas e o fator Xa humano.

Farmacocinética

Absorção: o indinavir foi rapidamente absorvido em jejum e o tempo decorrido para atingir o pico de concentração plasmática (T_{max}) foi de 0,8 hora ($n=11$). Doses situadas entre 200–1.000 mg, administradas a indivíduos saudáveis e pacientes HIV-1 positivos, resultaram em aumento ligeiramente maior do que o proporcional à dose nas concentrações plasmáticas do indinavir. Com um esquema posológico de 800 mg a cada 8 horas, a AUC (área sob a curva de concentração plasmática/tempo) em estado de equilíbrio foi de 27.813 nM•hora ($n=16$) a C_{max} (pico de concentração plasmática) foi de 11.144 nM•hora ($n=16$) e a concentração no vale foi de 211 nM ($n=16$). No estado de equilíbrio, a concentração plasmática média do indinavir excedeu a CI_{95} para o HIV-1 em todos os períodos durante o intervalo posológico. Como resultado da meia-vida curta (1,8 hora, $n=10$), ocorreu apenas pequeno aumento da concentração plasmática (12%) após administrações múltiplas de 800 mg a cada 8 horas. A farmacocinética no plasma não se alterou decorridas mais de 70 semanas de administração contínua de 600 mg a cada 6 horas. A biodisponibilidade de uma dose única de 800 mg de indinavir foi de aproximadamente 65%.

Um esquema posológico com 500 mg/m² de indinavir em cápsulas, a cada oito horas, administrado a pacientes pediátricos infectados pelo HIV resultou em AUC_{0-8h} (área sobre a curva) de 27.412 nM ($n=34$), C_{max} de 12,182 nM ($n=34$), e concentração no vale de 122 nM ($n=29$). Os valores da AUC (área sobre a curva) e a C_{max} foram geralmente similares àqueles observados anteriormente em pacientes adultos infectados pelo HIV que receberam a dose recomendada de 800 mg a cada 8 horas; as concentrações no vale foram mais baixas.

Efeitos dos alimentos na absorção oral: a administração do indinavir com refeições ricas em calorias, gorduras e proteínas resultou em absorção abrupta e reduzida, com aproximadamente 80% de redução da AUC (área sob a curva) e em 85% ($n=10$) de redução da C_{max} . A administração com refeições leves (por exemplo, torradas com geléia, suco de maçã, café com leite desnatado e açúcar ou sucrilhos com leite desnatado e açúcar) resultou em 2-8% de redução da AUC (área sob a curva) e da C_{max} .

A farmacocinética do indinavir ingerido como sal de sulfato de indinavir (de cápsulas abertas) misturado em papa de maçã foi geralmente comparável à farmacocinética de indinavir ingerido em cápsula em jejum. Em pacientes pediátricos infectados pelo HIV, os parâmetros farmacocinéticos de indinavir administrados com papa de maçã foram: AUC_{0-8h} (área sob a curva) de 26.980 nM•hora ($n=10$); C_{max} de 13,711 nM ($n=10$) e concentração no vale de 146 nM ($n=9$).

Distribuição: o indinavir não se liga fortemente às proteínas plasmáticas humanas (39% não se ligam). Uma rápida distribuição no tecido cerebral de rato foi demonstrada ser limitada e a razão da concentração da medicação no cérebro e no plasma calculada foi de 0,18. A distribuição de indinavir através da barreira placentária foi significante em ratos e cachorros, mas foi limitada em

coelhos. A excreção de indinavir no leite de ratas lactentes foi ampla, com a medida da razão de indinavir no leite e no plasma de 1,26 para 1,45. A distribuição dentro e fora do sistema linfático do rato demonstrou ser rápida.

Metabolismo: o metabolismo do indinavir foi avaliado em indivíduos sadios que receberam uma dose oral de 400 e 1.000 mg. Após a administração de uma dose de 400 mg de indinavir radiomarcado com ^{14}C , aproximadamente 83% (n= 4) e 19% (n= 6) da radioatividade total foi recuperada nas fezes e na urina, respectivamente. Foram identificados sete principais metabólitos e as conversões metabólicas foram identificadas como glucuronidação do nitrogênio piridínico, piridina-N-oxidação com e sem 3'-hidroxilação no anel indano, 3'-hidroxilação indano, p-hidroxilação da porção fenilmetil e N-despiridometilação com e sem o 3'-hidroxilação. Estudos *in vitro* com microsomos hepáticos humanos indicaram que o citocromo CYP3A4 é a única isoenzima do P450 que desempenha principal função no metabolismo oxidativo do indinavir. Análises de amostras de plasma e urina de indivíduos que receberam indinavir indicaram que os metabólitos do indinavir contribuem pouco para a inibição da atividade da protease global *in vivo*.

Eliminação: foi administrada uma dose de 200–1.000 mg para indivíduos sadios e pacientes com infecção causada pelo HIV e observou aumento da recuperação de indinavir na urina levemente maior que a dose proporcional. O *clearance* renal de indinavir (116 ml/min, n= 40) é independente da faixa da dose clínica administrada. Menos de 20% do indinavir é excretado inalterado na urina. A excreção urinária média da medicação inalterada foi de 10,4% (n= 10) e 12,0% (n= 10) após a administração de uma única dose de 700 mg e 1.000 mg, respectivamente. O indinavir foi rapidamente eliminado, com uma meia-vida de 1,8 horas (n= 10).

Populações Específicas

Insuficiência hepática por cirrose: pacientes com insuficiência hepática leve a moderada e com evidência clínica de cirrose apresentaram evidência de decréscimo do metabolismo do indinavir que resultou em AUC (área sob a curva) média aproximadamente 60% maior após uma única dose de 400 mg. A meia-vida média do indinavir aumentou para 2,8 horas, aproximadamente. Não foram estudados pacientes com insuficiência hepática grave.

Insuficiência renal: a farmacocinética do indinavir não foi estudada em pacientes com insuficiência renal. Menos de 20% do indinavir é excretado inalterado na urina.

Sexo: a farmacocinética do indinavir parece ser comparável em homens e mulheres, com base em um estudo de farmacocinética que envolveu 10 mulheres HIV positivas que receberam 800 mg CRIVAN[®] a cada 8 horas com 200 mg de zidovudina a cada 8 horas e 150 mg de lamivudina duas vezes ao dia por uma semana. Não existem diferenças clínicas significantes nos parâmetros farmacocinéticos comparados com homens e mulheres HIV soropositivos (dados retirados do histórico de pacientes).

Raça: a farmacocinética do indinavir não parece ser afetada pela raça.

Pacientes idosos: a segurança e a eficácia do indinavir em pacientes idosos não foi estabelecida.

Pacientes pediátricos: a farmacocinética do indinavir em adultos com infecção pelo HIV e pacientes pediátricos que receberam uma dose recomendada produziram valores de AUC e $C_{\text{máx}}$ que foram geralmente similares; para pacientes pediátricos a concentração no vale foi mais baixa (veja **Farmacologia Clínica, Absorção**).

Farmacodinâmica

MICROBIOLOGIA

O indinavir na concentração de 50 a 100 nM mediou a inibição de 95% (IC₉₅) da expansão viral (relativo ao controle de não tratados infectados pelo vírus) em culturas de células de linfócitos-T humanas infectadas com várias linhagens celulares adaptadas às variantes de HIV-1 (LAI, MN, e RF). Observou-se inibição similar da infecção por HIV-1 em monócitos/macrófagos primários humanos, usando uma variante viral com afinidade por macrófagos (SF 162). Além disso, o indinavir na concentração de 25 a 100 nM resultou na inibição de 95% na expansão viral em culturas de células mononucleares do sangue periférico humano ativados pelo mitogênio infectados com diversos isolados clínicos primários de HIV-1, incluindo resistentes isolados para inibição de transcriptase reversa, incluindo zidovudina e inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos. Observou-se atividade anti-retroviral sinérgica quando células de linfócitos-T infectadas com a variante LAI de HIV-1 foram incubadas com indinavir junto com zidovudina, didanosina ou um inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo.

Resistência à medicação

A perda da supressão dos níveis de RNA viral ocorreu em alguns pacientes; entretanto, muitas vezes a contagem de células CD4 se manteve acima dos níveis anteriores ao tratamento. Quando a perda da supressão do RNA viral ocorreu foi tipicamente associada à substituição do vírus suscetível circulante por variantes virais resistentes. A resistência foi correlacionada com o acúmulo de mutações no genoma viral que resultaram na expressão de substituições de aminoácidos na protease viral.

