

Prodott medidinali li n'ghadux awtorizzat

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRIXIVAN 200 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha indinavir sulphate li jikkorrispondi għal 200 mg ta' indinavir.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ta' 200 mg fiha 74.8 mg ta' lactose.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Il-kapsuli huma bojod semi-trasluċidi u kkodifikati 'CRIXIVAN™ 200 mg' fil-blu.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

CRIXIVAN huwa indikat flimkien ma' antiretroviral nucleoside analogues għat-trattament ta' adulti infettati bl-HIV-1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

CRIXIVAN għandu jingħata minn tobbi li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-infezzjoni bl-HIV. Skond it-tagħrif farmakodinamiku li għandna s'issa, indinavir għandu jintuża ma' aġenti antiretrovirali oħra. Meta indinavir jingħata wahdu malajr johorġu virus li jirreżistuh. (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' indinavir hija 800 mg mill-halq kull 8 sigħat.

Data mill-istudji ppubblikati tissuggerixxi li CRIXIVAN 400 mg f'kombinazzjoni ma' ritonavir 100 mg, it-tnejn li huma mogħtija mill-halq darbtejn kuljum, jista' jkun reġimen ta' dożaġġ alternattiv. Is-suggeriment huwa bbażat fuq data ppubblikata limitata (ara sezzjoni 5.2).

Tnaqqis fid-doża ta' indinavir għal 600 mg kull 8 sigħat għandu jitqies meta fl-istess waqt ikun qed jingħata itraconazole jew ketoconazole (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

F'pazjenti li għandhom indeboliment hafif sa moderat tal-fwied minhabba ċirrozi, id-doża ta' indinavir għandha titnaqqas għal 600 mg kull 8 sigħat. Din ir-rakkomandazzjoni hija bbażata fuq dejta farmakokinetika limitata (ara sezzjoni 5.2). Ma ġewx studjati pazjenti li għandhom indeboliment sever tal-fwied; għalhekk, ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Is-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi ma kienetx studjata; iżda, anqas minn 20 % ta' indinavir joħroġ mal-awrina bħala l-prodott mediċinali mhux mibdul jew il-metaboli tiegħu (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CRIXIVAN fi tfal taht 1-4 snin ma ġewx stabbiliti (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Id-dejta disponibbli bħalissa fi tfal li għandhom 'il fuq minn 4 snin hija deskritta f'sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli ibsin jinbelgħu shah.

Billi CRIXIVAN irid jingħata kull 8 sigħat, għandha tinhadem skeda li tkun konvenjenti għall-pazjent. Biex CRIXIVAN jiġi assorbit bl-aħjar mod, għandu jingħata mingħajr ikel minn mal-ilma siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel. Minflok, CRIXIVAN jista' jingħata wkoll ma' iklja hafifa, b'kontenut baxx ta' xaħam.

Jekk jingħata flimkien ma' ritonavir, CRIXIVAN jista' jingħata mal-ikel jew wadhu.

Biex ikun żgurat li jkun hemm idrazzjoni xierqa, huwa rrakkomandat li l-adulti jixorbu mill-inqas 1.5 litri ta' likwidi matul 1-24 siegħa.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Indinavir bi jew mingħajr ritonavir ma għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali bi twieqi terapewtiċi doġoq u li huma sottostrati ta' CYP3A4. L-inibizzjoni ta' CYP3A4 kemm minn CRIXIVAN kif ukoll minn ritonavir tista' tirriżulta f'konċentrazzjonijiet għoljin ta' plazma ta' dawn il-mediċini, u dan jista' jikkawża reazzjonijiet serji jew ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).

CRIXIVAN bi jew mingħajr ritonavir ma għandux jingħata fl-istess hin ma' amiodarone, terfenadine, cisapride, astemizole, quetiapine, alprazolam, triazolam, midazolam mogħtija mill-ħalq (għal kawtela fuq midazolam mogħti b'mod parenterali, ara sezzjoni 4.5), pimozone, derivattivi ergot, simvastatin jew lovastatin (ara sezzjoni 4.4).

Il-kombinazzjoni ta' rifampicin ma' CRIXIVAN bi jew mingħajr doża baxxa ta' ritonavir li tingħata fl-istess hin hi kontraindikata (ara sezzjoni 4.5). L-użu fl-istess hin ta' indinavir ma' preparazzjonijiet erbali li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*) huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).

Barra minn hekk, indinavir ma' ritonavir m'għandux jingħata ma' alfuzosin, meperidine, piroxicam, propoxyphene, bepridil, encainide, flecanide, propafenone, quinidine, fusidic acid, clozapine, clorazepate, diazepam, estazolam u flurazepam.

Indinavir m'għandux jingħata ma' ritonavir lil pazjenti b'mard tal-fwied dekompensat minħabba li ritonavir huwa metabolizzat prinċipalment u eliminate mill-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Meta CRIXIVAN jintuża ma' ritonavir, ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ritonavir għal kontraindikazzjonijiet addizzjonali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Nefrolitjasis u nefrajtis tubulointerstizjali

Nefrolitjasis sehhet b'terapija b'indinavir f'pazjenti adulti bi frekwenza kumulattiva ta' 12.4 % (firxa fost il-provi individwali: 4.7 % sa 34.4 %). Il-frekwenza kumulattiva ta' każijiet ta' nefrolitjażi tiżdied b'żieda fl-esponiment għal CRIVAN; madankollu, ir-riskju maż-żmien jibqa relattivament l-istess. F'xi każijiet, in-nefrolitjasis giet assoċjata ma'insuffiċjenza tal-kliewi jew ma' insuffiċjenza akuta tal-kliewi; fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet il-ħsara fil-kliewi u mard akut tal-fwied huwa reversibbli. Jekk ikun hemm sinjali u sintomi tan-nefrolitjasis, inkluż uġigh fil-ġenb bid-demm fl-urina jew mingħajru (inkluż traċċi mikroskopici ta' demm fl-urina), għandha tiġi kkonsiderata l-interruzzjoni temporanja tat-terapija (nghiđu aħna għal bejn jum u 3 ijiem) jew il-waqfien tat-terapija waqt episodju qawwi ta' nefrolitjasis. Dan l-eżami jista' jikkonsisti f'analizi ta' l-urina, is-serum BUN u l-kreatinina, u ultrasawnd tal-bużżeġa ta' l-urina u tal-kliewi. Hija rakkomandata l-idratazzjoni adegwata tal-pazjenti kollha li jkunu qed jieħdu indinavir (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

L-imanigġjar mediku ta' pazjenti b'episodju wiehed jew aktar ta' nefrolitjażi għandu jinkludi idratazzjoni xierqa u jista' jinkludi t-twaqqif temporanju tat-terapija (eż., 1 sa 3 ijiem) waqt l-episodju akut ta' nefrolitjażi jew it-twaqqif tat-terapija għal kollox.

F'pazjenti b'lewkosajturja qawwiya asintomatika (>100 ċelluli/high power field) ġew osservati każijiet ta' nefrajtis interstizjali b'kalċifikazzjoni tal-mudullun u atrofiya tal-kortiċi. F'pazjenti b'riskju ikbar, għandu jitqies l-eżami ta' l-urina. Jekk tinstab lewkosajturja qawwiya, jista' jkun hemm bżonn ta' investigazzjonijiet oħra.

Interazzjonijiet ta' prodotti mediċinali

Indinavir għandu jintuża b'kawtela ma' prodotti mediċinali oħra li jinduċu b'mod qawwi CYP3A4. Meta jingħataw flimkien jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' indinavir fil-plażma u bħala konsegwenza jkun hemm riskju ikbar ta' kura mhux mill-aqwa li jista' jiffaċilita l-iżvilupp ta' reżistenzi (ara sezzjoni 4.5).

Jekk indinavir jingħata ma' ritonavir, l-interazzjoni potenzjali tista' tikber. Għandha tinqara wkoll it-taqsima dwar l-Interazzjonijiet fl-SPC ta' ritonavir għal informazzjoni dwar il-potenzjal ta' interazzjonijiet.

Atazanavir kif ukoll indinavir huma assoċjati ma' iperbilirubinimja indiretta (mhux konjugata) minhabba l-inibizzjoni ta' UDP-glucuronosyltransferase (UGT). Tahlitiet ta' atazanavir b'ritonavir jew mingħajru ma' CRIVAN ma' ġewx studjati u l-ġhoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali mhuwiex irrakkomandat minhabba riskju li dawn ir-reazzjonijiet avversi jmorru għall-aġar.

Mhux rakkomandat li indinavir jingħata ma' lovastatin u simvastatin billi dan iwassal għal żieda fir-riskju ta' miġopatija inkluż rabdomijolajsis. Abbażi ta' studju ta' interazzjoni b'lopinavir/ritonavir, kombinazzjoni ta' rosuvastatin u inibituri protease mhijiex rakkomandata. Trid issir ukoll kawtela meta indinavir jintuża ma' atorvastatin. L-interazzjoni ta' indinavir jew indinavir/ritonavir ma' pravastatin jew fluvastatin mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.5).

Meta CRIVAN u sildenafil, tadalafil u vardenafil (inibituri PDE5) jingħataw flimkien, dawn mistennija li jżidu sostanzjalment il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-komposti fil-plażma u jistgħu jirriżultaw f'inibitur PDE5-episodji negattivi assoċjati, li jinkudu l-ipotensjoni, bidliet fil-viżta, u erezzjoni mtawla (ara sezzjoni 4.5).

Trasmissjoni tal-HIV

Filwaqt li soppresjoni virali b'terapija antiretrovirali effettiva giet ippruvata li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni tal-marda.

Anemija emolitika akuta

Ġiet irrapuratata anemia emolitika akuta li f'xi każijiet kienet severa u żviluppat għall-agħar b'mod mgħaġġel. Ladarba d-dijanjożi tkun ċara, għandhom jittiehdu l-miżuri xierqa għall-kura ta' l-anemija emolitika, u dan jista' jinkludi t-twaqqif ta' indinavir.

Piż u parametri metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh' zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Mard tal-fwied

Ma ġewx stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta' indinavir f'pazjenti bi problemi' soġġestanti serji ta-fwied. Pazjenti b'epatite B jew C kronika u kkurati b'terapija mħallta antiretrovirali għandhom riskju oġġla ta' reazzjonijiet negattivi qawwija u potenzjalment fatali fil-fwied. Fil-każ ta' terapija antivirali għall-epatite B u C li tittiehed fl-istess hin, jekk joghġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti dwar dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti li kellhom minn qabel mard fil-fwied li jinkludi epatite attiva kronika għandhom frekwenza oġġla ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija kombinata antiretrovirali u għandhom ikunu taħt osservazzjoni skond il-prattika normali. Jekk hemm hekk li l-mard tal-fwied f'pazjenti bħal dawn qed jehżien, għandha titqies l-interruzzjoni jew il-waqqien tal-kura.

Ġiet osservata inċidenza ikbar ta' nefrolitjasi f'pazjenti li għandhom mard sustanti fil-fwied meta kkurati b'indinavir.

Sindromu tar-Riattivazzjoni tas-Sistema Immunitarja

F'pazjenti infettati bil-HIV b'defiċjenza severa tas-sistema immunitarja meta bdiet it-terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' tonroġ reazzjoni infjammatorja għal patoġeni asintomatiċi jew opportunistiċi residwali li tista' tikkawża kondizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravazzjoni tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur wara li tibda l-CART. Eżempji rilevanti huma: retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite *Pneumocystis carinii*. Kull sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u meta hemm bżonn timbda l-kura.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll li jsehhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-kura.

Pazjenti b'kondizzjonijiet oħra fl-istess hin

Kien hemm rapporti ta' zieda fid-dmija, inkluż ematomi spontanji tal-ġilda u emartroži, f'pazjenti emofiliċi ta' tipi A u B kkurati bil-PIs. Xi pazjenti ngħataw iktar fattur VIII. F'iktar minn nofs il-każijiet irrapportati, il-kura bil-PIs tkomplet jew reġġet iddahhlet jekk il-kura kienet twaqqfet. Tqajmet il-possibiltà ta' relazzjoni kawża-effett, għalkemm il-mekkanizmu ta' l-azzjoni ma ġietx iċċarata. Pazjenti emofiliċi għandhom isiru konxji tal-possibiltà ta' zieda fid-dmija.

Pazjenti li għandhom mard minn moderat sa qawwi fil-fwied minhabba ċirrozi jkollhom bżonn ta' tnaqqis fid-doża ta' indinavir minhabba l-metabolizmu mnaqqas ta' indinavir (ara sezzjoni 4.2). Ma ġewx studjati pazjenti li għandhom mard qawwi fil-fwied. Fin-nuqqas ta' studji bħal dawn, trid tintuża l-kawtela billi jistgħu joghlew il-livelli ta' indinavir.

Ma ġietx studjata s-sigurtà f'pazjenti b'mard fil-kliewi, madankollu, inqas minn 20 % ta' indinavir jitneħħa ma' l-urina bħala prodott mediċinali mhux mibdul jew bħala metaboliti (ara sezzjoni 4.2).

Ostejonekrozi:

Għalkemm l-etjologija titqies li hi multifattoralj (inkluż l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' l-alkolhol immunosoppressjoni severa, indiċi oghla tal-massa tal-ġisem), ġew irrapurtati każijiet ta' ostejonekrozi speċjalment f'pazjenti b'mard avanzat ta' l-HIV u/jew espożizzjoni fit-tul għat-terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jfittxu parir mediku jekk ikollhom uġiħ fil-ġogi u uġiħ, ġogi ibsin u diffikultà fil-muviment.

Lactose

Il-prodott mediċinali fih 299.2 mg ta' lactose f'kull doża ta' 800-mg (doża singola massima).

Pazjenti bi problemi rari ereditarji ta' intolleranza ta' galactose, defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Il-metaboliżmu ta' indinavir jsir permezz ta' l-enzima CYP3A4 cytochrome P450. Għalhekk, sustanzi ohra li jew jużaw l-istess triq metabolika jew jimmodifikaw l-attività ta' CYP3A4 jistgħu jinfluwenzaw il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir. Bl-istess mod, indinavir jista' wkoll jimmodifika l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' sustanzi ohra li jużaw l-istess passaġġ metaboliku. Indinavir imsaħħah (indinavir ma' ritonavir) jista' jkollu effetti farmakokinetiċi addittivi fuq sustanzi li jaqsmu l-istess mogħdija ta' CYP3A4 minhabba li kemm ritonavir kif ukoll indinavir jinibixxu l-enzim ta' cytochrome P450, CYP3A4.

Indinavir bi jew mingħajr ritonavir ma għandux jingħataw fl-istess hin ma' prodotti mediċinali bi twieqi terapewtiċi doq u li huma sottostrati ta' CYP3A4. L-inibizzjoni ta' CYP3A4 kemm minn CRIVAN kif ukoll minn ritonavir tista' tirriżulta f'koncentrazzjonijiet għoljin ta' plazma ta' dawn il-mediċini, u dan jista' jikkawża reazzjonijiet serji jew ta' theddida għall-ħajja. CRIVAN bi jew mingħajr ritonavir ma għandux jingħataw fl-istess hin ma' amiodarone, terfenadine, cisapride, astemizole, quetiapine, alprazolam, triazolam, midazolam mogħti mill-ħalq (għal twissija fuq midazolam mogħti b'mod parneterali, ara t-Tabella 1 u 2 taht), pimozone, derivattivi ergot, simvastatin jew lovastatin. Barra minn hekk, indinavir ma' ritonavir ma għandux jingħataw ma' alfuzosin, meperidine, piroxicam, propoxyphene, bepridil, encainide, flecanide, propafenone, quinidine, fusidic acid, clozapine, clorazepate, diazepam, estazolam u flurazepam.

Użu fl-istess hin ta' indinavir ma' rifampicin jew ma' preparazzjonijiet erbali li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*) huwa kontra-indikat.

Prodotti mediċinali elenkati fuq mhumiex ripetuti fit-Tabella 1 u 2 sakemm ma tkunx disponibbli dejta speċifika.

Irreferi wkoll għas-sezzjonijiet 4.2 u 4.3.

Tabella 1. Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet tad-doża ma' prodotti mediċinali ohrajn – INDINAVIR MHUX IMSAHHAH

Interazzjonijiet bejn indinavir u prodotti mediċinali ohrajn huma elenkati fit-tabelli taht (zieda hija indikata bħala "↑", tnaqqis huwa indikat bħala "↓", ebda bidla ($\leq \pm 20\%$) bħala "↔", doża waħda bħala "SD", darba kuljum bħala "QD", darbtejn kuljum bħala "BID", tliet darbtejn kuljum bħala "TID" u erba' darbtejn kuljum bħala "QID").

Prodotti mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		

Prodotti mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
NRTIs		
Didanosine Formolazzjoni b'buffer	Ma twettaq ebda studju ta' interazzjoni formali. Jista' jkun hemm bżonn ta' pH gastriku normali (aċidiku) għal assorbiment ottimu ta' indinavir filwaqt li l-aċidu jiddegrada rapidament didanosine li hija fformulata b'sustanzi ta' buffer sabiex iżidu l-pH. L-attività antiretrovirali ma kinitx mibdula meta didanosine ngħata 3 sighat wara t-trattament b'indinavir.	Formolazzjonijiet ta' indinavir u didanosine li fihom buffer għandhom jingħataw għallinqas siegħa 'l bogħod minn xulxin fuq stonku vojta.
Didanosine b'kisja enterika 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 800 mg SD wahdu) Didanosine: ↔	Jista' jingħata mingħajr restrizzjoni fir-rigward tal-hin ta' l-ghoti jew ta' l-ikel.
Stavudine 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↔ C _{min} Indinavir :↔ (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu) AUC Stavudine: ↑ 21% C _{min} Stavudine: mhux evalwat	Indinavir u NRTIs jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Zidovudine 200 mg TID (Indinavir 1000 mg TID)	AUC Indinavir: ↔ C _{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 1000 mg TID wahdu) AUC Zidovudine: ↔ C _{min} Zidovudine: ↑ 51%	
Zidovudine/Lamivudine 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↔ C _{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu) AUC Zidovudine: ↑ 39% C _{min} Zidovudine: ↔ AUC Lamivudine: ↔ C _{min} Lamivudine: ↔	
NNRTIs		
Delavirdine 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	AUC Indinavir: ↑ 53% C _{min} Indinavir ↑ 298% (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu)	Għandu jitqies tnaqqis fid-doża ta' CRIVAN għal 400-600 mg kull 8 sighat.
Delavirdine 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	AUC Indinavir: ↔ C _{min} Indinavir: ↑ 118% (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu) Delavirdine: ↔	

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1000 mg TID) Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 46% C_{min} Indinavir: ↓ 57% (Għal Indinavir 800 mg TID waħdu) Doża mizjuda (1000mg TID) ta' indinavir ma tikkumpensax għall-effett ta' induzzjoni ta' efavirenz. AUC Indinavir: ↓ 31% C_{min} Indinavir: ↓ 40% AUC Efavirenz: ↔	Ebda rakkomandazzjoni speċifika tad-doża ma tista' tingħata.
Nevirapine 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 28 % Nevirapine: ↔ (Induzzjoni CYP3A)	Żieda fid-doża ta' indinavir għal 1000 mg kull 8 sigħat għandha tkun ikkunsidrata jekk mogħti ma' nevirapine.
PIs		
Amprenavir 1200 mg BID (Indinavir 1200 mg BID)	AUC Amprenavir: ↑ 90% Indinavir: ↔	Id-doża xierqa għal din il-kombinazzjoni, fir-rigward ta' l-efficacia u s-sigurtà, għadhom ma gewx stabbiliti.
Atazanavir	L-interazzjoni ma gietx studjata	It-tahlita ta' atazanavir b'ritonavir jew mingħajru u Crixivan mhijiex irrakkomandata minhabba żieda fir-riskju ta' iperbilirubinimja (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC Indinavir _{24hr} : ↑ 178% C _{min} Indinavir: ↑ 11-il darba; (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu*) AUC Ritonavir: ↑ 72% C _{min} Ritonavir: ↑ 62%	Id-dożi xierqa għal din il-kombinazzjoni, fir-rigward ta' l-effikaċja u s-sigurtà, għadhom ma ġewx stabbiliti. Data klinika preliminari tissuġġerixxi li CRIVAN 400 mg f'kombinazzjoni ma' ritonavir 100 mg, it-tnejn li huma mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum, jista' jkun reġimen ta' dosaġġ alternattiv (ara sezzjoni 5.2). Doża msahħa ta' 800 mg indinavir/100 mg ritonavir darbtejn kuljum tirriżulta f'riskju mżjud ta' episodji avversi.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC Indinavir _{24hr} : ↑ 266% C _{min} Indinavir: ↑ 24 darba; (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu*) AUC Ritonavir: ↑ 96% Ritonavir C _{min} : ↑ 371%	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC Indinavir _{24hr} : ↑ 220% C _{min} Indinavir: ↑ 24-il darba (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu*) AUC Ritonavir _{24hr} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	AUC Indinavir _{24hr} : ↑ 68% C _{min} Indinavir: ↑ 10-il darba (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu*) AUC Ritonavir _{24hr} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	AUC Indinavir and C _{min} : ↔ (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu*) (*) kontrolli storiċi	

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess ħin
Saquinavir 600 mg SD (formulazzjoni ta' kapsula b'gell iebes) (Indinavir 800 mg TID) Saquinavir 800 mg SD (formulazzjoni ta' kapsula b'gell artab) (Indinavir 800 mg TID) Saquinavir 1200 mg SD (formulazzjoni ta' kapsula b'gell artab) (Indinavir 800 mg TID)	AUC Saquinavir: ↑ 500% Saquinavir C_{min}: ↑ 190% (Għal saquinavir 600 mg SD (formulazzjoni b'gell iebes wahdu) AUC Saquinavir: ↑ 620% C_{min} Saquinavir: ↑ 450% (Għal saquinavir 800 mg SD (formulazzjoni b'gell artab wahdu) AUC Saquinavir: ↑ 360% Saquinavir C_{min}: ↑ 450% (Għal saquinavir 1200 mg (formulazzjoni b'gell artab) wahdu) Id-disinn ta' l-istudju ma jippermettix evalwazzjoni definittiva ta' l-effett ta' saquinavir fuq indinavir, iżda jissuggerixxi li hemm inqas minn darbtejn iż-żieda fl-AUC Indinavir_{8h} matul għoti fl-istess ħin ma' saquinavir	Id-dożi xierqa għal din il-kombinazzjoni, fir-rigward ta' l-effikaċja u s-sigurtà, għadhom ma ġewx stabbiliti.
Antibijotiċi		
Sulphamethoxazole/ Trimethoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	AUC u C_{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 400 mg QID wahdu) AUC u C_{min} Sulphamethoxazole: ↔	Indinavir and sulphamethoxazole/trimethoprim jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Antifungali		
Fluconazole 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 24% C_{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 1000 mg TID wahdu)	Indinavir and fluconazole jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Itraconazole 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	AUC Indinavir: ↔ C_{min} Indinavir: ↑ 49% (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu)	Tnaqqis fid-doża ta' CRIXIVAN għal 600 mg kull 8 sigħat huwa rakkomandat b'għoti ta' itraconazole fl-istess ħin.
Ketoconazole 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID) Ketoconazole 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 20% C_{min} Indinavir: ↑ 29% (Fir-rigward ta' Indinavir 800 mg TID wahdu) AUC Indinavir ↓ 56% C_{min} Indinavir ↓ 27% (Fir-rigward ta' Indinavir 800 mg TID wahdu)	Għandu jitqies tnaqqis fid-doża ta' CRIXIVAN għal 600 mg kull 8 sigħat.
Anti-Mikobatterjali		
Isoniazid 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC u C_{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu) AUC u C_{min} Isoniazid: ↔	Indinavir u isoniazid jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Rifabutin 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir ↓ 34% Indinavir C _{min} : ↓ 39% (Għal Indinavir 800 mg TID waħdu)	Tnaqqis fid-doża ta' rifabutin u zieda fid-doża ta' Crixivan ma' gewx ikkonfermati fi studji kliniċi. Għalhekk l-amministrazzjoni fl-istess hin mhijiex rakkomandata. Jekk ikun meħtieġ trattament b'rifabutin, wiehed għandu jfittex sustanzi alternattivi għat-trattament ta' infezzjoni ta' l-HIV.
Rifabutin 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 32% C _{min} Indinavir: ↓ 40% (Għal Indinavir 800 mg TID waħdu)	
	AUC Rifabutin*: ↑ 54% C _{min} Rifabutin*: ↑ 99% (*Għal rifabutin 300 mg QD waħdu. Ma nxisbet ebda data bit-tqabbil ta' rifabutin 150 mg QD f'kombinazzjoni ma' indinavir 800 mg TID b'doża ta' referenza ta' 150 mg rifabutin waħdu)	
Rifampicin 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 92% (Għal Indinavir 800 mg TID waħdu) Dan l-effett huwa dovut għal induzzjoni ta' CYP3A4 minn rifampicin.	L-użu ta' rifampicin ma' indinavir mhuwiex rakkomandat.
ANALĠESIĊI		
Methadone 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↔ (Għal kontrolli storiċi Indinavir 800 mg TID) AUC u C _{min} Methadone: ↔	Indinavir u methadone jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
ANTIARRITMIĊI		
Quinidine 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	AUC u C _{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 400 mg SD) ↑ fil-koncentrazzjoni ta' Quinidine mistennija (inibizzjoni ta' CYP3A4 minn indinavir)	Hija meħtieġa kawtela u huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-koncentrazzjoni terapewtika għal quinidine meta mogħti fl-istess hin ma' CRIVAN. L-użu ta' indinavir/ritonavir ma' quinidine mhuwiex rakkomandat.
ANTIĠĠŻMATIĊI		
Theophylline 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC u C _{min} Theophylline: ↔	Indinavir u theophylline jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
ANTIKOAGULANT		
Warfarin	Mhux studjat, għoti kombinat jista' jirriżulta f'livelli ta' warfarin mizjudin.	Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' warfarin.

