

Inhibiteur
de protéase

CRIXIVAN®



Indinavir

PRESENTATIONS PHARMACEUTIQUES

CRIXIVAN® 100 mg

indinavir (100 mg)
gélules de couleur blanche
flacons contenant 180 gélules

• Conservation : dans le flacon fermé, à l'abri de l'humidité



CRIXIVAN® 200 mg

indinavir (200 mg)
gélules de couleur blanche
flacons contenant 360 gélules

• Conservation : dans le flacon fermé, à l'abri de l'humidité



CRIXIVAN® 400 mg

indinavir (400 mg)
gélules de couleur blanche
flacons contenant 90 et 180 gélules

• Conservation : dans le flacon fermé, à l'abri de l'humidité



INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes, les adolescents et les enfants ≥ 4 ans, en association avec les antirétroviraux analogues des nucléosides

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des composants
- Associations médicamenteuses contre-indiquées ➔ cf. *interactions significatives*
- Intolérance héréditaire au galactose, déficit en lactase LAPP, malabsorption du glucose et du galactose

POSOLOGIE RECOMMANDEE - MODE D'ADMINISTRATION

- Adultes : deux gélules de 400 mg trois fois par jour (toutes les 8 heures)
- Enfants et adolescents (4 à 17 ans) : 500 mg/m² trois fois par jour (toutes les 8 heures) sans dépasser 800 mg trois fois par jour

Surface corporelle	Posologie
0,50 m ²	300 mg toutes les 8 heures
0,75 m ²	400 mg toutes les 8 heures
1,00 m ²	500 mg toutes les 8 heures
1,25 m ²	600 mg toutes les 8 heures
1,50 m ²	800 mg toutes les 8 heures

- Enfants < 4 ans : absence de données
- Administration
 - soit **sans aliment**, avec de l'eau, **1 heure avant** ou **2 heures après** un repas
 - soit **avec un repas léger, pauvre en lipides**
- Apport hydrique abondant** (*adultes* : $\geq 1,5$ litre/j ; *enfants < 20 kg* : ≥ 75 ml/kg/j ; *enfants ≥ 20 kg et < 40 kg* : ≥ 50 ml/kg/j)

PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Insuffisance hépatique légère à modérée, associée à une cirrhose : ↓ dose d'indinavir à **600 mg toutes les 8 heures**
- Insuffisance hépatique sévère : administration prudente en l'absence de données
- Maladie hépatique (dont hépatite B ou C chronique) : surveillance étroite ; en cas d'aggravation, interruption ou arrêt du traitement
- Insuffisance rénale : pas d'adaptation posologique
- Hémophilie : informer les patients du risque d'augmentation des saignements
- Grossesse : administration non recommandée, sauf si bénéfice > risque
- Conduite et utilisation de machines : informer les patients du risque d'étourdissements et de vision trouble

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

- Concentrations plasmatiques résiduelles : 150 - 800 ng/ml



EFFETS INDESIRABLES – SURVEILLANCE

- Troubles hématologiques et du système lymphatique
 - ↑ saignements spontanés [hémophiles]
- Troubles du système immunitaire
 - Réaction anaphylactoïde
- Troubles du métabolisme et de la nutrition
 - Diabète, aggravation d'un diabète existant
- Troubles du système nerveux
 - **Céphalées, étourdissements**
 - Insomnie, hypoesthésie, paresthésies
 - Paresthésies buccales
- Troubles gastro-intestinaux
 - **Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs abdominales**
 - Flatulence, sécheresse buccale, régurgitation acide
- Troubles hépato-biliaires
 - Hépatite, insuffisance hépatique, pancréatite
- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
 - **Rash, sécheresse cutanée**
 - Prurit
 - Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, vascularite d'hypersensibilité, alopecie, hyperpigmentation, urticaire, ongles de pieds incarnés, périonyxis
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
 - Myalgies
 - Myosite, rhabdomyolyse