Foram identificadas pelo menos onze posições no resíduo de aminoácido da protease do HIV-1, nas quais as substituições foram associadas à resistência. Uma única substituição não foi capaz de provocar resistência mensurável ao inibidor; a resistência foi mediada pela co-expressão de substituições múltiplas e variáveis. Em geral, níveis mais altos de resistência resultaram da co-expressão de números maiores de substituições nas onze posições identificadas. Substituições nessas posições pareceram se acumular sequencialmente, provavelmente como resultado da contínua replicação viral.

Deve ser notado que a diminuição da supressão dos níveis de RNA viral foi observada mais freqüentemente quando a terapia com indinavir foi iniciada com doses mais baixas do que a dose oral recomendada de 2,4 g/dia. **Portanto, a terapia com indinavir deve ser iniciada com a dose recomendada para aumentar a supressão da replicação viral e, desse modo, inibir o aparecimento de vírus resistentes.**

Resistência cruzada: Isolados de pacientes infectados pelo HIV-1 com suscetibilidade reduzida ao indinavir expressaram padrões e graus de resistência cruzada variáveis a uma série de inibidores da protease, incluindo ritonavir e saquinavir. Foi observada resistência cruzada completa entre indinavir e ritonavir; a resistência cruzada ao saquinavir, entretanto, foi variável entre os isolados. Muitas substituições de aminoácidos na protease relatadas, que foram associadas à resistência ao ritonavir e ao saquinavir, também foram associadas à resistência ao indinavir. O uso concomitante de indinavir com um análogo de nucleosídeo pode diminuir a probabilidade de desenvolvimento de resistência ao indinavir e ao análogo de nucleosídeo.

Estudos Clínicos:

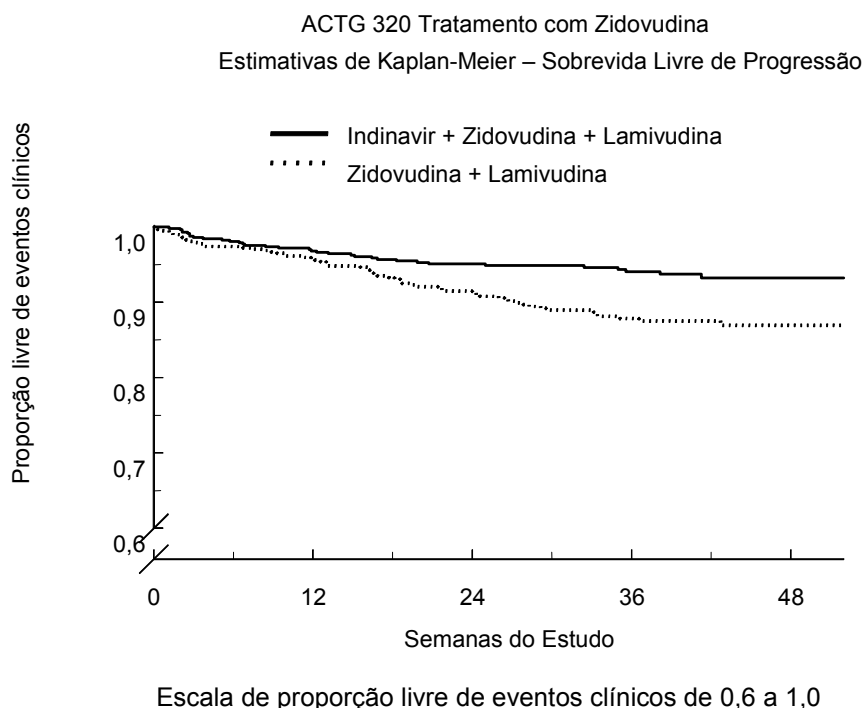
Adultos:

O estudo clínico ACTG 320 foi um estudo multicêntrico, randômico e duplo-cego realizado para comparar o efeito de CRIXIVAN[®] com zidovudina (ou estavudina) e lamivudina com zidovudina (ou estavudina) mais lamivudina na progressão dos sintomas da AIDS ou morte. Os pacientes não deveriam ter recebido tratamento com inibidor da protease e lamivudina, ter recebido zidovudina e apresentar contagem de células CD4 ≤ 200 células/mm³. Nesse estudo participaram 1.156 pacientes com infecção por HIV (17% mulheres, 28% negros, 18% hispânicos, média de idade de 39 anos, tempo médio antes da terapia com zidovudina de 21 meses). O tempo médio de acompanhamento foi de 38 semanas, com o máximo de 52 semanas.

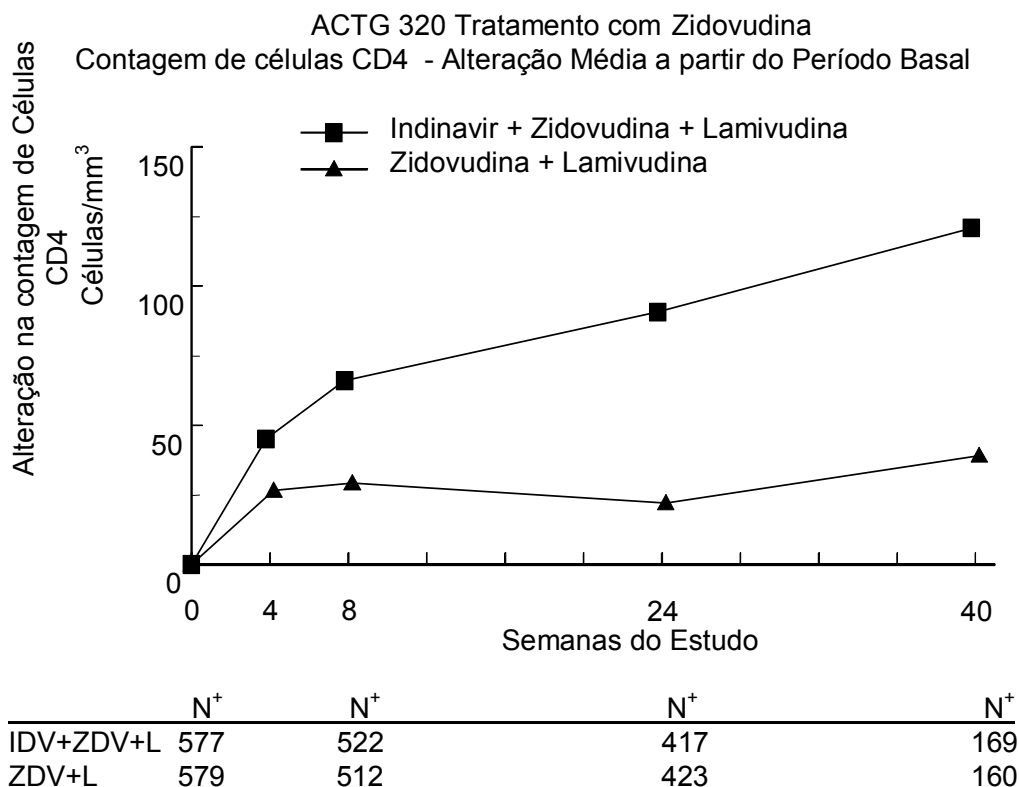
Ocorreu redução de 50% do risco na progressão dos sintomas da AIDS ou morte, em grupos tratados com uma combinação contendo CRIXIVAN[®] em relação ao grupo tratado com uma combinação contendo análogo de nucleosídeo ($p= 0,001$). Um total de 33 (6%) dos pacientes progrediram para os sintomas da AIDS ou morte no grupo tratado com uma combinação contendo CRIXIVAN[®] comparado com 63 (11%) dos pacientes do grupo tratado com combinação de análogo de nucleosídeo. A proporção estimada de pacientes com sobrevida sem os sintomas da AIDS está apresentada na Figura 1. Além disso, ocorreu redução no risco total de mortalidade de 49% associada com CRIXIVAN[®]. Um total de 10 mortes (1,7%) ocorreu no grupo tratado com a combinação contendo CRIXIVAN[®] e 19 (3,3%) ocorreu no grupo tratado com análogo de nucleosídeo.

A contagem média de células CD4 no período basal do estudo foi de 87 células/mm³. A alteração média na contagem de células CD4 está descrita na Figura 2.

Estudo 320 ACTG: Figura 1



Estudo ACTG 320: Figura 2



[‡]N = Contagem de Células CD4 medida nas semanas 0, 8, 24 e 40.