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTIKONVULŻANTI		
Carbamazepine, phenobarbital phenytoin	Indinavir jinibixxi CYP3A4 u b'riżultat ta' dan huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' dawn l-antikonvulżanti. Użu fl-istess hin ta' prodotti medicinali li huma indutturi ta' CYP3A4, bhal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' indinavir.	Huwa rrakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta dawn il-medicini jingħataw fl-istess hin ma' indinavir.
ANTIDEPRESSANTI		
Venlafaxine 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	AUC Indinavir: ↓ 28% (Għal Indinavir 800 mg SD waħdu) Venlafaxine l-metabolit attiv O-desmethyl-venlafaxine: ↔	Is-sinjifikat kliniku ta' dan il-tisjib mhuwiex magħruf.
ANTIPSIKOTIĊI		
Quetiapine	Ma giex studjat. Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn indinavir, il-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistenni li jżiedu.	L-ghoti fl-istess hin ta' indinavir u quetiapine jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine fil-plażma u dan iwassal għal tossiċità relatata ma' quetiapine, inkluż koma. L-ghoti fl-istess hin ta' quetiapine ma' indinavir huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
IMBLOKKATURI TAL-KANAL TAL-KALĊJU		
Dihydropyridine: eż., felodipine, nifedipine, nicardipine	↑ konċentrazzjoni ta' imblokkatur tal-kanal tal-kalċju ta' dihydropyridine Imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju huma metabolizzati minn CYP3A4 li huwa inibit minn indinavir	Hija meħtieġa l-kawtela u huwa rrakkomandat il-monitoraġġ kliniku tal-pazjenti.
MEDIKAZZJONIJIET ERBALI		
St. John's wort (Hypericum perforatum) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 54% C _{min} Indinavir: ↓ 81% (Għal Indinavir 800 mg TID waħdu) Tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' indinavir minhabba induzzjoni ta' proteini metabolizzanti u/jew ta' trasport tal-prodotti medicinali minn St. John's wort.	Preparazzjonijiet erbali li fihom St. John's wort mhumieks rakkomandati ma' Crixivan. Jekk pazjent diġà qiegħed jieh St. John's wort, waqqaf St. John's wort, ikkontrolla l-livelli virali u jekk jista' jkun il-livelli ta' indinavir levels. Il-livelli ta' indinavir jistgħu jżiedu malli jitwaqqaf St. John's wort, u d-doża ta' CRIVAN jista' jkollha bżonn ta' aġġustament. L-effett ta' induzzjoni jista' jibqa' sejjer għal mhux aktar minn għimiegn wara l-waqfien tat-trattament b'St. John's wort.
ANTAGONISTA HISTAMINE H₂		
Cimetidine 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	AUC u C _{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 400 mg SD waħdu)	Indinavir u cimetidine jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
INIBITORI REDUCTASE HMG-CoA		
Lovastatin, simvastatin	Indinavir jinibixxi CYP3A4 u għalhekk huwa mistenni li jżid sostanzjalment il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' dawn l-inibitori reductase ta' HMG-CoA, li huma dipendenti ferm fuq il-metaboliżmu ta' CYP3A4.	Il-kombinazzjoni hija kontra-indikata minhabba żieda fir-riskju ta' mijopatija inkluż rabdomijolizi
Rosuvastatin	Interazzjoni mhux studjata. Studju ta' interazzjoni b' Lopinavir/ritonavir + rosuvastatin: AUC Rosuvastatin ↑ 2.08 -il darba Cmax Rosuvastatin ↑ 4.66 -il darba (Mekkaniżmu mhux magħruf)	Il-kombinazzjoni mhijiex rakkomandata
Atorvastatin	↑ konċentrazzjoni atorvastatin Atorvastatin huwa inqas dipendenti fuq CYP3A4 għal metaboliżmu minn lovastatin jew simvastatin	Uża l-iktar doża possibbli ta' atorvastatin b' monitoraġġ attent. Hija rakkomandata l-kawtela.
Pravastatin, fluvastatin	Interazzjoni mhux studjata. Il-metaboliżmu ta' pravastatin u fluvastatin mhuwiex dipendenti fuq CYP3A4. Interazzjoni permezz ta' effetti fuq il-proteini tat-trasport ma tistax tkun eskluża.	Interazzjoni mhux magħrufa. Jekk ebda kura alternattiva ma tkun disponibbli, uża b' monitoraġġ attent.
IMMUNOSUPPRESSIVI		
Cyclosporine A	Il-livell ta' Cyclosporine A (CsA) jgħaddi sostanzjalment f'pazjenti fuq PIs, inkluż indinavir.	Il-livelli CsA jehtiegu aġġustament progressiv fid-doża permezz ta' monitoraġġ terapewtiku tal-prodott mediċinali.
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Norethindrone/ethinyl estradiol 1/35 1 mcg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Norethindrone: ↑ 26% C _{min} Norethindrone: ↑ 44%	Indinavir u norethindrone/ethinyl estradiol 1/35 jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
INIBITUR PDE5		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↑ 11% AUC Sildenafil ↑ 340% L-ghoti fl-istess hin ta' CRIVAN u sildenafil x'aktarx li jirriżulta f'żieda ta' sildenafil b'inibizzjoni kompetittiva tal-metaboliżmu.	Doża ta' Sildenafil ma għandhiex taqbeż massimu ta' 25 mg f'perjodu ta' 48 siegħa f'pazjenti li jirċievu kura b'indinavir fl-istess hin.
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Vardenafil: ↑ 16-il darba L-ghoti fl-istess hin ta' CRIVAN ma' vardenafil x'aktarx li jirriżulta f'żieda ta' vardenafil b'inibizzjoni kompetittiva tal-metaboliżmu.	Doża ta' Vardenafil ma għandhiex taqbeż massimu ta' 2.5 mg f'perjodu ta' 24 siegħa f'pazjenti li jirċievu terapija ta' indinavir fl-istess hin.

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Tadalafil	Interazzjoni mhux studjata L-ghoti fl-istess hin ta' CRIXIVAN ma' tadalafil x'aktarx li jirriżulta f'żieda ta' tadalafil b'inibizzjoni kompetittiva tal-metaboliżmu.	Doża ta' Tadalafil ma għandhiex taqbeż massimu ta' 10 mg f'perjodu ta' 72 siegħa f'pazjenti li jirċievu terapija ta' indinavir fl-istess hin.
SEDATTIVI/IPNOTIĊI		
Midazolam (parenterali)	Ma gietx studjata, għoti kkombinat huwa mistenni li jżid b'mod sinjifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' midazolam, b'mod partikolari meta midazolam jingħata mill-halq. Midazolam huwa metabolizzat b'mod estensiv minn CYP3A4.	CRIXIVAN u midazolam li jittiehed mill-halq ma għandhomx jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.3). Għandha tingħata kawtela meta CRIXIVAN u midazolam parenterali jingħataw flimkien. Jekk CRIXIVAN jingħata fl-istess hin ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f'taqsim ta' kura intensiva b'monitoraġġ kliniku mill-qrib fil-każ ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni mtawwla. Għandu jkun ikkunsidrat aġġustament fid-doża għal midazolam, b'mod pseċjali jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.
STEROJDI		
Dexamethasone	Interazzjoni mhux studjata ↑ mistennija espożizzjoni għal dexamethasone (inibizzjoni CYP3A). ↓ jistgħu jkun mistennija konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' indinavir (induzzjoni CYP3A4).	Huwa rrakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta dexamethasone jingħata fl-istess hin ma' indinavir.

Tabella 2. Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti mediċinali oħrajn – INDINAVIR IMSAHHAL MA' RITONAVIR. Ma sar ebda studju speċifiku dwar l-interazzjoni bid-doża msahha ta' 400 mg indinavir b'100 mg ritonavir.

Interazzjonijiet bejn indinavir/ritonavir u prodotti mediċinali oħrajn huma elenkati fit-tabelli taħt (żieda hija indikata b'halqa "↑", tnaqqis b'halqa "↓", ebda bidla ($\leq \pm 20\%$) b'halqa "↔", doża waħda b'halqa "SD", darba kuljum b'halqa "QD", darbtejn kuljum b'halqa "BID", tliet darbtejn kuljum b'halqa "TID" u erba' darbtejn kuljum b'halqa "QID").

Prodotti mediċinali skond il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTI-INFETTIVI		
Anti-retrovirali		
Amprenavir	AUC Amprenavir BID 1200 mg ↑90% b'800 mg TID indinavir waħdu (ara Tabella 1). AUC Amprenavir BID 600 mg ↑ 64% b'100 mg BID ritonavir waħdu (Għal amprenavir 1200 mg BID waħdu). Ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' amprenavir b'halqa konsegwenza ta' l-inibizzjoni ta' CYP3A4. M'hemm ebda data dwar l-interazzjoni disponibbli fir-rigward ta' l-ghoti fl-istess hin ta' indinavir/ritonavir u amprenavir.	Id-dozi xierqa għal din il-kombinazzjoni, fir-rigward ta' l-effikaċja u s-sigurtà, għadhom ma ġewx stabbiliti. Is-soluzzjoni orali Ritonavir ma għandhiex tingħata fl-istess hin mas-soluzzjoni orali amprenavir lil tfal minhabba r-riskju ta' tossiċità minn sustanzi attivi fiż-żewġ formulazzjonijiet.

Prodotti medicinali skond il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Efavirenz 600mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC Indinavir: ↓ 25% Indinavir C _{min} ↓ 50% (Għal Indinavir/ritonavir 800/100 BID wahdu) AUC Ritonavir ↓ 36% C _{min} Ritonavir: ↓ 39% AUC u C _{min} Efavirenz: ↔	Żidiet fid-doża ta' indinavir/ritonavir meta mogħti f'kombinazzjoni ma' efavirenz ma' gewx studjati.
Anti-Mijkobatterjali		
Rifabutin	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma' gietx studjata Huma mistennija konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' indinavir u konċentrazzjonijiet mizjuda ta' rifabutin.	Ebda rakkomandazzjoni tad-doża għal indinavir/ritonavir b' rifabutin ma' tista' tingħata, għalhekk il-kombinazzjoni mhijiex rakkomandata. Jekk il-kura b' rifabutin hija meħtieġa, wieħed għandu jirrikorri għal sustanzi alternattivi għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV.
Rifampicin	Rifampicin huwa induttur b'saħħtu ta' CYP3A4 u ntwerfa li jikkawża tnaqqis ta' 92% fl-AUC ta' indinavir li tista' tirriżulta f'risksa virologika u f'reżistenza għall-izvoluti. Matul tentattivi biex tingheleb l-espożizzjoni mnaqqsa billi tiżdied id-doża ta' imbituri protease oħrajn b'ritonavir, intweriet frekwenza għolja ta' reazzjonijiet tal-fwied.	Il-kombinazzjoni ta' rifampicin u CRIVAN ma' doża baxxa ta' ritonavir li tingħata fl-istess hin hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Anti-infettivi oħrajn		
Atovaquone	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma' gietx studjata. Ritonavir jinduci glukuronidazzjoni u b'konsegwenza t'hekk huwa mistenni li inaqqs il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' atovaquone.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta atovaquone jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
Erythromycin, Itraconazole	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma' gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' erythromycin and itraconazole.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta erythromycin jew itraconazole jingħataw fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
Ketoconazole	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma' gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' ketoconazole. L-ghoti fl-istess hin ta' ritonavir u ketoconazole ikkawża żieda fl-inċidenza ta' episodji avversi gastrointestinali u epatiċi.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta ketoconazole jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir. Għandu jitqies tnaqqis fid-doża ta' ketoconazole meta mogħti flimkien ma' indinavir/ritonavir.
ANALĠESIĊI		
Fentanyl	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma' gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' fentanyl.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta fentanyl jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.

Prodotti medicinali skond il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Methadone	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata Ma hemm ebda effett sinjifikanti ta' indinavir mhux imsahhah fuq l-AUC tal-methadone (ara t-Tabella 1 fuq). Gie osservat tnaqqis fl-AUC tal-methadone b'inibituri tal-protease b' ritonavir imsahhah ohrajn. Ritonavir jista' jwassal ghal glukuronizzazzjoni tal-methadone.	Doza miżjuda ta' methadone tista' tkun mehtieġa meta mogħtija fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir. Aġġustament fid-doża għandu jkun ikkunsidrat abbażi tar-rispons kliniku tal-pazjent għal terapija b'methadone.
Morfina	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Il-livelli tal-morfina jistgħu jitnaqqsu minhabba induzzjoni ta' glukuronidazzjoni minn ritonavir mogħti fl-istess hin.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta l-morfina tingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
ANTIARRITMIĊI		
Digoxin 0.4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. AUC Digoxin: ↑ 22%	Ritonavir jista' jżid il-livelli ta' digoxin minhabba modifikazzjoni ta' eflussi ta' digoxin medjati b'P-glycoprotein. Huwa rakkomandat monitoraġġ attent meta digoxin jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
ANTIKOAGULANTI		
Warfarin Ritonavir 400 mg BID	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata Il-livelli ta' R-warfarin jistgħu jitnaqqsu u jwasslu għal antikoagulazzjoni mnaqqsa minhabba induzzjoni ta' CYP1A2 u CYP2C9 ma' ritonavir.	Il-parametri ta' antikoagulazzjoni għandhom jiġu mmonitorjati meta warfarin jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
ANTIKNVULŻANTI		
Carbamazepine	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' carbamazepine.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta carbamazepine jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
Divalproex, lamotrigine, phenytoin	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Ritonavir jinduċi l-ossidazzjoni minn CYP2C9 u glukuronidazzjoni u b'konsegwenza huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjoni tal-plażma ta' antikonvulsanti.	Huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli ta' serum jew ta' l-effetti terapewtiċi meta dawn il-medicini jingħataw fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir. Phenytoin jista' jnaqqas il-livelli fis-serum ta' ritonavir.
ANTIDEPRESSJONI		
Trazodone 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. AUC Trazodone: ↑ 2.4-il darba Giet innotata zieda fl-incidenza f'episodji avversi relatati ma' trazodone meta mogħti flimkien ma' ritonavir.	Il-kombinazzjoni ta' trazodone ma' indinavir/ritonavir għandha tintuża b'kawtela, filwaqt li trazodone jinbeda fl-iżgħar doża u filwaqt li jsir monitoraġġ għar-rispons kliniku u t-tollerabilità.

Prodotti mediċinali skond il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTI-ISTAMINI		
Fexofenadine	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Ritonavir jista' jimmodifika efflussi ta' fexofenadine medjati b'P-glycoprotein meta moghti fl-istess hin u dan iwassal f'koncentrazzjonijiet miżjuda ta' fexofenadine.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta fexofenadine jinghata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
Loratidine	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' loratidine.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta loratidine jinghata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALĊJU		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC _{0-24hr} Diltiazem: ↑ 43% AUC Indinavir/ Ritonavir: ↔	Għandha tkun ikkunsidrata modifikazzjoni fid-doża ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju meta moghti fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir minnabba li tista' tirriżulta f'rispons miżjud.
Amlodipine 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC _{0-24hr} Amlodipine: ↑ 80% AUC Indinavir/ Ritonavir: ↔	
INIBITURI REDUCTASE HMG-CoA		
L-istess rakkomandazzjonijiet bħal ta' indinavir minghajr tishih ta' ritonavir (ara Tabella 1).		
IMMUNOSUPPRESSIVI		
Cyclosporine A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Wara l-bidu ta' indinavir/ritonavir 800/100 BID jew lopinavir/ritonavir 400/100 BID, tnaqqis fid-doża ta' cyclosporine A għal 5-20% ta' doża preċedenti kienet meħtieġa sabiex il-livelli ta' cyclosporine A jinżammu fi hdan il-medda terapewtika fi studju wiehed.	Għandhom isiru aġġustamenti fid-doża ta' Cyclosporine A skond l-inqas livelli tad-demem cyclosporine A imkejla.
Tacrolimus	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' tacrolimus.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta tacrolimus jinghata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
INIBITUR PDE5		
Sildenafil, tadalafil	Interazzjoni mhux studjata.	Għal sildenafil u tadalafil, l-istess rakkomandazzjonijiet bħal ta' indinavir minghajr tishih ta' ritonavir (ara Tabella 1).
Vardenafil	Interazzjoni mhux studjata.	Id-doża ta' Vardenafil ma għandhiex taqbeż massimu ta' 2.5 mg f'perjodu ta' 72 siegħa meta moghtija b'inibitur tal-protease imsahħah.
SEDATTIVI/IPNOTIĊI		
Buspirone	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' buspirone.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta buspirone jinghata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.

Prodotti medicinali skond il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Midazolam (parenterali)	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata, għoti kombinat huwa mistenni li jżid b'mod sinjifikanti l-koncentrazzjonijiet ta' midazolam, b'mod partikolari meta midazolam jingħata mill-halq (Inibizzjoni ta' CYP3A4).	CRIXIVAN ma' ritonavir u midazolam li jittiehed mill-halq ma għandhomx jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.3). Għandha tingħata kawtela meta CRIXIVAN b' ritonavir u midazolam parenterali jingħataw flimkien. Jekk CRIXIVAN ma' ritonavir jingħata fl-istess hin ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f'taqsimba ta' kura intensiva b'monitoraġġ kliniku mill-qrib fil-kaz ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni mtawwla. Għandu jkun ikkunsidrat agġustament fid-doża għal midazolam, b'mod speċjali jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.
STEROJDI		
Dexamethasone	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata ↑ mistennija espożizzjoni ta' dexamethasone (inibizzjoni ta' CYP3A). ↓ jistgħu jkunu mistennija koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' indinavir (induzzjoni CYP3A).	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta dexamethasone jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.

Għal informazzjoni dwar id-dieta jew l-effett ta' ikel fuq l-assorbiment ta' indinavir (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati sew f'pazjenti tqal. Indinavir għandu jintuza fit-tqala biss meta l-potenzjal għal-benefiċċju jiġġustifika r-riskju potenzjali lill-fetu. Billi fi studju żgħir ta' pazjenti tqal infettati bl-HIV ġew osservati espożizzjonijiet/qabel il-hlas sostanzjalment iktar baxxi, u meta wiehed jikkonsidra wkoll it-tagħrif limitat f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, l-użu ta' indinavir ta' indinavir mhux rakkomandat f'pazjenti tqal infettati bl-HIV (ara sezzjoni 5.2).

L-iperbilirubinemija, li kien irrapurtat l-iktar bħala livell elevat ta' bilirubina indiretta, seħħet f'14 % tal-pazjenti waqt il-kura b'indinavir. Billi mhux magħruf jekk indinavir iħarraxx l-iperbilirubinemija fiżjoloġika fi trabi li għadhom kemm twieldu, trid issir attenzjoni kbira meta indinavir jingħata lil nisa tqal waqt il-hlas (ara sezzjoni 4.8).

F'xadini Rhesus, meta indinavir ngħata lil trabi li għadhom kemm twieldu l-iperbilirubinemija fiżjoloġika li tgħaddi hżienet fi ftit f'din l-ispeċi wara t-twelid. L-amministrazzjoni ta' indinavir lix-xadini Rhesus hōbla waqt it-tielet semestru ma wasslitx għal tharrix simili fit-trabi li għadhom kemm twieldu; madankollu ftit kien hemm trasferiment ta' indinavir mill-plaċenta.

Treddigh

Huwa rakkomandat li nisa infettati bl-HIV ma jreddghu bl-ebda mod lil uliedhom biex jevitaw li jittrażmettu l-HIV. Mhux magħruf jekk indinavir johroġx mal-halib tas-sider. L-ommijiet għandhom jingħataw istruzzjonijiet li ma jkomplux iredghu waqt il-kura.

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar l-effetti li jista' jkollha l-kura bi CRIXIVAN fuq il-fertilità maskili jew femminili.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effett fuq il-hila biex issuq u thaddem il-magni. M'hemmx taghrif li jindika li indinavir jafettwa l-hila li ssuq u li thaddem il-magni. Madankollu, il-pazjenti ghandhom ikunu infurmati li ġew irrapurtati sturdamenti u viżta m'ajpra waqt il-kura b'indinavir.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Nefrolitjasi sehhet f'madwar 10 % tal-pazjenti kkurati bid-doża (mhux msahha) rrakkomandata ta' CRIXIVAN f'analizi pooled ta' provi kliniċi kkontrollati (ara wkoll it-tabella hawn taht u f'sezzjoni 4.4).

L-investigaturi rrapurtaw reazzjonijiet kliniċi avversi li hemm possibilita', probabbilita' jew ċertezza li huma marbuta ma' CRIXIVAN f' ≥ 5 % tal-pazjenti li ġew ikkurati bi CRIXIVAN biss jew flimkien ma' NRTI(s) (n = 309) għal 24 ġimgħa, u li jingiebu hawn taht. Hawn minn dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew identifikati wkoll bħala li huma kondizzjonijiet mediċi komuni li jkunu hemm minn qabel jew li jsehhu sikwit f'din il-popolazzjoni. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu: tqalligh (35.3 %), uġigh ta' ras (25.2 %), dijarea (24.6 %), astenja/gheja (24.3 %), raxx (19.1 %), perverżjoni tat-toghma (19.1 %), ġilda xotta (16.2 %), uġigh addominali (14.6 %), rimettar (11.0 %), sturdament (10.7 %). Bl-eċċezzjoni tal-ġilda xotta, raxx u perverżjoni tat-toghma, l-inċidenza tar-reazzjonijiet kliniċi avversi kienet simili jew oghla fost pazjenti li kienu kkurati b'kontrolli antiretrovirali analogi ta' nukleosidi milli fost pazjenti kkurati bi CRIXIVAN wahdu jew flimkien ma' NRTI(s). Dan il-profil globali ta' sigurtà kien simili wkoll għal 107 pazjenti kkurati bi CRIXIVAN wahdu jew flimkien ma' NRTI(s) għal perjodu sa 48 ġimgħa. Reazzjonijiet avversi, inkluż nefrolitjasi, jistghu jwasslu għall-waqfien tal-kura.

Fi provi kliniċi kkontrollati li saru madwar id-dinja, indinavir inghata wahdu jew flimkien ma' agenti oħra antiretrovirali (zidovudine, didanosine, stavudine, u/jew lamivudine) li bejn wiehded u ieħor 2000 pazjent, li l-magġoranza tagħhom kienu rġiel adulti Kawkażiċi (15 % nisa).

Indinavir ma biddilx il-tip, frekwenza, jew is-severità tar-reazzjonijiet avversi ewlenin li huma marbuta mal-użu ta' zidovudine, didanosine, jew lamivudine.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrapurtati waqt studji kliniċi fl-adulti u/jew l-użu wara t-tqeghid fis-suq ta' CRIXIVAN moghti wahdu u/jew CRIXIVAN moghti flimkien ma' terapija antiretrovirali mhallta (CARF).

Komuni hafna ($\geq 1/10$); Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $1/100$); Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); Rari hafna ($< 1/10,000$); mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Reazzjonijiet avversi ġew irrapurtati wkoll waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq* iżda minhabba li huma miksuba minn rapporti spontanji, l-inċidenzi ma jistghux jiġu stabbiliti.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organ	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi CRIXIVAN
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	zidiet fl-MCV, tnaqqis fin-newtrofils
	Mhux maghruf*	zieda fil-fsada spontanja f'pazjenti bl-emofilja, b'anemija inkluz anemija emolitika akuta, bi tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4).
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux maghruf*	reazzjonijiet anafilaktojd
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Mhux maghruf*	titfaċċa dijabete mellitus għall-ewwel darba jew iperglicemija, jew tahrix ta' dijabete mellitus li diġà teżisti, ipertrigliceridemija, iperkolesterolemija.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	uġiġh ta' ras, sturdament
	Komuni	insomnja, ipoestesija; parestesija
	Mhux maghruf*	parestesija orali.
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	tqalligh, rimettar, dijarea, dispepsja
	Komuni	gass, haġġ xott, rigurgitazzjoni tal-aċidu
	Mhux maghruf*	epatite, inkluz rapporti ta' insuffiċjenza epatika, infjammazzjoni fil-frixa.
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna	iperbilirubinimja iżolata minghajr sintomi, zidiet fl-ALT u fl-AST
	Mhux maghruf*	anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' tahti il-ġilda	Komuni hafna	raxx, ġilda xotta
	Komuni	ħakk
	Mhux maghruf*	raxx li jinkludi eritema multiforme u s-sindrome ta' Stevens Johnson, vaskulite minn sensittività eċċessiva, alopeċja, iperpigmentazzjoni, urtikarja; dwiefer tas-saqajn li jikbru 'l ġewwa u/jew paronikja.
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	mijalgja
	Mhux maghruf*	mijosite, rabdomijalisi, zieda fis-CPK, ostejonekrozi (ara sezzjoni 4.4), artrite madwar ġog.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi CRIXIVAN
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinara	Komuni hafna Komuni Mhux maghruf*	ematurja, proteinurja, kristallurja nefrolitjasi, disurja. nefrolitjasi, f'xi kazijiet b'insufficjenza renali jew falliment akut renali; pajelonefrite, nefrite tal-interstizju, xi kultant assoċjata ma' depożiti ta' kristalli ta' indinavir. F'xi pazjenti, fejqan ta' nefrite tal-interstizju wara li twaqqfet it-terapija b'indinavir, ma sehhx; insufficjenza renali falliment renali, lewkoċiturja (ara sezzjoni 4.4).
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	astenja/gheja, perverzjoni tat-togħma, ugiġh fl-addome.