- Troubles rénaux et des voies urinaires
 - **Lithiase des voies urinaires**
 - ⇩ ● enfants ≥ 3 ans, adolescents
 - ⇩ douleurs lombaires +/- hématurie +/- insuffisance rénale
 - ➔ apport hydrique et interruption temporaire (1-3 jours)
 - Dysurie
 - Pyélonéphrite, néphrite interstitielle +/- dépôts de cristaux d'indinavir
- Troubles généraux
 - **Fatigue, altération du goût**
- Anomalies biologiques
 - **↑ bilirubinémie asymptomatique**
 - ⇩ essentiellement constituée de bilirubine non conjuguée
 - ⇩ +/- ↑ ALAT, ↑ ASAT, ↑ phosphatases alcalines
 - ➔ en général, poursuite du traitement sans ↓ posologie
 - **Neutropénie, ↑ VGM, ↑ ALAT, ↑ ASAT, protéinurie, cristallurie, hématurie**
 - **Pyurie +/- ↑ créatininémie [enfants ≥ 3 ans, adolescents]**
 - Anémie, anémie hémolytique aiguë, thrombocytopénie, ↑ triglycéridémie, ↑ cholestérolémie, ↑ CPK, leucocyturie
- Effets indésirables communs aux antirétroviraux
 - Lipodystrophies et anomalies métaboliques (↑ glycémie, ↑ triglycéridémie, ↑ cholestérolémie, résistance à l'insuline, ↑ lactatémie)
 - Syndrome de restauration immunitaire
 - Ostéonécrose



INTERACTIONS SIGNIFICATIVES

- INTI
- Didanosine
 - ➔ prise au moins 1 heure avant ou après l'indinavir
- INNTI
- Delavirdine : [↑ indinavir]
 - ➔ ↓ dose d'indinavir à **400-600 mg toutes les 8 heures**
- Efavirenz : [↓ indinavir] ➔ surveillance étroite
- Névirapine : [↓ indinavir]
 - ➔ ↑ dose d'indinavir à **1000 mg toutes les 8 heures**
- IP
- Ritonavir : [↑], [↑ indinavir] ⇒ lithiase urinaire
 - ➔ apport hydrique, surveillance étroite et suivi des CP d'indinavir
- Saquinavir : [↑], [↑ indinavir]
 - ➔ absence de données
- **Alprazolam, midazolam [oral], triazolam** : [↑]
 - ⇒ effets indésirables graves
- **Amiodarone** : [↑] ⇒ effets indésirables graves
- **Astémizole, terfénaire** : [↑] ⇒ effets indésirables graves
- Atorvastatine : [↑] ➔ administration prudente
- Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne : [↓ indinavir]
- **Cisapride** : [↑] ⇒ effets indésirables graves
- **Dérivés de l'ergot de seigle** : [↑] ⇒ effets indésirables graves
- Dexaméthasone : [↓ indinavir]
- Inhibiteurs calciques : [↑] ⇒ effets indésirables
- Inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes récepteurs H2 : [↓ indinavir] ➔ administration prudente
- Itraconazole : [↑ indinavir]
 - ➔ ↓ dose d'indinavir à **600 mg toutes les 8 heures**
- **Lovastatine, simvastatine** : [↑] ⇒ myopathie, rhabdomyolyse
- Midazolam [IV] : [↑] ⇒ détresse respiratoire, sédation prolongée
 - ➔ surveillance étroite ; adaptation posologique du midazolam
- **Millepertuis** : [↓ indinavir]
 - ➔ arrêt du millepertuis, suivi des CP et adaptation posologique de l'indinavir (effet persistant ≥ 2 semaines après l'arrêt)
- **Pimozide** : [↑] ⇒ ↑ intervalle QT, trouble du rythme ventriculaire
- Rifabutine : [↑], [↓ indinavir] ➔ ↓ dose de rifabutine de moitié et ↑ dose d'indinavir à **1000-1200 mg toutes les 8 heures**
- **Rifampicine** : [↓ indinavir]
- Sildénafil : [↑] ⇒ hypotension, troubles visuels, priapisme
 - ➔ dose de départ de 25 mg de sildénafil
- Venlafaxine : [↓]



MUTATIONS DE RESISTANCE (protéase)

- Mutations associées à une résistance
 - M46I/L
 - V82A/F/M/S/T
 - I84A/V
 - L90M et au moins 2 mutations parmi les suivantes : K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I
- Mutations associées à une résistance possible
 - L90M