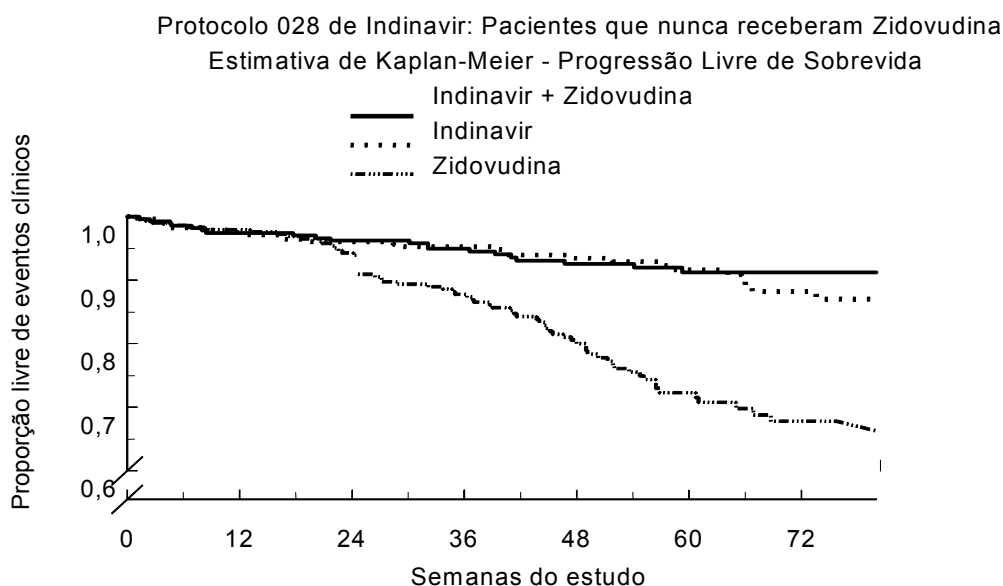
O estudo clínico 028 foi um estudo duplo-cego, multicêntrico, randômico, realizado com o objetivo de comparar os efeitos de CRIXIVAN[®] mais zidovudina com os de CRIXIVAN[®] isoladamente ou zidovudina isoladamente na progressão dos sintomas da AIDS ou morte e sobre as respostas de um indicador substituto. Todos os pacientes não deveriam ter recebido tratamento anti-retroviral e apresentar contagem no número de células CD4 entre 50 e 250 células/mm³. Participaram desse estudo 996 pacientes HIV-1 soropositivos (28% mulheres, 11% negros, 1% Asiáticos/Outros, média de 33 anos de idade). Os esquemas terapêuticos contendo zidovudina foram modificados em regime cego com adição opcional de lamivudina (o tempo médio do estudo foi de 40 semanas). O tempo médio de acompanhamento foi de 56 semanas com o máximo de 97 semanas.

Ocorreu redução no risco da progressão dos sintomas da AIDS ou morte no grupo que iniciou o tratamento com CRIXIVAN[®] mais zidovudina comparado com o grupo que iniciou o tratamento com zidovudina isoladamente ($p < 0,0001$). Um total de 20 pacientes (6%) evoluíram com os sintomas da AIDS ou morte no grupo tratado com CRIXIVAN[®] mais zidovudina comparado com 61 pacientes (18%) tratados com zidovudina isoladamente. Ocorreu redução de 61% no risco da progressão dos sintomas da AIDS ou morte no grupo tratado com CRIXIVAN[®] isoladamente comparado a um grupo tratado com zidovudina isoladamente ($p < 0,0001$). Um total de 26 pacientes (8%) progrediu para os sintomas da AIDS ou morte num grupo tratado com CRIXIVAN[®] isoladamente. Não existe diferença estatística significativa no risco da progressão dos sintomas da

AIDS ou morte entre os dois grupos que receberam CRIXIVAN[®] isoladamente ou em combinação com zidovudina. A proporção estimada de pacientes que sobrevivem sem os sintomas da AIDS estão demonstrados na Figura 3. Um total de 8 mortes (2,4%) ocorreu no grupo tratado com CRIXIVAN[®] mais zidovudina, 5 (1,5%) no grupo tratado com CRIXIVAN[®] isoladamente e 11 (3,3%) do grupo tratado com zidovudina isoladamente.

A média da contagem das células CD4 no baseline para todos os pacientes foi de 152 células/mm³, e o RNA viral foi de 4,44 log₁₀ cópias/ml (27,824 cópias/ml). As alterações médias na contagem CD4 e RNA viral no soro log₁₀ são resumidos na Figura 4 e 5, respectivamente. A proporção de pacientes com RNA viral abaixo de 500 cópias/ml, o limite da quantificação da dosagem, está resumida na Figura 6.

Estudo 028: Figura 3



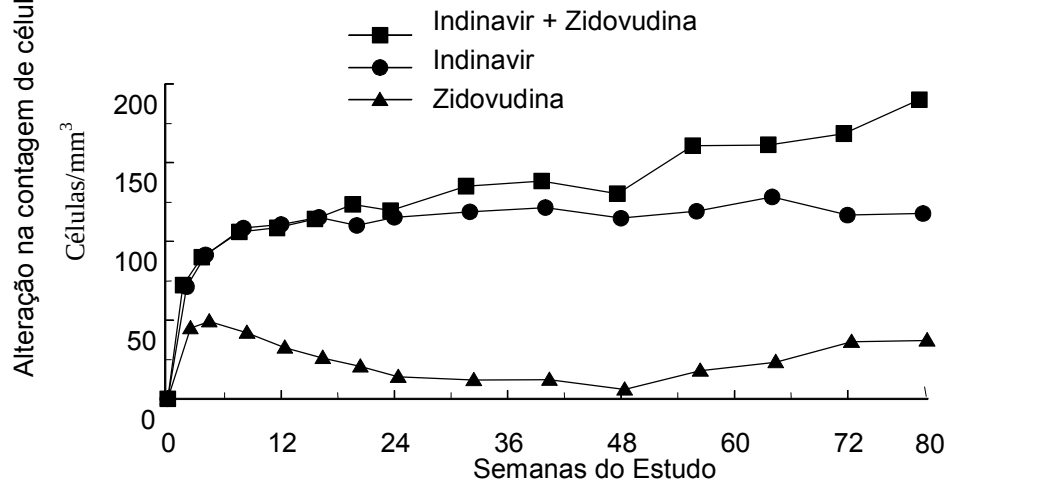
Escala de proporção livre de eventos clínicos de 0,6 a 1,0

Nota: Braços do estudo contendo adição opcional de lamivudina a zidovudina na 40ª semana mediana estudo (veja o texto).

Estudo 028: Figura 4

Protocolo 028 de Indinavir: Pacientes que nunca receberam zidovudina

Contagem de Células CD4 – Média das Alterações no Início do Estudo



	N*	N*	N*	N*
IDV+ZDV	332	277	214	60
IDV	332	298	222	63
ZDV	332	295	213	61

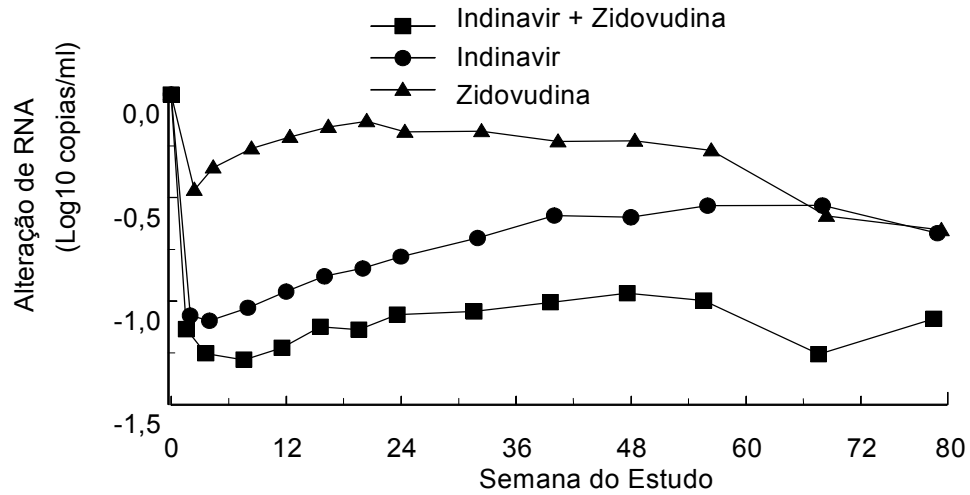
*N=Contagem de células CD4 medidas nas semanas 0, 24, 48, e 80.

Nota: Braços do estudo contendo adição opcional de lamivudina a zidovudina na 40ª semana median estudo (veja o texto).