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jistgħu jiżiedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti infettati bl-HIV b'immunodeficjenza qawwija fil-mument meta tinbeda t-terapija antiretrovirali mħallta (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistici mingħajr sintomi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Nefrolitjasi

Nefrolitjasi li tinkludi ugiġh fil-ġenb b'ematurja jew mingħajrha (li tinkludi ematurja mikroskopika), ġiet irrappurtata f'madwar 10 % (252/2,577) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu CRIXIVAN fi provi klinici fid-dozi rrakkomandati meta mqabbla ma' 2.2 % fil-fergħat ta' kontroll. B'mod ġenerali, dawn il-kazijiet ma kinux assoċjati ma' disfunzjoni renali u fiequ b'idratazzjoni u waqfien temporanju mit-terapija (eż., minn jum wieħed sa 3 ijiem).

Iperbilirubinimja

Iperbilirubinimja izolata mingħajr sintomi (bilirubin totali ≥ 2.5 mg/dL, 43 mkmol/L) kienet irrappurtata l-aktar bħala livelli għoljin ta' bilirubin indirett u kienet assoċjata b'mod rari ma' livelli għoljin ta' ALT, AST jew alkaline phosphatase, sehhet f'madwar 14 % tal-pazjenti kkurati bi CRIXIVAN wahdu jew flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplaw il-kura bi CRIXIVAN mingħajr tnaqqis fid-doża u l-valuri ta' bilirubin naqsu bil-mod il-mod lura fejn il-linja bażi. Iperbilirubinimja sehhet b'mod aktar frekwenti b'dozi li qabzu t-2.4 g/kuljum meta mqabbla ma' dozi anqas minn 2.4 g/kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi provi klinici f'pazjenti pedjatriki (≥ 3 snin), il-profil ta' reazzjonijiet avversi kien jixbah lil dak ta' pazjenti adulti minbarra l-frekwenza oghla ta' nefrolitjasi ta' 29 % (20/70) f'pazjenti pedjatriki kkurati bi CRIVAXAN. Materja fl-awrina mingħajr sintomi minn etjologija mhux magħrufa kienet innutata f'10.9 % (6/55) tal-pazjenti pedjatriki li rċievu CRIXIVAN. Xi whud minn dawn il-kazijiet kienu assoċjati ma' livell kemxejn għoli ta' kreatinina fis-serum.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali inniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Kien hemm rapporti ta' doża eċċessiva bi CRIVAN fil-bnedmin. L-iktar sintomi komuni li ġew irrappurtati kienu gastro-intestinali (bħal tqallih, rimettar, dijarrea) u fil-kliwi (bħan-nefrolitjasi, ugiġh fil-ġenb, demm fl-urina).

M'hux magħruf jekk indinavir hux dijalizzabbli b' mod peritoneali jew b' hemodializi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għall-użu sistemiku, inibitur tal-protease, Kodiċi ATC J05AE02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Indinavir jinibixxi l-protease rikombinanti ta' l-HIV-1 u l-HIV-2 b' selettività bejn wieħed u ieħor ta' għaxar darbiet għall-HIV-1 milli għall-HIV-2 protease. Indinavir jintrabat b' mod reversibbli mas-sit attiv tal-protease u jinibixxi b' mod kompetittiv l-enzima, u b' hekk iwaqqaf milli l-poliproteini prekursori virali jinqasmu li ssehh waqt il-maturazzjoni tal-particella virali li għadha kemm ġiet iffurmata. Il-particelli immaturi li jiffurmaw b' dan il-mod m'humiex infettivi u ma jistgħux jistabbilixxu ċikli godda ta' infezzjoni. Indinavir ma jinibixxi b' mod sinifikanti eukaryotic proteases human renin, human cathepsin D, human elastase, u human factor Xa.

Mikrobijoloġija

Indinavir f'konċentrazzjonijiet ta' minn 50 sa 100 nM immedja 95 % ta' l-inibizzjoni (IC₉₅) tal-firxa virali (meta mqabbel mal-kontrolli mhux ikkurat infettat bil-virus) f'kulturi ċellulari tat-T-limfojd umani u monociti u makrofagi umani infettati bil-varjanti ta' l-HIV-1 LAI, MN, RF, u varjant makrofagu-tropiku SF-162 rispettivament. Indinavir f'konċentrazzjonijiet minn 25 sa 100 nM immedja 95 % ta' l-inibizzjoni tal-firxa virali f'kulturi ta' ċelluli mononukleari periferali tad-demm uman attivati bil-mitogen infettati b' izolati kliniċi primarji diversi ta' l-HIV-1, inkluż izolati rezistenti għal zidovudine u inibituri mhux nukleosidi reverse transkriptase (NNRTIs). Kienet osservata attività antiretrovirali emergentika meta ċelluli umani T-limfojd infettati bil-varjant LAI ta' l-HIV-1 kienu inkubati b' indinavir u jew zidovudine, didanosine, jew NNRTIs.

Reżistenza għall-prodott mediċinali

F'xi pazjenti ma tkomplitx is-soppressjoni tal-livelli virali RNA ; madankollu, l-għadd taċ-ċelluli CD4 naħa drabi baqa' fil-livelli ta' qabel il-kura. Fejn sehhet it-tnehhija tas-soppressjoni tal-livelli virali RNA, tipikament dan kien marbut mal-bdil tal-virus suxxettibbli ċirkulanti b' varjanti rezistenti tal-virus. Ir-reżistenza kienet korrelata ma' l-akkumulu tal-mutazzjonijiet fil-ġenoma virali li permezz tagħha hargu s-sostituzzjonijiet ta' l-amino aċidi fil-protease virali.

Hemm mill-inqas haxx-il sit ta' l-amino aċidi fil-protease li ġew marbuta mar-reżistenza lil indinavir : L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84, u L90. Madankollu, ir-raġuni għall-kontribuzzjonijiet tagħhom għar-reżistenza hija komplessa. L-ebda waħda minn dawn is-sostituzzjonijiet ma kienet neċessarja jew biżżejjed biex ikun hemm reżistenza. Nghidu aħna, ma kienx hemm sostituzzjoni waħda jew par ta' sostituzzjonijiet li setghu iwasslu biex ikun hemm reżistenza għal indinavir li setgħet titkejjel ($\geq$ erba' darbiet), u l-livell ta' reżistenza kien jiddependi mill-modi kif kienu kkombinati s-sostituzzjonijiet multipli. B' mod ġenerali, iżda, meta kien hemm

livelli oghla ta' rezistenza, dawn ġew minn ko-espressjoni ta' numri ikbar ta' sostituzzjonijiet fil-hdax-il pożizzjoni identifikati. Fost il-pazjenti li reġa' kellhom qabża fl-RNA virali waqt li kienu qed jiġu kkurati b'indinavir biss b'doża ta' 800 mg q8h, fil-maġġoranza tal-pazjenti ġew osservati sostituzzjonijiet f'żewġ jew tliet siti biss V82 (sa A jew F), M46 (sa I jew L), and L10 (sa I jew R). Sostituzzjonijiet oħra ġew osservati b'mod inqas frekwenti. Is-sostituzzjonijiet ta' l-amino aċidi li ġew osservati deheru li qed jakkumulaw b'sekwenza u mhux b'xi ordni konsistenti, aktarx minhabba r-replikazzjoni virali li kienet għadha għaddejja.

Għandu jiġi nnutat li t-tnaqqis fis-soppressjoni tal-livelli virali ta' l-RNA iktar ġew osservati meta l-kura b'indinavir inbdiet b'dozi iżgħar mid-doża orali rakkomandata ta' 2.4 g/jum. **Għalhekk, il-kura bl-indinavir għandha tinbeda mid-doża rakkomandata biex tkabbar is-soppressjoni tar-replikazzjoni virali u għalhekk tinibixxi l-iżvilupp ta' virus rezistenti.**

L-użu flimkien ta' indinavir ma' nukleosidi analogi (li l-pazjent qatt ma jkun uża qabel) jista' jnaqqas ir-riskju ta' l-iżvilupp tar-rezistenza kemm għal indinavir kif ukoll għan-nukleosidi analogi. Fi prova komparattiva, it-terapija kombinata b'nukleosidi analogi (kura tripla b' zidovudine u didanosine) tat protezzjoni kontra l-għażla ta' virus li kellhom mill-inqas rezistenza waħda marbuta ma' sostituzzjoni amino aċida kemm lil indinavir (minn 13/24 sa 2/20 fl-24 ġimgha ta' kura) kif ukoll lin-nukleosidi analogi (minn 10/16 sa 0/20 fl-24 ġimgha ta' kura).

Resistenza msallba

L-iżolati tal-pazjenti bl-HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal indinavir kellhom varjeta' ta' forom u livelli ta' rezistenza li tintiret lil serje ta' HIV PIs differenti, inkluż ritonavir u saquinavir. Għet innutata rezistenza shiha li tintiret bejn indinavir u ritonavir, madankollu, ir-rezistenza li tintiret lil saquinavir kienet tvarja minn iżolat għal iżolat. Hafna mis-sostituzzjonijiet ta' l-amino aċidi tal-protease li ġew irrapurtati li kienu marbuta ma' rezistenza għal ritonavir u saquinavir kienu marbuta wkoll ma' rezistenza għal indinavir.

Effetti farmakodinamici

Adulti

Il-kura b'indinavir biss jew flimkien ma' agenti antiretrovirali oħra (bhall-analogi nukleosidi) s'issa ġew dokumentati li jnaqqsu l-ammont ta' virus u jkattu l-limfoċiti CD4 f'pazjenti li kellhom l-għadd ta' ċelluli CD4 taht il-500 ċellula/mm³.

Fi studju wiehed ippubblikat, 20 pazjent infettat bl-HIV b'tagħbija virali tal-plażma li ma tistax tiġi ntraċċata (<200 kopja/mL) li kienu qegħdin jirċievu 800 mg kull 8 sigħat inqelbu għal disinn miftuh, cross-over għal indinavir/ritonavir 400/100 mg kull 12-il siegħa. Tmintax il-pazjent temmew l-istudju sa ġimgha 48. Il-tagħbija virali baqgħet < 200 kopja/mL għal 48 ġimgha fil-pazjenti kollha.

Studju ieħor ippubblikat evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' indinavir/ritonavir 400/100 mg kull 12-il siegħa f'40 pazjent li qatt ma kienu ħadu antiretrovirali. Tletin sugġett temmew 48 ġimgha ta' kura. F'ġimgha 4, il-Cmin ta' indinavir kien 500 ng/mL b'varjabilità minima sostanzjali (medda ta' 5 sa 8100 ng/mL). B'intenzjoni li tiġi ttrattata analiżi, 65 % tal-pazjenti kellhom HIV RNA <400 kopja/mL u 50 % kellhom tagħbija virali < 50 kopja/mL; b'analizi fuq it-trattament 96 % tal-pazjenti kellhom HIV RNA <400 kopja/mL u 74 % kellhom tagħbija virali <50 kopja/mL.

Tmenin pazjent antiretrovirali ddaħħlu f'tielet studju ppubblikat. F'dan l-istudju ta' fergħa waħda, mhux randomizzat b'tikketta mikxufa, il-pazjenti ġew ittrattati b'stavudine u lamivudine flimkien ma' indinavir/ritonavir 400/100 mg kull 12-il siegħa. Tnejn u sittin pazjent temmew l-istudju sa ġimgha 96. Fl-intenzjoni li tiġi ttrattata l-analiżi u waqt it-trattament tagħha, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV RNA ta' <50 kopja/mL kien ta' 68.8 % u 88.7 %, rispettivament, fil-ġimgha 96.

Intwera li indinavir wahdu jew flimkien ma' analogi nukleosidi (zidovudine/stavudine u lamivudine) idawwar il-progressjoni klinika meta mqabbel ma' analogi nukleosidi u jipprovdi effett sostnut fuq l-ammont ta' virus u l-ghadd CD4.

F'pazjenti li diga' kienu jiehdu zidovudine, meta indinavir, zidovudine u lamivudine ittiehdu flimkien u dan tqabbel ma' lamivudine miżjud ma' zidovudine, kien hemm tnaqqis tal-probabbilta' ta' mwiet jew mard minhabba AIDS (ADID) fit-48 ġimgha minn 13 % għal 7 %. Bl-istess mod, f'pazjenti li qabel ma kinux qed jiehdu kura antiretrovirali, indinavir wahdu jew ma' zidovudine meta mqabbel ma' zidovudine wahdu naqqas il-probabbilta' ta' ADID fit-48 ġimgha minn 15 % b'zidovudine biss għal bejn wiehded u iehor 6 % b'indinavir biss jew flimkien ma' zidovudine.

L-effetti fuq l-ammont ta' virus kienu iktar qawwija b'mod konsistenti f'pazjenti kkurati b'indinavir flimkien ma' analogi nukleosidi, imma l-proporzjon ta' pazjenti bis-serum virali RNA taht il-livell minimu ta' kwantifikazzjoni (500 kopji/mL) kien iwarja minn studju għal iehor, fl-24 ġimgha minn 40 % sa iktar minn 80 %. Dan il-proporzjon aktarx li jibqa' stabbli għal perjodi twal wara l-kura. Bl-istess mod, l-effetti fuq l-ghadd ta' ċelluli CD4 aktarx li ma jkunux iktar qawwija f'pazjenti kkurati b'indinavir flimkien ma' analogi nukleosidi meta mqabbla ma' indinavir wahdu. Fl-istudji, dan l-effett jibqa' anke għal perjodi twal wara l-kura.

Popolazzjoni pedjatrika

Żewġ provi kliniċi f'41 pazjent li huma tfal (minn 4 sa 15-il sena) nbnew biex jidher l-karatteristiċi ta' sigurta', attivita' antiretrovirali u l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir flimkien ma' stavudine u lamivudine. Fi studju wiehded, fl-24 ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti bi plazma virali RNA taht l-400 kopja/mL kienet ta' 60 %; iż-żieda medja ta' l-ghadd fiċ-ċelluli CD4 kienet ta' 242 ċelluli/mm³; iż-żieda prinċipali fil-persentaġġ ta' l-ghadd ta' ċelluli CD4 kienet ta' 4.2 %. Fis-60 ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti bil-plazma virali RNA taht l-400 kopja/mL kien ta' 59 %. Fi studju iehor, fis-16-il ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti bil-plazma virali RNA taht l-400 kopja/mL kien ta' 59 %; iż-żieda medja fl-ghadd ta' ċelluli CD4 kien ta' 73 ċellula/mm³; iż-żieda medja perċentwali ta' l-ghadd ta' ċelluli CD4 kienet ta' 1.2 %. Ma fl-24 ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti bil-plazma virali RNA taht l-400 kopja/mL kien ta' 60 %.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Indinavir jiġi assorbit malajr meta l-pazjent ikun sajjem bi żmien sakemm tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni tal-plazma ta' 0.8 sigħat ± 0.3 sigħat (medja ± S.D.). Għet osservata żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plazma li kienet ikbar miż-żieda fi proporzjon mad-doża, fil-medda ta' doži ta' 200 - 800 mg. Bejn il-livelli ta' doża minn 800 mg u 1,000 mg, id-devjazzjoni mill-proporzjonalita' mad-doża kienet inqas kbira. Minhabba l-half life qasira, ta' 1.8 ± 0.4 sigħat, wara iktar minn doża wahda kien hemm biss żieda minima fil-konċentrazzjonijiet tal-plazma. Il-biodisponibbiltà ta' doża wahda ta' 800 mg ta' indinavir kienet bejn wiehded u iehor ta' 65 % (90 % CI, 58 – 72 %).

Taghrif minn studju fiss f'voluntiera f'saħħithom jindika li hemm varjazzjoni waqt il-ġurnata fil-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir. Wara kura b'doża ta' 800 mg kull 8 sigħat, l-ogħla konċentrazzjonijiet imkejla tal-plazma (C_{max}) wara d-doži ta' filghodu, ta' wara nofsinhar u ta' filghaxija kienu ta' 15,550 nM, 8,720 nM u 8,880 nM, rispettivament. Il-konċentrazzjonijiet korrispondenti tal-plazma 8 sigħat wara d-doži kienu 220 nM, 210 nM u 370 nM, rispettivament. Mhux magħruf ir-relevanza ta' dan it-taghrif għal indinavir imsaħħah ma' ritonavir. Fi stat fiss wara kura b'doża ta' 800 mg kull 8 sigħat, pazjenti adulti HIV-seropozittivi fi studju wiehded kellhom medji ġeometriċi ta': AUC_{0-8h} ta' 27813 nM*h (intervall tad-90 % = 22185, 34869), l-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plazma 11144 nM (intervall tad-90 % = 9192, 13512) u l-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plazma 8 sigħat wara d-doża 211 nM (intervall tad-90 % = 163, 274).

Effett tal-ikel

Fi stat fiss wara kura b'doża ta' 800 mg/100mg b'indinavir/ritonavir kull 12-il siegħa wara ikla bi ftit xaham, f'studju wiehed voluntiera f'saħħithom kellhom medji ġeometriċi ta': AUC_{0-12h} 116067 nM*h (intervall tad-90 % = 101680, 132490), l-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' 19001 nM (intervall tad-90 % = 17538, 20588), u konċentrazzjonijiet tal-plażma 12-il siegħa wara d-doża ta' 2274 nM (intervall tad-90 % = 1701, 3042). Ma ħarġet l-ebda differenza sinifikanti fl-espożizzjoni meta l-kura nġhatat ma' ikla b'ħafna xaham.

Reġimen imsahħah b'indinavir. Hemm data limitata dwar il-farmakokinetika ta' indinavir f'assoċjazzjoni ma' ritonavir ta' doża baxxa. Il-farmakokinetika ta' indinavir (400 mg) ma' ritonavir (100 mg) iddożat darbtejn kuljum kienet eżaminata f'żewġ studji. Analizi farmakokinetika fi studju wiehed twettqet fuq dsatax-il pazjent, b' AUC_{0-12hr} , C_{max} , u C_{min} medja (medda) ta' indinavir ta' 25421 nM*h (21489-36236 nM*h), 5758 nM (5056-6742 nM) u 239 (169-421 nM), rispettivament. Il-parametri farmakokinetiċi fit-tieni studju kienu komparabbli.

F'pazjenti tfal infettati bl-HIV, kura b'doża ta' kapsuli ibsin ta' indinavir ta' 500 mg/m² kull 8 sigħat, ipproċuċiet valuri AUC_{0-8hr} ta' 27412 nM*h, l-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' 12182 nM, u konċentrazzjonijiet tal-plażma 8 sigħat wara d-doża ta' 122 nM. B'mod ġenerali l- AUC u l-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plażma kienu simili għal dawk osservati qabel f'adulti infettati bl-HIV li kienu qed jingħataw id-doża rakkomandata ta' 800 mg kull 8 sigħat; għandu jiġi osservat li l-konċentrazzjonijiet tal-plażma 8 sigħat wara d-doża kienu iktar baxxi.

Waqt it-tqala, ġie dimostrat li espożizzjoni sistemika għal indinavir tnaqqas b'mod rilevanti (PACTG 358. Crixivan, 800 mg kull 8 sigħat + zidovudine 200 mg kull 8 sigħat u lamivudine 150 mg darbtejn kuljum). Il-medja għall-plażma AUC_{0-8hr} ta' indinavir fit-30-32 ġimħa tat-tqala (n=11) kienet 9,231 nM*hr, li hi 74 % (95 % CI: 50 %, 86 %) inqas minn dik osservata 6 ġimħat wara l-ħlas. 6 minn dawn il-11 (55 %) –il pazjent kellhom konċentrazzjonijiet medji tal-plażma ta' indinavir 8 sigħat wara d-doża (C_{min}) taħt l-għatba ta' l-assay għal kwantifikazzjoni li tista' torbot fuqha. Il-farmakokinetika ta' indinavir f'dawn il-11-il pazjenti fis-6 ġimħa wara l-ħlas kienu ġeneralment simili għal dawk osservati f'pazjenti mhux tqal f' studju ieħor (ara sezzjoni 4.6).

Meta indinavir nġhata ma' ikla b'ħafna kaloriji, xaham u proteini, l-assorbiment tiegħu tnaqqas bejn wiehed u ieħor bi 80 % fl- AUC u tnaqqas bi 86 % f' C_{max} . Meta l-aġent nġhata ma' ikliet ħfief (nġhidu ahna hobż mixwi niexef bil-ġann jew frott ikkonservat, meraq tat-tuffieħ, kafe' b'ħalib b'xaham imnaqqas jew bla xaham u zokkor jew 'corn flakes', b'ħalib b'xaham imnaqqas jew bla xaham u zokkor), il-konċentrazzjonijiet tal-plażma jistgħu jitqabblu mal-valuri korrispondenti waqt sawm.

B'mod ġenerali l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir li jittiehed bħala indinavir sulphate salt (minn kapsuli ibsin miftuha) mħallat maz-zalza tat-tuffieħ jistgħu jitqabblu mal-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir li jittiehed bħala kapsuli ibsin, waqt sawm. F'pazjenti tfal infettati bl-HIV, il-parametri farmakokinetiċi ta' indinavir fiz-zalza tat-tuffieħ kienu : AUC_{0-8hr} ta' 26980 nM*h; l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' 13711 nM; u konċentrazzjonijiet tal-plażma 8 sigħat wara d-doża ta' 146 nM.

Distribuzzjoni

Indinavir mhux marbut b'mod qawwi mal-proteini tal-bniedem fil-plażma (39 % mhux marbuta).

M'hemmx taġġir dwar il-penetrazzjoni ta' indinavir fis-sistema nervuża ċentrali fil-bniedem.

Bijotrasformazzjoni

Ġew identifikati seba' metaboliti prinċipali u l-moġħdijiet metabolici ġew identifikati bħala glukuronidazzjoni ta' pyridine nitrogen, pyridine-N-oxidation bl-3'-idrossilazzjoni fuq l- indane ring jew mingħajru, 3'- idrossilazzjoni ta' indane, p-idrossilazzjoni ta' phenylmethyl moiety, u N-depyridomethylation bl-3'- idrossilazzjoni jew mingħajru. Studji *in vitro* b'mikrożomi tal-fwied tal-bniedem indikaw li CYP3A4 huwa l-unika iżozima P450 li għandha sehem maġġuri fil-metaboliżmu

ossidativ ta' indinavir. L-analizi ta' kampjuni tal-plażma u l-urina minn suġġetti li ngħataw indinavir indikat li l-metaboliti ta' indinavir f'it kelliom attivita' inibitorja fuq proteinase.

Eliminazzjoni

Matul il-medda ta' dozi ta' 200-1,000-mg li ngħatat kemm lil voluntiera kif ukoll lil pazjenti infettati bl-HIV, kienet hemm zieda kemmxejn oghla minn dak proporzjonali għad-doża fit-tnehhija ta' indinavir bl-urina. It-tnehhija permezz tal-kliwi (116 mL/min) ta' indinavir tiddependi mill-koncentrazzjoni fuq il-medda tad-doża. Inqas minn 20 % ta' indinavir jitnehhja permezz tal-kliwi. Il-medja ta' tnehhija fl-urina tal-prodott mediċinali mhux mibdul wara l-amministrazzjoni ta' doża wahda waqt sawm kienet ta' 10.4 % wara doża ta' 700-mg, u ta' 12 % wara doża ta' 1,000-mg. Indinavir tnehhja malajr b'half life ta' 1.8 sigħat.

Karatteristiċi fil-pazjenti

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir ma jidhrux li huma affettwati minn razza.

M'hemmx differenzi b'sinifikanza klinika fil-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir f'nisa bl-HIV seropozittivi meta mqabbla ma' rġiel bl-HIV seropozittivi.

Pazjenti li għandhom insuffiċenza tal-fwied minn-ħafif-sa-moderat u evidenza klinika ta' ċirrozi kellhom evidenza ta' tnaqqis tal-metaboliżmu ta' indinavir li wassal għal bejn wieħed u iehor medja oghla ta' 60 % AUC wara doża ta' 400-mg. Il-half life ta' indinavir jitwal bejn wieħed u iehor għal 2.8 sigħat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Gew osservati kristalli fl-urina tal-firien, xadina wahda u kelb wieħed. Il-kristalli ma gewx marbuta ma' hsara fil-kliwi minhabba l-prodott mediċinali. Għet osservata zieda ta' piż tat-tirojde u iperplażja tirojdali taċ-ċelluli follikulari, minhabba zieda fit-tnehhija ta' thyroxine, fil-firien ikkurati b'indinavir b'dozi ≥ 160 mg/kg/jum. Zieda fil-piż tat-fwied seħhet fil-firien ikkurati b'indinavir b'dozi ≥ 40 mg/kg/jum u għet ma' ipertrofija fil-ċelluli tal-fwied b'dozi ≥ 320 mg/kg/jum.

Id-doża orali massima mhux letali ta' indinavir kienet mill-inqas 5,000 mg/kg fil-firien u l-ġrieden, l-oghla doża ttestjata fi studji dwar it-tossiċità akuta.

Studji fil-firien indikaw li l-assorbiment mit-tessuti tal-moħħ kien limitat, id-distribuzzjoni għal go u 'l barra mis-sistema limfika kienet mghaġġla, u l-eskrezzjoni fil-ħalib tal-firien iredgħu kienet estensiva. Id-distribuzzjoni ta' indinavir mill-barriera tal-plaċenta kien sinifikanti, imma kien limitat fil-fniek.

Mutaġeniċità

Fi studji b'attivazzjoni metabolika u mingħajrha indinavir ma kellux attivita' mutaġenika jew ġenotossika.

Karċinoġeniċità

Ma għetx innutata karċinoġeniċità fil-ġrieden bid-doża massima tollerata, li kien jikkorrispondi għal espożizzjoni sistemika bejn wieħed u iehor 2 jew 3 oghla mill-espożizzjoni klinika. Fil-firien, b'livelli simili ta' espożizzjoni, għet osservata inċidenza oghla ta' adenomi tat-tirojde, aktarx marbuta ma' zieda fil-ħruġ ta' l-ormon li jstimula t-tirojde, li jiġi wara zieda fit-tnehhija bit-tajroksin. Ir-relevanza ta' dan it-tagħrif għall-bnedmin x'aktarx li jkun limitat.

Tossiċità fl-iżvilupp

L-istudji tat-tossiċità fl-iżvilupp li saru fil-firien, il-fniek u l-klieb (b'dozi li pproduċew espożizzjonijiet sistemici li jistgħu jitqabblu jew huma kemmxejn ikbar mill-espożizzjoni tal-bniedem) ma wrewx evidenza ta' teratoġeniċità. Ma gewx osservati bidliet esterni jew fil-vixxi fil-firien, madankollu, gew osservati inċidenzi oghla ta' kustilji żejda u kustilji ċervikali. Ma gewx

osservati bidliet esterni, vixxerali jew fl-iskeltri tal-fniek u l-klieb. Fil-firien u l-fniek ma ġewx osservati effetti fuq il-hajja ta' embrijuni u feti jew fil-piż tal-feti. Fil-klieb, ġiet osservata żieda żghira fir-riassorbiment, madankollu, il-feti kollha f'annimali kkurati kienu vijabbli, u l-inċidenza ta' feti hajjin setgħet titqabbel ma' dawk li kienu fil-grupp ta' kontroll.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

anhydrous lactose
magnesium stearate

qoxra tal-kapsula:

gelatina
titanium dioxide (E 171)
inka għall-istampar: indigo carmine (E 132).

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fil-flixxun originali. Żomm il-flixxun magħluq sew biex il-prodott tippoteġih mill-umdiġa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-HDPE li jkun fih 180, 270 jew 360 kapsula, b'tapp tal-polipropilin u tapp tal-induzzjoni tal-fojl.

Mhux il-qisien kollha jipproġew fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Il-flixxun fihom bottijiet żgħar tad-dessikant u li għandhom jithallew fil-kontenitur.

Kull id tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/96/024/001

EU/1/96/024/002

EU/1/96/024/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 t'Ottubru 1996

Data tal-aħhar tiġdid: 18 ta' Lulju 2011

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRIXIVAN 400 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebša fiha indinavir sulphate li jikkorrispondi għal 400 mg ta' indinavir.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ta' 400 mg fiha 149.6 mg ta' lactose.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebša.

Il-kapsuli huma bojod semi-trasluċidi u kkodifikati 'CRIXIVAN™ 400 mg' fl-aħdar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

CRIXIVAN huwa indikat flimkien ma' antiretroviral nucleoside analogues għat-trattament ta' adulti infettati bl-HIV-1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

CRIXIVAN għandu jingħata minn tobbi li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-infezzjoni bl-HIV. Skond it-tagħrif farmakodinamiku li għandna s'issa, indinavir għandu jintuża ma' aġenti antiretrovirali oħra. Meta indinavir jingħata wahdu malajr jidher virus li jirreżistuh. (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' indinavir hija 800 mg mill-halq kull 8 sigħat.

Data mill-istudji ppubblikati tissuggerixxi li CRIXIVAN 400 mg f'kombinazzjoni ma' ritonavir 100 mg, it-tnejn li huma mogħtija mill-halq darbtejn kuljum, jista' jkun reġimen ta' dożaġġ alternattiv. Is-suggeriment huwa bbażat fuq data ppubblikata limitata (ara sezzjoni 5.2).

Tnaqqis fid-doża ta' indinavir għal 600 mg kull 8 sigħat għandu jitqies meta fl-istess waqt ikun qed jingħata itraconazole jew ketoconazole (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

F'pazjenti li għandhom indeboliment hafif sa moderat tal-fwied minhabba ċirrozi, id-doża ta' indinavir għandha titnaqqas għal 600 mg kull 8 sigħat. Din ir-rakkomandazzjoni hija bbażata fuq dejta farmakokinetika limitata (ara sezzjoni 5.2). Ma għewx studjati pazjenti li għandhom indeboliment sever tal-fwied; għalhekk, ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Is-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi ma kienetx studjata; iżda, anqas minn 20 % ta' indinavir joħroġ mal-awrina bħala l-prodott mediċinali mhux mibdul jew il-metaboli tiegħu (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CRIXIVAN fi tfal taht 1-4 snin ma ġewx stabbiliti (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Id-dejta disponibbli bħalissa fi tfal li għandhom 'il fuq minn 4 snin hija deskritta f'sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli ibsin jinbelgħu shah.

Billi CRIXIVAN irid jingħata kull 8 sigħat, għandha tinhadem skeda li tkun konvenjenti għall-pazjent. Biex CRIXIVAN jiġi assorbit bl-aħjar mod, għandu jingħata mingħajr ikel minn mal-ilma siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel. Minflok, CRIXIVAN jista' jingħata wkoll ma' iklja hafifa, b'kontenut baxx ta' xaħam.

Jekk jingħata flimkien ma' ritonavir, CRIXIVAN jista' jingħata mal-ikel jew wadhu.

Biex ikun żgurat li jkun hemm idrazzjoni xierqa, huwa rrakkomandat li l-adulti jixorbu mill-inqas 1.5 litri ta' likwidi matul 1-24 siegħa.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Indinavir bi jew mingħajr ritonavir ma għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali bi twieqi terapewtiċi doġoq u li huma sottostrati ta' CYP3A4. L-inibizzjoni ta' CYP3A4 kemm minn CRIXIVAN kif ukoll minn ritonavir tista' tirriżulta f'konċentrazzjonijiet għoljin ta' plazma ta' dawn il-mediċini, u dan jista' jikkawża reazzjonijiet serji jew ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5).

CRIXIVAN bi jew mingħajr ritonavir ma għandux jingħata fl-istess hin ma' amiodarone, terfenadine, cisapride, astemizole, quetiapine, alprazolam, triazolam, midazolam mogħtija mill-ħalq (għal kawtela fuq midazolam mogħti b'mod parenterali, ara sezzjoni 4.5), pimozone, derivattivi ergot, simvastatin jew lovastatin (ara sezzjoni 4.4).

Il-kombinazzjoni ta' rifampicin ma' CRIXIVAN bi jew mingħajr doża baxxa ta' ritonavir li tingħata fl-istess hin hi kontraindikata (ara sezzjoni 4.5). L-użu fl-istess hin ta' indinavir ma' preparazzjonijiet erbali li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*) huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).

Barra minn hekk, indinavir ma' ritonavir m'għandux jingħata ma' alfuzosin, meperidine, piroxicam, propoxyphene, bepridil, encainide, flecanide, propafenone, quinidine, fusidic acid, clozapine, clorazepate, diazepam, estazolam u flurazepam.

Indinavir m'għandux jingħata ma' ritonavir lil pazjenti b'mard tal-fwied dekompensat minħabba li ritonavir huwa metabolizzat prinċipalment u eliminate mill-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Meta CRIXIVAN jintuża ma' ritonavir, ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ritonavir għal kontraindikazzjonijiet addizzjonali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Nefrolitjasis u nefrajtis tubulointerstizjali

Nefrolitjasis sehhet b'terapija b'indinavir f'pazjenti adulti bi frekwenza kumulattiva ta' 12.4 % (firxa fost il-provi individwali: 4.7 % sa 34.4 %). Il-frekwenza kumulattiva ta' każijiet ta' nefrolitjażi tiżdied b'żieda fl-esponiment għal CRIVAN; madankollu, ir-riskju maż-żmien jibqa relattivament l-istess. F'xi każijiet, in-nefrolitjasis giet assoċjata ma'insuffiċjenza tal-kliewi jew ma' insuffiċjenza akuta tal-kliewi; fil-maġġoranza ta' dawn il-każijiet il-ħsara fil-kliewi u mard akut tal-fwied huwa reversibbli. Jekk ikun hemm sinjali u sintomi tan-nefrolitjasis, inkluż uġiġh fil-ġenb bid-demmm fl-urina jew mingħajru (inkluż traċċi mikroskopici ta' demmm fl-urina), għandha tiġi kkonsiderata l-interruzzjoni temporanja tat-terapija (nghiđu aħna għal bejn jum u 3 ijiem) jew il-waqfien tat-terapija waqt episodju qawwi ta' nefrolitjasis. Dan l-eżami jista' jikkonsisti f'analizi ta' l-urina, is-serum BUN u l-kreatinina, u ultrasawnd tal-bużżeġa ta' l-urina u tal-kliewi. Hija rakkomandata l-idratazzjoni adegwata tal-pazjenti kollha li jkunu qed jieħdu indinavir (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

L-imanigġjar mediku ta' pazjenti b'episodju wieħed jew aktar ta' nefrolitjażi għandu jinkludi idratazzjoni xierqa u jista' jinkludi t-twaqqif temporanju tat-terapija (eż., 1 sa 3 ijiem) waqt l-episodju akut ta' nefrolitjażi jew it-twaqqif tat-terapija għal kollox.

F'pazjenti b'lewkosajturja qawwiya asintomatika (>100 ċelluli/high power field) ġew osservati każijiet ta' nefrajtis interstizjali b'kalċifikazzjoni tal-mudullun u atrofiya tal-kortiċi. F'pazjenti b'riskju ikbar, għandu jitqies l-eżami ta' l-urina. Jekk tinstab lewkosajturja qawwiya, jista' jkun hemm bżonn ta' investigazzjonijiet oħra.

Interazzjonijiet ta' prodotti mediċinali

Indinavir għandu jintuża b'kawtela ma' prodotti mediċinali oħra li jinduċu b'mod qawwi CYP3A4. Meta jingħataw flimkien jista' jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' indinavir fil-plażma u bħala konsegwenza jkun hemm riskju ikbar ta' kura mhux mill-aqwa li jista' jiffaċilita l-iżvilupp ta' reżistenzi (ara sezzjoni 4.5).

Jekk indinavir jingħata ma' ritonavir, l-interazzjoni potenzjali tista' tikber. Għandha tinqara wkoll it-taqsimu dwar l-Interazzjonijiet fl-SPC ta' ritonavir għal informazzjoni dwar il-potenzjal ta' interazzjonijiet.

Atazanavir kif ukoll indinavir huma assoċjati ma' iperbilirubinimja indiretta (mhux konjugata) minhabba l-inibizzjoni ta' UDP-glucuronosyltransferase (UGT). Tahlitiet ta' atazanavir b'ritonavir jew mingħajru ma' CRIVAN ma' ġewx studjati u l-ġhoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali mhuwiex irrakkomandat minhabba riskju li dawn ir-reazzjonijiet avversi jmorru għall-aġar.

Mhux rakkomandat li indinavir jingħata ma' lovastatin u simvastatin billi dan iwassal għal żieda fir-riskju ta' miġopatija inkluż rabdomijolajsis. Abbażi ta' studju ta' interazzjoni b'lopinavir/ritonavir, kombinazzjoni ta' rosuvastatin u inibituri protease mhijiex rakkomandata. Trid issir ukoll kawtela meta indinavir jintuża ma' atorvastatin. L-interazzjoni ta' indinavir jew indinavir/ritonavir ma' pravastatin jew fluvastatin mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.5).

Meta CRIVAN u sildenafil, tadalafil u vardenafil (inibituri PDE5) jingħataw flimkien, dawn mistennija li jżidu sostanzjalment il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-komposti fil-plażma u jistgħu jirriżultaw f'inibitur PDE5-episodji negattivi assoċjati, li jinkudu l-ipotensjoni, bidliet fil-viżta, u erezzjoni mtawla (ara sezzjoni 4.5).

Trasmissjoni tal-HIV

Filwaqt li soppressjoni virali b'terapija antiretrovirali effettiva giet ippruvata li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni tal-marda.

Anemija emolitika akuta

Ġiet irrapuratata anemia emolitika akuta li f'xi każijiet kienet severa u żviluppat għall-aġar b'mod mgħaġġel. Ladarba d-dijanjożi tkun ċara, għandhom jittiehdu l-miżuri xierqa għall-kura ta' l-anemija emolitika, u dan jista' jinkludi t-twaqqif ta' indinavir.

Piż u parametri metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh' zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Mard tal-fwied

Ma ġewx stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta' indinavir f'pazjenti bi problemi' soġġestanti serji ta-fwied. Pazjenti b'epatite B jew C kronika u kkurati b'terapija mħallta antiretrovirali għandhom riskju oġġla ta' reazzjonijiet negattivi qawwija u potenzjalment fatali fil-fwied. Fil-każ ta' terapija antivirali għall-epatite B u C li tittiehed fl-istess hin, jekk joghġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti dwar dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti li kellhom minn qabel mard fil-fwied li jinkludi epatite attiva kronika għandhom frekwenza oġġla ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija kombinata antiretrovirali u għandhom ikunu taħt osservazzjoni skond il-prattika normali. Jekk hemm hekk li l-mard tal-fwied f'pazjenti bħal dawn qed jehżien, għandha titqies l-interruzzjoni jew il-waqqien tal-kura.

Ġiet osservata inċidenza ikbar ta' nefrolitjasi f'pazjenti li għandhom mard sustanti fil-fwied meta kkurati b'indinavir.

Sindromu tar-Riattivazzjoni tas-Sistema Immunitarja

F'pazjenti infettati bil-HIV b'defiċjenza severa tas-sistema immunitarja meta bdiet it-terapija antiretrovirali kombinata (CART), tista' tonroġ reazzjoni infjammatorja għal patoġeni asintomatiċi jew opportunistiċi residwali li tista' tikkawża kondizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravazzjoni tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur wara li tibda l-CART. Eżempji rilevanti huma: retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite *Pneumocystis carinii*. Kull sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u meta hemm bżonn timbda l-kura.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll li jsehhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Pazjenti b'kondizzjonijiet oħra fl-istess hin

Kien hemm rapporti ta' zieda fid-dmija, inkluż ematomi spontanji tal-ġilda u emartroži, f'pazjenti emofilici ta' tipi A u B kkurati bil-PIs. Xi pazjenti ngħataw iktar fattur VIII. F'iktar minn nofs il-każijiet irrapportati, il-kura bil-PIs tkomplet jew reġġet iddahhlet jekk il-kura kienet twaqqfet. Tqajmet il-possibilità ta' relazzjoni kawża-effett, għalkemm il-mekkanizmu ta' l-azzjoni ma ġietx iċċarata. Pazjenti emofilici għandhom isiru konxji tal-possibilità ta' zieda fid-dmija.

Pazjenti li għandhom mard minn moderat sa qawwi fil-fwied minhabba ċirrozi jkollhom bżonn ta' tnaqqis fid-doża ta' indinavir minhabba l-metabolizmu mnaqqas ta' indinavir (ara sezzjoni 4.2). Ma ġewx studjati pazjenti li għandhom mard qawwi fil-fwied. Fin-nuqqas ta' studji bħal dawn, trid tintuża l-kawtela billi jistgħu joghlew il-livelli ta' indinavir.

Ma ġietx studjata s-sigurtà f'pazjenti b'mard fil-kliewi, madankollu, inqas minn 20 % ta' indinavir jitneħħa ma' l-urina bħala prodott mediċinali mhux mibdul jew bħala metaboliti (ara sezzjoni 4.2).

Ostejonekrozi:

Għalkemm l-etjoloġija titqies li hi multifattoralj (inkluż l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' l-alkolhol immunosoppressjoni severa, indiċi oġġla tal-massa tal-ġisem), ġew irrapurtati każijiet ta' ostejonekrozi speċjalment f'pazjenti b'mard avvanzat ta' l-HIV u/jew espożizzjoni fit-tul għat-terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jfittxu parir mediku jekk ikollhom uġiġħ fil-ġogi u uġiġħ, ġogi ibsin u diffikultà fil-muviment.

Lactose

Il-prodott mediċinali fih 299.2 mg ta' lactose f'kull doża ta' 800-mg (doża singola massima).

Pazjenti bi problemi rari ereditarji ta' intolleranza ta' galactose, defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Il-metaboliżmu ta' indinavir jsir permezz ta' l-enzima CYP3A4 cytochrome P450. Għalhekk, sustanzi ohra li jew jużaw l-istess triq metabolika jew jimmodifikaw l-attività ta' CYP3A4 jistgħu jinfluwenzaw il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir. Bl-istess mod, indinavir jista' wkoll jimmodifika l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' sustanzi ohra li jużaw l-istess passaġġ metaboliku. Indinavir imsaħħah (indinavir ma' ritonavir) jista' jkollu effetti farmakokinetiċi addittivi fuq sustanzi li jaqsmu l-istess mogħdija ta' CYP3A4 minhabba li kemm ritonavir kif ukoll indinavir jinibixxu l-enzim ta' cytochrome P450, CYP3A4.

Indinavir bi jew mingħajr ritonavir ma għandux jingħataw fl-istess hin ma' prodotti mediċinali bi twieqi terapewtiċi doġoq u li huma sottostrati ta' CYP3A4. L-inibizzjoni ta' CYP3A4 kemm minn CRIVAN kif ukoll minn ritonavir tista' tirriżulta f'koncentrazzjonijiet għoljin ta' plazma ta' dawn il-mediċini, u dan jista' jikkawża reazzjonijiet serji jew ta' theddida għall-ħajja. CRIVAN bi jew mingħajr ritonavir ma għandux jingħataw fl-istess hin ma' amiodarone, terfenadine, cisapride, astemizole, quetiapine, alprazolam, triazolam, midazolam mogħti mill-ħalq (għal twissija fuq midazolam mogħti b'mod parneterali, ara t-Tabella 1 u 2 taħt), pimozone, derivattivi ergot, simvastatin jew lovastatin. Barra minn hekk, indinavir ma' ritonavir ma għandux jingħataw ma' alfuzosin, meperidine, piroxicam, propoxyphene, bepridil, encainide, flecanide, propafenone, quinidine, fusidic acid, clozapine, clorazepate, diazepam, estazolam u flurazepam.

Użu fl-istess hin ta' indinavir ma' rifampicin jew ma' preparazzjonijiet erbali li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*) huwa kontra-indikat.

Prodotti mediċinali elenkati fuq mhumiex ripetuti fit-Tabella 1 u 2 sakemm ma tkunx disponibbli dejta speċifika.

Irreferi wkoll għas-sezzjonijiet 4.2 u 4.3.

Tabella 1. Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet tad-doża ma' prodotti mediċinali ohrajn – INDINAVIR MHUX IMSAHHAH

Interazzjonijiet bejn indinavir u prodotti mediċinali ohrajn huma elenkati fit-tabelli taħt (żieda hija indikata bħala "↑", tnaqqis huwa indikat bħala "↓", ebda bidla ($\leq \pm 20\%$) bħala "↔", doża waħda bħala "SD", darba kuljum bħala "QD", darbtejn kuljum bħala "BID", tliet darbtejn kuljum bħala "TID" u erba' darbtejn kuljum bħala "QID").

Prodotti mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
NRTIs		
Didanosine Formulazzjoni b'buffer	Ma twettaq ebda studju ta' interazzjoni formali. Jista' jkun hemm bżonn ta' pH gastriku normali (aċidiku) għal assorbiment ottimu ta' indinavir filwaqt li l-aċidu jiddegrada rapidament didanosine li hija fformulata b'sustanzi ta' buffer sabiex iżidu l-pH. L-attività antiretrovirali ma kinitx mibdula meta didanosine ngħata 3 sghat wara t-trattament b'indinavir.	Formolazzjonijiet ta' indinavir u didanosine li fihom buffer għandhom jingħataw għallinqas siegħa 'l bogħod minn xulxin fuq stonku vojta.
Didanosine b'kisja enterika 400 mg SD (Indinavir 800 mg SD)	Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 800 mg SD waħdu) Didanosine: ↔	Jista' jingħataw mingħajr restrizzjoni fir-rigward tal-hin ta' l-ghoti jew ta' l-ikel.
Stavudine 40 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↔ C_{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 800 mg TID waħdu) AUC Stavudine: ↑ 21% C_{min} Stavudine: mhux evalwat	Indinavir u NRTIs jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Zidovudine 200 mg TID (Indinavir 1000 mg TID)	AUC Indinavir: ↔ C_{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 1000 mg TID waħdu) AUC Zidovudine: ↔ C_{min} Zidovudine: ↑ 51%	
Zidovudine/Lamivudine 200/150 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↔ C_{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 800 mg TID waħdu) AUC Zidovudine: ↑ 39% C_{min} Zidovudine: ↔ AUC Lamivudine: ↔ C_{min} Lamivudine: ↔	

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
NNRTIs		
Delavirdine 400 mg TID (Indinavir 600 mg TID)	AUC Indinavir: ↑ 53% C _{min} Indinavir ↑ 298% (Għal Indinavir 800 mg TID waħdu)	Għandu jitqies tnaqqis fid-doża ta' CRIXIVAN għal 400-600 mg kull 8 sigħat.
Delavirdine 400 mg TID Indinavir 400 mg TID	AUC Indinavir: ↔ C _{min} Indinavir: ↑ 118% (Għal Indinavir 800 mg TID waħdu) Delavirdine: ↔	
Efavirenz 600 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 46% C _{min} Indinavir: ↓ 57% (Għal Indinavir 800 mg TID waħdu) Doża miżjuda (1000mg TID) ta' indinavir ma tikkumpensax għall-effett ta' induzzjoni ta' efavirenz.	Ebda rakkomandazzjoni speċifika tad-doża ma tista' tingħata.
Efavirenz 200 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 31% C _{min} Indinavir: ↓ 40% AUC Efavirenz: ↔	
Nevirapine 200 mg BID (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 28 % Nevirapine: ↔ (Induzzjoni CYP3A)	Żieda fid-doża ta' indinavir għal 1000 mg kull 8 sigħat għandha tkun ikkunsidrata jekk mogħti ma' nevirapine.
PIs		
Amprenavir 1200 mg BID (Indinavir 1200 mg BID)	AUC Amprenavir: ↑ 90% Indinavir: ↔	Id-doži xierqa għal din il-kombinazzjoni, fir-rigward ta' l-effikaċja u s-sigurtà, għadhom ma ġewx stabbiliti.
Atazanavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata	It-taħlita ta' atazanavir b'ritonavir jew mingħajru u Crixivan mhijiex irrakkomandata minħabba żieda fir-riskju ta' iperbilirubinimja (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC Indinavir _{24hr} : ↑ 178% C _{min} Indinavir: ↑ 11-il darba; (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu*) AUC Ritonavir: ↑ 72% C _{min} Ritonavir: ↑ 62%	Id-dożi xierqa għal din il-kombinazzjoni, fir-rigward ta' l-effikaċja u s-sigurtà, għadhom ma ġewx stabbiliti. Data klinika preliminari tissuggerixxi li CRIVAN 400 mg f'kombinazzjoni ma' ritonavir 100 mg, it-tnejn li huma mogħtija mill-halq darbtejn kuljum, jista' jkun reġimen ta' dosaġġ alternattiv (ara sezzjoni 5.2). Doża msahha ta' 800 mg indinavir/100 mg ritonavir darbtejn kuljum tirriżulta f'riskju mżjud ta' episodji avversi.
Ritonavir 200 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC Indinavir _{24hr} : ↑ 266% C _{min} Indinavir: ↑ 24 darba; (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu*) AUC Ritonavir: ↑ 96% Ritonavir C _{min} : ↑ 371%	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 800 mg BID)	AUC Indinavir _{24hr} : ↑ 220% C _{min} Indinavir: ↑ 24-il darba (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu*) AUC Ritonavir _{24hr} : ↔	
Ritonavir 400 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	AUC Indinavir _{24hr} : ↑ 68% C _{min} Indinavir: ↑ 10-il darba (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu*) AUC Ritonavir _{24hr} : ↔	
Ritonavir 100 mg BID (Indinavir 400 mg BID)	AUC Indinavir and C _{min} : ↔ (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu*) (*kontrolli storiċi)	

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Saquinavir 600 mg SD (formulazzjoni ta' kapsula b'gell iebes) (Indinavir 800 mg TID)	AUC Saquinavir: ↑ 500% Saquinavir C _{min} : ↑ 190% (Għal saquinavir 600 mg SD (formulazzjoni b'gell iebes wahdu)	Id-doži xierqa għal din il-kombinazzjoni, fir-rigward ta' l-effikaċja u s-sigurtà, għadhom ma ġewx stabbiliti.
Saquinavir 800 mg SD (formulazzjoni ta' kapsula b'gell artab) (Indinavir 800 mg TID)	AUC Saquinavir: ↑ 620% C _{min} Saquinavir: ↑ 450% (Għal saquinavir 800 mg SD (formulazzjoni b'gell artab wahdu)	
Saquinavir 1200 mg SD (formulazzjoni ta' kapsula b'gell artab) (Indinavir 800 mg TID)	AUC Saquinavir: ↑ 360% Saquinavir C _{min} : ↑ 450% (Għal saquinavir 1200 mg (formulazzjoni b'gell artab) wahdu) Id-disinn ta' l-istudju ma jippermettix evalwazzjoni definittiva ta' l-effett ta' saquinavir fuq indinavir, iżda jissuggerixxi li hemm inqas minn darbtejn iż-żieda fl- AUC Indinavir _{8h} matul għoti fl-istess hin ma' saquinavir.	
Antibijotiċi		
Sulphamethoxazole/ Trimethoprim 800 mg/160 mg BID (Indinavir 400 mg QID)	AUC u C _{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 400 mg QID wahdu) AUC u C _{min} Sulphamethoxazole: ↔	Indinavir and sulphamethoxazole/ trimethoprim jistghu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Antifungali		
Fluconazole 400 mg QD (Indinavir 1000 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 24% C _{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 1000 mg TID wahdu)	Indinavir and fluconazole jistghu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Itraconazole 200 mg BID (Indinavir 600 mg TID)	AUC Indinavir: ↔ C _{min} Indinavir: ↑ 49% (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu)	Tnaqqis fid-doża ta' CRIXIVAN għal 600 mg kull 8 sigħat huwa rakkomandat b'għoti ta' itraconazole fl-istess hin.
Ketoconazole 400 mg QD (Indinavir 600 mg TID) Ketoconazole 400 mg QD (Indinavir 400 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 20% C _{min} Indinavir: ↑ 29% (Fir-rigward ta' Indinavir 800 mg TID wahdu) AUC Indinavir ↓ 56% C _{min} Indinavir ↓ 27% (Fir-rigward ta' Indinavir 800 mg TID wahdu)	Għandu jitqies tnaqqis fid-doża ta' CRIXIVAN għal 600 mg kull 8 sigħat.