Estudo 028: Figura 5

Protocolo 028 de Indinavir: Pacientes que nunca receberam zidovudina

RNA Viral no Soro - Alteração na Média em $\log_{10}$ no Período Basal



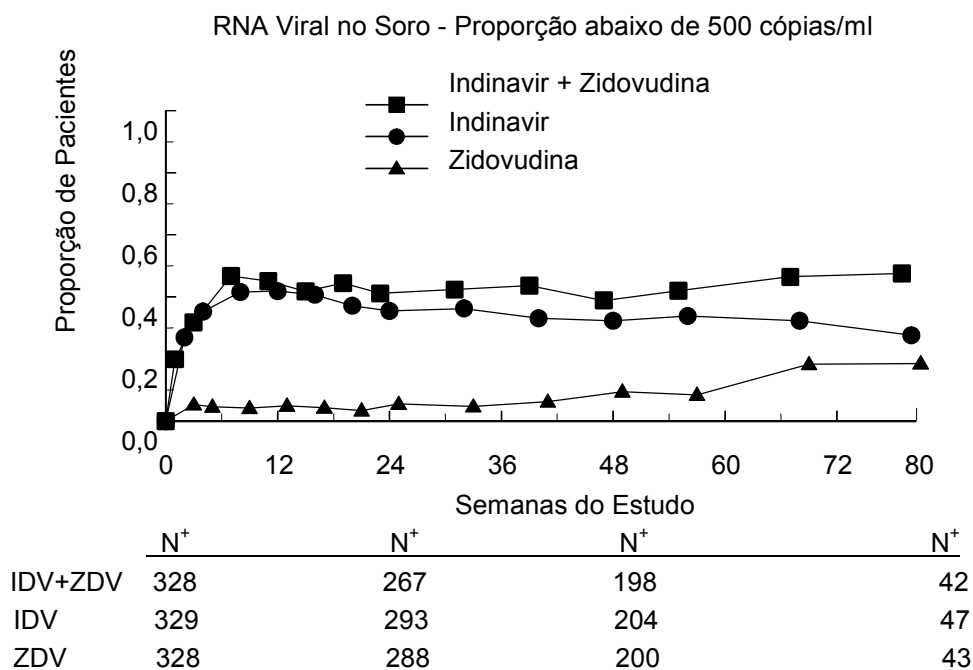
	N*	N*	N*	N*
IDV+ZDV	328	267	198	42
IDV	329	293	204	47
ZDV	328	288	200	43

*N= RNA viral medido nas semanas 0, 24, 48 e 80.

Nota: Braços do estudo contendo adição opcional de lamivudina a zidovudina na 40ª semana do estudo (veja o texto).

Estudo 028: Figura 6

Protocolo 028 de Indinavir: Pacientes que nunca receberam zidovudina

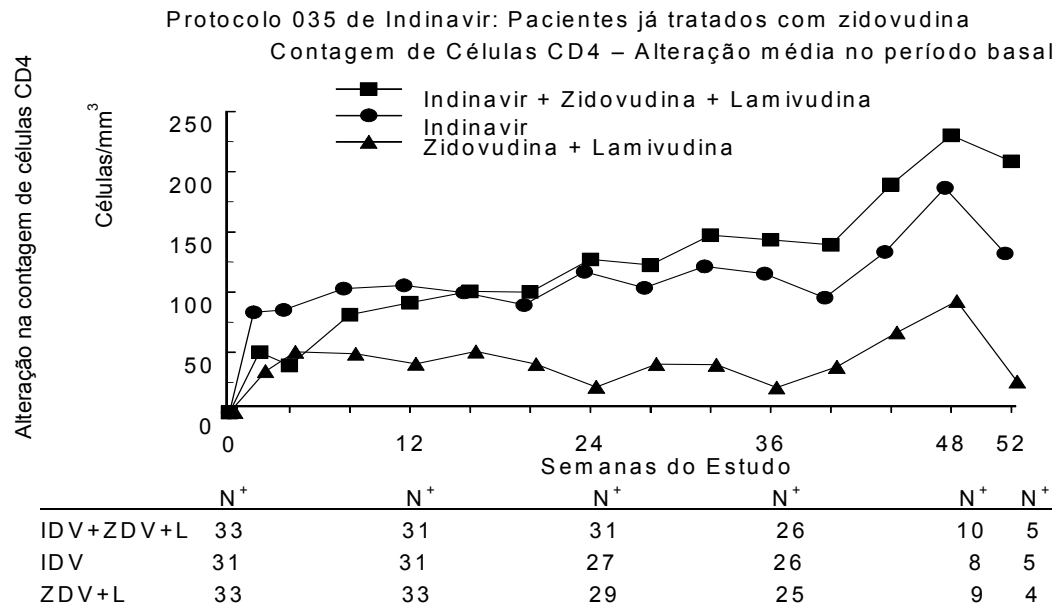


[±]N= RNA Viral medido nas semanas 0, 24, 48, e 80.

Nota: braços do estudo contendo adição opcional de lamivudina a zidovudina na 40ª semana mediana do estudo (veja o texto).

O estudo 035, em andamento, é um estudo multicêntrico, randômico, de marcadores substitutos, para comparar os efeitos de CRIXIVAN[®] com os de CRIXIVAN[®] mais zidovudina, lamivudina e aqueles com zidovudina mais lamivudina na contagem de células CD4 e RNA viral. Os pacientes não deveriam ter recebido inibidor da protease e lamivudina, ter recebido tratamento com zidovudina, apresentar contagem de células CD4 entre 50 e 400 células/mm³ e nível de RNA viral no soro ≥ 20.000 cópias/mL. Participaram desse estudo 97 pacientes soropositivos (15% mulheres, 12% latino-americanos/hispânicos, 10% negros, 4% asiáticos/outros, média de idade de 40 anos, tempo médio de terapia com zidovudina de 29,7 meses). O tratamento foi alterado para estudo aberto com CRIXIVAN[®] mais zidovudina e lamivudina depois de pelo menos 24 semanas de tratamento na forma de um estudo duplo-cego e randômico. O tempo médio de acompanhamento do estudo duplo-cego foi de 41 semanas e no máximo de 52 semanas. A contagem média de células CD4, no início do estudo (período basal), para todos os pacientes, foi de 175 células/mm³ e a média de RNA viral no soro foi de 4,62 log₁₀ cópias/mL (41,230 cópias/mL). As alterações médias na contagem de células com RNA viral no soro em log₁₀, durante a parte do estudo duplo-cego, estão descritas nas Figuras 7 e 8, respectivamente. A proporção de pacientes durante a fase do estudo duplo-cego RNA viral abaixo de 500 cópias/mL e o limite de quantificação da dosagem estão descritos na Figura 9.

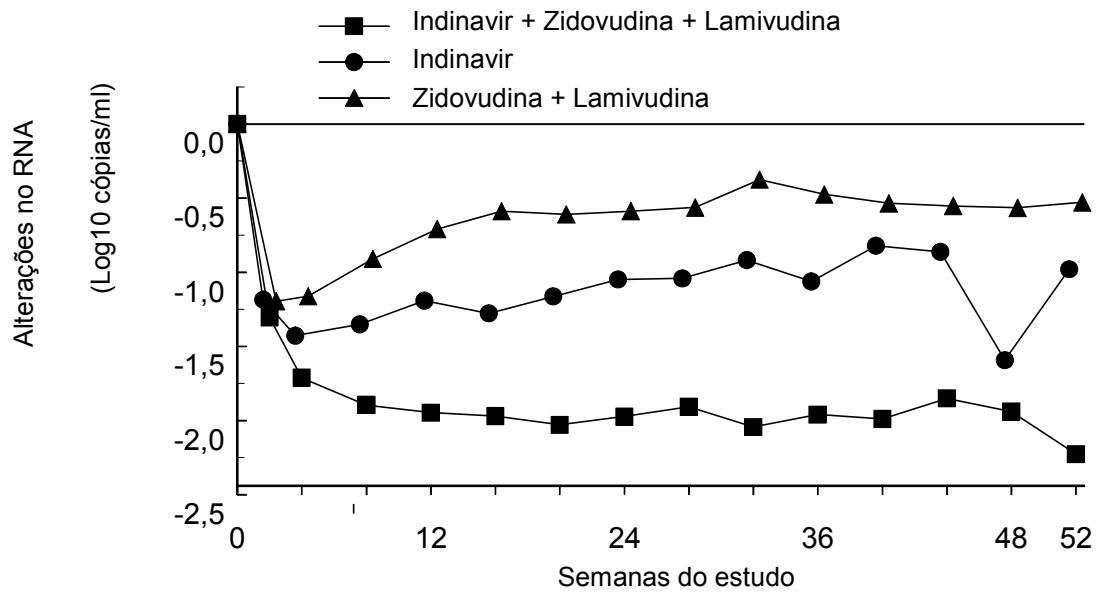
Estudo 035: Figura 7



⁺N= Contagem de células CD4 medidas durante a fase do estudo duplo-cego nas semanas 0, 12, 24, 36, 48, 52.
N diminui após a 24^a semana, em razão da variação no tempo de acompanhamento da fase duplo-cega (veja o texto).