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin
Anti-Mijkobatterjali		
Isoniazid 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC u C_{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu) AUC u C_{min} Isoniazid: ↔	Indinavir u isoniazid jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Rifabutin 300 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir ↓ 34% Indinavir C_{min} : ↓ 39% (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu) AUC Rifabutin: ↑ 173% C_{min} Rifabutin: ↑ 244% (Għal rifabutin 300 mg QD wahdu)	Tnaqqis fid-doża ta' rifabutin u zieda fid-doża ta' Crixivan ma ġewx ikkonfermati fi studji kliniċi. Għalhekk l-amministrazzjoni fl-istess hin mhux rakkomandata. Jekk ikun meħtieġ trattament b'rifabutin, wieħed għandu jfittex sustanzi alternattivi għat trattament ta' infezzjoni ta' l-HIV.
Rifabutin 150 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 32% C_{min} Indinavir: ↓ 40% (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu) AUC Rifabutin *: ↑ 54% C_{min} Rifabutin *: ↑ 99% (*Għal rifabutin 300 mg QD wahdu. Ma nkisbet ebda data bit-tqabbil ta' rifabutin 150 mg QD f'kombinazzjoni ma' indinavir 800 mg TID b'doża ta' referenza ta' 150 mg rifabutin wahdu)	
Rifampicin 600 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 92% (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu) Dan l-effett huwa dovut għal induzzjoni ta' CYP3A4 minn rifampicin.	L-użu ta' rifampicin ma' indinavir mhuwiex rakkomandat.
ANALĠESIĊI		
Methadone 20-60 mg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↔ (Għal kontrolli storiċi Indinavir 800 mg TID) AUC u C_{min} Methadone: ↔	Indinavir u methadone jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
ANTIARRITMIĊI		
Quinidine 200 mg SD (Indinavir 400 mg SD)	AUC u C_{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 400 mg SD) ↑ fil-konċentrazzjoni ta' Quinidine mistennija (inibizzjoni ta' CYP3A4 minn indinavir)	Hija meħtieġa kawtela u huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika għal quinidine meta mogħti fl-istess hin ma' CRIXIVAN. L-użu ta' indinavir/ritonavir ma' quinidine mhuwiex rakkomandat.
ANTIĠĠMATIĊI		
Theophylline 250 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC u C_{min} Theophylline: ↔	Indinavir u theophylline jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTIKOAGULANT		
Warfarin	Mhux studjat, għoti kombinat jista' jirriżulta f'livelli ta' warfarin miżjudin.	Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' warfarin.
ANTIKONVULŻANTI		
Carbamazepine, phenobarbital phenytoin	Indinavir jinibixxi CYP3A4 u b'riżultat ta' dan huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' dawn l-antikonvulżanti. Użu fl-istess hin ta' prodotti medicinali li huma indutturi ta' CYP3A4, bħal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' indinavir.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta dawn il-medicini jingħataw fl-istess hin ma' indinavir.
ANTIDEPRESSANTI		
Venlafaxine 50 mg TID (Indinavir 800 mg SD)	AUC Indinavir: ↓ 28% (Għal Indinavir 800 mg SD wahdu) Venlafaxine l-metabolit attiv O-desmethyl-venlafaxine: ↔	Is-sinjifikat kliniku ta' dan it-tisjib mhux magħruf.
ANTIPSIKOTIĊI		
Quetiapine	Ma ġiex studjat. Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn indinavir, il-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jizdiedu.	L-ghoti fl-istess hin ta' indinavir u quetiapine jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine fil-plażma u dan iwassal għal tossiċità relatata ma' quetiapine, inkluż koma. L-ghoti fl-istess hin ta' quetiapine ma' indinavir huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
IMBLOKKATURI TAL-KANAL TAL-KALĊJU		
Dihydropyridine: eż., felodipine, nifedipine, nicardipine	Il-konċentrazzjoni ta' imblokkatur tal-kanal tal-kalċju ta' dihydropyridine Imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju huma metabolizzati minn CYP3A4 li huwa inibit minn indinavir	Hija meħtieġa l-kawtela u huwa rakkomandat il-monitoraġġ kliniku tal-pazjenti.
MEDIKAZZJONIJET ERBALI		
St. John's wort (Hypericum perforatum) 300 mg TID (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↓ 54% C _{min} Indinavir: ↓ 81% (Għal Indinavir 800 mg TID wahdu) Tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' indinavir minhabba induzzjoni ta' proteini metabolizzaturi u/jew ta' trasport tal-prodotti medicinali minn St. John's wort.	Preparazzjonijiet erbali li fihom St. John's wort mhumiex rakkomandati ma' Crixivan. Jekk pazjent diġà qiegħed jieh St. John's wort, waqqaf St. John's wort, ikkontrolla l-livelli virali u jekk jista' jkun il-livelli ta' indinavir levels. Il-livelli ta' indinavir jistgħu jizdiedu malli jitwaqqaf St. John's wort, u d-doża ta' CRIVAN jista' jkollha bżonn ta' aġġustament. L-effett ta' induzzjoni jista' jibqa' sejjer għal mhux aktar minn għimiegn wara l-waqfien tat-trattament b'St. John's wort.

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTAGONISTA HISTAMINE H₂		
Cimetidine 600 mg BID (Indinavir 400 mg SD)	AUC u C _{min} Indinavir: ↔ (Għal Indinavir 400 mg SD wahdu)	Indinavir u cimetidine jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
INIBITURI REDUCTASE HMG-CoA		
Lovastatin, simvastatin	Indinavir jinibixxi CYP3A4 u għalhekk huwa mistenni li jżid sostanzjalment il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' dawn l-inibituri reductase ta' HMG-CoA, li huma dipendenti ferm fuq il-metaboliżmu ta' CYP3A4.	Il-kombinazzjoni hija kontra-indikata minhabba zieda fir-riskju ta' mijopatija inkluż rabdomijolizi
Rosuvastatin	Interazzjoni mhux studjata. Studju ta' interazzjoni b' Lopinavir/ritonavir + rosuvastatin: AUC Rosuvastatin ↑ 2.08 -il darba Cmax Rosuvastatin ↑ 4.66 -il darba (Mekkaniżmu mhux magħruf)	Il-kombinazzjoni mhux rakkomandata
Atorvastatin	↑ konċentrazzjoni atorvastatin Atorvastatin huwa inqas dipendenti fuq CYP3A4 għal metaboliżmu minn lovastatin jew simvastatin	Uża l-iżgħar doża possibbli ta' atorvastatin b' monitoraġġ attent. Hija rakkomandata l-kawtela.
Pravastatin, fluvastatin	Interazzjoni mhux studjata Il-metaboliżmu ta' pravastatin u fluvastatin mhuwiex dipendenti fuq CYP3A4. Interazzjoni permezz ta' effetti fu il-proteini tat-trasport ma tistax tkun eskluża.	Interazzjoni mhux magħrufa. Jekk ebda kura alternattiva ma tkun disponibbli, uża b' monitoraġġ attent.
IMMUNOSUPPRESSIVI		
Cyclosporine A	Livelli ta' Cyclosporine A (CsA) jżiedu sostanzjalment f'pazjenti fuq PIs, inkluż indinavir.	Il-livelli CsA jehtiegu aġġustament progressiv fid-doża permezz ta' monitoraġġ terapewtiku tal-prodott medicinali.
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Norethindrone/ethinyl estradiol 1/35 1-mcg QD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Norethindrone: ↑ 26% C _{min} Norethindrone: ↑ 44%	Indinavir u norethindrone/ethinyl estradiol 1/35 jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
INIBITUR PDE5		
Sildenafil 25 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Indinavir: ↑ 11% AUC Sildenafil ↑ 340% L-ghoti fl-istess hin ta' CRIVAN u sildenafil x'aktarx li jirriżulta f'zieda ta' sildenafil b'inibizzjoni kompetittiva tal-metaboliżmu.	Doża ta' Sildenafil ma għandhiex taqbeż massimu ta' 25 mg f'perjodu ta' 48 siegħa f'pazjenti li jirċievu kura b'indinavir fl-istess hin.

Prodotti medicinali skond l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Vardenafil 10 mg SD (Indinavir 800 mg TID)	AUC Vardenafil: ↑ 16-il darba L-ghoti fl-istess hin ta' CRIXIVAN ma' vardenafil x'aktarx li jirriżulta f'żieda ta' vardenafil b'inibizzjoni kompetittiva tal-metaboliżmu.	Doża ta' Vardenafil ma għandhiex taqbeż massimu ta' 2.5 mg f'perjodu ta' 24 siegħa f'pazjenti li jirċievu terapija ta' indinavir fl-istess hin.
Tadalafil	Interazzjoni mhux studjata L-ghoti fl-istess hin ta' CRIXIVAN ma' tadalafil x'aktarx li jirriżulta f'żieda ta' tadalafil b'inibizzjoni kompetittiva tal-metaboliżmu.	Doża ta' Tadalafil ma għandhiex taqbeż massimu ta' 10 mg f'perjodu ta' 72 siegħa f'pazjenti li jirċievu terapija ta' indinavir fl-istess hin.
SEDATTIVI/IPNOTIĊI		
Midazolam (parenterali)	Ma gietx studjata, għoti kkombinat huwa mistenni li jżid b'mod sinjifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' midazolam, b'mod partikolari meta midazolam jingħata mill-halq. Midazolam huwa metabolizzat b'mod estensiv minn CYP3A4.	CRIXIVAN u midazolam li jittiehed mill-halq ma għandhomx jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.3). Għandha tingħata kavitela meta CRIXIVAN u midazolam parenterali jingħataw flimkien. Jekk CRIXIVAN jingħata fl-istess hin ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f'taqsimu ta' kura intensiva b'monitoraġġ kliniku mill-qrib fil-każ ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni mtawwla. Għandu jkun ikkunsidrat aġġustament fid-doża għal midazolam, b'mod pseċjali jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.
STEROJDI		
Dexamethasone	Interazzjoni mhux studjata ↑ mistennija espożizzjoni għal dexamethasone (inibizzjoni CYP3A). ↓ jistgħu jkunu mistennija konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' indinavir (induzzjoni CYP3A _n).	Huwa rrakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta dexamethasone jingħata fl-istess hin ma' indinavir.

Tabella 2. Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti mediċinali oħrajn – INDINAVIR IMSAHHAH MA' RITONAVIR. Ma sar ebda studju speċifiku dwar l-interazzjoni bid-doża msahħa ta' 400 mg indinavir b'100 mg ritonavir.

Interazzjonijiet bejn indinavir/ritonavir u prodotti mediċinali oħrajn huma elenkati fit-tabelli taht (żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, ebda bidla ($\leq \pm 20\%$) bħala “↔”, doża waħda bħala “SD”, darba kuljum bħala “QD”, darbtejn kuljum bħala “BID”, tliet darbiet kuljum bħala “TID” u erba' darbiet kuljum bħala “QID”).

Prodotti mediċinali skond il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Amprenavir	AUC Amprenavir BID 1200 mg ↑90% b'800 mg TID indinavir waħdu (ara Tabella 1). AUC Amprenavir BID 600 mg ↑ 64% b'100 mg BID ritonavir waħdu (Għal amprenavir 1200 mg BID waħdu). Ritonavir iżid il-livelli tas-serum ta' amprenavir bħala konsegwenza ta' l-inibizzjoni ta' CYP3A4. M'hemm ebda data dwar l-interazzjoni disponibbli fir-rigward ta' l-ghoti fl-istess hin ta' indinavir/ritonavir u amprenavir.	Id-doži xierqa għal din il-kombinazzjoni, fir-rigward ta' l-effikaċja u s-sigurtà, għadhom ma' gewx stabbiliti. Is-soluzzjoni orali Ritonavir ma' għandhiex tingħata fl-istess hin mas-soluzzjoni orali amprenavir lil tfal minhabba r-riskju ta' tossiċità minn sustanzi attivi fiż-żewġ formulazzjonijiet.
Efavirenz 600mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC Indinavir: ↓ 25% Indinavir C_{min} ↓ 50% (Għal Indinavir/ritonavir 800/100 BID waħdu) AUC Ritonavir ↓ 36% C_{min} Ritonavir: ↓ 39% AUC u C_{min} Efavirenz: ↔	Żidiet fid-doża ta' indinavir/ritonavir meta mogħti f'kombinazzjoni ma' efavirenz ma' gewx studjati.
Anti-Mijkobatterjali		
Rifabutin	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma' gietx studjata. Huma mistennija konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' indinavir u konċentrazzjonijiet mizjuda ta' rifabutin.	Ebda rakkomandazzjoni tad-doża għal indinavir/ritonavir b' rifabutin ma' tista' tingħata, għalhekk il-kombinazzjoni mhijiex rakkomandata. Jekk il-kura b'rifabutin hija meħtieġa, wiehed għandu jirrikorri għal sustanzi alternattivi għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV.
Rifampicin	Rifampicin huwa induttur b'saħħtu ta' CYP3A4 u ntwerha li jikkawża tnaqqis ta' 92% fl-AUC ta' indinavir li tista' tirriżulta fi ħsara virologika u f'reżistenza għall-iżvilupp. Matul tentattivi biex tingheleb l-espożizzjoni mnaqqsa billi tiżdied id-doża ta' inibituri protease oħrajn b'ritonavir, intweriet frekwenza għolja ta' reazzjonijiet tal-fwied.	Il-kombinazzjoni ta' rifampicin u CRIVAN ma' doża baxxa ta' ritonavir li tingħata fl-istess hin hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti medicinali skond il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
Anti-infettivi ohrajn		
Atovaquone	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Ritonavir jinduċi glukuronidazzjoni u b'konsegwenza t'hekk huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' atovaquone.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta atovaquone jinghata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
Erythromycin, Itraconazole	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' erythromycin and itraconazole.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta erythromycin jew itraconazole jinghataw fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
Ketoconazole	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' ketoconazole. L-ghoti fl-istess hin ta' ritonavir u ketoconazole ikkawża żieda fl-inċidenza ta' episodji avversi gastrointestinali u epatiċi.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta ketoconazole jinghata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir. Għandu jitqies tnaqqis fid-doża ta' ketoconazole meta mogħti flimkien ma' indinavir/ritonavir.
ANALĠESIĊI		
Fentanyl	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' fentanyl.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta fentanyl jinghata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
Methadone	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata Ma hemmx ebda effett sinjifikanti ta' indinavir mhux imsahhah fuq l-AUC tal-methadone (ara t-Tabella 1 fuq). Gie osservat tnaqqis fl-AUC tal-methadone b'inibituri tal-protease b' ritonavir imsahhah ohrajn. Ritonavir jista' jwassal għal glukuronizzazzjoni tal-methadone.	Doża mizjuda ta' methadone tista' tkun meħtieġa meta mogħtija fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir. Aġġustament fid-doża għandu jkun ikkunsidrat abbażi tar-rispons kliniku tal-pazjent għal terapija b'methadone.
Morfina	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Il-livelli tal-morfina jistgħu jitnaqqsu minhabba induzzjoni ta' glukuronidazzjoni minn ritonavir mogħti fl-istess hin.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta l-morfina tinghata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
ANTIARRITMIĊI		
Digoxin 0.4 mg SD Ritonavir 200 mg BID	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. AUC Digoxin: ↑ 22%	Ritonavir jista' jżid il-livelli ta' digoxin minhabba modifikazzjoni ta' efflussi ta' digoxin medjati b'P-glycoprotein. Huwa rakkomandat monitoraġġ attent meta digoxin jinghata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.

Prodotti medicinali skond il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
ANTIKOAGULANTI		
Warfarin Ritonavir 400 mg BID	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata Il-livelli ta' R-warfarin jistghu jitnaqqsu u jwasslu ghal antikoagulazzjoni mnaqqa minhabba induzzjoni ta' CYP1A2 u CYP2C9 ma' ritonavir.	Il-parametri ta' antikoagulazzjoni għandhom jiġu mmonitorjati meta warfarin jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
ANTIKONVULŻANTI		
Carbamazepine	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' carbamazepine.	Huwa rrakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta carbamazepine jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
Divalproex, lamotrigine, phenytoin	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Ritonavir jinduci l-ossidazzjoni minn CYP2C9 u glukuronidazzjoni u b'konsegwenza huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjoni tal-plażma ta' antikonvulsanti.	Huwa rrakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-livelli ta' serum jew ta' l-effetti terapewtiċi meta dawn il-medicini jingħataw fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir. Phenytoin jista' jnaqqas il-livelli fis-serum ta' ritonavir.
ANTIDEPRESSJONI		
Trazodone 50 mg SD Ritonavir 200 mg BID	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. AUC Trazodone: ↑ 2.4-il darba Giet innotata zieda fl-inkidenza f'episodji avversi relatati ma' trazodone meta mogħti flimkien ma' ritonavir.	Il-kombinazzjoni ta' trazodone ma' indinavir/ritonavir għandha tintuża b'kawtela, filwaqt li trazodone jinbeda fl-izghar doża u filwaqt li jsir monitoraġġ għar-rispons kliniku u t-tollerabilità.
ANTI-ISTAMINI		
Fexofenadine	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Ritonavir jista' jimmodifika efflussi ta' fexofenadine medjati b'P-glycoprotein meta mogħti fl-istess hin u dan iwassal f'koncentrazzjonijiet miżjudi ta' fexofenadine.	Huwa rrakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta fexofenadine jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
Loratidine	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' loratidine.	Huwa rrakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta loratidine jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALĊJU		
Diltiazem 120 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC _{0-24hr} Diltiazem: ↑ 43% AUC Indinavir/ Ritonavir: ↔	Għandha tkun ikkunsidrata modifikazzjoni fid-doża ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju meta mogħti fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir minhabba li tista' tirriżulta f'rispons miżjud.
Amlodipine 5 mg QD (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	AUC _{0-24hr} Amlodipine: ↑ 80% AUC Indinavir/ Ritonavir: ↔	

Prodotti medicinali skond il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
INIBITORI REDUCTASE HMG-CoA		L-istess rakkomandazzjonijiet bħal ta' indinavir mingħajr tishih ta' ritonavir (ara Tabella 1).
IMMUNOSUPPRESSIVI		
Cyclosporine A (Indinavir/ritonavir 800/100 BID)	Wara l-bidu ta' indinavir/ritonavir 800/100 BID jew lopinavir/ritonavir 400/100 BID, tnaqqis fid-doża ta' cyclosporine A għal 5-20% ta' doża preċedenti kienet meħtieġa sabiex il-livelli ta' cyclosporine A jinżammu fi hdan il-medda terapewtika fi studju wieħed.	Għandhom isiru aġġustamenti fid-doża ta' Cyclosporine A skond l-inqas livelli tad-demm cyclosporine A imkejla.
Tacrolimus	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' tacrolimus.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta tacrolimus jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
INIBITORI PDE5		
Sildenafil, tadalafil	Interazzjoni mhux studjata.	Għal sildenafil u tadalafil, l-istess rakkomandazzjonijiet bħal ta' indinavir mingħajr tishih ta' ritonavir (ara Tabella 1).
Vardenafil	Interazzjoni mhux studjata.	Id-doża ta' Vardenafil ma għandhiex taqbeż massimu ta' 2.5 mg f'perjodu ta' 72 siegħa meta mogħtija b'inibitur tal-protease imsahħah.
SEDATTIVI/IPNOTIĊI		
Buspirone	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata. Indinavir u ritonavir jinibixxu CYP3A4 u b'konsegwenza t'hekk huma mistennija li jżidu l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' buspirone.	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta buspirone jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.
Midazolam (parenterali)	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata, għoti kombinat huwa mistenni li jżid b'mod sinjifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' midazolam, b'mod partikolari meta midazolam jingħata mill-halq (Inibizzjoni ta' CYP3A4).	CRIXIVAN ma' ritonavir u midazolam li jittiehed mill-halq ma għandhomx jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.3). Għandha tingħata kawtela meta CRIXIVAN b' ritonavir u midazolam parenterali jingħataw flimkien. Jekk CRIXIVAN ma' ritonavir jingħata fl-istess hin ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f'taqsimi ta' kura intensiva b'monitoraġġ kliniku mill-qrib fil-każ ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni mtawwla. Għandu jkun ikkunsidrat aġġustament fid-doża għal midazolam, b'mod speċjali jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.

Prodotti medicinali skond il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti fl-istess hin
STEROJDI		
Dexamethasone	L-interazzjoni indinavir/ritonavir ma gietx studjata ↑ mistennija espożizzjoni ta' dexamethasone (inibizzjoni ta' CYP3A). ↓ jistgħu jkunu mistennija konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' indinavir (induzzjoni CYP3An).	Huwa rakkomandat monitoraġġ attent ta' l-effetti terapewtiċi u avversi meta dexamethasone jingħata fl-istess hin ma' indinavir/ritonavir.

Għal informazzjoni dwar id-dieta jew l-effett ta' ikel fuq l-assorbiment ta' indinavir (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati sew f'pazjenti tqal. Indinavir għandu jingħata fit-tqala biss meta l-potenzjal għall-benefiċċju jiggustifika r-riskju potenzjali lill-fetu. Billi fi studju żgħir ta' pazjenti tqal infettati bl-HIV ġew osservati espożizzjonijiet/qabel il-hlas sostanzjalment iktar baxxi, u meta wiehed jikkonsidra wkoll it-tagħrif limitat f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, l-użu ta' indinavir ta' indinavir mhux rakkomandat f'pazjenti tqal infettati bl-HIV (ara sezzjoni 5.2).

L-iperbilirubinemija, li kien irrapurtat l-iktar bħala livell elevat ta' bilirubina indiretta, sehhet f'14 % tal-pazjenti waqt il-kura b'indinavir. Billi mhux magħruf jekk indinavir iħarraxx l-iperbilirubinemija fiżjoloġika fi trabi li għadhom kemm twieldu, trid issir attenzjoni kbira meta indinavir jingħata lil nisa tqal waqt il-hlas (ara sezzjoni 4.8).

F'xadini Rhesus, meta indinavir ngħata lil trabi li għadhom kemm twieldu l-iperbilirubinemija fiżjoloġika li tghaddi hżienet fi ftit f'din l-ispeċi wara t-twelid. L-amministrazzjoni ta' indinavir lix-xadini Rhesus hobla waqt it-tielet semestru ma wasslitx għal tharrix simili fit-trabi li għadhom kemm twieldu; madankollu ftit kien hemm trasferiment ta' indinavir mill-plaċenta.

Treddigh

Huwa rakkomandat li nisa infettati bl-HIV ma jreddghu bl-ebda mod lil uliedhom biex jevitaw li jittrażmettu l-HIV. Mhux magħruf jekk indinavir johroġx mal-halib tas-sider. L-ommijiet għandhom jingħataw istruzzjonijiet li ma jkomplux iredghu waqt il-kura.

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar l-effetti li jista' jkollha l-kura bi CRIVAN fuq il-fertilità maskili jew femminili.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effett fuq il-hila biex issuq u thaddem il-magni. M'hemmx tagħrif li jindika li indinavir jafettwa l-hila li ssuq u li thaddem il-magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom ikunu infirmati li ġew irrapurtati sturdamenti u viżta mċajpra waqt il-kura b'indinavir.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Nefrolitjasi sehhet f'madwar 10 % tal-pazjenti kkurati bid-doża (mhux msaħħa) rakkomandata ta' CRIVAN f'analizi pooled ta' provi kliniċi kkontrollati (ara wkoll it-tabella hawn taht u f'sezzjoni 4.4).

L-investigaturi rrapurtaw reazzjonijiet kliniċi avversi li hemm possibilita', probabbilita' jew ċertezza li huma marbuta ma' CRIVAN f'≥ 5 % tal-pazjenti li ġew ikkurati bi CRIVAN biss jew flimkien

ma' NRTI(s) (n = 309) għal 24 ġimgha, u li jingiebu hawn taht. Hafna minn dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew identifikati wkoll bħala li huma kondizzjonijiet mediċi komuni li jkunu hemm minn qabel jew li jsehhu sikwit f'din il-popolazzjoni. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu: tqalligh (35.3 %), uġigh ta' ras (25.2 %), dijarea (24.6 %), astenja/gheja (24.3 %), raxx (19.1 %), perverżjoni tat-togħma (19.1 %), ġilda xotta (16.2 %), uġigh addominali (14.6 %), rimettar (11.0 %), sturdament (10.7 %). Bl-eċċezzjoni tal-ġilda xotta, raxx u perverżjoni fit-togħma, l-inċidenza tar-reazzjonijiet kliniċi avversi kienet simili jew oghla fost pazjenti li kienu kkurati b'kontrolli antiretrovirali analogi ta' nukleosidi milli fost pazjenti kkurati bi CRIXIVAN wahdu jew flimkien ma' NRTI(s). Dan il-profil globali ta' sigurtà kien simili wkoll għal 107 pazjenti kkurati bi CRIXIVAN wahdu jew flimkien ma' NRTI(s) għal perjodu sa 48 ġimgha. Reazzjonijiet avversi, inkluż nefrolitjażi, jistgħu jwasslu għall-waqfien tal-kura.

Fi provi kliniċi kkontrollati li saru madwar id-dinja, indinavir ingħata wahdu jew flimkien ma' agenti ohra antiretrovirali (zidovudine, didanosine, stavudine, u/jew lamivudine) li bejn wiehed u'iehor 2000 pazjent, li l-maġġoranza tagħhom kienu rġiel adulti Kawkażiċi (15 % nisa).

Indinavir ma biddilx it-tip, frekwenza, jew is-severità tar-reazzjonijiet avversi ewlenin li huma marbuta mal-użu ta' zidovudine, didanosine, jew lamivudine.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrapurtati waqt studji kliniċi fl-adulti u/jew l-użu wara t-tqeghid fis-suq ta' CRIXIVAN mogħti wahdu u/jew CRIXIVAN mogħti flimkien ma' terapija antiretrovirali mhallta (CART).

Komuni (hafna ($\geq 1/10$); Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $1/100$); Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); Rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Reazzjonijiet avversi ġew irrapurtati wkoll waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq* iżda minhabba li huma miksuba minn rapporti spontanji, l-inċidenzi ma jistgħux jiġu stabbiliti.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi CRIXIVAN
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna Mhux magħruf*	żidiet fl-MCV, tnaqqis fin-newtrofils żieda fil-fsada spontanja f'pazjenti bl-emofilja, b'anemija inkluż anemija emolitika akuta, bi tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.4).
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux magħruf*	reazzjonijiet anafilaktojd
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Mhux magħruf*	titfaċċa dijabete mellitus għall-ewwel darba jew iperglicemija, jew tahrax ta' dijabete mellitus li diġà teżisti, ipertrigliceridemija, iperkolesterolimja.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna Komuni Mhux magħruf*	uġigh ta' ras, sturdament insomnja, ipoestesija; parestesija parestesija orali.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi CRIXIVAN
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	tqalligh, rimettar, dijarea, dispepsja
	Komuni	gass, halq xott, rigurgitazzjoni tal-acidu
	Mhux maghruf*	epatite, inkluz rapporti ta' insufficjenza epatika, infjammazzjoni fil-frixa.
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna	iperbilirubinimja izolata minghajr sintomi, zidiet fl-ALT u fl-AST
	Mhux maghruf*	anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' tahti il-gilda	Komuni hafna	raxx, gilda xotta
	Komuni	ħakk
	Mhux maghruf*	raxx li jinkludi eritema multiforme u s-sindrome ta' Stevens Johnson, vaskulite minn sensitività eċċessiva, alopecja, iperpigmentazzjoni, urtikarja; dwiefer tas-saqajn li jikbru 'l gewwa u/jew paronikija.
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	mijalgja
	Mhux maghruf*	mijosite, rabdomijalisi, zieda fis-CPK, ostejonekrozi (ara sezzjoni 4.4), artrite madwar ġog.
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Komuni hafna	ematurja, proteinurja, kristallurja
	Komuni	nefrolitjasi, disurja.
	Mhux maghruf*	nefrolitjasi, f'xi każijiet b'insufficjenza renali jew falliment akut renali; pajelonefrite, nefrite tal-interstizju, xi kultant assoċjata ma' depożiti ta' kristalli ta' indinavir. F'xi pazjenti, fejqan ta' nefrite tal-interstizju wara li twaqqfet it-terapija b'indinavir, ma seħħx; insufficjenza renali, falliment renali, lewkoċiturja (ara sezzjoni 4.4).
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni hafna	astenja/gheja, perverzjoni tat-togħma, uġigh fl-addome.

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżiedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti infettati bl-HIV b'immunodeficienza qawwiya fil-mument meta tinbeda t-terapija antiretrovirali mhallta (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunisti mingħajr sintomi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bhall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Nefrolitjasi

Nefrolitjasi li tinkludi uġiħ fil-ġenb b'ematurja jew mingħajrha (li tinkludi ematurja mikroskopika), ġiet irrappurtata f'madwar 10 % (252/2,577) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu CRIVAN u provi kliniċi fid-dożi rrakkomandati meta mqabbla ma' 2.2 % fil-fergħat ta' kontroll. B'mod ġenerali, dawn il-kazijiet ma kinux assoċjati ma' disfunzjoni renali u fiequ b'idratazzjoni u waqfien temporanju mit-terapija (eż., minn jum wieħed sa 3 ijiem).

Iperbilirubinimja

Iperbilirubinimja izolata mingħajr sintomi (bilirubin totali ≥ 2.5 mg/dL, 43 μ mol/L) kienet irrappurtata l-aktar bħala livelli għoljin ta' bilirubin indirett u kienet assoċjata b'mod rari ma' livelli għoljin ta' ALT, AST jew alkaline phosphatase, seħħet f'madwar 14 % tal-pazjenti kkurati bi CRIVAN wahdu jew flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew il-kura bi CRIVAN mingħajr tnaqqis fid-doża u l-valuri ta' bilirubin naqsu bil-mod il-mod lura lejn il-linja bażi. Iperbilirubinimja seħħet b'mod aktar frekwenti b'dożi li qabzu ta' 2.4 g/kuljum meta mqabbla ma' dożi anqas minn 2.4 g/kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi provi kliniċi f'pazjenti pedjatriċi (≥ 3 snin), il-profil ta' reazzjonijiet avversi kien jixbah lil dak ta' pazjenti adulti minbarra l-frekwenza ogħla ta' nefrolitjasi ta' 29 % (20/70) f'pazjenti pedjatriċi kkurati bi CRIVAN. Materja fl-awrina mingħajr sintomi minn etjologija mhux magħrufa kienet innutata f'10.9 % (6/55) tal-pazjenti pedjatriċi li rċievu CRIVAN. Xi wħud minn dawn il-kazijiet kienu assoċjati ma' livell kemxejn għoli ta' kreatinina fis-serum.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippremetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Kien hemm rapporti ta' doża eċċessiva bi CRIVAN fil-bnedmin. L-iktar sintomi komuni li ġew irrappurtati kienu gastro-intestinali (bħal tqallih, rimettar, dijarrea) u fil-kliewi (bħan-nefrolitjasi, uġiħ fil-ġenb, demm fl-urina).

M'hux magħruf jekk indinavir hux dijalizzabbli b'mod peritoneali jew b'hemodijaliżi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għall-użu sistemiku, inibitur tal-protease, Kodiċi ATC JO5AE02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Indinavir jinibixxi l-protease rikombinanti ta' l-HIV-1 u l-HIV-2 b' selettività bejn wiehded u ieħor ta' għaxar darbiet għall-HIV-1 milli għall-HIV-2 protease. Indinavir jintrabat b' mod reversibbli mas-sit attiv tal-protease u jinibixxi b' mod kompetittiv l-enzima, u b' hekk iwaqqaf milli l-poliproteini prekursori virali jinqasmu li sseħh waqt il-maturazzjoni tal-particella virali li għadha kemm giet iffurmata. Il-particelli immaturi li jiffurmaw b' dan il-mod m' humiex infettivi u ma jistgħux jistabbilixxu cikli godda ta' infezzjoni. Indinavir ma' jinibixxi b' mod sinifikanti eukaryotic proteases human renin, human cathepsin D, human elastase, u human factor Xa.

Mikrobijoloġija

Indinavir f' konċentrazzjonijiet ta' minn 50 sa 100 nM immedja 95 % ta' l-inibizzjoni (IC_{95}) tal-firxa virali (meta mqabbel mal-kontroll mhux ikkurat infettat bil-virus) f' kulturi ċellulari ta' T-limfojdi umani u monoċiti u makrofagi umani infettati bil-varjanti ta' l-HIV-1 LAI, MN, RF, u varjant makrofagu-tropiku SF-162, rispettivament. Indinavir f' konċentrazzjonijiet minn 25 sa 100 nM immedja 95 % ta' l-inibizzjoni tal-firxa virali f' kulturi ta' ċelluli mononukleari periferali tad-demm uman attivati bil-mitogen infettati b' iżolati kliniċi primarji diversi ta' l-HIV-1, inkluż iżolati rezistenti għal zidovudine u inibituri mhux nukleosidi reverse transkriptase (NNRTIs). Kienet osservata attività antiretrovirali sinergistika meta ċelluli umani T-limfojdi infettati bil-varjant LAI ta' l-HIV-1 kienu inkubati b' indinavir u jew zidovudine, didanosine, jew NNRTIs.

Reżistenza għall-prodott mediċinali

F' xi pazjenti ma tkomplitx is-soppressjoni tal-livelli virali RNA, madankollu, l-għadd ta' ċelluli CD4 hafna drabi baqa' fil-livelli ta' qabel il-kura. Fejn sehhet it-tnebbija tas-soppressjoni tal-livelli virali RNA, tipikament dan kien marbut mal-bdil tal-virus suxxettibbli ċirkulanti b' varjanti rezistenti tal-virus. Ir-reżistenza kienet korrelata ma' l-akkumulazzjoni tal-mutazzjonijiet fil-ġenoma virali li permezz tagħha hargu s-sostituzzjonijiet ta' l-amino aċidi fil-protease virali.

Hemm mill-inqas hdx-il sit ta' l-amino aċidi fil-protease li ġew marbuta mar-reżistenza lil indinavir: L10, K20, L24, M46, I54, L63, I64, A71, V82, I84, u L90. Madankollu, ir-raġuni għall-kontribuzzjonijiet tagħhom għar-reżistenza hija komplessa. L-ebda waħda minn dawn is-sostituzzjonijiet ma kienet neċessarja jew biżżejjed biex ikun hemm reżistenza. Nghidu aħna, ma kienx hemm sostituzzjoni waħda jew par ta' sostituzzjonijiet li setghu iwasslu biex ikun hemm reżistenza għal indinavir li seighet titkejjel ($\geq$ erba' darbiet), u l-livell ta' reżistenza kien jiddependi mill-modi kif kienu kkombinati s-sostituzzjonijiet multipli. B' mod ġenerali, iżda, meta kien hemm livelli oghla ta' reżistenza, dawn ġew minn ko-espressjoni ta' numri ikbar ta' sostituzzjonijiet fil-hdx-il pożizzjoni identifikati. Fost il-pazjenti li reġa' kellhom qabza fl-RNA virali waqt li kienu qed jiġu kkurati b' indinavir biss b' doża ta' 800 mg q8h, fil-maġġoranza tal-pazjenti ġew osservati sostituzzjonijiet f'zewġ jew tliet siti biss V82 (sa A jew F), M46 (sa I jew L), and L10 (sa I jew R). Sostituzzjonijiet oħra ġew osservati b' mod inqas frekwenti. Is-sostituzzjonijiet ta' l-amino aċidi li ġew osservati deher li qed jakkumulaw b' sekwenza u mhux b' xi ordni konsistenti, aktarx minhabba r-replikazzjoni virali li kienet għadha għaddejja.

Għandu jiġi nnutat li t-tnaqqis fis-soppressjoni tal-livelli virali ta' l-RNA iktar ġew osservati meta l-kura b' indinavir inbdiet b' doża iżgħar mid-doża orali rakkomandata ta' 2.4 g/jum. **Għalhekk, il-kura bl-indinavir għandha tinbeda mid-doża rakkomandata biex tkabbar is-soppressjoni tar-replikazzjoni virali u għalhekk tinibixxi l-iżvilupp ta' virus rezistenti.**

L-użu flimkien ta' indinavir ma' nukleosidi analogi (li l-pazjent qatt ma jkun uża qabel) jista' jnaqqas ir-riskju ta' l-iżvilupp tar-reżistenza kemm għal indinavir kif ukoll għan-nukleosidi analogi. Fi prova komparattiva, it-terapija kombinata b' nukleosidi analogi (kura tripla b' zidovudine u didanosine) tat protezzjoni kontra l-għażla ta' virus li kellhom mill-inqas reżistenza waħda marbuta ma' sostituzzjoni amino aċida kemm lil indinavir (minn 13/24 sa 2/20 fl-24 ġimgħa ta' kura) kif ukoll lin-nukleosidi analogi (minn 10/16 sa 0/20 fl-24 ġimgħa ta' kura).

Resistenza msallba

L-iżolati tal-pazjenti bl-HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal indinavir kellhom varjeta' ta' forom u livelli ta' rezistenza li tintiret lil serje ta' HIV PIs differenti, inkluż ritonavir u saquinavir. Għet innutata rezistenza shiħa li tintiret bejn indinavir u ritonavir; madankollu, ir-rezistenza li tintiret lil saquinavir kienet tvarja minn iżolat għal iżolat. Hafna mis-sostituzzjonijiet ta' l-amino aċidi tal-protease li ġew irrapurtati li kienu marbuta ma' rezistenza għal ritonavir u saquinavir kienu marbuta wkoll ma' rezistenza għal indinavir.

Effetti farmakodinamiċi

Adulti

Il-kura b'indinavir biss jew flimkien ma' agenti antiretrovirali oħra (bhall-analogi nukleosidi) s'isa ġew dokumentati li jnaqqsu l-ammont ta' virus u jkattru l-limfoċiti CD4 f'pazjenti li kellhom l-għadd ta' ċelluli CD4 taht il-500 ċellula/mm³.

Fi studju wiehed ippubblikat, 20 pazjent infettat bl-HIV b'tagħbija virali tal-plażma li ma tistax tigi ntraċċata (<200 kopja/mL) li kienu qegħdin jirċievu 800 mg kull 8 sigħat inqelbu għal disinn miftuħ, cross-over għal indinavir/ritonavir 400/100 mg kull 12-il siegħa. Tmintax il-pazjent temmew l-istudju sa ġimgha 48. It-tagħbija virali baqgħet < 200 kopja/mL għal 48 ġimgha fil-pazjenti kollha.

Studju ieħor ippubblikat evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' indinavir/ritonavir 400/100 mg kull 12-il siegħa f'40 pazjent li qatt ma kienu hađu antiretrovirali. Tletin sugġetti temmew 48 ġimgha ta' kura. F'ġimgha 4, il-Cmin ta' indinavir kien 500 ng/mL b'varjabilità minima sostanzjali (medda ta' 5 sa 8100 ng/mL). B'intenzjoni li tigi ttrattata analiżi, 65% tal-pazjenti kellhom HIV RNA <400 kopja/mL u 50% kellhom tagħbija virali < 50 kopja/mL; b'analizi fuq it-trattament 96% tal-pazjenti kellhom HIV RNA <400 kopja/mL u 74% kellhom tagħbija virali <50 kopja/mL.

Tmenin pazjent antiretrovirali ddaħħlu f'tielet studju ippubblikat. F'dan l-istudju ta' fergha wahda, mhux randomizzat b'tikketta mikxufa, il-pazjenti ġew ittrattati b'stavudine u lamivudine flimkien ma' indinavir/ritonavir 400/100 mg kull 12-il siegħa. Tnejn u sittin pazjent temmew l-istudju sa ġimgha 96. Fl-intenzjoni li tigi ttrattata l-analiżi u waqt it-trattament tagħha, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV RNA ta' <50 kopja/mL kien ta' 68.8% u 88.7%, rispettivament, fil-ġimgha 96.

Intwera li indinavir wahdu jew flimkien ma' analogi nukleosidi (zidovudine/stavudine u lamivudine) idawwar il-progressjoni klinika meta mqabbel ma' analogi nukleosidi u jipprovdi effett sostnut fuq l-ammont ta' virus u l-għadd CD4.

F'pazjenti li diġa' kienu jiehdu zidovudine, meta indinavir, zidovudine u lamivudine ittiehdu flimkien u dan tqabbel ma' lamivudine miżjud ma' zidovudine, kien hemm tnaqqis tal-probabbiltà ta' mwiet jew mard minhabba AIDS (ADID) fit-48 ġimgha minn 13 % għal 7 %. Bl-istess mod, f'pazjenti li qabel ma kinux qed jiehdu kura antiretrovirali, indinavir wahdu jew ma' zidovudine meta mqabbel ma' zidovudine wahdu naqqas il-probabbiltà ta' ADID fit-48 ġimgha minn 15 % b'zidovudine biss għal bejn wiehed u ieħor 6 % b'indinavir biss jew flimkien ma' zidovudine.

L-effetti fuq l-ammont ta' virus kienu iktar qawwija b'mod konsistenti f'pazjenti kkurati b'indinavir flimkien ma' analogi nukleosidi, imma l-proporzjon ta' pazjenti bis-serum virali RNA taht il-livell minimu ta' kwantifikazzjoni (500 kopji/mL) kien iwarja minn studju għal ieħor, fl-24 ġimgha minn 40 % sa iktar minn 80 %. Dan il-proporzjon aktarx li jibqa' stabbli għal perjodi twal wara l-kura. Bl-istess mod, l-effetti fuq l-għadd ta' ċelluli CD4 aktarx li ma jkunux iktar qawwija f'pazjenti kkurati b'indinavir flimkien ma' analogi nukleosidi meta mqabbla ma' indinavir wahdu. Fl-istudji, dan l-effett jibqa' anke għal perjodi twal wara l-kura.

Popolazzjoni pedjatrika

Żewġ provi kliniċi f'41 pazjent li huma tfal (minn 4 sa 15-il sena) nbnew biex johorgu l-karatteristiċi ta' sigurtà, attività antiretrovirali u l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir flimkien ma'

stavudine u lamivudine. Fi studju wiehed, fl-24 ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti bi plazma virali RNA taht 1-400 kopja/mL kienet ta' 60 %; iż-żieda medja ta' l-ghadd fiċ-ċelluli CD4 kienet ta' 242 ċelluli/mm³; iż-żieda prinċipali fil-persentaġġ ta' l-ghadd ta' ċelluli CD4 kienet ta' 4.2 %. Fis-60 ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti bil-plazma virali RNA taht 1-400 kopja/mL kien ta' 59 %. Fi studju iehor, fis-16-il ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti bil-plazma virali RNA taht 1-400 kopja/mL kien ta' 59 %; iż-żieda medja fl-ghadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 73 ċellula/mm³; iż-żieda medja perċentwali ta' l-ghadd ta' ċelluli CD4 kienet ta' 1.2 %. Ma' l-24 ġimgha, il-proporzjon ta' pazjenti bil-plazma virali RNA taht 1-400 kopja/mL kien ta' 60 %.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Indinavir jiġi assorbit malajr meta l-pazjent ikun sajjem bi żmien sakemm tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni tal-plazma ta' 0.8 sigħat ± 0.3 sigħat (medja ± S.D.). Ġiet osservata żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-plazma li kienet ikbar miż-żieda fi proporzjon mad-doża, fil-medda ta' doži ta' 200 - 800 mg. Bejn il-livelli ta' doża minn 800 mg u 1,000 mg, id-devjazzjoni null-proporzjonalita' mad-doża kienet inqas kbira. Minhabba l-half life qasira, ta' 1.8 ± 0.4 sigħat, wara iktar minn doża wahda kien hemm biss żieda minima fil-konċentrazzjonijiet tal-plazma. Il-bio-disponibbiltà ta' doża wahda ta' 800mg ta' indinavir kienet bejn wiehed u iehor ta' 65 % (90 % CI, 58 – 72 %).

Taghrif minn studju fiss f'voluntiera f'saħħithom jindika li hemm varjazzjoni waqt il-ġurnata fil-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir. Wara kura b'doża ta' 800 mg kull 8 sigħat, l-ogħla konċentrazzjonijiet imkejla tal-plazma (C_{max}) wara d-doża ta' fil-ghodu, ta' wara nofsinhar u ta' fil-ghaxija kienu ta' 15,550 nM, 8,720 nM u 8,880 nM, rispettivament. Il-konċentrazzjonijiet korrispondenti tal-plazma 8 sigħat wara d-doża kienu 220 nM, 210 nM u 370 nM, rispettivament. Mhux magħruf ir-relevanza ta' dan it-taghrif għal indinavir imsaħħah ma' ritonavir. Fi stat fiss wara kura b'doża ta' 800 mg kull 8 sigħat, pazjenti adulti HIV-seropozittivi fi studju wiehed kellhom medji ġeometriċi ta': AUC_{0-8h} ta' 27813 nM*h (intervall tad-90 % = 22185, 34869), l-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plazma 11144 nM (intervall tad-90 % = 9192, 13512) u l-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plazma 8 sigħat wara d-doża 211 nM (intervall tad-90 % = 163, 274).

Effett tal-ikel

Fi stat fiss wara kura b'doża ta' 800 mg/100mg b'indinavir/ritonavir kull 12-il siegħa wara ikla bi ftit xaham, f'studju wiehed voluntiera f'saħħithom kellhom medji ġeometriċi ta': AUC_{0-12h} 116067 nM*h (intervall tad-90 % = 101680, 132490), l-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plazma ta' 19001 nM (intervall tad-90 % = 17538, 20588), u konċentrazzjonijiet tal-plazma 12-il siegħa wara d-doża ta' 2274 nM (intervall tad-90 % = 1701, 3042). Ma' harget l-ebda differenza sinifikanti fl-espożizzjoni meta l-kura ngħatat ma' ikla biha xaham.

Reġimen imsaħħah b'indinavir. Hemm data limitata dwar il-farmakokinetika ta' indinavir f'assoċjazzjoni ma' ritonavir ta' doża baxxa. Il-farmakokinetika ta' indinavir (400 mg) ma' ritonavir (100 mg) iddożat darbtejn kuljum kienet eżaminata f'żewġ studji. Analizi farmakokinetika fi studju wiehed twettqet fuq dsatax-il pazjent, b'AUC 0-12hr, C_{max}, u C_{min} medja (medda) ta' indinavir ta' 25421 nM*h (21489-36236 nM*h), 5758 nM (5056-6742 nM) u 239 (169-421 nM), rispettivament. Il-parametri farmakokinetiċi fit-tieni studju kienu komparabbli.

F'pazjenti tfal infettati bl-HIV, kura b'doża ta' kapsuli ibsin ta' indinavir ta' 500 mg/m² kull 8 sigħat, ipprova valuri AUC_{0-8hr} ta' 27412 nM*h, l-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plazma ta' 12182 nM, u konċentrazzjonijiet tal-plazma 8 sigħat wara d-doża ta' 122nM. B'mod ġenerali l-AUC u l-ogħla konċentrazzjonijiet tal-plazma kienu simili għal dawk osservati qabel f'adulti infettati bl-HIV li kienu qed jingħataw id-doża rakkomandata ta' 800 mg kull 8 sigħat; għandu jiġi osservat li l-konċentrazzjonijiet tal-plazma 8 sigħat wara d-doża kienu iktar baxxi.

Waqt it-tqala, ġie dimostrat li espożizzjoni sistemika għal indinavir jitnaqqas b'mod rilevanti (PACTG 358. Crixivan, 800 mg kull 8 sigħat + zidovudine 200 mg kull 8 sigħat u lamivudine 150

mg darbtejn kuljum). IL-medja għall-plażma AUC_{0-8hr} ta' indinavir fit-30-32 ġimgha tat-tqala (n=11) kienet 9,231 nM*hr, li hi 74% (95% CI: 50%, 86%) inqas minn dik osservata 6 ġimghat wara l-hlas. 6 minn dawn il-11 (55%) –il pazjent kellhom konċentrazzjonijiet medji tal-plażma ta' indinavir 8 sigħat wara d-doża (C_{min}) taht l-ghatba ta' l-assay għal kwantifikazzjoni li tista' torbot fuqha. Il-farmakokinetika ta' indinavir f'dawn il-11-il pazjenti fis-6 ġimgha wara l-hlas kienu ġeneralment simili għal dawk osservati f'pazjenti mhux tqal f' studju ieħor (ara sezzjoni 4.6).