Estudo 035: Figura 8

Protocolo 035 de Indinavir: Pacientes já tratados com zidovudina
RNA Viral – Alteração Média em Log10 no período basal



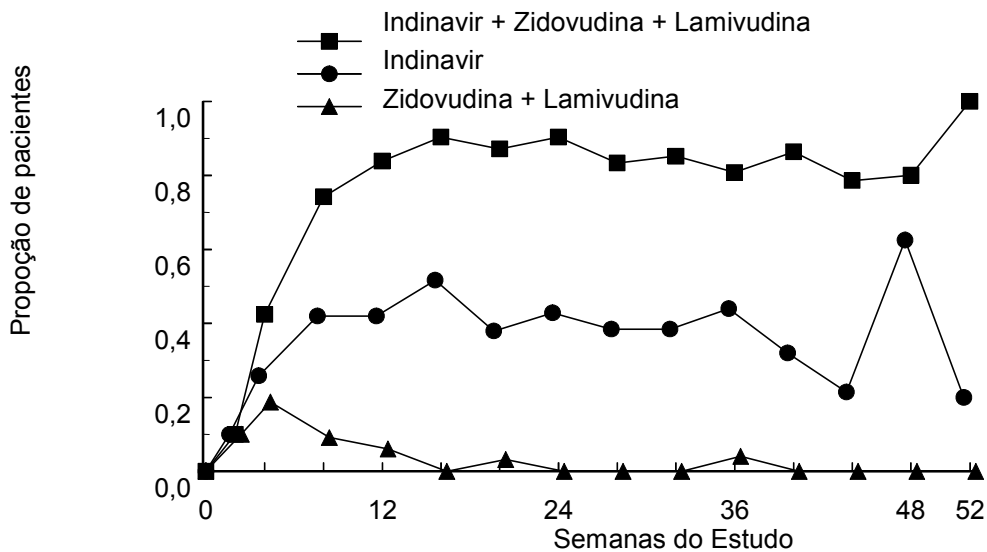
	N ⁺	N ⁺	N ⁺	N ⁺	N ⁺	N ⁺
IDV+ZDV+L	32	30	30	25	10	5
IDV	31	31	28	25	8	5
ZDV+L	33	33	30	25	9	5

[±]N = RNA medido durante a fase duplo-cega do estudo, nas semanas 0, 12, 24, 36, 48 e 52
N diminui após a 24ª semana em razão da variação no tempo de acompanhamento da fase duplo-cega (veja o texto).

Estudo 35: Figura 09

Protocolo 035 de Indinavir: Pacientes já tratados com zidovudina

RNA Viral no Soro - Proporção abaixo 500 Cópias/ml



	N ⁺	N ⁺	N ⁺	N ⁺	N ⁺	N ⁺
IDV+ZDV+L	33	31	31	26	10	5
IDV	31	31	28	25	8	5
ZDV+L	33	33	30	25	9	5

⁺N= RNA medido durante a fase duplo-cega do estudo nas semanas 0, 12, 24, 36, 48

N diminui após a 24ª semana em razão da variação de tempo de acompanhamento (veja o texto).

Pacientes Pediátricos

O estudo clínico 068, em andamento, aberto, multicêntrico, para avaliar a segurança, atividade anti-retroviral e farmacocinética de indinavir na dose recomendada de CRIXIVAN[®] cápsulas, 500 mg/m² a cada 8 horas, em combinação com estavudina e lamivudina em pacientes pediátricos com infecção causada pelo HIV. Nenhum paciente do estudo deveria ter tomado inibidor da protease e nem uma dose de inibidor da transcriptase reversa, estavudina ou lamivudina. Participaram desse estudo 25 pacientes HIV-1 soropositivos (68% crianças do sexo feminino, 28% de caucasianos, 68% de negros, 4% de hispânicos) de 4 a 15 anos de idade que conseguiam engolir cápsulas. No início do estudo, a média do RNA viral no plasma foi de 4.00 log₁₀ cópias/mL, a média da contagem de células CD4 foi de 594 células/mm³, e a porcentagem de células CD4 foi 26%. Na 24ª semana, a porcentagem de pacientes com RNA viral plasmático abaixo de 400 cópias/mL foi 60%; o qual foi inferior ao limite de quantificação no ensaio; o aumento médio na contagem de células CD4 foi 242 células/mm³, e o aumento médio percentual na contagem de células CD4 foi 4,2%.

Do estudo ACTG 395, em andamento, aberto, multicêntrico e idêntico ao projeto do Estudo 068, participaram 16 pacientes HIV-1 soropositivos (38% crianças do sexo feminino, 6% de caucasianos, 63% de negros, 31% de hispânicos) de 5 a 13 anos de idade que conseguiam engolir cápsulas. No início do estudo, a média de RNA viral plasmático foi 3,89 log₁₀ cópias/mL, a média da contagem de células CD4 foi 678 células/mm³, e a porcentagem de células CD4 foi 30%. Na 16ª semana, a porcentagem de pacientes com RNA viral plasmático abaixo de 400 cópias/mL foi 59%; o aumento médio na contagem de células CD4 foi de 73 células/mm³, e o aumento médio percentual de células CD4 foi 1,2%.

INDICAÇÕES

CRIXIVAN[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos infectados pelo HIV-1. Estudos clínicos em adultos demonstraram:

- redução no risco da progressão dos sintomas da AIDS ou morte,
- aumento da sobrevivência global,
- redução durável do RNA viral no soro,
- aumento durável do número de células CD4.

CONTRA-INDICAÇÕES

CRIXIVAN[®] é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa a qualquer um de seus componentes.

CRIXIVAN[®] não deve ser administrado concomitantemente com terfenadina, cisaprida, astemizol, triazolam, midazolam, pimozida ou derivados do ergot. A inibição de CYP3A4 pelo CRIXIVAN[®] pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas desses medicamentos e ocasionar reações adversas graves ou fatais.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Não tome este medicamento após a data de validade impressa na embalagem externa do produto: os primeiros dois dígitos indicam o mês e os dois últimos, o ano.

Mantenha o frasco bem fechado e protegido da umidade, em temperatura entre 15 e 30°C. As cápsulas de CRIXIVAN[®] são sensíveis à umidade. CRIXIVAN[®] deve ser armazenado e utilizado no frasco original, com o dessecante.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

Adultos:

A posologia recomendada de CRIXIVAN[®] é de 800 mg (2 cápsulas de 400 mg) por via oral a cada 8 horas. **A terapia com CRIXIVAN[®] deve ser iniciada na dose recomendada de 2,4 g/dia.**

Pacientes pediátricos (a partir de 3 anos de idade e capazes de engolir cápsulas): a posologia recomendada de CRIXIVAN[®] é de 500 mg/m² (dose ajustada pela área de superfície corporal com base no tamanho e no peso) por via oral, a cada 8 horas (veja tabela e fórmula abaixo). Essa dose não deve exceder a dose de 800 mg a cada 8 horas para adultos. CRIXIVAN[®] não foi estudado em crianças com menos de 3 anos de idade.

Dose pediátrica de CRIXIVAN[®] (500 mg/m²) a ser administrada a cada 8 horas

Área ⁺ da superfície corporal (m ²)	Dose a cada 8 horas (mg)
0,5	300
0,75	400
1,00	500
1,25	600
1,50	800

⁺ A área da superfície corporal (ASC) pode ser calculada pela seguinte equação:

$$ASC = \sqrt{\frac{Altura(cm) \times Peso(kg)}{3.600}}$$

CRIXIVAN[®] deve ser usado:

- em combinação com agentes anti-retrovirais (ex., inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos e não-nucleosídeos) aprovados para o tratamento de pacientes com infecção pelo HIV -1;
 - como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos, para os quais o tratamento com inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos e não-nucleosídeos é considerado clinicamente inapropriado.
 - CRIXIVAN[®] deve ser administrado a cada 8 horas, portanto deve-se estabelecer um esquema conveniente para o paciente. Para absorção ideal, CRIXIVAN[®] deve ser administrado sem alimentos, mas com água, 1 hora antes ou 2 horas depois de uma refeição. Alternativamente, CRIXIVAN[®] pode ser administrado com outros líquidos, tais como leite desnatado, sucos, café ou chá ou ainda, com uma refeição leve como, por exemplo, torrada com geléia, suco de maçã e café com leite desnatado e açúcar ou com sucrilhos, leite desnatado e açúcar.
- Para assegurar hidratação adequada, recomenda-se que o paciente adulto beba pelo menos 1,5 litros de líquidos durante o período de 24 horas.