Meta indinavir nġhata ma' ikla b'hafna kaloriji, xaham u proteini, l-assorbiment tiegħu tnaqqas bejn wiehied u ieħor bi 80 % fl-AUC u tnaqqas bi 86 % f' C_{max} . Meta l-aġent nġhata ma' ikliet ħfief (nġhidu ahna hobż mixwi niexef bil-ġamm jew frott ikkonservat, meraq tat-tuffieħ, kafe' b'halib b'xaham imnaqqas jew bla xaham u zokkor jew 'corn flakes', b'halib b'xaham imnaqqas jew bla xaham u zokkor), il-konċentrazzjonijiet tal-plażma jistgħu jitqabblu mal-valuri korrispondenti waqt sawm.

B'mod ġenerali l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir li jittiehed bħala indinavir sulphate salt (minn kapsuli ibsin miftuħa) mhallat maz-zalza tat-tuffieħ jistgħu jitqabblu mal-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir li jittiehed bħala kapsuli ibsin, waqt sawm. F'pazjenti infettati bl-HIV, il-parametri farmakokinetiċi ta' indinavir fiz-zalza tat-tuffieħ kienu : AUC_{0-8hr} ta' 26980 nM*h; l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' 13711 nM; u konċentrazzjonijiet tal-plażma 8 sigħat wara d-doża ta' 146 nM.

Distribuzzjoni

Indinavir mhux marbut b'mod qawwi mal-proteini tal-bniedem fil-plażma (39 % mhux marbuta).

M'hemmx tagħrif dwar il-penetrazzjoni ta' indinavir fis-sistema nervuża ċentrali fil-bnedmin.

Bijotrasformazzjoni

Ġew identifikati seba' metaboliti prinċipali u l-mogħdijiet metabolici ġew identifikati bħala glukuronidazzjoni ta' pyridine nitrogen, pyridine-N-oxidation bl-3'-idrossilazzjoni fuq l-indane ring jew mingħajru, 3'- idrossilazzjoni ta' indane, p-idrossilazzjoni ta' phenylmethyl moiety, u N-depyridomethylation bl-3'- idrossilazzjoni jew mingħajru. Studji *in vitro* b'mikrożomi tal-fwied tal-bniedem indikaw li CYP3A4 huwa l-unika iżozima P450 li għandha sehem maġġuri fil-metaboliżmu ossidativ ta' indinavir. L-analiżi ta' kampjuni tal-plażma u l-urina minn suġġetti li nġhataw indinavir indikat li l-metaboliti ta' indinavir fit kellihom attivita' inibitorja fuq proteinase.

Eliminazzjoni

Matul il-medda ta' doża ta' 200-1,000-mg li nġhatat kemm lil voluntiera kif ukoll lil pazjenti infettati bl-HIV, kienet hemm zieda kemmxejn oghla minn dak proporzjonali għad-doża fit-tnehhija ta' indinavir bl-urina. It-tnehhija permezz tal-kliwi (116 mL/min) ta' indinavir tiddependi mill-konċentrazzjoni fuq il-medda tad-doża. Inqas minn 20 % ta' indinavir jitneħħa permezz tal-kliwi. Il-medja ta' tneħħija fl-urina tal-prodott mediċinali mhux mibdul wara l-amministrazzjoni ta' doża wahda waqt sawm kienet ta' 10.4 % wara doża ta' 700-mg, u ta' 12 % wara doża ta' 1,000-mg. Indinavir tneħħa malajr b'half life ta' 1.8 sigħat.

Karatteristiċi fil-pazjenti

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir ma jidhrux li huma affettwati minn razza.

M'hemmx differenzi b'sinifikanza klinika fil-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' indinavir f'nisa bl-HIV seropozittivi meta mqabbla ma' rġiel bl-HIV seropozittivi.

Pazjenti li għandhom insuffiċenja tal-fwied minn-ħafif-sa-moderat u evidenza klinika ta' ċirrożi kellhom evidenza ta' tnaqqis tal-metaboliżmu ta' indinavir li wassal għal bejn wiehied u ieħor medja oghla ta' 60 % AUC wara doża ta' 400-mg. Il-half life ta' indinavir jitwal bejn wiehied u ieħor għal 2.8 sigħat.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ġew osservati kristalli fl-urina tal-firien, xadina waħda u kelb wiehed. Il-kristalli ma ġewx marbuta ma' ħsara fil-kliwi minhabba l-prodott medicinali. Ġiet osservata zieda ta' piż tat-tirojde u iperplazja tirojdali taċ-ċelluli follikulari, minhabba zieda fit-tnehhija ta' thyroxine, fil-firien ikkurati b'indinavir b'dożi ≥ 160 mg/kg/jum. Zieda fil-piż tal-fwied seħhet fil-firien ikkurati b'indinavir b'dożi ≥ 40 mg/kg/jum u giet ma' ipertrofija fil-ċelluli tal-fwied b'dożi ≥ 320 mg/kg/jum.

Id-doża orali massima mhux letali ta' indinavir kienet mill-inqas 5,000 mg/kg fil-firien u l-ġrieden, l-oghla doża ttestjata fi studji dwar it-tossicità akuta.

Studji fil-firien indikaw li l-assorbiment mit-tessuti tal-moħħ kien limitat, id-distribuzzjoni għal go' u 'l barra mis-sistema limfatika kienet mghaġġla, u l-eskrezzjoni fil-halib tal-firien ireddeghu kienet estensiva. Id-distribuzzjoni ta' indinavir mill-barriera tal-plaċenta kien sinifikanti, imma kien limitat fil-fniek.

Mutaġenicità

Fi studji b'attivazzjoni metabolika u mingħajrha indinavir ma kellux attività mutaġenika jew ġenotossika.

Karċinogenicità

Ma gietx innutata karċinogenicità fil-ġrieden bid-doża massima tollerata, li kien jikkorrispondi għal espożizzjoni sistemika bejn wiehed u iehor 2 jew 3 oghla mill-espożizzjoni klinika. Fil-firien, b'livelli simili ta' espożizzjoni, giet osservata inċidenza oghla ta' adenomi tat-tirojde, aktarx marbuta ma' zieda fil-hruġ ta' l-ormon li jstimula t-tirojde, li jiġi wara zieda fit-tnehhija bit-tajroksin. Ir-relevanza ta' dan it-taghrif għall-bnedmin x'aktarx li jkun limitat.

Tossicità fl-Iżvilupp

L-istudji tat-tossicità fl-iżvilupp li saru fil-firien, il-fniek u l-klieb (b'dożi li pproduċew espożizzjonijiet sistemici li jistgħu jittqabblu jew huma kemmxajn ikbar mill-espożizzjoni tal-bniedem) ma wrewx evidenza ta' teratogenicità. Ma ġewx osservati bidliet esterni jew fil-vixxi fil-firien, madankollu, ġew osservati inċidenzi oghla ta' kustilji żejda u kustilji ċervikali. Ma ġewx osservati bidliet esterni, vixxi jew fl-iskeltri tal-fniek u l-klieb. Fil-firien u l-fniek ma ġewx osservati effetti fuq il-hajjja ta' embrijuni u feti jew fil-piż tal-feti. Fil-klieb, giet osservata zieda żgħira fir-riassorbiment, madankollu, il-feti kollha f'annimali kkurati kienu vijabbli, u l-inċidenza ta' feti hajjin setgħet titqabbel ma' daww li kienu fil-grupp ta' kontroll.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Nista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

anhydrous lactose
magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula:

ġelatina
titanium dioxide (E 171)
inka għall-istampar: titanium dioxide (E 171), indigo carmine (E 132) u iron oxide (E 172).

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin għal fliexken HDPE li fihom 90 u 180 kapsula iebsa.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fil-fliexkun oriġinali. Żomm il-fliexkun magħluq sew biex il-prodott tipproteġih mill-umdiġa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Fliexken tal-HDPE li jkun fihom 90 jew 180 kapsula, b'tapp tal-polipropilin u tapp tal-induzzjoni tal-fojl.

Mhux il-qisien kollha jitpoġġew fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immanigġar ieħor

Il-fliexken fihom bottijiet żgħar tad-dessikant u li għandhom jithallew fil-kontenitur.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 t'Ottubru 1996
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Lulju 2011

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU:**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem, In-Netherlands

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiki tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti tar- rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppublikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mhux applikabbli.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

CRIXIVAN 200 mg – pakketi ta' 180, 270 u 360 kapsula – Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRIXIVAN 200 mg kapsuli iebsin
Indinavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha indinavir sulphate li jikkorrispondi għal 200 mg ta' indinavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Anhydrous lactose. Ara l-fuljett għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

180 kapsula iebsa
270 kapsula iebsa
360 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.
Il-kapsuli iebsin għandhom jinbelghu shaħ.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Is-sustanza li tnixxef m'għandhiex titneħħa mill-kontenitur.
Is-sustanza li tnixxef m'għandhiex tinbela'.

8. DATA TA'SKADENZA

JIS [XX/SSSS]

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-flixxkun originali. Żomm il-flixxkun magħluq sew biex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/96/024/001 180 kapsuli iebsin
EU/1/96/024/002 270 kapsuli iebsin
EU/1/96/024/003 360 kapsuli iebsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CRIXIVAN 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

CRIXIVAN 200 mg – pakketi ta' 180, 270 u 360 kapsula – Tikketta tal-flixkun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRIXIVAN 200 mg kapsuli ibsin
Indinavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebša fiha indinavir sulphate li jikkorrispondi għal 200 mg ta' indinavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Anhydrous lactose. Ara l-fuljett għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

180 kapsula iebša
270 kapsula iebša
360 kapsula iebša

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.
Il-kapsuli ibsin għandhom jimbelghu shaħ.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Is-sustanza li tnixxef m'għandhiex titneħħa mill-kontenitur.
Is-sustanza li tnixxef m'għandhiex tinbela'.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS [XX/SSSS]

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-flixxun originali. Żomm il-flixxun magħluq sew biex tipproteġi mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/96/024/001 180 kapsuli ibsin
EU/1/96/024/002 270 kapsuli ibsin
EU/1/96/024/003 360 kapsuli ibsin

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

CRIXIVAN 400 mg – pakketti ta' 90 u 180 kapsula – Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRIXIVAN 400 mg kapsuli ibsin
Indinavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha indinavir sulphate li jikkorrispondi għal 400 mg ta' indinavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Anhydrous lactose. Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 kapsula iebsa
180 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali.
Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelghu shaħ.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Is-sustanza li tnixxef m'għandhiex titneħħa mill-kontenitur.
Is-sustanza li tnixxef m'għandhiex tinbela'.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS [XX/SSSS]

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-flixxun oriġinali. Żomm il-flixxun magħluq sew biex tiproteġi mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHD FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHD FIS-SUQ

EU/1/96/024/004 90 kapsula iebsa
EU/1/96/024/005 180 kapsula iebsa

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CRIXIVAN 400 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

CRIXIVAN 400 mg – pakketti ta' 90 u 180 kapsula – Tikketta tal-flixkun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRIXIVAN 400 mg kapsuli iebsin
Indinavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha indinavir sulphate li jikkorrispondi għal 400 mg ta' indinavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Anhydrous lactose. Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 kapsula iebsa
180 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali.
Il-kapsuli iebsin għandhom jinbelghu shaħ.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Is-sustanza li tnixxef m'għandhiex titneħħa mill-kontenitur.
Is-sustanza li tnixxef m'għandhiex tinbela'.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-flixxkun oriġinali. Żomm il-flixxkun magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/96/024/004 90 kapsula iebşa
EU/1/96/024/005 180 kapsula iebşa

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Prodott medidinali li m'ghadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TASHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

CRIXIVAN 200 mg kapsuli ibsin indinavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu CRIXIVAN u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CRIXIVAN
3. Kif għandek tiehu CRIXIVAN
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen CRIXIVAN
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu CRIXIVAN u għalxiex jintuża

X'inhu CRIXIVAN

CRIXIVAN fih sustanza msejha indinavir. Huwa jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha 'inibituri tal-protease'.

Għalxiex jintuża CRIXIVAN

CRIXIVAN jintuża biex jikkura l-Virus tal-Immunodeficienza Umana (HIV) fl-adulti. CRIXIVAN jintuża fl-istess waqt ma' kuri oħra tal-HIV (medicini antiretrovirali). Din tissejjaħ terapija antiretrovirali kkombinata.

- Eżempju ta' medicina oħra li tista' tingħatalek fl-istess waqt ma' CRIXIVAN, hija ritonavir.

Kif jahdem CRIXIVAN

CRIXIVAN jikkura l-HIV u jghin biex ibaxxi n-numru ta' partiċelli tal-HIV fid-demm tiegħek.

CRIXIVAN jghin biex:

- inaqqas ir-riskju li inti jaqbdek mard marbut mal-HIV
- inaqqas l-ammont ta' HIV fil-ġisem tiegħek ('it-tagħbija virali' tiegħek)
- iġġalli l-ghadd ta' ċelluli CD4 (T) tiegħek. Iċ-ċelluli CD4 huma parti importanti mis-sistema immuni tiegħek. Ir-rwol prinċipali tas-sistema immuni huwa li tipproteġik minn infezzjonijiet. CRIXIVAN jista' ma jagħmilx dawn l-affarijiet fil-pazjenti kollha. It-tabib tiegħek se jimmonitorja kif din il-medicina tahdem fuqek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CRIXIVAN

Tihux CRIXIVAN:

- jekk inti allergiku għal indinavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-Sezzjoni 6).
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin:
 - rifampicin – antibijotiku li jintuża biex jikkura infezzjonijiet

- cisapride – jintuża għall-problemi fil-ġewwieni
- amiodarone – jintuża għall-problemi fir-ritmu tal-qalb
- pimoziċ – jintuża għal xi problemi ta' saħħa mentali
- lovastatin jew simvastatin – jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) – mediċina magħmula mill-hxejjex li tintuża għad-depressjoni
- ergot tartramine (bil-kafeina jew mingħajrha) – jintuża għall-emigranji
- astemizole jew terfenadine – antiistamini li jintużaw għall-*hay fever* u allergiji oħrajn
- quetiapine – użat għal xi mard mentali bħall-iskizofrenja, disturb bipolari u disturb ta' dipressjoni maġġuri
- alprazolam, triazolam u midazolam (mill-halq) – jintużaw biex jikkalmawk jew jgħinuk torqod.

Tihux CRIXIVAN jekk xi waħda minn ta' fuq tapplika għalik. Jekk għandek xi dubju kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu CRIXIVAN.

Barra dan, meta CRIXIVAN jingħata fl-istess waqt mal-mediċina ritonavir:

Tihux la CRIXIVAN u lanqas ritonavir:

- jekk għandek problemi fil-fwied
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:
 - fusidic acid - antibijotiku li jintuża biex jikkura infezzjonijiet
 - piroxicam - jintuża għall-artrite
 - alfuzosin - jintuża għall-problemi fil-prostata
 - bepridil - jintuża għal uġiġħ fis-sider (angina)
 - clozapine - jintuża għal xi problemi ta' saħħa mentali
 - pethidine jew propoxyphene - jintużaw għall-uġiġħ
 - estazolam jew flurazepam - jintużaw biex jgħinuk torqod
 - clorazepate jew diazepam - jintużaw biex jikkalmawk
 - encainide, flecanide, propafenone, jew quinidine - jintużaw għal problemi ta' taħbit irregolari tal-qalb.

Tihux la CRIXIVAN u lanqas ritonavir jekk xi waħda minn ta' fuq tapplika għalik. Jekk għandek xi dubju kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu CRIXIVAN.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu CRIXIVAN jekk qatt kellek jew tiżviluppa kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin:

- **allergiji**
- **problemi fil-kliewi** (inkluz infjammazzjoni tal-kliewi, ġebel fil-kliewi jew uġiġħ fid-dahar bid-demem fl-awrina jew mingħajr demm)
- **'emofilja'** – CRIXIVAN jista' jikkawżalek hruġ ta' demm aktar malajr. Jekk tinnota xi hruġ ta' demm jew thossok debboli, kellek lit-tabib tiegħek minnufih.
- **problemi fil-fwied** – persuni b'epatite B jew Ċ kronika' jew 'ċirrozi' li jiġu kkurati b'mediċini 'antiretrovirali' għandhom mnejn ikollhom aktar effetti sekondarji fil-fwied li jkunu serji u li jistgħu jikkawżaw mewt b'din il-mediċina. Inti jista' jkollok b'żonn tagħmel testijiet tad-demem biex tiċċekkja kif qed jaħdem il-fwied tiegħek.

- **uġigh qawwi, sensitività jew dgħufija fil-muskoli tiegħek** – dawn għandhom aktar mnejn jiġru jekk inti qed tiehu mediċini li jbaxxu l-kolesterol imsejha ‘statins’ (bħal simvastatin). F’okkażjonijiet rari l-problemi fil-muskoli jistgħu jkunu serji (rabdomijolisi). Għarraf lit-tabib tiegħek kemm jista’ jkun malajr jekk inti tiżviluppa uġigh qawwi jew dgħufija fil-muskoli.
- **sinjali ta’ infezzjoni** – din tista’ tkun infezzjoni li kienet hemm qabel u li titfaċċa mill-ġdid hekk kif tinbeda l-kura kontra l-HIV. Dan jista’ jkun minhabba li l-ġisem issa huwa kapaċi jerga’ jibda jiġġielel l-infezzjonijiet. Dan jiġri f’xi persuni b’infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u li kellhom infezzjonijiet marbuta mal-HIV qabel. Jekk tinnota xi sintomi ta’ infezzjoni, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.
- **disturbi awtoimmuni** (kundizzjoni li ssehh meta s-sistema immuni tattakka tessut b’saħħu tal-ġisem) jistgħu jsehhu wkoll wara li tibda tiehu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk inti tinnota kwalunkwe sintomu ta’ infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda tadejn u fis-saqajn u li tinfirex lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih biex tfittex il-kura meħtieġa.
- **problemi fl-għadam** – sinjali jinkludu gogi ibsin, uġigh, speċjalment fil-ġenbejn, u tbatija biex tiċċaqlaq. Jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn is-sinjali, kellem lit-tabib tiegħek. Problemi bħal dawn jistgħu jsehhu minhabba marda tal-għadam imsejha ‘osteonekrozi’ (telf tal-provvista tad-demem lejn l-għadam li tikkawża mewt tal-għadam), li tista’ ssehh minn xhur sa snin wara li tibda terapija għall-HIV. Ir-riskju li inti jkollok problemi fl-għadam jkun aktar jekk inti:
 - tixrob l-alkohol
 - għandek indiċi tal-massa tal-ġisem għoli
 - għandek sistema immuni li hija dgħajfa hafna
 - kont qed tiehu kortikosteroidi fl-istess waqt ma’ CRIVAN
 - tiehu terapija antiretrovirali kkombinata għal żmien twil.

Jekk kwalunkwe waħda minn ta’ fuq tapplika għalik (jew jekk għandek xi dubju), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu CRIVAN.

Tfal u adolexxenti

CRIVAN mhuwiex rrakkomandat fi tfal taħt l-età ta’ 18-il sena.

Mediċini oħra u CRIVAN

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista’ tiehu xi mediċina oħra. Dan jinkludi mediċini li inti ksibt mingħajr riċetta, inkluz mediċini magħmulin mill-ħxejjex.

CRIVAN jista’ jaffetwa l-mod kif jahdmu xi mediċini oħra. Barra dan xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem CRIVAN.

Ritonavir

Ritonavir jintuża biex iżid il-livelli ta’ CRIVAN fid-demem jew, b’mod anqas frekwenti u b’dozi għola, għall-kura tal-HIV. Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti se tiehu kemm CRIVAN kif ukoll ritonavir. Għati daqqa t’għajn ukoll lill-Fuljett ta’ Tagħrif ta’ ritonavir.

Jekk jogħġbok ara ‘**Tihux CRIVAN**’ u ‘**Tihux la CRIVAN u lanqas ritonavir**’ fuq taħt Sezzjoni 2 għal-lista importanti ta’ mediċini li inti m’għandekx tiehu flimkien ma’ CRIVAN. Tihux CRIVAN jekk inti qiegħed tiehu jew haċt dan l-aħħar xi waħda minn dawn il-mediċini. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tiehu CRIVAN.

Barra dan, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek qabel ma tiehu CRIXIVAN jekk inti qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li għejjin peress li t-tabib tieghek jista' jkun irid ibiddel id-doza tal-medicini tieghek:

- theophylline - jintuza għall-ażżma
- warfarin - jintuza biex iraqqaq id-demm
- morphine, fentanyl - jintużaw għall-uġigh
- buspirone - jintuza biex jikkalmak
- fluconazole - jintuza għal infezzjonijiet bil-fungu
- venlafaxine, trazodone - jintużaw għad-depressjoni
- tacrolimus, ciclosporin - fil-biċċa l-kbira jintużaw wara trapjant ta' organu
- delavirdine, efavirenz, nevirapine - jintużaw għall-HIV
- amprenavir, saquinavir, atazanavir - jintużaw għall-HIV
- sildenafil, vardenafil, tadalafil - jintużaw għall-impotenza
- dexamethasone - jintuza biex iwaqqaf in-nefha (infjammazzjoni)
- itraconazole, ketoconazole - jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet bil-fungu
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin - jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol
- fexofenadine, loratidine - antiistamini li jintużaw għall-hay fever u għal kondizzjonijiet allergiċi oħrajn
- medicini kontraċettivi li jittiehdu mill-halq ('Il-Pill') li fihom norethindrone jew ethinyl estradiol
- phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, divalproex, lamotrigine - medicini li jintużaw biex jikkuraw aċċessjonijiet (epilessija)
- midazolam (permezz ta' injezzjoni) - jintuza għal aċċessjonijiet akuti u biex iraqqaq il-pazjenti qabel xi proċeduri mediċi
- amlodipine, felodipine, nifedipine, nicardipine, digoxin, diltiazem - jintużaw għal pressjoni għolja u xi problemi fil-qalb
- quetiapine – użat għal xi mard mentali bħall-iskizofrenja, disturb bipolari u disturb ta' dipressjoni maġġuri

Jekk kwalunkwe wahda minn dawn ta' fuq tapplika għalik (jew jekk għandek xi dubju), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek qabel tiehu CRIXIVAN.

CRIXIVAN ma' ikel u xorb

Ara Sezzjoni 3 taht għal informazzjoni dwar kif għandek tiehu CRIXIVAN. Madankollu huwa importanti hafna li inti:

- ma tihux CRIXIVAN ma' ikel b'hafna kaloriji, xaham u proteini. Dan għaliex dan l-ikel ma jhallix li għalik jieh CRIXIVAN kemm suppost u għalhekk dan ma jaħdimx daqshekk tajjeb.

Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, hu CRIXIVAN biss jekk it-tabib tieghek jiddeċiedi li żgur għandek bżonnu. Mhux magħruf jekk CRIXIVAN jagħmilx hsara lit-tarbija li għadha fil-guf meta jittiehed minn mara tqila.

Huwa rrakkomandat li nisa bl-HIV ma jreddghux. Dan sabiex l-HIV jitwaqqaf milli jgħaddi għat-tarbija tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ġew irrapurati sturdament u viżta mċajpra waqt il-kura bi CRIXIVAN. Jekk dan isehh m'għandekx issuq jew thaddem magni.

Affarijiet ohra li ghandek tkun taf

CRIXIVAN mhuwiex kura għall-HIV. Inti xorta jistghu jaqbdur infezzjonijiet jew mard ieħor marbut mal-HIV. Għalhekk inti xorta għandek tibqa' tara lit-tabib tiegħek waqt li inti tkun qed tiehu CRIXIVAN.

L-HIV tinfirex permezz tad-demem jew kuntatt sesswali ma' persuna bl-HIV. Xorta tista' tghaddi l-HIV meta tkun qiegħed tiehu din il-mediċina, għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni ohra.

CRIXIVAN fih lactose

Din il-mediċina fiha lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tistax tittolleraw jew tiddigerixxi xi tipi ta' zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiehu CRIXIVAN

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rrakkomandata ta' CRIXIVAN hija:

- Erba' kapsuli ta' 200 mg (800 mg) - jittiehdu tliet darbiet kuljum (kull 8 sigħat). Dan ifisser li inti b'kollox se tiehu tnax-il kapsula ta' 200 mg (2400 mg) kuljum.

Ġeneralment inti tiehu inqas CRIXIVAN jekk tkun qed tiehu ritonavir ukoll. Id-doži rrakkomandati huma:

- CRIXIVAN – żewġ kapsuli ta' 200 mg (400 mg) - jittiehdu darbejn kuljum. Dan ifisser li inti b'kollox se tiehu erba' kapsuli ta' 200 mg (800 mg) kuljum.
- ritonavir - 100 mg - jittiehed darbejn kuljum.

Kif tiehu din il-mediċina

- Hu din il-mediċina mill-halq.
- Ibla' l-kapsuli saħħ ma' xarba ilma, halib xkumat jew b'ammont baxx ta' xaham, meraq tal-frott, te jew kafe.
- Tfarraxx u tonqodx il-kapsuli.
- Importanti li l-adulti jixorbu mill-inqas litru u nofs ta' likwidu kuljum waqt li qed jiehdu CRIXIVAN. Dan jghin biex jonqos ir-riskju li jkollok ġebel fil-kliewi.
- Tiegħu CRIXIVAN ma' ikel b'hafna kaloriji, xaham u proteini. Dan għaliex dawn ma jhallux il-ġismek jiehdu CRIXIVAN kemm suppost u għalhekk dan ma jaħdimx daqshekk tajjeb.