É também recomendado que crianças que pesam menos do que 20 kg bebam pelo menos 75 mL/kg/dia e que crianças que pesam de 20 a 40 kg bebam pelo menos 50 mL/kg/dia. Além da hidratação adequada, o médico poderá interromper temporariamente o tratamento de pacientes que apresentarem um ou mais episódios de nefrolitíase (por exemplo, durante 1 a 3 dias) durante o episódio agudo de nefrolitíase ou descontinuar a terapia.

Terapia concomitante

Rifabutina

Recomenda-se redução da dose da rifabutina para a metade da dose-padrão (consultar a Circular aos Médicos emitida pelo fabricante de rifabutina).

Cetoconazol

Deve ser considerada redução da dose de CRIXIVAN[®] para 600 mg a cada 8 horas quando este for administrado concomitantemente com cetoconazol.

Itraconazol

Recomenda-se reduzir a dose de CRIXIVAN[®] para 600 mg a cada 8 horas quando este for administrado concomitantemente com 200 mg de itraconazol duas vezes ao dia.

Delavirdina

A redução da dose de CRIXIVAN[®] para 600 mg a cada 8 horas deve ser considerada quando for administrado 400 mg de delavirdina três vezes ao dia.

Efavirenz

Recomenda-se aumentar a dose de CRIXIVAN[®] para 1.000 mg a cada 8 horas quando este for administrado concomitantemente com efavirenz.

Pacientes com afecções coexistentes

Insuficiência hepática por cirrose

A posologia de CRIXIVAN[®] deve ser reduzida para 600 mg a cada 8 horas em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada conseqüente à cirrose.

ADVERTÊNCIAS

Nefrolitíase

Tem ocorrido nefrolitíase em adultos e pacientes pediátricos sob tratamento com CRIXIVAN®. A frequência de nefrolitíase é mais alta em pacientes pediátricos do que em pacientes adultos. Em alguns casos, a nefrolitíase foi associada à insuficiência renal ou insuficiência renal aguda, na maioria dos casos reversível.

Se ocorrerem sinais e sintomas de nefrolitíase, tais como dor lombar com ou sem hematúria (incluindo hematúria microscópica), deve-se considerar a interrupção temporária do tratamento (por exemplo, durante 1-3 dias), durante os episódios agudos, ou a sua descontinuação.

Recomenda-se hidratação adequada para todos os pacientes sob tratamento com CRIXIVAN® (veja **REAÇÕES ADVERSAS e POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

Durante a vigilância farmacológica após o lançamento do produto no mercado, foram observados raros relatos de nefrite intersticial com calcificação medular e atrofia cortical em pacientes com leucocitúria grave assintomática (>100 células/campo de alta tensão). Em pacientes com leucocitúria grave assintomática, podem ser necessárias avaliações adicionais.

Anemia hemolítica aguda

Foi relatada anemia hemolítica aguda, que em alguns casos foi grave e progrediu rapidamente. Ao se fazer o diagnóstico de anemia hemolítica, devem ser tomadas medidas apropriadas para o seu tratamento, as quais podem incluir a descontinuação do CRIXIVAN®.

Hepatite

Hepatite e raros casos de insuficiência hepática foram relatados em pacientes tratados com CRIXIVAN®. Uma vez que a maioria desses pacientes apresentava outras condições clínicas e/ou estavam recebendo terapias concomitantes, a relação causal entre CRIXIVAN® e esses eventos não foi estabelecida.

Hiperglicemia

Existem relatos de diabetes *mellitus* de instalação recente ou hiperglicemia ou exacerbação de diabetes *mellitus* preexistente em pacientes infectados pelo HIV que recebiam inibidor da protease. Muitos desses casos ocorreram em pacientes com outras condições clínicas, algumas das quais requeriam tratamento com agentes que foram associados ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* ou hiperglicemia. Alguns pacientes passaram a tomar ou ajustaram a dose de insulina ou de hipoglicemiantes orais para o tratamento desses eventos. Foram relatados alguns casos de cetoacidose diabética.

Na maioria dos casos, o tratamento com inibidores da protease foi mantido, enquanto em outros, foi descontinuado ou interrompido. Em alguns pacientes, a hiperglicemia persistiu mesmo após a retirada do inibidor da protease, independentemente do relato de diabetes no início do tratamento. Não foi estabelecida relação causal entre a terapia com inibidor da protease e esses eventos.

Síndrome de Reconstituição Imunológica

A Síndrome de reconstituição imunológica foi relatada em pacientes tratados com terapia de combinação anti-retroviral (TCAR), incluindo CRIXIVAN®. Durante a fase inicial do tratamento, um paciente cujo sistema imunológico responde à TCAR pode desenvolver resposta inflamatória a infecções oportunistas indolentes ou residuais, que podem necessitar de avaliação e tratamento adicionais.

Interações Medicamentosas

O uso concomitante de CRIXIVAN® com lovastatina ou sinvastatina não é recomendado. Deve-se ter cautela ao se utilizar inibidores da protease, inclusive CRIXIVAN®, concomitantemente com outros inibidores da HMG-CoA redutase que são metabolizados pela via do CYP3A4 (por exemplo, atorvastatina ou cerivastatina). O risco de miopatia, inclusive de rabdomiólise, pode ser aumentado

quando inibidores da protease, entre os quais CRIXIVAN[®], são usados em combinação com esses medicamentos.

O uso concomitante de CRIXIVAN[®] e erva de São João (*Hypericum perforatum*) ou de produtos que contêm erva de São João não é recomendado. A administração concomitante de CRIXIVAN[®] e erva de São João demonstrou diminuir substancialmente as concentrações de indinavir e pode levar à perda da resposta virológica e possível resistência ao CRIXIVAN[®] ou à classe de inibidores da protease.

Pacientes com Afecções Preexistentes

Existem relatos de sangramento espontâneo em pacientes com hemofilia A e B tratados com inibidores da protease; alguns pacientes necessitaram receber o fator VIII. Em muitos dos casos relatados, o tratamento com inibidores da protease continuou ou foi reiniciado. A relação causal entre a terapia com inibidores da protease e esses episódios não foi estabelecida.

Pacientes com insuficiência hepática por cirrose: nesses pacientes, a posologia de CRIXIVAN[®] deve ser diminuída por causa do metabolismo reduzido do CRIXIVAN[®].

Gravidez

Categoria de risco de gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Os estudos em ratos, coelhos e cães sobre toxicidade no desenvolvimento (utilizando doses que produziram exposições sistêmicas comparáveis ou ligeiramente maiores do que as observadas em seres humanos) não revelaram evidência de teratogenicidade. Não foram observadas, em ratos, alterações externas ou viscerais relacionadas ao tratamento. Em comparação aos grupos controles, foram observados aumentos relacionados ao tratamento da incidência de costelas supranumerárias, com doses de ≥ 160 mg/kg/dia (equivalente ou inferior à exposição de seres humanos) e de costelas cervicais com uma dose de 640 mg/kg/dia (comparável ou ligeiramente superior à exposição de seres humanos) em ratos. Não foram observadas alterações externas, viscerais ou esqueléticas em coelhos ou cães. Nas três espécies, não foram observados efeitos relacionados ao tratamento na sobrevida embrionária/fetal ou nos pesos dos fetos. A exposição ao indinavir *in utero* foi significativa em ratos e cães e baixa em coelhos. **Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. CRIXIVAN[®] deverá ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar os riscos potenciais para o feto.**

Efeitos não teratogênicos

A administração de indinavir a macacos *Rhesus* recém-nascidos exacerbou discretamente a hiperbilirrubinemia fisiológica transitória observada nessas espécies após o nascimento. A administração de indinavir a macacas *Rhesus* durante o terceiro trimestre da gravidez não causou exacerbação similar, no entanto, ocorreu apenas limitada transferência placentária do indinavir.

Houve ocorrência de hiperbilirrubinemia tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes durante o tratamento com CRIXIVAN[®]. Não se sabe se CRIXIVAN[®] exacerbará a hiperbilirrubinemia fisiológica em recém-nascidos. A administração de CRIXIVAN[®] a grávidas, no pré-parto, deve ser cuidadosamente analisada.

Nutrizes

Estudos realizados em ratos, aos quais foram administradas doses de 40 ou 640 mg/kg/dia, demonstraram que o indinavir é excretado no leite de ratas nutrízes. **Não se sabe se CRIXIVAN[®] é excretado no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite**



humano e que o indinavir pode causar reações adversas em lactentes, as mães devem ser orientadas a descontinuar a amamentação se estiverem recebendo CRIXIVAN[®].

Carcinogênese

Estudos de carcinogenicidade foram conduzidos em camundongos e ratos. Em camundongos, não houve incidência do aumento do tumor de qualquer tipo. Em estudos com doses maiores, em camundongos, foram administrados 480 mg/kg/dia (machos) e 640 mg/kg/dia (fêmeas), dos quais produziram uma exposição sistêmica diária de aproximadamente 1,7 e 2,6 vezes maiores, respectivamente, que a exposição sistêmica diária em humanos na dose diária recomendada. Em ratos, observou-se aumento da incidência de adenomas da tireóide em doses testes maiores, 640 mg/kg/dia (macho fêmea). Nesta dose, a exposição diária sistêmica em ratos foi aproximadamente 1,3 para 2,3 vezes maiores que em pessoas.

Mutagênese

Não foi observada evidência de mutagenicidade ou genotoxicidade em testes de mutagênese microbiana *in vitro* (Ames), em segmentos de DNA em eluição alcalina *in vitro*, em estudos *in vitro* e *in vivo* de aberração no cromossomo, e em ensaios de mutagênese de células de mamíferos *in vitro*.

Reprodução

Não foram observados efeitos do tratamento no desempenho sexual, na fertilidade ou na sobrevivência do embrião de ratas e na performance sexual do rato nas doses acima de 640 mg/kg/dia. Esta dose proporciona exposição sistêmica comparável ou levemente maior que a dose clínica. Além disso, não foi observado efeitos do tratamento na fecundação ou fertilidade no desempenho sexual de fêmeas não tratadas com machos tratados.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso Pediátrico

CRIXIVAN[®] é recomendado para pacientes pediátricos a partir de 3 anos de idade, capazes de engolir cápsulas. CRIXIVAN[®] não foi avaliado em crianças com menos de 3 anos de idade.

Pacientes Idosos

A segurança e eficácia do indinavir em pacientes idosos não foi estabelecida.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram realizados estudos específicos de interações medicamentosas do indinavir com os seguintes medicamentos: zidovudina, zidovudina/lamivudina, trimetoprima/sulfametoxazol, fluconazol, isoniazida, claritromicina, metadona ou um anticoncepcional oral (noretindrona/etinilestradiol1/35). Não foram observadas interações clinicamente significativas com esses medicamentos. Contudo, foram observadas interações medicamentosas clinicamente significativas com os seguintes medicamentos:

Pimozida

A pimozida não deve ser administrada com indinavir, pois a inibição de CYP3A4 pelo indinavir pode resultar em concentração plasmática elevada da pimozida, o que potencialmente poderia resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular (veja **CONTRA INDICAÇÕES**).

Rifampicina

A rifampicina é um potente indutor da isoenzima 3A4 do citocromo P450, que diminui acentuadamente a concentração plasmática de indinavir. Portanto, CRIXIVAN[®] e rifampicina não devem ser administrados concomitantemente.

Rifabutina

Em razão do aumento da concentração plasmática de rifabutina e da diminuição da concentração plasmática de indinavir, é necessário reduzir a posologia da rifabutina e aumentar a posologia do CRIXIVAN[®] quando a rifabutina for administrada concomitantemente com CRIXIVAN[®] (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

Cetoconazol

Em razão do aumento das concentrações plasmáticas do indinavir, deve-se considerar a redução da posologia do indinavir quando CRIXIVAN[®] for administrado concomitantemente com cetoconazol.

Itraconazol

O itraconazol é um inibidor da isoenzima 3A4 do citocromo P450 que aumenta as concentrações plasmáticas do indinavir. Por isso, recomenda-se reduzir a posologia do indinavir quando CRIXIVAN[®] e o itraconazol forem administrados concomitantemente (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

Delavirdina

Por causa do aumento da concentração plasmática de indinavir (resultados preliminares), a redução da posologia do indinavir deve ser considerada quando CRIXIVAN[®] e delavirdina forem administrados concomitantemente (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

Efavirenz

Por causa da diminuição das concentrações plasmáticas do indinavir, recomenda-se aumentar a posologia do CRIXIVAN[®] quando CRIXIVAN[®] e efavirenz forem administrados concomitantemente. Não é necessário ajuste posológico do efavirenz quando ele for administrado com indinavir (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

Ritonavir

O ritonavir aumenta as concentrações plasmáticas do indinavir, e o indinavir pode afetar as concentrações plasmáticas do ritonavir. Atualmente, não há dados disponíveis de pacientes sobre a segurança ou a eficácia dessa combinação.

HMG-CoA Inibidores da redutase

O uso concomitantemente de CRIXIVAN[®] com lovastatina ou sinvastatina não é recomendado. Deve-se ter cautela ao se utilizar inibidores da protease, inclusive CRIXIVAN[®], concomitantemente com outros inibidores da HMGCoA redutase que são metabolizados pela via do CYP3A4 (por exemplo, atorvastatina ou cerivastatina). O risco de miopatia, inclusive rabdomiólise pode ser aumentado quando inibidores da protease, entre os quais CRIXIVAN[®], são usados em combinação com esses medicamentos.

Erva de São João (Hypericum perforatum)

O uso concomitante de CRIXIVAN[®] e erva de São João (*Hypericum perforatum*) ou de produtos que contêm a erva de São João não é recomendado. A administração concomitante de CRIXIVAN[®] e erva de São João demonstrou diminuir substancialmente as concentrações de indinavir e pode levar à perda da resposta virológica e à possível resistência ao CRIXIVAN[®] ou à classe de inibidores da protease.

Outros

Bloqueadores do Canal de Cálcio

Os bloqueadores do canal de cálcio são metabolizados pela CYP3A4, a qual é inibida pelo indinavir. A administração concomitante de CRIXIVAN[®] com bloqueadores do canal de cálcio pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas dos bloqueadores do canal de cálcio podendo assim aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos ou seus efeitos adversos.

Outros

A administração concomitante de indinavir e didanosina deve ser feita com intervalo de pelo menos uma hora entre uma e outra medicação e com o estômago vazio.

A utilização de outros medicamentos que induzem menos potencialmente CYP3A4 do que a rifampicina, tais como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e dexametasona com indinavir deve ser feita com cuidado, pois esses medicamentos também podem diminuir as concentrações plasmáticas de indinavir.

É previsto que a administração concomitante de CRIXIVAN® com sildenafil aumente substancialmente as concentrações plasmáticas do sildenafil e possa resultar em maior número de eventos adversos relacionados ao sildenafil, incluindo hipotensão, alterações visuais e priapismo (consulte a Circular aos Médicos do sildenafil emitida pelos fabricantes).

REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos em adultos

Em estudos clínicos com CRIXIVAN® foi relatada nefrolitíase, inclusive com dor lombar com ou sem hematúria (incluindo hematúria microscópica), em aproximadamente 9,8% (252/2577) dos pacientes que receberam CRIXIVAN® e nas doses recomendadas, em comparação a 2,2% dos pacientes no grupo controle. Em geral, estes eventos não foram associados à disfunção renal e desapareceram com hidratação e interrupção temporária do tratamento (por exemplo, 1-3 dias) (veja **ADVERTÊNCIAS, nefrolitíase, e POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

Hiperbilirrubinemia assintomática (bilirrubina total $\geq 2,5$ mg/dL), reportada predominantemente como elevação da bilirrubina indireta, ocorreu em aproximadamente 14% dos pacientes tratados com CRIXIVAN®. Em <1% ela estava associada com elevações de ALT(TGP) ou AST(TGO).

Hiperbilirrubinemia e nefrolitíase ocorreram mais freqüentemente com doses acima de 2,4 g/dia, comparativamente a doses inferiores ou iguais a 2,4g/dia.

A Tabela 1 apresenta as experiências clínicas adversas relacionadas ao medicamento de intensidades moderada ou grave que ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes tratados apenas com CRIXIVAN®, CRIXIVAN® em combinação com zidovudina, ou apenas com zidovudina.

TABELA 1: experiências adversas clínicas, de intensidade moderada ou grave, relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes, em estudos clínicos (028 e 033)

Experiência Adversa	Crixivan® (%) (n=196)	Crixivan® Zidovudina (%) (n=196)	Crixivan® Zidovudina (%) (n=195)
Corpo como um todo			
Dor abdominal	8,7	8,2	5,1
Astenia/fadiga	3,6	9,2	7,7
Dor nos flancos	2,6	1,0	0
Mal-estar	0,5	2,0	1,5
Sistema digestivo			
Náusea	11,7	32,1	14,4
Diarréia	4,6	4,1	2,1
Vômitos	4,1	12,2	4,6
Azia	2,0	2,0	0,5
Anorexia	0,5	2,0	3,1
Boca seca	0,5	0	2,1
Sistema musculoesquelético			
Dor nas costas	2,0	1,0	1,5

Sistema nervoso/psiquiátrico			
Cefaléia	5,6	11,7	5,1
Insônia	3,1	1,5	0
Tontura	1,0	3,6	0,5
Sonolência	1,0	1,5	3,6
Sentidos especiais			
Alteração do paladar	2,6	3,6	2,1

Em estudos controlados fases I e II, as seguintes experiências adversas foram relatadas com frequência mais significativa pelos pacientes incluídos no braço do estudo com CRIXIVAN® do que por aqueles pacientes incluídos no braço do estudo com análogos de nucleosídeos: erupção cutânea; infecção do trato respiratório superior; pele seca; faringite; alteração do paladar.

A seguir são relacionados, por *sistema corporal*, os efeitos adversos que ocorreram em menos de 2% dos pacientes que receberam CRIXIVAN® nos estudos fase II/fase III e que foram considerados pelo menos possivelmente relacionados ou de relação duvidosa com o tratamento e cuja intensidade foi, no mínimo, moderada:

Corpo como um todo/local não-especificado: distensão abdominal, dor torácica, calafrios, febre, dor lombar, estado gripal, micose, mal-estar, dor, síncope.

Sistema cardiovascular: distúrbio cardiovascular, palpitação.

Sistema digestivo: azia, anorexia, estomatite aftosa, quilite, colecistite, colestase, constipação, boca seca, dispepsia, flatulência, eructação, gastrite, gengivite, glossodinia, hemorragia gengival, aumento do apetite, infecção gastrintestinal, cirrose hepática, icterícia.

Sangue e sistema linfático: anemia, linfadenopatia, distúrbios do baço.

Metabólico/imunológico/nutricional: alergia a alimentos.

Sistema musculoesquelético: artralgia, dor lombar, dor nas pernas, mialgia, câimbras, fraqueza muscular, dor musculoesquelética, dor no ombro, rigidez.

Sistema nervoso e psiquiátrico: agitação, ansiedade, distúrbios relacionadas à ansiedade, bruxismo, redução da acuidade mental, depressão, tontura, alterações dos sonhos, disestesia, excitação, fasciculação, hipoestesia, nervosismo, neuralgia, neuroses, parestesia, neuropatia periférica, alterações do sono, sonolência, tremores, vertigem.

Sistema respiratório: tosse, dispnéia, halitose, hiperemia faringea, faringite, pneumonia, estertores/roncos, insuficiência respiratória, sinusite, infecção do trato respiratório superior.

Pele e anexos: odor no corpo, dermatite de contato, dermatite, pele seca, rubores, foliculite, herpes simples, herpes zoster, suores noturnos, prurido, seborréia, doenças de pele, infecções da pele, sudorese, urticária.

Sentidos especiais: distúrbios de acomodação, visão embaçada, dores nos olhos, inchaço nos olhos, edema orbital, alteração do paladar.

Sistema urogenital: disúria, hematúria, hidronefrose, noctúria, síndrome pré-menstrual, proteinúria, cólica renal, polaciúria, infecção do trato urinário, anormalidades na urina, sedimentos anormais na urina, urolitíase.

Experiências Laboratoriais Adversas

A tabela 2 apresenta um resumo das experiências laboratoriais adversas relatadas.

TABELA 2: resumo de experiências adversas selecionadas observadas nos estudos clínicos em adultos.

Experiência Adversa	Crixivan® (%) (n= 196)	Crixivan® Zidovudina (%) (n= 196)	Crixivan® Zidovudina (%) (n= 195)
---------------------	---------------------------	---	---

Hematologia			
redução da hemoglobina < 8,0 g/dL	0,5	1,1	0,5
redução no número de plaquetas <50 mil/mm ³	0,5	0,5	0
Redução de neutrófilos, 0,75 mil/mm ³	1,1	1,6	3,8
Bioquímica do Sangue			
Aumento de ALT (TGP) > 500% LSN ⁺	3,1	3,2	2,1
Aumento de AST (TGO) > 500% LSN	2,1	2,1	1,1
Bilirrubina sérica total > 2,5 mg/dL	7,8	7,4	0,5
Aumento da amilase sérica > 200% LSN	1,0	2,1	0,5

⁺ limite superior da faixa normal.

Estudos Clínicos em Pacientes Pediátricos

Nos estudos clínicos conduzidos em pacientes pediátricos a partir de 3 anos de idade, o perfil de experiências adversas foi semelhante ao de pacientes adultos com exceção de uma frequência maior de nefrolitíase de 24% (13/55) em pacientes pediátricos que foram tratados com CRIXIVAN[®] na dose recomendada de 500 mg/m² a cada 8 horas.

Nos estudos clínicos realizados com CRIXIVAN[®], observou-se piúria assintomática de etiologia desconhecida em 10,9% (6/55) dos pacientes pediátricos a partir de 3 anos de idade que receberam CRIXIVAN[®] na dose recomendada de 500 mg/m² a cada 8 horas. Alguns destes eventos foram associados a leve elevação dos níveis séricos de creatinina.

Experiência pós-comercialização

Também foram relatadas, por meio de farmacovigilância, as seguintes experiências adversas, independentemente da relação de causalidade:

Corpo como um todo/Local não especificado: distensão abdominal; redistribuição/acúmulo de gordura nas seguintes áreas: nuca, mamas, abdome e retroperitônio.

Sistema Cardiovascular: doenças cardiovasculares, inclusive infarto do miocárdio e angina de peito.

Sistema Digestivo: anormalidades das funções hepáticas; hepatite, inclusive raros relatos de insuficiência hepática (veja **ADVERTÊNCIAS**); pancreatite.

Hematológico: aumento espontâneo de sangramentos em pacientes hemofílicos; anemia hemolítica aguda (veja **ADVERTÊNCIAS**).

Endócrino/Metabolismo: diabetes mellitus de início recente ou hiperglicemia, ou exacerbação de diabetes mellitus preexistente (veja **ADVERTÊNCIAS**).

Hipersensibilidade: reações anafilatóides.

Sistema Nervoso/Psiquiátrico: parestesia oral.

Pele e Anexos: erupções cutâneas, inclusive eritema polimorfo e síndrome de Stevens-Johnson; hiperpigmentação; alopecia; urticária; unhas dos pés encravadas e paroníquia.

Sistema Urogenital: nefrolitíase, geralmente sem disfunção renal; entretanto, existem relatos de nefrolitíase com disfunção renal aguda, incluindo insuficiência renal aguda (veja **ADVERTÊNCIAS**),

cristalúria; nefrite intersticial, algumas vezes com depósitos de cristais de indinavir e que em alguns pacientes, não desapareceu com a descontinuação do CRIXIVAN®. Também foram relatadas, por meio de farmacovigilância, as seguintes experiências adversas: aumento dos triglicérides e colesterol sérico.

SUPERDOSE

Existem relatos de superdosagem em seres humanos com o uso de CRIXIVAN®. Os sintomas relatados mais comumente foram gastrintestinais (por exemplo, náusea, vômitos, diarreia) e renais (nefrolitíase, dor lombar, hematúria).

Não se sabe se CRIXIVAN® é dialisável por diálise peritoneal ou por hemodiálise.

ARMAZENAGEM

Mantenha o frasco bem fechado e protegido da umidade, em temperatura entre 15 a 30°C. As cápsulas de CRIXIVAN® são sensíveis à umidade. CRIXIVAN® deve ser armazenado e utilizado no frasco original, com o dessecante.

Dizeres Legais

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Registro MS - 1.0029.0004

Produzido por: Merck & Co., Inc., Elkton, Virginia, EUA.

Embalado por: Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V.
Av. División del Norte 3377
Colonia Xotepingo, México, D.F.

® Marca registrada de Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ, EUA.

WPPI 062003

MSD On Line 0800-0122232
E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br