Meta għandek tiehdu

- Hudu siegħa qabel jew sagħtejn wara ikla.
- Jekk inti ma tistax tiehdu mingħajr ikel hu CRIXIVAN ma' ikla hafifa b'ammont baxx ta' xaham. Din tista' tkun hobż mixwi bil-ġamm jew *cornflakes* b'halib xkumat jew b'ammont baxx ta' xaham u biz-zokkor.
- Jekk inti qed tiehu ritonavir ukoll, inti tista' tiehu CRIXIVAN fi kwalunkwe hin tal-ġurnata mal-ikel jew mingħajru.

Jekk tiehu CRIXIVAN aktar milli suppost

Jekk tiehu CRIXIVAN aktar milli suppost, kellem lit-tabib tieghek malajr kemm jista' jkun. Jistghu jigrú l-effetti li ġejjin:

- tqalligh
- rimettar
- dijarea
- uġigh fid-dahar
- demm fl-awrina tieghek.

Jekk tinsa tiehu CRIXIVAN

M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu Jekk qbiżt doża, tehodhiex iktar tard matul il-jum. Kemm tkompli bl-iskeda normali tieghek.

Jekk tieqaf tiehu CRIXIVAN

Importanti li tiehu CRIXIVAN eżatt kif jghidlek it-tabib tieghek - huwa jew hija jghidulek kemm għandek iddum tiehu l-medicina tieghek.

- Tieqafx tiehu CRIXIVAN minghajr ma tkellem lit-tabib tieghek.
- Dan għax jekk tnaqqas jew taqbez id-doži jkun hemm probabbiltà akbar li l-HIV isir rezistenti għal CRIXIVAN
- Jekk isehh dan, il-kura tieghek ma tibqax taħdem. .

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-sahha u l-istil ta' hajja mregga' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tieghek ser jagħmilk testijiet għal dawn il-bidliet.

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin gew irrapportati minn pazjenti li kienu qegħdin jiehdu CRIXIVAN:

Ara lit-tabib tieghek minnufih jekk tinnota kwalunkwe effett sekondarju serju minn dawn li ġejjin – jista' jkollok bżonn kura medika immedjata:

- reazzjonijiet allergici – sinjali jinkludu haqq fil-gilda, 'dbabar imqabbzin fil-gilda' jew 'thorrija', nefha tal-wieċ, tax-xofftejn, tal-ilsien jew tal-grieżem u tbatija biex tiehu n-nifs. Mhux magħruf kemm dawn jistghu jigrú ta' spiss (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli), iżda r-reazzjoni xi drabi tista' tkun severa u tinkludi xokk

Hemm ukoll effetti sekondarji ohra li inti jista' jkollok waqt li tkun qed tiehu din il-medicina bhal żieda fil-hruġ tad-demm f'persuni morda bl-emofilja, problemi fil-muskoli, sinjali ta' infezzjoni u problemi fl-għadam. Jekk jogħġbok ara 'Twissijiet u prekawzjonijiet' f'Sezzjoni 2 fuq.

Effetti sekondarji addizzjonali jinkludu:

Komuni hafna (jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- uġigh ta' ras
- raxx jew gilda xotta

- nawsja
- rimettar
- bidla fis-sens tat-togħma
- indigestjoni jew dijarea
- uġigh jew nefha fl-istonku
- thossok stordut, debboli jew għajjen.

Komuni (jaffettwaw anqas minn persuna wahda minn kull 10):

- tghaddi l-gass
- ħakk
- ħalq xott
- ittella' lura l-aċidu mill-istonku
- uġigh fil-muskoli
- uġigh meta tghaddi l-awrina
- tbatija biex torqod
- thoss titrix jew sensazzjoni mhux tas-soltu fil-gilda.

L-effetti sekondarji li għejjin kienu wkoll irrappurtati wara li l-medicina bdiet tintuza.

Mhix magħrufa l-frekwenza li jsehhu biha:

- telf ta' xagħar
- infjammazzjoni tal-frixa
- reazzjonijiet severi fil-gilda
- il-gilda tiskura
- ikollok halqek imtarra
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem
- dwiefer jikbru għal gol-gilda b'infjezzjoni jew minghamrha
- problemi fil-fwied bħal infjammazzjoni jew insuffiċjenza tal-fwied
- problemi fil-kliewi bħal infjezzjoni fil-kliewi, funzjoni tal-kliewi li tmur għall-agħar jew telf tal-funzjoni tal-kliewi
- uġigh u diffikultà biex iċċaqtaq l-ispalla.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen CRIXIVAN

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxun jew il-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen CRIXIVAN fil-flixxun originali u żomm il-flixxun magħluq sew biex tipproteġih mill-umdità. Il-flixxun fih bottijiet żgħir tad-dessikant li għandhom jibqgħu fil-flixxun.

Tarmix medicini mal-ilma tad-draġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih CRIXIVAN

- Is-sustanza attiva hi indinavir. Kull kapsula iebsa fiha indinavir sulphate li huwa ekwivalenti għal 200 mg ta' indinavir.
- Is-sustanzi l-oħra huma anhydrous lactose, magnesium stearate, gelatina u titanium dioxide (E 171).
- Il-kapsuli huma stampati b'linka tal-istampar li fiha indigo carmine (E 132).

Kif jidher CRIXIVAN u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli ibsin ta' CRIXIVAN 200 mg jiġu fi fliexken HDPE li jkun fihom 180, 270 jew 360 kapsula u li jkunu b'tapp ta' polypropylene u sigill tal-fojl. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-deqs jiet kollha jkunu fis-suq.

Il-kapsuli huma bojod semi-trasparenti u l-kliem 'CRIXIVANTM 200 mg' fuqhom huma blu.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, In-Netherlands

Il-Manifattur: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem, In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3731
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
cllc@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

CRIXIVAN 400 mg kapsuli ibsin indinavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu CRIXIVAN u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CRIXIVAN
3. Kif għandek tiehu CRIXIVAN
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen CRIXIVAN
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu CRIXIVAN u għalxiex jintuża

X'inhu CRIXIVAN

CRIXIVAN fih sustanza msejha indinavir. Huwa jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha 'inibituri tal-protease'.

Għalxiex jintuża CRIXIVAN

CRIXIVAN jintuża biex jikkura l-Virus tal-Immunodeficienza Umana (HIV) fl-adulti. CRIXIVAN jintuża fl-istess waqt ma' kura oħra tal-HIV (medicini antiretrovirali). Din tissejjaħ terapija antiretrovirali kkombinata.

- Eżempju ta' medicina oħra li tista' tingħatalek fl-istess waqt ma' CRIXIVAN, hija ritonavir.

Kif jahdem CRIXIVAN

CRIXIVAN jikkura l-HIV u jgħin biex ibaxxi n-numru ta' partiċelli tal-HIV fid-demm tiegħek.

CRIXIVAN jgħin biex:

- inaqqas ir-riskju li inti jaqbdet mard marbut mal-HIV
- inaqqas l-ammont ta' HIV fil-ġisem tiegħek ('it-tagħbija virali' tiegħek)
- jgħolli l-għadd ta' ċelluli CD4 (T) tiegħek. Iċ-ċelluli CD4 huma parti importanti mis-sistema immuni tiegħek. Ir-rwol prinċipali tas-sistema immuni huwa li tipproteġik minn infezzjonijiet. CRIXIVAN jista' ma jagħmilx dawn l-affarijiet fil-pazjenti kollha. It-tabib tiegħek se jimmonitorja kif din il-medicina taħdem fuqek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CRIXIVAN

Tihux CRIXIVAN:

- jekk inti allergiku għal indinavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-Sezzjoni 6).
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- rifampicin – antibijotiku li jintuża biex jikkura infezzjonijiet
- cisapride – jintuża għall-problemi fil-ġewwieni
- amiodarone – jintuża għall-problemi fir-ritmu tal-qalb
- pimozide – jintuża għal xi problemi ta' saħħa mentali
- lovastatin jew simvastatin – jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) – medicina magħmula mill-ħxejjex li tintuża għad-depressjoni
- ergot tartramine (bil-kafeina jew mingħajrha) – jintuża għall-emigranji
- astemizole jew terfenadine – antiistamini li jintużaw għall-*hay fever* u allergiji oħrajn
- quetiapine – użat għal xi mard mentali bħall-iskizofrenja, disturb bipolari u disturb ta' dipressjoni maġġuri
- alprazolam, triazolam u midazolam (mill-ħalq) – jintużaw biex jikkalmaw jew jgħinuk torqod.

Tihux CRIXIVAN jekk xi waħda minn ta' fuq tapplika għalik. Jekk għandek xi dubju kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu CRIXIVAN.

Barra dan, meta CRIXIVAN jingħata fl-istess waqt mal-medicina ritonavir:

Tihux la CRIXIVAN u lanqas ritonavir:

- jekk għandek problemi fil-fwied
- jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin:
 - fusidic acid - antibijotiku li jintuża biex jikkura infezzjonijiet
 - piroxicam - jintuża għall-artrite
 - alfuzosin - jintuża għall-problemi fil-prostata
 - bepridil - jintuża għal uġigh fis-sider (angina)
 - clozapine - jintuża għal xi problemi ta' saħħa mentali
 - pethidine jew propoxyphene - jintużaw għall-uġigh
 - estazolam jew flurazepam - jintużaw biex jgħinuk torqod
 - clorazepate jew diazepam - jintużaw biex jikkalmaw
 - encainide, flecanide, propafenone, jew quinidine - jintużaw għal problemi ta' tahbit irregolari tal-qalb.

Tihux la CRIXIVAN u lanqas ritonavir jekk xi waħda minn ta' fuq tapplika għalik. Jekk għandek xi dubju kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu CRIXIVAN.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tiehu CRIXIVAN jekk qatt kellek jew tiżviluppa kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin:

- **allergiji**
- **problemi fil-kliewi** (inkluz infjammazzjoni tal-kliewi, ġebel fil-kliewi jew uġigh fid-dahar bid-demmm fl-awrina jew mingħajr demmm)
- **'emofilja'** – CRIXIVAN jista' jikkawżalek hruġ ta' demmm aktar malajr. Jekk tinnota xi hruġ ta' demmm jew thossok debboli, kellek lit-tabib tiegħek minnufih.
- **problemi fil-fwied** – persuni b'epatite B jew Ċ kronika' jew 'cirrozi' li jiġu kkurati b'medicini 'antiretrovirali' għandhom mnejn ikollhom aktar effetti sekondarji fil-fwied li jkunu serji u li jistgħu jikkawżaw mewt b'din il-medicina. Inti jista' jkollok b'żonn tagħmel testijiet tad-demmm biex tiċċekkja kif qed jaħdem il-fwied tiegħek.

- **uġigh qawwi, sensitività jew dgħufija fil-muskoli tiegħek** – dawn għandhom aktar mnejn jiġru jekk inti qed tiehu mediċini li jbaxxu l-kolesterol imsejha ‘statins’ (bħal simvastatin). F’okkażjonijiet rari l-problemi fil-muskoli jistgħu jkunu serji (rabdomijolisi). Għarraf lit-tabib tiegħek kemm jista’ jkun malajr jekk inti tiżviluppa uġigh qawwi jew dgħufija fil-muskoli.
- **sinjali ta’ infezzjoni** – din tista’ tkun infezzjoni li kienet hemm qabel u li titfaċċa mill-ġdid hekk kif tinbeda l-kura kontra l-HIV. Dan jista’ jkun minhabba li l-ġisem issa huwa kapaċi jerga’ jibda jiġġielel l-infezzjonijiet. Dan jiġri f’xi persuni b’infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u li kellhom infezzjonijiet marbuta mal-HIV qabel. Jekk tinnota xi sintomi ta’ infezzjoni, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek minnufih.
- **disturbi awtoimmuni** (kundizzjoni li ssehh meta s-sistema immuni tattakka tessut b’saħħu tal-ġisem) jistgħu jsehhu wkoll wara li tibda tiehu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk inti tinnota kwalunkwe sintomu ta’ infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda tadejn u fis-saqajn u li tinfirex lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih biex tfittex il-kura meħtieġa.
- **problemi fl-għadam** – sinjali jinkludu gogi ibsin, uġigh, speċjalment fil-ġenbejn, u tbatija biex tiċċaqlaq. Jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn is-sinjali, kellek lit-tabib tiegħek. Problemi bħal dawn jistgħu jsehhu minhabba marda tal-għadam imsejha ‘osteonekrosi’ (telf tal-provvista tad-demem lejn l-għadam li tikkawża mewt tal-għadam), li tista’ ssehh minn xhur sa snin wara li tibda terapija għall-HIV. Ir-riskju li inti jkollok problemi fl-għadam jkun aktar jekk inti:
 - għandek indiċi tal-massa tal-ġisem għoli
 - għandek sistema immuni li hija dgħajfa hafna
 - kont qed tiehu kortikosteroidi fl-istess waqt ma’ CRIXIVAN
 - tiehu terapija antiretrovirali kkombinata għal żmien twil.

Jekk kwalunkwe waħda minn ta’ fuq tapplika għalik (jew jekk għandek xi dubju), kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu CRIXIVAN.

Tfal u adolexxenti

CRIXIVAN mhuwiex rrakkomandat fi tfal taħt l-età ta’ 18-il sena.

Mediċini oħra u CRIXIVAN

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista’ tiehu xi mediċina oħra. Dan jinkludi mediċini li inti ksibt mingħajr riċetta, inkluz mediċini magħmulin mill-ħxejjex.

CRIXIVAN jista’ jaffetwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra dan xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem CRIXIVAN.

Ritonavir

Ritonavir jintuża biex iżid il-livelli ta’ CRIXIVAN fid-demem jew, b’mod anqas frekwenti u b’doži għola, għall-kura tal-HIV. Kellek lit-tabib tiegħek jekk inti se tiehu kemm CRIXIVAN kif ukoll ritonavir. Għati daqqa t’għajn ukoll lill-Fuljett ta’ Tagħrif ta’ ritonavir.

Jekk jogħġbok ara ‘**Tihux CRIXIVAN**’ u ‘**Tihux la CRIXIVAN u lanqas ritonavir**’ fuq taħt Sezzjoni 2 għal-lista importanti ta’ mediċini li inti m’għandekx tiehu flimkien ma’ CRIXIVAN. Tihux CRIXIVAN jekk inti qiegħed tiehu jew haċt dan l-aħħar xi waħda minn dawn il-mediċini. Jekk għandek xi dubju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tiehu CRIXIVAN.

Barra dan, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek qabel ma tiehu CRIXIVAN jekk inti qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini li ghejjin peress li t-tabib tieghek jista' jkun irid ibiddel id-doza tal-medicini tieghek:

- theophylline - jintuza għall-ażżma
- warfarin - jintuza biex iraqqaq id-demm
- morphine, fentanyl - jintużaw għall-uġigh
- buspirone - jintuza biex jikkalmak
- fluconazole - jintuza għal infezzjonijiet bil-fungu
- venlafaxine, trazodone - jintużaw għad-depressjoni
- tacrolimus, ciclosporin - fil-biċċa l-kbira jintużaw wara trapjant ta' organu
- delavirdine, efavirenz, nevirapine - jintużaw għall-HIV
- amprenavir, saquinavir, atazanavir - jintużaw għall-HIV
- sildenafil, vardenafil, tadalafil - jintużaw għall-impotenza
- dexamethasone - jintuza biex iwaqqaf in-nefha (infjammazzjoni)
- itraconazole, ketoconazole - jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet bil-fungu
- atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin - jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol
- fexofenadine, loratidine - antiistamini li jintużaw għall-hay fever u għal kondizzjonijiet allergiċi oħrajn
- medicini kontraċettivi li jittiehdu mill-halq ('Il-Pill') li fihom norethindrone jew ethinyl estradiol
- phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, divalproex, lamotrigine - medicini li jintużaw biex jikkuraw aċċessjonijiet (epilessija)
- midazolam (permezz ta' injezzjoni) - jintuza għal aċċessjonijiet akuti u biex iraqqaq il-pazjenti qabel xi proċeduri mediċi
- amlodipine, felodipine, nifedipine, nicardipine, digoxin, diltiazem - jintużaw għal pressjoni għolja u xi problemi fil-qalb
- quetiapine – użat għal xi mard mentali bħall-iskizofrenja, disturb bipolari u disturb ta' dipressjoni maġġuri

Jekk kwalunkwe wahda minn dawn ta' fuq tapplika għalik (jew jekk għandek xi dubju), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek qabel tiehu CRIXIVAN.

CRIXIVAN ma' ikel u xorb

Ara Sezzjoni 3 taht għal informazzjoni dwar kif għandek tiehu CRIXIVAN. Madankollu huwa importanti hafna li inti:

- ma tihux CRIXIVAN ma' ikel b'hafna kaloriji, xaham u proteini. Dan għaliex dan l-ikel ma jhallix li għalik jieh CRIXIVAN kemm suppost u għalhekk dan ma jaħdimx daqshekk tajjeb.

Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, hu CRIXIVAN biss jekk it-tabib tieghek jiddeċiedi li żgur għandek bżonnu. Mhux magħruf jekk CRIXIVAN jagħmilx hsara lit-tarbija li għadha fil-guf meta jittiehed minn mara tqila.

Huwa rrakkomandat li nisa bl-HIV ma jreddghux. Dan sabiex l-HIV jitwaqqaf milli jgħaddi għat-tarbija tagħhom.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ġew irrapurati sturdament u viżta m'cajpra waqt il-kura bi CRIXIVAN. Jekk dan isehh m'għandekx issuq jew thaddem magni.

Affarijiet ohra li ghandek tkun taf

CRIXIVAN mhuwiex kura għall-HIV. Inti xorta jistghu jaqbdur infezzjonijiet jew mard ieħor marbut mal-HIV. Għalhekk inti xorta għandek tibqa' tara lit-tabib tiegħek waqt li inti tkun qed tiehu CRIXIVAN.

L-HIV tinfirex permezz tad-demem jew kuntatt sesswali ma' persuna bl-HIV. Xorta tista' tghaddi l-HIV meta tkun qiegħed tiehu din il-medicina, għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni ohra.

CRIXIVAN fih lactose

Din il-medicina fiha lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti ma tistax tittolleraw jew tiddigerixxi xi tipi ta' zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu CRIXIVAN

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rrakkomandata ta' CRIXIVAN hija:

- Żewġ kapsuli ta' 400 mg (800 mg) - jittiehdu tliet darbiet kuljum (kull 8 sigħat). Dan ifisser li inti b'kollox se tiehu sitt kapsuli ta' 400 mg (2400 mg) kuljum.

Ġeneralment inti tiehu inqas CRIXIVAN jekk tkun qed tiehu ritonavir ukoll. Id-doži rrakkomandati huma:

- CRIXIVAN – kapsula waħda ta' 400 mg (400 mg) - tittiehed darbtejn kuljum. Dan ifisser li inti b'kollox se tiehu zewġ kapsuli ta' 400 mg (800 mg) kuljum.
- ritonavir - 100 mg - jittiehed darbtejn kuljum.

Kif tiehu din il-medicina

- Hu din il-medicina mill-halq.
- Ibla' l-kapsuli saħħ ma' xarba ilma, halib xkumat jew b'ammont baxx ta' xaham, meraq tal-frott, te jew kafe.
- Tfarrakx u tonqodx il-kapsuli.
- Importanti li l-adulti jixorbu mill-inqas litru u nofs ta' likwidu kuljum waqt li qed jiehdu CRIXIVAN. Dan jghin biex jonqos ir-riskju li jkollok ġebel fil-kliewi.
- Tiegħu CRIXIVAN ma' ikel b'hafna kaloriji, xaham u proteini. Dan għaliex dawn ma jhallux il-ġismek jiehdu CRIXIVAN kemm suppost u għalhekk dan ma jaħdimx daqshekk tajjeb.

Meta għandek tiehdu

- Hudu siegħa qabel jew sagħtejn wara ikla.
- Jekk inti ma tistax tiehdu mingħajr ikel hu CRIXIVAN ma' ikla hafifa b'ammont baxx ta' xaham. Din tista' tkun hobż mixwi bil-ġamm jew *cornflakes* b'halib xkumat jew b'ammont baxx ta' xaham u biz-zokkor.
- Jekk inti qed tiehu ritonavir ukoll, inti tista' tiehu CRIXIVAN fi kwalunkwe hin tal-ġurnata mal-ikel jew mingħajru.

Jekk tiehu CRIXIVAN aktar milli suppost

Jekk tiehu CRIXIVAN aktar milli suppost, kellem lit-tabib tieghek malajr kemm jista' jkun. Jistghu jiġru l-effetti li ġejjin:

- tqalligh
- rimettar
- dijarea
- uġigh fid-dahar
- demm fl-awrina tieghek.

Jekk tinsa tiehu CRIXIVAN

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu Jekk qbiżt doża, tehodhiex iktar tard matul il-jum. Kemm tkompli bl-iskeda normali tieghek.

Jekk tieqaf tiehu CRIXIVAN

Importanti li tiehu CRIXIVAN eżatt kif jgħidlek it-tabib tieghek - huwa jew hija jgħidlek kemm għandek iddum tiehu l-medicina tieghek.

- Tieqafx tiehu CRIXIVAN minghajr ma tkellem lit-tabib tieghek.
- Dan għax jekk tnaqqas jew taqbez id-doži jkun hemm probabbiltà akbar li l-HIV isir rezistenti għal CRIXIVAN
- Jekk isehh dan, il-kura tieghek ma tibqax taħdem. .

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-sahha u l-istil ta' hajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tieghek ser jagħmilek testijiet għal dawn il-bidliet.

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrapportati minn pazjenti li kienu qegħdin jiehdu CRIXIVAN:

Ara lit-tabib tieghek minnufih jekk tinnota kwalunkwe effett sekondarju serju minn dawn li ġejjin – jista' jkollok bżonn kura medika immedjata:

- reazzjonijiet allergici – sinjali jinkludu hazz fil-gilda, 'dbabar imqabbzin fil-gilda' jew 'horriqja', nefha tal-wieċ, tax-xofftejn, tal-ilsien jew tal-grieżem u tbatija biex tiehu n-nifs. Mhux magħruf kemm dawn jistghu jiġru ta' spiss (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli), iżda r-reazzjoni xi drabi tista' tkun severa u tinkludi xokk.

Hemm ukoll effetti sekondarji ohra li inti jista' jkollok waqt li tkun qed tiehu din il-medicina bhal żieda fil-hruġ tad-demm f'persuni morda bl-emofilja, problemi fil-muskoli, sinjali ta' infezzjoni u problemi fl-għadam. Jekk jogħġbok ara 'Twissijiet u prekawzjonijiet' f'Sezzjoni 2 fuq.

Effetti sekondarji addizzjonali jinkludu:

Komuni hafna (jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- uġigh ta' ras
- raxx jew gilda xotta

- nawsja
- rimettar
- bidla fis-sens tat-togħma
- indigestjoni jew dijarea
- uġigh jew nefha fl-istonku
- thossok stordut, debboli jew għajjen.

Komuni (jaffettwaw anqas minn persuna waħda minn kull 10):

- tghaddi l-gass
- ħakk
- ħalq xott
- ittella' lura l-aċidu mill-istonku
- uġigh fil-muskoli
- uġigh meta tghaddi l-awrina
- tbatija biex torqod
- thoss titrix jew sensazzjoni mhux tas-soltu fil-gilda.

L-effetti sekondarji li għejjin kienu wkoll irrappurtati wara li l-medicina bdiet tintuża.

Mhix magħrufa l-frekwenza li jsehhu biha:

- telf ta' xagħar
- infjammazzjoni tal-frixa
- reazzjonijiet severi fil-gilda
- il-gilda tiskura
- ikollok halqek imtarra
- għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem
- dwiefer jikbru għal gol-gilda b'infjezzjoni jew minghamrha
- problemi fil-fwied bħal infjammazzjoni jew insufficjenza tal-fwied
- problemi fil-kliewi bħal infjezzjoni fil-kliewi, funzjoni tal-kliewi li tmur għall-agħar jew telf tal-funzjoni tal-kliewi
- uġigh u diffikultà biex iċċaqtaq l-ispolla.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen CRIXIVAN

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxun jew il-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen CRIXIVAN fil-flixxun oriġinali u żomm il-flixxun magħluq sew biex tipproteġih mill-umdità. Il-flixxun fih bottijiet żgħir tad-dessikant li għandhom jibqgħu fil-flixxun.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih CRIXIVAN

- Is-sustanza attiva hi indinavir. Kull kapsula iebša fiha indinavir sulphate li huwa ekwivalenti għal 400 mg ta' indinavir.
- Is-sustanzi l-oħra huma anhydrous lactose, magnesium stearate, ġelatina u titanium dioxide (E 171).
- Il-kapsuli huma stampati b'linka tal-istampar li fiha titanium dioxide (E 171), indigo carmine (E 132) u iron oxide (E 172).

Kif jidher CRIXIVAN u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli ibsin ta' CRIXIVAN 400 mg jiġu fi fliexken HDPE li jkun fihom 90 jew 180 kapsula u li jkunu b'tapp ta' polypropylene u sigill tal-fojl. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-dasijiet kollha jkunu fis-suq.

Il-kapsuli huma bojod semi-trasparenti u l-kliem 'CRIXIVANTM 400 mg' fuqhom huma ħodor.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, In-Netherlands

Il-Manifattur: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem, In-Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joġġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clie@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinsinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com.

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati