

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aptivus 250 mg bløde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En blød kapsel indeholder 250 mg tipranavir.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Hver kaspel indeholder 100,0 mg ethanol, 455,0 mg polyoxylet ricinusolie og 12,6 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Blød kapsel.

Pink, aflange bløde gelatine kapsler påtrykt ”TPV 250” i sort.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Aptivus plus lavdosis ritonavir er indiceret som antiretroviral kombinationsbehandling af hiv-1 infektion til tidligere behandlede voksne og unge fra 12 års alderen, der er smittede med virus, som er resistent over for flere proteasehæmmere. Aptivus bør kun anvendes i kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler hos patienter, hvor der ikke er nogen anden terapeutisk mulighed.

Når der skal tages stilling til, om behandling med Aptivus med lavdosis ritonavir skal initieres, skal tidligere behandling af den enkelte patient nøje evalueres, herunder mønstrene for mutationer forbundet med forskellige præparater. Genotype- eller fænotype-studier (når det er muligt) og tidligere behandlinger skal tages i betragtning ved behandling med Aptivus. Kombinationen af mutationer, der kan have en negativ påvirkning af det virologiske respons ved Aptivus plus lavdosis ritonavir-behandlingen, bør vurderes før behandlingsstart (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Aptivus skal altid gives med lavdosis ritonavir som farmakokinetisk forstærker og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Produktresuméet for ritonavir skal derfor gennemlæses, inden behandling med Aptivus påbegyndes (især afsnittene om kontraindikationer, advarsler og bivirkninger).

Aptivus bør ordineres af læger, der har erfaring med behandling af hiv-1-infektion.

#### Dosering

*Voksne og unge (i alderen fra 12-18 år)*

Den anbefalede dosis af Aptivus er 500 mg plus 200 mg ritonavir (lavadosis ritonavir) to gange dagligt (se pkt. 4.4 for forsigtighedsregler hos unge).

Der bør ikke ordineres ritonavir i doser på mindre end 200 mg to gange daglig, da det kan ændre virkningsprofilen ved kombinationsbehandlingen.

Tæt monitorering af patientens virologiske respons og tolerance er særligt påkrævet hos unge patienter, da der er begrænset data for sikkerhed og virkning for denne patientgruppe (se pkt. 5.1).

#### *Glemte doser*

Patienter bør informeres om nødvendigheden af dagligt at tage den ordinerede dosis Aptivus og ritonavir. Overskrides doseringstidspunktet med mere end 5 timer, bør patienten informeres om at vente til det næste planlagte doseringstidspunkt for Aptivus og ritonavir. Overskrides doseringstidspunktet med mindre end 5 timer, skal patienten instrueres i at tage den glemte dosis med det samme og tage den næste Aptivus- og ritonavirdosis som planlagt.

#### *Ældre*

Kliniske studier med Aptivus omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter på 65 år eller mere til at kunne vurdere, om de responderer anderledes end yngre patienter (se pkt. 5.2).

Generelt skal der udvises forsigtighed, når der gives Aptivus til ældre patienter, grundet den højere frekvens af nedsat lever-, nyre- og hjertefunktion og anden samtidig sygdom eller behandling (se pkt. 4.4).

#### *Leverinsufficiens*

Tipranavir metaboliseres i leveren. Leverinsufficiens kan derfor medføre en stigning i eksponeringen for tipranavir og en forværret sikkerhedsprofil. Aptivus bør derfor anvendes med forsigtighed og med øget monitoreringsfrekvens hos patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh A). Aptivus er kontraindiceret til patienter med moderat eller svær leverinsufficiens (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Nyreinsufficiens*

Der kræves ingen dosisjustering til patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Aptivus kapslers sikkerhed og virkning hos børn i alderen fra 2 til 12 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

En passende dosisjustering af Aptivus kapsler til børn under 12 år er ikke mulig. Aptivus oral opløsning er tilgængelig for børn i alderen mellem 2 og 12 år (jf. det respektive produktresumé).

Aptivus's sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Til oral anvendelse.

Aptivus bløde kapsler plus lavdosis ritonavir bør tages sammen med mad (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med moderat til svær leverinsufficiens (Child-Pugh B eller C).

Kombination af rifampicin og Aptivus med lavdosis ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*) pga. risiko for nedsættelse af plasmakoncentrationen og nedsat klinisk effekt af tipranavir (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med Aptivus plus lavdosis ritonavir og aktive substanser, hvis clearance er stærkt afhængig af CYP3A, og hvor forhøjede plasmakoncentrationer medfører alvorlige og/eller livstruende hændelser. Disse aktive substanser omfatter antiarytmika (såsom amiodaron, bepridil, quinidin), antihistaminer (såsom astemizol, terfenadin), sekalealkaloider (såsom dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin), peristaltikfremmende midler (såsom cisaprid), antipsykotika (såsom

pimozid, sertindol, quetiapin, lurasidon), sedativa/hypnotika (såsom oralt administreret midazolam og triazolam og HMG-CoA reductasehæmmere (såsom simvastatin og lovastatin) (se pkt. 4.5). Ligeledes  $\alpha$ -1-antagonisten alfuzosin samt sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension. Desuden er samtidig behandling med Aptivus plus lavdosis ritonavir og lægemidler, der i udstrakt grad nedbrydes via CYP2D6 såsom følgende antiarytmika flecainid, propafenon og metoprolol anvendt ved hjertesvigt (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af colchicin og Aptivus/ritonavir hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.5).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Aptivus skal gives sammen med en lavdosis ritonavir for at sikre en terapeutisk virkning (se pkt. 4.2). Hvis tipranavir og ritonavir ikke gives korrekt sammen, resulterer det i nedsatte plasmakoncentrationer for tipranavir, som kan være utilstrækkelige til at opnå den ønskede antivirale virkning. Patienterne skal vejledes om dette.

Aptivus helbreder ikke hiv-1-infektion eller aids. Patienter, der får Aptivus eller enhver anden antiretroviral-behandling kan fortsat få opportunistiske infektioner og andre komplikationer til hiv-1-infektion.

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

##### Behandlingsskift fra Aptivus kapsler til oral opløsning

Aptivus kapsler kan ikke erstattes med den orale opløsning. Absorptionen af tipranavir er højere, fra oral opløsning end når den samme dosis gives, som kapsler. Kompositionen af kapslerne adskiller sig fra den orale opløsning ved at have et bemærkelsesværdigt højt indhold af vitamin E. Disse faktorer kan forårsage en øget risiko for bivirkninger (type, hyppighed og/eller alvorlighed). Patienter bør ikke skifte behandling fra Aptivus kapsler til Aptivus oral opløsning (se pkt. 5.1 og 5.2).

##### Behandlingsskift fra Aptivus oral opløsning til kapsler

Aptivus oral opløsning kan ikke erstattes med kapslerne. Absorptionen af tipranavir er mindre fra kapsler end når den samme dosis gives, som oral opløsning. Børn, der tidligere er blevet behandlet med Aptivus oral opløsning og bliver 12 år, skal skifte til kapsler, primært pga. kapslernes mere fordelagtige sikkerhedsprofil. Behandlingsskift fra Aptivus oral opløsning til kapsler kan være forbundet med en reduceret eksponering. Det anbefales derfor, at monitorere 12-årige patienter, som har skiftet fra Aptivus oral opløsning til kapsler, tæt for det virologiske respons på deres antiretrovirale behandlingsregime (se pkt. 5.1 og 5.2).

##### Leversygdom

Aptivus er kontraindiceret til patienter med moderat eller svær leverinsufficiens (Child-Pugh B eller C). Der foreligger begrænsede data vedrørende brugen af Aptivus plus lavdosis ritonavir til patienter smittede med hepatitis B eller C. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for svære og potentielt fatale leverbivirkninger. Aptivus bør kun anvendes til denne patientpopulation, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko, og under øget klinisk og laboratoriemonitorering. Hvis der samtidig gives antiviralbehandling pga. hepatitis B eller C, henvises der til de pågældende produktresuméer for disse lægemidler.

Patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh A) bør monitoreres nøje.

Patienter med leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis har en øget forekomst af leverfunktionsabnormiteter ved kombinationsbehandling og bør monitoreres i henhold til almindelig

praksis. Behandlingen med Aptivus og ritonavir bør afbrydes, hvis der ses tegn på forværring af leverfunktionen hos patienter, der tidligere har fået diagnosticeret en leversygdom.

Aptivus plus lavdosis ritonavir har været kædet sammen med rapportering om klinisk hepatitis og hepatisk dekompenisering, nogen med dødelig udgang. Disse tilfælde er generelt forekommet hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og i multi-medicinsk behandling. Der skal udvises forsigtighed, når der gives Aptivus til patienter med abnorme leverenzymmer eller tidligere hepatitis. Det skal overvejes at øge monitoreringen af ALAT/ASAT hos disse patienter.

Behandling med Aptivus bør ikke initieres hos patienter, der før behandlingen har ASAT- eller ALAT-værdier, som er mere end 5 gange ULN (Upper Limit Normal). Der bør ventes til ASAT/ALAT ved baseline er stabiliseret til mindre end 5 gange ULN, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Behandling med Aptivus bør seponeres hos patienter, der får forhøjede værdier af ASAT eller ALAT på mere end 10 gange ULN, eller som udvikler tegn eller symptomer på klinisk hepatitis under behandlingen. Såfremt der identificeres en anden årsag (f.eks. akut hepatitis A, B eller C virus, sygdom i galdeblæren eller anden medicin), kan det overvejes om behandlingen med Aptivus skal genoptages, når patientens ASAT/ALAT værdier er på samme niveau, som før behandlingen startede.

#### Levermonitorering

Monitorering af leverfunktionen bør ske før initiering af behandling, efter to og fire uger og sidenhen hver fjerde uge indtil 24. uge og derefter hver ottende til tolvte uge. Øget monitorering (dvs. inden behandlingen påbegyndes, hveranden uge i de første tre måneder med behandling og derefter hver måned indtil 48 uger og derefter hver ottende til tolvte uge) er indiceret, når Aptivus og lavdosis ritonavir gives til patienter med forhøjede værdier af ASAT og ALAT, mild leverinsufficiens, kronisk hepatitis B eller C eller anden tilgrundliggende leversygdom.

#### Behandlingsnaive patienter

I et studie med voksne antiretroviral-naive patienter, blev tipranavir 500 mg med ritonavir 200 mg givet to gange dagligt associeret med en øget forekomst af signifikant aminotransferaseforhøjelse (grad 3 og 4) sammenlignet med lopinavir/ritonavir. Der var ingen fordele med hensyn til virkning (trend imod lavere virkning). Studiet blev stoppet tidligere end planlagt, efter 60 uger. Derfor bør tipranavir med ritonavir ikke anvendes til behandlingsnaive patienter (se. pkt. 4.2).

#### Nyreinsufficiens

Da den renale clearance af tipranavir er minimal, forventes plasmakoncentrationerne ikke at stige hos patienter med nedsat nyrefunktion.

#### Hæmofili

Der har været rapporteret øget blødning, herunder spontane hudhæmatomer og hæmartrose hos patienter med hæmofili type A og B, behandlet med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev der givet faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde fortsatte behandlingen med proteasehæmmere eller blev påbegyndt igen, hvis den havde været seponeret. Formodning om en kausal sammenhæng foreligger, selvom virkningsmekanismen ikke er blevet afdækket. Hæmofilipatienter skal derfor gøres opmærksom på risikoen for øget blødning.

#### Blødning

RESIST deltagere der blev behandlet med Aptivus med ritonavir tenderede til at have en øget risiko for blødning; efter 24 uger var den relative risiko 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Ved 48 uger var den relative risiko faldet til 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Der var intet mønster i blødningstilfældene og ingen forskel i koagulationsparametrene mellem behandlingsgrupperne. Betydningen af disse resultater overvåges nærmere.

Der er set fatal og ikke-fatal intrakraniell blødning (ICH) hos patienter i behandling med Aptivus. Af disse patienter havde mange andre sygdomme eller fik samtidigt anden medicin, der kunne have forårsaget eller medvirket til disse hændelser. Imidlertid kan man i visse tilfælde ikke udelukke

Aptivus' rolle. Der er ikke set noget mønster af abnorme hæmatologiske parametre eller koagulationsparametre hos patienter i almindelighed, eller forud for udvikling af ICH. Derfor er rutinemæssige målinger af koagulationsparametre ikke indiceret i behandlingen af patienter med Aptivus.

Man har tidligere observeret øget risiko for ICH hos patienter med fremskreden hiv/aids svarende til hvad der er set i de kliniske afprøvninger af Aptivus.

*In vitro*-studier viser, at tipranavir hæmmer trombocyttaggregationen ved koncentrationer på niveau med de koncentrationer, der ses hos patienter i Aptivus med ritonavir behandling.

I rotter forøges blødningsrisikoen, når tipranavir og vitamin E administreres samtidig (se pkt. 5.3).

Aptivus plus lavdosis ritonavir bør gives med forsigtighed til patienter, med risiko for øget blødning efter trauma, operation eller andre medicinske tilstande, eller indtager lægemidler, som er kendt for at øge blødningstendensen såsom antitrombotisk og antikoagulant behandling eller som tager supplerende vitamin E. Baseret på et begrænset patientmateriale fra kliniske studier anbefales det højst at administrere 1.200 IU vitamin E per dag til patienter.

#### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Der blev observeret en højere stigning i blodlipider med tipranavir/ritonavir i forhold til komparatorer (andre proteasehæmmere) i kliniske studier. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende guidelines for hiv-behandling. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

#### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede patienter med svær immundefekt på tidspunktet for initieringen af den antiretrovirale kombinationsbehandling, kan der opstå en inflammatorisk reaktion over for asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener og forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomerne. Sådanne reaktioner er typisk blevet observeret i løbet af de første få uger eller måneder efter initiering af antiretroviral kombinationsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumocystis pneumonia. Ethvert symptom på inflammation bør evalueres og behandling igangsættes hvis nødvendigt. Desuden er reaktivering af herpes simplex og herpes zoster påvist i kliniske studier med Aptivus plus lavdosis ritonavir.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set, og kan forekomme i forbindelse med immunreaktiveringssyndrom. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

#### Udslæt

Mildt til moderat udslæt, herunder urtikardielt udslæt, makulopapuløst udslæt og lysfølsomhed er rapporteret hos patienter, der har fået Aptivus sammen med lavdosis ritonavir. I et 48 ugers fase III-studie blev udslæt af forskellige typer observeret hos 15,5% af de mænd og 20,5% af de kvinder, der fik Aptivus sammen med en lav dosis af ritonavir. Desuden udviklede 33% af patienterne udslæt i et interaktionsstudie med kvindelige raske frivillige, der fik en enkelt dosis ethinylestradiol efterfulgt af Aptivus plus lavdosis ritonavir. Udslæt ledsaget af ledsmerter eller -stivhed, sammensnøring i halsen, eller generel pruritus er rapporteret hos både mænd og kvinder, der har fået Aptivus sammen med lavdosis ritonavir. I de pædiatriske kliniske studier var frekvensen af udslæt (alle former, alle årsagssammenhæng) højere, end hos de voksne patienter, der blev behandlet i 48 uger.

#### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider,

alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

### Interaktioner

Interaktionsprofilen for tipranavir plus lavdosis ritonavir er kompleks. Mekanismerne samt de potentielle mekanismer, der bidrager til interaktionsprofilen for tipranavir, er beskrevet (se pkt 4.5).

#### *Abacavir og zidovudine*

Samtidig behandling med Aptivus plus lavdosis ritonavir og zidovudin eller abacavir resulterer i et signifikant fald i plasmakoncentrationen af disse nucleoside reverse transcriptasehæmmere (NRTIs). Derfor kan samtidig behandling med zidovudin eller abavir og Aptivus givet med lavdosis ritonavir ikke anbefales, med mindre der ikke er andre NRTIs tilgængelige for patienten (se pkt. 4.5).

#### *Proteasehæmmere*

Samtidig anvendelse af Aptivus plus lavdosis ritonavir og proteasehæmmerne amprenavir, lopinavir eller saquinavir (hver især indgivet med lavdosis ritonavir) i en dobbelt boostet behandling resulterer i signifikante fald i plasmakoncentrationerne af disse proteasehæmmere. Da Aptivus sammen med lavdosis ritonavir co-administreredes med atazanavir fandtes der et signifikant fald af atazanavirplasmakoncentrationen og en markant stigning af tipranavir- og ritonavirkoncentration (se pkt. 4.5). Der foreligger ingen data om interaktioner af tipranavir plus lavdosis ritonavir med proteasehæmmere ud over dem, der er nævnt ovenfor. Samtidig behandling med tipranavir plus lavdosis ritonavir med proteasehæmmere anbefales derfor ikke.

#### *Oral antikonception og østrogener*

Da niveauerne af ethinylestradiol falder anbefales det, ikke at give kombinationen af Aptivus med ritonavir samtidig. Der skal anvendes alternativ eller yderligere antikonception, når der gives østrogenbaseret oral antikonception sammen med Aptivus, plus lavdosis ritonavir (se pkt. 4.5). Patienter, der tager østrogen som hormonerstatning, skal monitoreres klinisk for tegn på østrogenmangel. Kvinder, der tager østrogener, kan have en øget risiko for ikke alvorligt udslæt.

#### *Antikonvulsiva*

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af carbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Aptivus kan have mindre virkning, som følge af lavere tipranavir-plasmakoncentrationer hos patienter, som tager disse lægemidler samtidig.

#### *Halofantrin, lumefantrin*

Som følge af den metaboliske profil og iboende risiko for at fremkalde torsades de pointes, kan indgivelse af halofantrin og lumefantrin sammen med Aptivus plus lavdosis ritonavir ikke anbefales.

#### *Disulfiram/metronidazol*

Aptivus bløde kapsler indeholder alkohol (7% ethanol, dvs. 100 mg pr. kapsel eller op til 200 mg pr. dosis), som kan give anledning til disulfiram-lignende reaktioner, når det gives sammen med disulfiram eller andre lægemidler, som kan give denne reaktion (f.eks. metronidazol).

#### *Fluticason*

Samtidig anvendelse af tipranavir plus lavdosis ritonavir og fluticason eller andre glukokortikoider, der metaboliseres af CYP3A4 anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske kortikosteroid-effekter, herunder Cushings syndrom og adrenal suppression (se pkt. 4.5).

#### *Atorvastatin*

Tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakoncentrationen af atorvastatin (se pkt. 4.5). Kombinationen anbefales ikke. Andre HMG-CoA-reduktasehæmmere bør overvejes, f.eks. pravastatin, fluvastatin eller rosuvastatin (se pkt. 4.5). Hvis atorvastatin er specifikt påkrævet, bør initialdosis være lavest mulig, og tæt monitorering er nødvendig.

### *Omeprazol og andre protonpumpehæmmere*

Kombinationen af Aptivus med ritonavir med enten omeprazol, esomeprazol eller andre protonpumpehæmmere kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

### *Colchicin*

Nedsat dosis af colchicin eller afbrydelse af colchicinbehandlingen anbefales ved samtidig administration af colchicin og Aptivus hos patienter med normal nyre- og leverfunktion (se pkt. 4.5).

### *Salmeterol*

Samtidig administration af salmeterol og Aptivus plus lavdosis ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.5).

### *Bosentan*

På grund af bosentans udtalte levertoksicitet og risiko for øget levertoksicitet ved samtidig administration af Aptivus plus lavdosis ritonavir frarådes kombinationen.

### Advarsler i forbindelse med nogle af indholdsstofferne

Idet Aptivus indeholder en lille mængde sorbitol, bør patienter med arvelig fructoseintolerans ikke anvende denne medicin.

Aptivus indeholder polyoxyleret ricinusolie, som kan forårsage maveproblemer og diarre.

Denne medicin indeholder 7 vol% ethanol (alkohol), dvs. op til 400 mg pr. dagsdosis, svarende til 8 ml øl, eller mindre end 4 ml vin.

Skadelig for alkoholikere.

Dette skal tages i betragtning ved behandlingen af gravide eller ammende kvinder, børn og patienter i højrisikogruppe som patienter med leversygdomme eller epilepsi.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsprofilen for Aptivus plus lavdosis ritonavir er kompleks og kræver særlig opmærksomhed, især i kombination med andre antiretrovirale midler.

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### Tipranavirs metaboliske profil

Tipranavir er et substrat, der inducerer og hæmmer cytokrom P450 CYP3A. Når det gives sammen med ritonavir i den anbefalede dosis (se pkt. 4.2) er der en netto hæmning af P450 CYP3A. Samtidig administration af Aptivus og lavdosis ritonavir med midler, der primært metaboliseres af CYP3A, kan resultere i ændrede plasmakoncentrationer af tipranavir eller de andre midler, som kan få ændret deres terapeutiske virkning og uønsket hændelser (se nedenstående liste med detaljer over berørte midler). Midler, som er særligt kontraindiceret pga. det forventede omfang af en interaktion og med potentiale for alvorlige bivirkninger nævnes i dette afsnit, og er anført i pkt. 4.3.

Der blev udført et studie med en cocktail af forskellige lægemidler på 16 raske frivillige patienter, som fik 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir kapsler to gange dagligt i 10 dage for at bestemme nettoeffekten på aktiviteten af hepatisk CYP1 A2 (koffein), 2C9 (warfarin), og 2D6 (dextromethorfan), begge intestinal/hepatisk CYP3A4 (midazolam) og P-glykoprotein (P-gp) (digoxin). Ved *steady state* var der en signifikant induktion af CYP1A2 og en svag induktion af CYP2C9. Samtidig så man en kraftig inhibition af CYP2D6 og af såvel hepatisk som intestinal CYP3A4-aktivitet. Efter første dosis er P-gp-aktiviteten signifikant hæmmet, men der fantes en svag induktion ved *steady state*. De praktiske anbefalinger på baggrund af dette studie angives nedenfor.

Studier med humane levermikrosomer har vist, at tipranavir hæmmer CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Den potentielle nettoeffekt af tipranavir med ritonavir på CYP2D6 er hæmning, fordi ritonavir også er en CYP2D6-hæmmer. Et præliminært studium tyder på, at nettovirkningen *in vivo* af tipranavir med ritonavir på CYP1A2, CYP2C9 og CYP2C19, består i, at tipranavir med ritonavir efter

flere dages behandling kan inducere CYP1A2 og i mindre grad CYP2C9 og P-gp. Der foreligger ingen data til indikation af, om tipranavir hæmmer eller inducerer glucuronosyl transferaser.

*In vitro*-studier viser, at tipranavir er et substrat for og også en hæmmer af P-gp.

Det er vanskeligt at forudse nettoeffekten af Aptivus plus lavdosis ritonavir på oral biotilgængelighed og plasmakoncentrationer af stoffer, som er dobbeltsubstrater af CYP3A og P-gp. Nettoeffekten vil variere afhængigt af den relative affinitet af de samtidigt indgivne lægemidler på CYP3A og P-gp og omfanget af first-pass metabolisme/efflux i tarmen.

Samtidig administration af Aptivus og midler, der inducerer CYP3A og/eller P-gp kan sænke tipranavirkoncentrationerne og nedsætte den terapeutiske virkning (se liste og beskrivelse af relevante midler herunder). Samtidig administration af Aptivus og lægemidler, som hæmmer P-gp, kan øge plasmakoncentrationerne af tipranavir.

I nedenstående tabel er anført kendte og teoretiske interaktioner over for en række antiretrovirale og non-antiretrovirale lægemidler.

#### *Interaktionstabel*

Interaktioner mellem Aptivus og samtidigt administrerede lægemidler er anført i nedenstående tabel (øgning er angivet som "↑", reduktion som "↓", ingen ændring som "↔", en gang daglig som "x 1", 2 gange daglig som "x 2").

Medmindre andet er anført, er nedenstående studier udført med anbefalet dosis af Aptivus/ritonavir (500/200 mg 2 gange daglig). Nogle farmakokinetiske (PK) interaktionsstudier var dog ikke udført med anbefalet dosis. Alligevel kan resultaterne af mange af disse interaktionsstudier ekstrapoleres til anbefalet dosis, da de anvendte doser (Aptivus (TPV)/ritonavir (r) 500/100 mg hhv. TPV/r 750/200 mg) repræsenterer eksterm leverenzyminduktion og -hæmning.

Lægemidler inddelt efter terapeutisk område	Interaktion Geometrisk gennemsnitsværdi (%)	Anbefalinger ved samtidig behandling
<b>Antiinfektiva</b>		
<b>Antiretroviral</b>		
<b>Nukleosid og nukleotid reverse transcriptasehæmmere (NRTI)</b>		
Dosisjustering af Aptivus er ikke nødvendig ved samtidig behandling med nukleosid og nukleotid analoger, da nukleosid og nukleotid analoger ikke har nogen signifikant påvirkning på P450 enzymesystemet.		
<b>Abacavir</b> 300 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Abacavir C <sub>max</sub> ↓ 46% Abacavir AUC ↓ 36%  Den kliniske relevans af reduktionen er ikke fastlagt, men muligvis mindskes effekten af abacavir.  Ukendt virkningsmekanisme.	Abacavir anbefales ikke samtidig med Aptivus plus lavdosis ritonavir med medmindre, der ikke er andre tilgængelige NRTI'er, som egner sig til patientbehandlingen. I sådanne tilfælde anbefales ingen dosisjustering af abacavir (se pkt. 4.4).

<p><b>Didanosin</b> 200 mg x 2, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg x 2) - 125 mg x 2, &lt; 60 kg  (TPV/r 750/100 mg x 2)</p>	<p>Didanosin C<sub>max</sub> ↓ 43% Didanosin AUC ↓ 33%</p> <p>Didanosin C<sub>max</sub> ↓ 24% Didanosin AUC ↔</p> <p>Den kliniske relevans ved reduktionen af didanosin-koncentrationen er ikke fastlagt.</p> <p>Ukendt virkningsmekanisme.</p>	<p>Administration af didanosin som enterotabletter og Aptivus bløde kapsler plus lavdosis ritonavir, bør foregå med mindst 2 timers mellemrum for at undgå uforlidelighed mellem formuleringerne.</p>
<p><b>Emtricitabin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	<p>Potentielle interaktioner med renale transportere kan ikke udelukkes.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med normal nyrefunktion. Ved samtidig administration af emtricitabin og Aptivus/ritonavir bør nyrefunktionen vurderes før behandlingen påbegyndes.</p>
<p><b>Lamivudin</b> 150 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)</p>	<p>Der er ikke set klinisk signifikant interaktion.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig.</p>
<p><b>Stavudin</b> 40 mg x 2 ≥ 60 kg 30 mg x 2 &lt; 60 kg (TPV/r 750/100 mg x 2)</p>	<p>Der er ikke set klinisk signifikant interaktion.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig.</p>
<p><b>Zidovudin</b> 300 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)</p>	<p>Zidovudin C<sub>max</sub> ↓ 49% Zidovudin AUC ↓ 36%</p> <p>Den kliniske relevans af reduktionen er ikke fastlagt, men muligvis mindskes effekten af zidovudin.</p> <p>Ukendt virkningsmekanisme.</p>	<p>Zidovudin anbefales ikke samtidig med Aptivus plus lavdosis ritonavir, medmindre der ikke er andre tilgængelige NNRTI'er, som egner sig til patientbehandlingen. I sådanne tilfælde anbefales ingen dosisjustering af zidovudin (se pkt. 4.4).</p>
<p><b>Tenofovir</b> 300 mg x 1 (TPV/r 750/200 mg x 2)</p>	<p>Der er ikke set klinisk signifikant interaktion.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig.</p>
<p><b>Non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'er)</b></p>		
<p><b>Efavirenz</b> 600 mg x 1</p>	<p>Der er ikke set klinisk signifikant interaktion.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig.</p>
<p><b>Etravirin</b></p>	<p>Etravirin C<sub>max</sub> ↓ 71 % Etravirin AUC ↓ 76 % Etravirin C<sub>min</sub> ↓ 82 %</p> <p>Samtidig administration af Aptivus/ritonavir medførte et fald i eksponeringen af etravirin, der i betydelig grad kan nedsætte det virologiske respons på etravirin.</p>	<p>Samtidig administration af etravirin og Aptivus/ritonavir anbefales ikke.</p>
<p><b>Nevirapin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	<p>De begrænsede data fra et fase IIa studie af hiv-smittede patienter antyder, at der ikke kan forventes signifikant interaktion mellem nevirapin og TPV/r. Endvidere viser et studie med TPV/r og et andet NNRTI (efavirenz) ikke nogen klinisk relevant interaktion (se ovenfor).</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig.</p>
<p><b>Rilpivirin</b></p>	<p>Samtidig administration af</p>	<p>Tæt overvågning af tegn på</p>

Der er ikke udført interaktionsstudier.	rilpivirin og nogle ritonavirforstærkede proteasehæmmere har medført en stigning i rilpivirin-plasmakoncentrationen.	rilpivirin-toksicitet og muligvis også justering af rilpivirindosis anbefales ved samtidig administration af Aptivus/ritonavir og rilpivirin
<b>Proteasehæmmere</b>		
<u>Kombinationsbehandling med proteasehæmmere anbefales generelt ikke, jf. de gældende behandlingsguidelines.</u>		
<b>Amprenavir/ritonavir</b> 600/100 mg x 2	Amprenavir $C_{max}$ ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir $C_{min}$ ↓ 55%  Den kliniske relevans ved reduktionen af amprenavir-koncentrationen er ikke fastlagt.  Ukendt virkningsmekanisme.	Amprenavir/ritonavir anbefales ikke samtidig med Aptivus plus lavdosis ritonavir. Hvis kombinationen alligevel anses for nødvendig, anbefales det kraftigt at monitorere plasmakoncentrationerne for amprenavir (se pkt. 4.4).
<b>Atazanavir/ritonavir</b> 300/100 mg x 1 (TPV/r 500/100 mg x 2)	Atazanavir $C_{max}$ ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir $C_{min}$ ↓ 81%  Ukendt virkningsmekanisme.  Tipranavir $C_{max}$ ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir $C_{min}$ ↑ 75%  CYP3A4 hæmmes af atazanavir/ritonavir og induceres af tipranavir/r.	Atazanavir/ritonavir anbefales ikke samtidig med Aptivus givet med lavdosis ritonavir. Hvis kombinationen alligevel anses for nødvendig, anbefales det kraftigt både at monitorere sikkerheden af tipranavir og plasmakoncentrationerne for atazanavir (se pkt. 4.4).
<b>Lopinavir/ritonavir</b> 400/100 mg x 2	Lopinavir $C_{max}$ ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir $C_{min}$ ↓ 70%  Den kliniske relevans ved reduktionen af loonavir-koncentrationen er ikke fastlagt.  Ukendt virkningsmekanisme.	Lopinavir/ritonavir anbefales ikke samtidig med Aptivus givet med lavdosis ritonavir. Hvis kombinationen alligevel anses for nødvendig, anbefales det kraftigt at monitorere plasmakoncentrationerne for lopinavir (se pkt. 4.4).
<b>Saquinavir/ritonavir</b> 600/100 mg x 1	Saquinavir $C_{max}$ ↓ 70% Saquinavir AUC ↓ 76% Saquinavir $C_{min}$ ↓ 82%  Den kliniske relevans ved reduktionen af saquinavir-koncentrationen er ikke fastlagt.  Ukendt virkningsmekanisme.	Saquinavir/ritonavir anbefales ikke samtidig med Aptivus givet med lavdosis ritonavir. Hvis kombinationen alligevel anses for nødvendig, anbefales det kraftigt at monitorere plasmakoncentrationerne for saquinavir (se pkt. 4.4).
<b>Øvrige proteasehæmmere</b>	På nuværende tidspunkt findes ingen data om interaktioner mellem tipranavir plus lavdosis /ritonavir og proteasehæmmere ud over dem, der er nævnt ovenfor.	En kombination af disse med Aptivus og lavdosis ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).

<b>Fusionshæmmere</b>		
<b>Enfuvirtid</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	I studier, hvor kombinationen tipranavir og lavdosis ritonavir blev anvendt med eller uden enfuvirtide, blev det observeret, at <i>steady state</i> dalværdi-koncentrationen (minimumsværdien) af tipranavir var 45% højere hos patienter, som fik enfuvirtid, end hos de patienter, som ikke fik enfuvirtid. Der er ingen data for værdierne af AUC og C <sub>max</sub> . Interaktionen er uventet, vurderet ud fra et farmakokinetisk synspunkt, og interaktionen er ikke blevet bekræftet i et kontrolleret interaktionsstudie.	Den kliniske betydning af de observerede data, specielt sikkerhedsprofilen for tipranavir med ritonavir, forbliver ukendt. Dog viste kliniske data fra RESIST-studiet ingen signifikant ændring af sikkerhedsprofilen, når tipranavir med ritonavir gives med eller uden enfuvirtid.
<b>Integrashæmmere af genoverførelse</b>		
<b>Raltegravir 400 mg x 2</b>	Raltegravir C <sub>max</sub> ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45%  På trods af en halvering af C12 viste kliniske studier med denne kombination ikke en nedsat virkning,  Virkningsmekanismen menes at være tipranavir/ritonavirs induktion af glucuronosyltransferase.	Der anbefales ingen dosisjusteringer.
<b>Farmakokinetisk forstærker</b>		
<b>Cobicistat og præparater indeholdende cobicistat</b>	Ved samtidig administration er tipranavir- og cobicistat-eksponeringerne markant lavere, end når tipranavir er forstærket med lavdosis ritonavir.	Aptivus/ritonavir bør ikke administreres samtidig med cobicistat eller præparater indeholdende cobicistat.
<b>Anti-HCV-midler</b>		
<b>Boceprevir</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	I et farmakokinetisk studie med raske frivillige nedsatte boceprevir eksponeringen af ritonavir og nogle ritonavir-forstærkede proteasehæmmere. Boceprevir-eksponeringen blev reduceret, når det blev administreret sammen med ritonavirforstærket lopinavir eller ritonavirforstærket darunavir. Disse lægemiddelinteraktioner kan reducere effekten af hiv-proteasehæmmere og/eller boceprevir ved samtidig administration.	Samtidig administration af boceprevir og Aptivus/ritonavir anbefales ikke.
<b>Telaprevir</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	Telaprevir metaboliseres i leveren af CYP3A og er et P-glykoprotein-(P-gp) substrat, men andre enzymer kan også være involveret i metabolismen. Når Aptivus/ritonavir administreres sammen med telaprevir, kan der	Samtidig administration af telaprevir og Aptivus/ritonavir anbefales ikke.

	forventes et fald eller en stigning i eksponeringen af telaprevir. Telaprevir har en heterogen virkning på plasmakoncentrationen af ritonavir-forstærkede proteasehæmmere, afhængigt af proteasehæmmeren. Derfor kan ændring af eksponeringen for Aptivus ikke udelukkes.	
<b>Svampemidler</b>		
<b>Fluconazol</b> 200 mg x 1 (dag 1) derefter 100 mg x 1	Fluconazol ↔  Tipranavir $C_{max}$ ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir $C_{min}$ ↑ 69%  Ukendt mekanisme.	Der anbefales ingen dosisjusteringer. Fluconazoldoser >200 mg/dag anbefales ikke.
<b>Itraconazol</b> <b>Ketoconazol</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	Teoretisk forventes tipranavir plus lavdosis ritonavir at øge itraconazol- eller ketoconazol-koncentrationer.  Teoretisk forventes koncentrationerne af tipranavir eller ritonavir at øges ved samtidig behandling med itraconazol eller ketoconazol.	Itraconazol eller ketoconazol bør anvendes med forsigtighed (doser >200 mg/dag anbefales ikke).
<b>Voriconazol</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Da der indgår flere enzymssystemer i metabolismen af voriconazol, er det vanskeligt at forudsige interaktionen med tipranavir plus lavdosis ritonavir.	På baggrund af interaktionen mellem voriconazol og lavdosis ritonavir (jævnfør produktresumé for voriconazol) bør samtidig behandling med tipranavir/r og voriconazol undgås, medmindre fordelene ved anvendelsen af voriconazol opvejer ulemperne for patienten.
<b>Midler mod arthrititis urica</b>		
<b>Colchicin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger koncentrationen af colchicin, pga. tipranavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp. Dog kan et fald i colchicinkoncentrationen ikke udelukkes, da både tipranavir og ritonavir udviser inducerende potentiale af CYP3A og P-gp.  Colchicin er CYP3A4 og P-gp substrat (en intestinal efflukstransporter).	Reduktion af colchicindosis eller afbrydelse af colchicinbehandling anbefales hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, hvis behandling med Aptivus/ritonavir er nødvendig (se pkt. 4.4).  For patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er samtidig administration af colchicin og Aptivus/ritonavir kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>Antibiotika</b>		
<b>Clarithromycin</b> 500 mg x 2	Clarithromycin $C_{max}$ ↔ Clarithromycin AUC ↑ 19% Clarithromycin $C_{min}$ ↑ 68%  14-OH-clarithromycin $C_{max}$ ↓ 97% 14-OH-clarithromycin AUC ↓ 97% 14-OH-clarithromycin $C_{min}$ ↓ 95%	Selvom ændringerne i clarithromycin-parametre ikke anses for klinisk relevante, bør reduktionen af AUC for 14-OH-metabolitten tages med i overvejelserne ved behandling af infektioner forårsaget af

	<p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↑ 40%</p> <p>Tipranavir AUC ↑ 66%</p> <p>Tipranavir <math>C_{min}</math> ↑ 100%</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4, og clarithromycin hæmmer P-gp (P-glykoprotein, en intestinal efflukstransporter).</p>	<p><i>Haemophilus influenzae</i>, idet 14-OH-metabolitten er den mest aktive. Stigningen af tipranavir <math>C_{min}</math> kan være klinisk relevant.</p> <p>Patienter, der tager clarithromycin i doser, der er højere end 500 mg to gange daglig, bør monitoreres omhyggeligt for tegn på toksicitet for clarithromycin og tipranavir.</p> <p>Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør dosisjustering overvejes (se produktinformationen for clarithromycin og ritonavir).</p>
<b>Rifabutin</b> 150 mg x 1	<p>Rifabutin <math>C_{max}</math> ↑ 70%</p> <p>Rifabutin AUC ↑ 190%</p> <p>Rifabutin <math>C_{min}</math> ↑ 114%</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin <math>C_{max}</math> ↑ 3,2 gang</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑ 21 gange</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin <math>C_{min}</math> ↑ 7,8 gang</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.</p> <p>Der er ikke set klinisk signifikant ændring i tipranavir PK parametre.</p>	<p>Dosisreduktioner af rifabutin med mindst 75% af de sædvanlige 300 mg/dag anbefales (dvs. 150 mg hver anden dag, eller tre gange om ugen). Patienter, der får rifabutin og Aptivus plus lavdosis ritonavir, skal monitoreres tæt for at se, om der opstår bivirkninger, der kan forbindes med rifabutin-behandlingen. Yderligere dosisreduktion kan blive nødvendig.</p>
<b>Rifampicin</b>	<p>Samtidig behandling af proteasehæmmere med rifampicin medfører et væsentligt fald i koncentrationen af proteasehæmmere. Samtidig behandling af rifampicin og tipranavir plus lavdosis ritonavir forventes, at give sub-optimale niveauer af tipranavir, hvilket kan resultere i tab af virologisk respons, og mulig resistensudvikling over for tipranavir.</p>	<p>Kombinationen af rifampicin og Aptivus med lavdosis ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Alternative antimycobakterielle lægemidler såsom rifabutin bør overvejes.</p>
<b>Antimalaria</b>		
<p><b>Halofantrin</b></p> <p><b>Lumefantrin</b></p> <p>Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	<p>Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosisritonavir øger koncentrationerne af halofantrin og lumefantrin.</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.</p>	<p>Som følge af den metaboliske profil og iboende risiko for at fremkalde torsades de pointes kan indgivelse af halofantrin og lumefantrin med Aptivus plus lavdosisritonavir ikke anbefales (se pkt. 4.4).</p>
<b>Antikonvulsiva</b>		
<b>Carbamazepin</b> 200 mg x 2	<p>Carbamazepin total* <math>C_{max}</math> ↑ 13%</p> <p>Carbamazepin total* AUC ↑ 16%</p> <p>Carbamazepin total* <math>C_{min}</math> ↑ 23%</p> <p>*Carbamazepin total = sum af carbamazepin og epoxy-carbamazepin (begge er farmakologiske aktive).</p>	<p>Der bør udvises forsigtighed ved brug af carbamazepin sammen med Aptivus og lavdosis ritonavir. Højere doser af carbamazepin (&gt; 200 mg) kan resultere i et endnu større fald af tipranavirs plasmakoncentrationer (se pkt. 4.4).</p>

	<p>Stigningen af PK parametre af carbamazepin total forventes ikke at have kliniske konsekvenser.</p> <p>Tipranavir <math>C_{\min}</math> ↓ 61 % (sammenlignet med historiske data)</p> <p>Koncentrationsfaldet af tipranavir kan resultere i nedsat virkning.</p> <p>Carbamazepin inducerer CYP3A4.</p>	
<p><b>Phenobarbital</b> <b>Phenytoin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	Phenobarbital og phenytoin inducerer CYP3A4.	Der bør udvises forsigtighed ved brug af phenobarbital og phenytoin i kombination med Aptivus og lavdosis ritonavir (se pkt. 4.4).
<b>Spasmolytika</b>		
<p><b>Tolterodin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	<p>Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger koncentrationen af tolterodin.</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4 og CYP2D6.</p>	Samtidig administration anbefales ikke.
<b>Endothelinreceptoragonister</b>		
<p><b>Bosentan</b></p>	<p>Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger koncentrationen af bosentan.</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.</p>	Samtidig administration af bosentan og Aptivus plus lavdosis ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).
<b>HMG-CoA-reduktasehæmmere</b>		
<p><b>Atorvastatin 10 mg x 1</b></p>	<p>Atorvastatin <math>C_{\max}</math> ↑ 8,6 gange Atorvastatin AUC ↑ 9,4 gange Atorvastatin <math>C_{\min}</math> ↑ 5,2 gange</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.</p>	Atorvastatin anbefales ikke samtidig med Aptivus plus lavdosis ritonavir. Andre HMG-CoA-reduktasehæmmere, som pravastatin, fluvastatin eller rosuvastatin (se pkt. 4.4 samt anbefalingerne for rosuvastatin og pravastatin) bør overvejes. Hvis samtidig administration er nødvendig, bør dosis højst være 10 mg atorvastatin dagligt. Det anbefales at starte med den lavest mulige dosis, og nøje klinisk monitorering er nødvendig (se pkt. 4.4).
<p><b>Rosuvastatin 10 mg x 1</b></p>	<p>Rosuvastatin <math>C_{\max}</math> ↑ 123% Rosuvastatin AUC ↑ 37% Rosuvastatin <math>C_{\min}</math> ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Ukendt virkningsmekanisme.</p>	Samtidig behandling af rosuvastatin og Aptivus plus lavdosis ritonavir bør initieres med den lavest mulige rosuvastatinindosis (5mg/dag), titreret til behandlings-respons, og efterfulgt af nøje monitorering af symptomer forbundet med rosuvastatin, jævnfør indlægssedlen for rosuvastatin.

<b>Pravastatin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	På baggrund af lighederne i eliminationen mellem pravastatin og rosuvastatin, kan TPV/r øge plasmakoncentrationen af pravastatin.  Ukendt virkningsmekanisme.	Samtidig behandling af pravastatin og Aptivus plus lavdosis ritonavir bør initieres med den lavest mulige pravastatindosis (10mg/dag), titreret til behandlingsrespons, og efterfulgt af nøje monitorering af symptomer forbundet med pravastatin, jævnfør indlægssedlen for pravastatin.
<b>Simvastatin</b> <b>Lovastatin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	HMG-CoA reductasehæmmerne simvastatin og lovastatin, metaboliseres i høj grad af CYP3A.	Samtidig anvendelse af Aptivus sammen med lavdosis ritonavir og simvastatin eller lovastatin er kontraindiceret pga. øget risiko for myopati herunder rbdomyolyse (se pkt. 4.3).
<b>Naturlægemidler</b>		
<b>Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Plasmakoncentrationerne for tipranavir kan blive nedsat ved samtidig brug af naturlægemidlet perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Dette skyldes at perikon inducerer metaboliserende enzymer.	Naturlægemidler indeholdende perikon må ikke anvendes samtidig med Aptivus og lavdosis ritonavir. Aptivus med ritonavir plus perikon forventes at give et væsentlig koncentrationsfald af tipranavir og ritonavir, der kan resultere i suboptimale niveauer af tipranavir og fører til tab af virologisk respons og mulig resistens over for tipranavir.
<b>Beta-agonister til inhalation</b>		
<b>Salmeterol</b>	Der kan være en øget risiko for kardiiovaskulære bivirkninger inkl. QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi ved samtidig brug af salmeterol.  Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.	Samtidig administration af salmeterol og Aptivus plus lavdosis ritonavir anbefales ikke.
<b>Oral antikonception/ Østroger</b>		
<b>Ethinylestradiol</b> 0,035 mg / <b>Norethisteron</b> 1,0 mg x 1 (TPV/r 750/200 mg x 2)	Ethinyl-estradiol $C_{max}$ ↓ 52% Ethinyl-estradiol AUC ↓ 43%  Ukendt mekanisme  Norethisteron $C_{max}$ ↔ Norethisteron AUC ↑ 27%  Tipranavir ↔	Administration sammen med Aptivus og lavdosis ritonavir anbefales ikke. Der skal anvendes alternativ eller supplerende antikonception, når østrogenbaseret oral antikonception anvendes sammen med Aptivus og lavdosis ritonavir. Patienter, der tager østrogen som hormonsubstitution, skal monitoreres klinisk for symptomer på østrogenmangel (se pkt. 4.4 og 4.6).

<b>Phosphodiesterase-5 (PDE5)-hæmmere</b>		
<b>Sildenafil</b> <b>Vardenafil</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	PDE5-hæmmere givet samtidig med tipranavir og lavdosis ritonavir med forventes i væsentlig grad at øge PDE5-koncentrationerne. Dette kan resultere i øget forekomst af bivirkninger relateret til PDE5-hæmmere, herunder hypotension, synsændringer og priapisme.  Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.	Der skal udvises særlig forsigtighed ved ordinerings af phosphodiesterase (PDE5)-hæmmerne sildenafil eller vardenafil til patienter, der får Aptivus sammen med lavdosis ritonavir. Det har ikke været muligt at fastsætte en sikker og effektiv dosis ved samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir. Der er en øget risiko for bivirkninger relateret til PDE5-hæmmeren (såsom synsforstyrrelser, hypotension, forlænget erektion og synkope). Samtidig administration af Aptivus/ritonavir og sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er kontraindiceret.
<b>Tadalafil 10 mg x 1</b>	Tadalafil første-dosis $C_{max}$ ↓ 22% Tadalafil første-dosis AUC ↑ 133%  Tipranavir/r hæmmer og inducerer CYP3A4.  Tadalafil steady-state $C_{max}$ ↓ 30% Tadalafil steady-state AUC ↔  Der er ikke set klinisk signifikant ændring i tipranavir PK parametre.	Tadalafil behandling bør startes efter mindst 7 dages behandling med Aptivus med ritonavir. Det har ikke været muligt at fastsætte en sikker og effektiv dosis ved samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir. Der er en øget risiko for bivirkninger relateret til PDE5-hæmmeren (såsom synsforstyrrelser, hypotension, forlænget erektion og synkope).
<b>Narkotiske analgetika</b>		
<b>Methadon 5 mg x 1</b>	Metadon $C_{max}$ ↓ 55% Metadon AUC ↓ 53% Metadon $C_{min}$ ↓ 50%  R-metadon $C_{max}$ ↓ 46% R-metadon AUC ↓ 48%  S-metadon $C_{max}$ ↓ 62% S-metadon AUC ↓ 63%  Ukendt virkningsmekanisme.	Patienter bør monitoreres for opiat-abstinens symptomer. Øgning af metadondosis kan være nødvendig.
<b>Meperidin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	Tipranavir plus lavdosis ritonavir forventes at reducere meperidin-koncentrationer og øge normeperidin-metabolitkoncentrationer.	Dosisøgninger og langtidsanvendelse af meperidin med Aptivus og lavdosis ritonavir anbefales ikke pga. øgede koncentrationer af metabolitten normeperidin, som har både analgetisk aktivitet og centralnervestimulerende aktivitet (f.eks. kramper).

<b>Buprenorphin/naloxon</b>	Buprenorphin ↔  Norbuprenorphin AUC ↓ 79% Norbuprenorphin C <sub>max</sub> ↓ 80% Norbuprenorphin C <sub>min</sub> ↓ 80%	Samtidig administration af Aptivus plus lavdosis ritonavir med buprenorphin/naloxon kan resultere i en nedsat klinisk effekt af buprenorphin, da niveauerne for den aktive metabolit, norbuprenorphin, reduceres. Patienterne bør derfor monitoreres for opiatlignende abstinenssymptomer.
<b>Immunsuppressiva</b>		
<b>Ciclosporin</b> <b>Tacrolimus</b> <b>Sirolimus</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	Koncentrationer af ciclosporin, tacrolimus eller sirolimus kan ikke forudsiges, når det gives sammen med tipranavir og lavdosis ritonavir, som følge af den modsatrettede virkning af tipranavir plus lavdosis ritonavir på CYP3A og P-gp.	Hyppig monitorering af koncentrationen af disse lægemidler anbefales, indtil plasmakoncentrationerne er stabiliseret.
<b>Antitrombotika</b>		
<b>Warfarin</b> 10 mg x 1	Første-dosis tipranavir/r: S-warfarin C <sub>max</sub> ↔ S-warfarin AUC ↑ 18%  Steady-state tipranavir/r: S-warfarin C <sub>max</sub> ↓ 17% S-warfarin AUC ↓ 12%  Initialt ses en hæmning af CYP2C9 med første-dosis af tipranavir/r, herefter induktion af CYP2C9 med steady-state tipranavir/r	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir og warfarin kan være forbundet med forandringer af INR-værdier (International Normalised Ratio) og kan påvirke antikoagulationen (den trombotiske effekt) eller øge risikoen for blødning. Det anbefales at udføre en tæt klinisk og biologisk monitorering (INR-målinger), når warfarin og tipranavir gives samtidigt.
<b>Antacida</b>		
Aluminium- og magnesium-baserede antacida en gang daglig	Tipranavir C <sub>max</sub> ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27%  Ukendt virkningsmekanisme	Der skal være mindst 2 timers interval mellem indtagelse af Aptivus plus lavdosis ritonavir og antacidum.

<b>Protonpumpehæmmere (PPI)</b>		
<b>Omeprazol</b> 40 mg x 1	<p>Omeprazol <math>C_{max}</math> ↓ 73%</p> <p>Omeprazol AUC ↓ 70%</p> <p>Et lignende fald er set for S-enantiomeren, esomeprazol.</p> <p>Tipranavir/r inducerer CYP2C19.</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Kombinationen af Aptivus plus lavdosis ritonavir, med enten omeprazol eller esomeprazol anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration ikke kan undgås, kan det overvejes at øge dosis af enten omeprazol eller esomeprazol baseret på det kliniske respons af behandlingen. Der findes ingen data, der indikerer, at dosisregulering af omeprazol eller esomeprazol kan kompensere for den observerede farmakokinetiske interaktion. Der henvises til produktinformationerne for omeprazol eller esomeprazol vedrørende maksimale dosisbefalinger.</p> <p>Dosisjustering af tipranavir med ritonavir er ikke nødvendig.</p>
<p><b>Lansoprazol</b></p> <p><b>Pantoprazol</b></p> <p><b>Rabeprazol</b></p> <p>Der er ikke udført Interaktionsstudier.</p>	<p>På baggrund af de metaboliske profiler af tipranavir/r og protonpumpehæmmerne kan der forventes en interaktion. Da tipranavir/r hæmmer CYP3A4 og inducerer CYP2C19, kan det være vanskeligt at forudse plasmakoncentrationerne for lansoprazol og pantoprazol. Plasmakoncentrationen af rabeprazol kan reduceres som følge af tipranavir/r induktion af CYP2C19.</p>	<p>Kombinationen af Aptivus plus lavdosis ritonavir med protonpumpehæmmere kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør det ske under tæt klinisk monitorering.</p>
<b>H<sub>2</sub>-receptorantagonister</b>		
Der er ikke udført interaktionsstudier.	Der foreligger ingen data med H <sub>2</sub> -receptor antagonist i kombination med tipranavir og lavdosis ritonavir.	Det anses ikke for betydende for tipranavir plasmakoncentrationen, at pH-værdien i maven øges grundet behandling med H <sub>2</sub> -receptor antagonist.
<b>Antiarytmika</b>		
<p><b>Amiodaron</b></p> <p><b>Bepriidil</b></p> <p><b>Quinidin</b></p> <p>Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	<p>Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakoncentrationerne af amiodaron, bepriidil og quinidin.</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.</p>	<p>Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med amiodaron, bepriidil eller quinidin er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).</p>
<p><b>Flecainid</b></p> <p><b>Propafenon</b></p> <p><b>Metoprolol</b> (anvendt ved hjertesvigt)</p> <p>Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	<p>Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakoncentrationerne af flecainid, propafenon og metoprolol.</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP2D6.</p>	<p>Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med flecainid, propafenon eller metoprolol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>

<b>Antihistaminer</b>		
<b>Astemizol</b> <b>Terfenadin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakoncentrationerne af astemizol og terfenadin.  Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med astemizol eller terfenadin er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
<b>Sekalealkaloider</b>		
<b>Dihydroergotamin</b> <b>Ergonovin</b> <b>Ergotamin</b> <b>Methylergonovin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakoncentrationerne af dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin og methylergonovin.  Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin eller methylergonovin er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
<b>Gastrointestinale motilitetsmidler</b>		
<b>Cisaprid</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakoncentrationen af cisaprid.  Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med cisaprid er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
<b>Antipsykotika</b>		
<b>Pimozid</b> <b>Sertindol</b> <b>Quetiapin</b> <b>Lurasidon</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakoncentrationerne af pimozid, sertindol, quetiapin og lurasidon.  Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med pimozid, sertindol, quetiapin eller lurasidon er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, herunder koma (se pkt. 4.3).
<b>Sedativa/hypnotika</b>		
<b>Midazolam 2 mg x 1 (i.v.)</b>	Første-dosis tipranavir/r: Midazolam $C_{max}$ ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1 gange  Steady-state tipranavir/r: Midazolam $C_{max}$ ↓ 13% Midazolam AUC ↑ 181%	Oral midazolam er kontraindiceret til samtidig brug med Aptivus plus lavdosis ritonavir (se pkt. 4.3). Hvis Aptivus med ritonavir administreres samtidig med parenteral midazolam, skal der foretages en tæt klinisk monitorering for respirationsdepression og/eller forlængelse af sederingen. Dosisjustering bør ligeledes overvejes.
<b>Midazolam 5 mg x 1 (p.o.)</b>	Første-dosis tipranavir/r: Midazolam $C_{max}$ ↑ 5,0 gange Midazolam AUC ↑ 27 gange  Steady-state tipranavir/r: Midazolam $C_{max}$ ↑ 3,7 gange Midazolam AUC ↑ 9,8 gange  Ritonavir er en potent hæmmer af CYP3A4 og påvirker derfor lægemidler, der metaboliseres via dette enzym.	
<b>Triazolam</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakoncentrationen af triazolam.  Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med triazolam er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).

<b>Nukleosidanalogue-DNA-polymerasehæmmere</b>		
<b>Valaciclovir</b> 500 mg éngangsdosis	Der sås ingen klinisk relevant farmakokinetisk virkning, når valaciclovir blev administreret samtidig med tipranavir plus lavdosis ritonavir.  Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔	Valaciclovir kan administreres uden dosisjustering samtidig med Aptivus plus lavdosis ritonavir.
<b>α-1-blokkere</b>		
<b>Alfuzosin</b>	Teoretisk forventes det, at samtidig administration af tipranavir plus lavdosis ritonavir og alfuzosin øger plasmakoncentrationen af alfuzosin, hvilket kan forårsage hypotension.  Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.	Samtidig administration af Aptivus plus lavdosis ritonavir og alfuzosin er kontraindiceret.
<b>Andre</b>		
<b>Theophyllin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	På baggrund af cocktail-studiet, hvor caffein-AUC (CYP1A2-substrat) blev reduceret med 43%, kan det forventes, at tipranavir med ritonavir vil nedsætte theophyllin-koncentrationen.  Tipranavir/r inducerer CYP1A2.	Plasmakoncentrationen for theophyllin bør monitoreres de første 2 uger, når Aptivus gives sammen med lavdosis ritonavir, og theophyllindosis bør om nødvendigt øges.
<b>Desipramin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Tipranavir plus lavdosis ritonavir forventes at øge desipramin-koncentrationerne.  Tipranavir/r hæmmer CYP2D6.	Dosisreduktion og monitorering af desipraminkoncentrationer anbefales.
<b>Digoxin</b> 0,25 mg x 1 i.v.  <b>Digoxin</b> 0,25 mg x 1 p.o.	Første-dosis tipranavir/r: Digoxin $C_{max}$ ↔ Digoxin AUC ↔  Steady-state tipranavir/r: Digoxin $C_{max}$ ↓ 20% Digoxin AUC ↔  Første dosis tipranavir/r: Digoxin $C_{max}$ ↑ 93% Digoxin AUC ↑ 91%  Tipranavir/r hæmmer P-gp forbigående efterfulgt af induktion ved steady-state.  Steady-state tipranavir/r: Digoxin $C_{max}$ ↓ 38% Digoxin AUC ↔	Det anbefales at monitorere koncentrationen af serumdigoxin, indtil <i>steady state</i> er opnået.

<p><b>Trazodon</b> Interaktionsstudier er kun udført med ritonavir</p>	<p>Et farmakokinetisk studie med raske frivillige, hvor en enkelt dosis trazodon blev plus lavdosis ritonavir (200 mg 2 gange dagligt), viste øget plasmakoncentration af trazodon (AUC steg 2,4 gange). I dette studie så man bivirkninger som kvalme, svimmelhed, hypotension og synkope ved samtidig administration af trazodon og ritonavir. Det vides dog ikke om kombinationen af tipranavir med ritonavir kan forårsage en større forøgelse af trazodoneksponeering.</p>	<p>Kombinationen bør anvendes med forsigtighed, og en lavere trazodondosis bør overvejes.</p>
<p><b>Bupropion 150 mg x 2</b></p>	<p>Bupropion <math>C_{max}</math> ↓ 51% Bupropion AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Reduktion af plasmakoncentrationen af bupropion er sandsynligt på grund af induktionen af CYP2B6 og UGT-aktivitet af RTV.</p>	<p>Hvis samtidig brug af bupropion vurderes at være nødvendig, bør dette ske under tæt klinisk monitorering af bupropions virkning, uden at overskride den anbefalede dosering, til trods for den observerede induktion.</p>
<p><b>Loperamid 16 mg x 1</b></p>	<p>Loperamid <math>C_{max}</math> ↓ 61% Loperamid AUC ↓ 51%</p> <p>Ukendt virkningsmekanisme.</p> <p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir <math>C_{min}</math> ↓ 26%</p>	<p>Et farmakodynamisk interaktionsstudie med raske frivillige viste, at administration af loperamid og Aptivus plus lavdosis ritonavir ikke forårsager klinisk relevant ændring i det respiratoriske respons på kuldiioxid. Den kliniske relevans af den reducerede plasmakoncentration af loperamid er ukendt.</p>
<p><b>Fluticasonpropionat</b> Interaktionsstudier er kun udført med ritonavir</p>	<p>I et klinisk studie, hvor ritonavir 100 mg kapsler to gange dagligt blev plus 50 µg intranasal fluticasonpropionat (4 gange daglig) i 7 dage til raske frivillige, øgedes niveauet af fluticasonpropionat i plasma signifikant, hvorimod de reelle kortisolniveauer faldt med ca. 86% (90% konfidensinterval 82-89%). Der kan forventes større påvirkning, hvis fluticasonpropionat inhaleres. Der er rapporteret systemiske kortikosteriod-effekter, herunder Cushings syndrom og adrenal suppression, hos patienter, der har fået ritonavir og inhaleret eller intranasalt administreret fluticasonpropionat. Dette kan også forekomme med andre kortikosterioder metaboliseret via P450 3A, f.eks. budesonid. Det er uvist, om kombinationen af tipranavir med ritonavir kan</p>	<p>Samtidig behandling med Aptivus plus lavdosis ritonavir og disse glukokortikoider anbefales derfor ikke, medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske kortikosteroid-virkninger (se pkt. 4.4). En dosisreduktion af glukokortikoidet bør overvejes med nøje monitorering af lokale og systemiske påvirkninger eller et skift til et glukokortikoid, som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). I tilfælde af ophør af glukokortikoider kan det desuden være nødvendigt at gennemføre progressiv dosisreduktion over længere tid. Virkningen på ritonavirniveauet i plasma ved høj systemisk fluticasoneksponeering er endnu ukendt.</p>

	forårsage en øget påvirkning af fluticason.	
--	---	--

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Kontraception til mænd og kvinder

Interaktionen mellem tipranavir og orale antikonceptionsmidler er ugunstig. Derfor, bør der anvendes en effektiv og sikker alternativ antikonceptionsmetode i behandlingsperioden (se pkt. 4.5).

##### Fertilitet

Der findes ingen kliniske data for tipranavirs indvirkning på fertilitet. De præ-kliniske studier med tipranavir viste ingen uønsket virkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

##### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af tipranavir hos gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Tipranavir bør kun anvendes under graviditet, hvis de forventede fordele retfærdiggør den potentielle risiko for fosteret.

##### Amning

I overensstemmelse med anbefalingen om, at hiv-smittede mødre ikke bør amme deres børn under nogen omstændigheder for at undgå risikoen for postnatal transmission af hiv, bør mødre standse amningen, hvis de får Aptivus.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Svimmelhed, døsighed og træthed blevet rapporteret for nogle patienter; derfor anbefales det at udvise forsigtighed ved bilkørsel og betjening af maskiner. Hvis patienter oplever træthed, svimmelhed eller døsighed bør de undgå potentielt risikable opgaver såsom bilkørsel og betjening af maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Opsummering af sikkerhedsprofilen

Blandt de almindeligste bivirkninger rapporteret for Aptivus var gastrointestinale gener som diarré og kvalme og hyperlipidæmi. De alvorligste bivirkninger omfatter nedsat leverfunktion og levertoksicitet. Intrakranielt blødning (ICH) blev kun observeret post-marketing (se pkt. 4.4).

Aptivus plus lavdosis ritonavir er blevet forbundet med rapporter om signifikant levertoksicitet. I fase III RESIST-studierne var frekvensen af forhøjet aminotransferase signifikant forøget i tipranavir med ritonavir-gruppen sammenlignet med komparatorgruppen. Nøjagtig monitorering er derfor nødvendig hos patienter, der behandles med Aptivus plus lavdosis ritonavir (se pkt. 4.4).

Der foreligger på nuværende tidspunkt begrænsede data vedrørende brugen af Aptivus plus lavdosis ritonavir til patienter, der også er smittede med hepatitis B eller C. Aptivus bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter, der også er smittede med hepatitis B eller C. Aptivus bør kun anvendes i denne patientpopulation, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko, og med både øget klinisk monitorering og laboratoriemonitorering.

##### Resumé af bivirkninger

Vurdering af bivirkninger fra hiv-1 kliniske studier baseret på erfaringer fra alle fase II og III studier hos voksne, som blev behandlet med 500 mg tipranavir plus 200 mg ritonavir to gange dagligt (n=1.397), er anført herunder efter systemorganklasse og frekvens i henhold til følgende kategorier: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Resumé af bivirkninger forbundet med Aptivus baseret på kliniske studier og post-marketing erfaringer:

<b>Blod og lymfesystem</b>	
Ikke almindelig	neutropeni, anæmi, trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	overfølsomhed
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	hypertriglyceridæmi, hyperlipidæmi
Ikke almindelig	anoreksi, nedsat appetit, vægttab, hyperamylasæmi, hyperkolesterolæmi, diabetes mellitus, hyperglykæmi
Sjælden	dehydrering
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Ikke almindelig	søvnløshed, søvnforstyrrelser
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	hovedpine
Ikke almindelig	svimmelhed, perifer neuropati, døsigthed
Sjælden	intrakraniell blødning*
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Ikke almindelig	dyspnø
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	diaré, kvalme
Almindelig	opkastning, flatulens, abdominalsmerter, abdominal distension, dyspepsi
Ikke almindelig	gastroøsofageal reflukssygdom, pancreatitis
Sjælden	forhøjet lipaseniveau
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke almindelig	forhøjede niveauer af leverenzymmer (ALAT, ASAT), cytolytisk hepatitis, abnorm leverfunktionstest (ALAT, ASAT), toksisk hepatitis
Sjælden	leversvigt (herunder med letalt udfald), hepatitis, hepatisk steatose, hyperbilirubinæmi
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	udslæt
Ikke almindelig	pruritus, eksantem
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Ikke almindelig	myalgi, muskelspasmer

<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke almindelig	nyresvigt
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	træthed
Ikke almindelig	pyreksi, influenzalignende symptomer, utilpashed

\*se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger "Blødning" for mere information.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De følgende kliniske sikkerhedsforhold (hepatotocitet, hyperlipidæmi, blødninger, udslæt) forekom hyppigere blandt patienter behandlet med tipranavir med ritonavir sammenlignet med patienterne i komparatorgruppen i RESIST-studierne, eller er observeret ved administration af tipranavir med ritonavir. Den kliniske signifikans af disse observationer er endnu ikke belyst fuldt ud.

#### *Hepatotoksicitet*

Efter 48 ugers opfølgning var frekvensen af ALAT og/eller ASAT abnormaliteter på niveau 3 eller 4 højere hos tipranavir med ritonavir-patienter i forhold til komparatorgruppens patienter (henholdsvis 10% og 3,4%). Multivariate analyser viste, at ALAT eller ASAT ved baseline over DAIDS Grad 1, og smittede med hepatitis B eller C var risikofaktorer for disse forhøjelser. De fleste patienter var i stand til at fortsætte behandlingen med tipranavir med ritonavir.

#### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

#### *Hyperlipidæmi*

Niveau 3- eller 4-forhøjelser af triglycerider forekom hyppigere i tipranavir med ritonavir-gruppen i forhold til komparatorgruppen. Ved 48 uger var tallene 25,2% for patienterne i tipranavir med ritonavir-gruppen og 15,6% i komparatorgruppen.

#### *Blødning*

Denne bivirkning blev identificeret under post-marketing overvågning, men blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede kliniske studier (n=6.300).

RESIST-deltagere, der fik tipranavir med ritonavir, havde tendens til en øget risiko for blødning. Ved 24 uger var den relative risiko 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Ved 48 uger var den relative risiko faldet til 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Der var intet mønster for blødningerne og ingen forskel mellem behandlingsgrupper med hensyn til koagulationsparametre. Signifikansen af dette fund overvåges nærmere.

Der er set fatal og ikke-fatal intrakraniell blødning (ICH) hos patienter i behandling med tipranavir. Mange af disse patienter havde andre sygdomme eller fik samtidigt anden medicin, der kunne have forårsaget eller medvirket til disse hændelser. Imidlertid kan man i visse tilfælde ikke udelukke tipranavir's rolle. Der er ikke set noget unormalt mønster i hæmatologiske eller koagulationsparametre hos patienter i al almindelighed, ej heller forudgående for ICH. Derfor er rutinemæssige målinger af koagulationsparametre ikke indiceret i behandlingen af patienter med Aptivus.

Man har tidligere observeret øget risiko for ICH hos patienter med fremskreden hiv/aids svarende til hvad der er set i de kliniske afprøvninger af Aptivus.

#### *Udslæt*

Et interaktionsforsøg med kvinder mellem tipranavir plus lavdosis ritonavir og ethinylestradiol/norethindron viste stor hyppighed af ikke- alvorligt udslæt. I RESIST-studierne var risikoen for udslæt identisk i tipranavir med ritonavir-gruppen og komparatorgruppen (henholdsvis

16,3 % imod 12,5 %; se pkt. 4.4). Der er ikke rapporteret tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse i det kliniske udviklingsprogram for tipranavir.

#### *Laboratoriemæssige abnormiteter*

Frekvensen af væsentlige kliniske laboratoriemæssige abnormiteter (niveau 3 eller 4) rapporteret hos mindst 2% af patienterne i tipranavir med ritonavir armen i fase III kliniske studier (RESIST-1 og RESIST-2) efter 48 uger var forhøjet ASAT (6,1%), forhøjet ALAT (9,7%), forhøjet amylase (6,0%), forhøjet kolesterol (4,2%), forhøjet triglycerider (24,9%) og fald i hvide blodlegemer (5,7%).

Forhøjet kreatinkinase, myalgi, myositis og – i sjældne tilfælde – rhabdomyolyse er rapporteret ved behandling med proteasehæmmere, især i kombination med nukleosid reverse transcriptasehæmmere.

Hos hiv-smittede patienter, med svær immundefekt på tidspunktet for introduktionen af den antiretrovirale kombinationsbehandling (CART), kan der opstå en inflammatorisk reaktion over for asymptomatiske eller residuale, opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set, og tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4). Reaktivering af herpes simplex og herpes zoster-virusinfektioner blev observeret i RESIST-studierne.

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, især hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

I studie 1182.14, et åbent dosisbestemmelsesstudie med tipranavir og ritonavir, fik 28 børn på 12 år eller derover Aptivus kapsler. Generelt var bivirkningerne de samme, som dem der er set hos voksne med undtagelse af opkastning, udslæt og feber, som var hyppigere hos børn. De hyppigste bivirkninger, moderate til alvorlige, der er observeret i perioden på 48 uger, er gengivet nedenunder.

**De hyppigste moderate til alvorlige bivirkninger hos pædiatriske patienter i alderen fra 12 til 18 år, som fik Aptivus kapsler (rapporteret hos 2 eller flere børn i studie 1182.14, 48-ugers analyse, komplet analysesæt).**

<b>Total antal behandlede patienter (N)</b>	<b>28</b>
<b>Bivirkninger [N(%)]</b>	
Opkastning/opkastningsfølelser	3 (10,7)
Kvalme	2 (7,1)
Abdominalmerter <sup>1</sup>	2 (7,1)
Udslæt <sup>2</sup>	3 (10,7)
Søvnløshed	2 (7,1)
Forhøjet ALAT	4 (14,3)

<sup>1</sup> Omfatter abdominalsmerter (N=1), dyspepsi (N=1).

<sup>2</sup> Udslæt består af en eller flere former for udslæt, medikamentelt udslæt, makulært udslæt, papuløst udslæt, erytem, makulo-papulært udslæt, kløende udslæt og urticaria.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

Erfaring med overdosering af tipranavir hos mennesker er meget begrænset. Der er ikke kendskab til specifikke tegn og symptomer på overdosering. Ved en overdosering må der generelt forventes, at der forekommer en øget frekvens og en højere sværhedsgrad af bivirkninger.

Der findes ingen kendt antidot i tilfælde af overdosering med tipranavir. Behandling af en overdosis bør bestå af generelle, støttende foranstaltninger inkl. monitorering af vitale parametre og observation af patientens kliniske status. Hvis relevant kan elimination af uabsorberet tipranavir foretages vha. opkastning eller maveskylning. Administration af aktivt kul kan også være til hjælp ved fjernelse af uabsorberet lægemiddel. Da tipranavir er stærkt proteinbundet, er det usandsynligt, at dialyse i væsentlig grad kan hjælpe.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt til systemisk brug, proteasehæmmere, ATC-kode: J05A E09

#### Virkningsmekanisme

Human Immunodeficiency Virus (hiv-1) omkoder en aspartylprotease, som er essentiel for spaltning og modning af forstadier for virusprotein. Tipranavir er en non-peptid-inhibitor af det hiv-1-protease, som hæmmer viral replikation ved at forhindre modning af virale partikler.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Tipranavir hæmmer replikationen af hiv-1-laboriestammer og kliniske isolater i akutte modeller af T-celle-infektion ved 50% og 90% effektive koncentrationer ( $EC_{50}$  og  $EC_{90}$ ) varierende fra hhv. 0,03-0,07  $\mu\text{M}$  (18-42 ng/ml) og hhv. 0,07-0,18  $\mu\text{M}$  (42-108 ng/ml).

Tipranavir viser antiviral aktivitet *in vitro* mod en bred vifte af hiv-1 gruppe M ikke-indkapslede B-isolater (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Gruppe O og hiv-2 isolater viser nedsat modtagelighed *in vitro* over for tipranavir med  $EC_{50}$  værdier i intervaller på henholdsvis 0,164-1  $\mu\text{M}$  og 0,233-0,522  $\mu\text{M}$ . Proteinbindingsstudier har vist, at den antivirale aktivitet af tipranavir falder gennemsnitligt 3,75 gange ved tilstedeværelse af humant serum.

#### Resistens

Udviklingen af resistens over for tipranavir *in vitro* er langsom og kompleks. I et bestemt *in vitro* resistensstudie blev der efter 9 måneder isoleret hiv-1 isolat, som var 87 gange resistent over for tipranavir, hvor det indeholdt 10 mutationer i proteasen: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V samt en mutation på gag-polyprotein CA/P2-spaltningsstedet. Reverse genetiske studier viste, at det var nødvendigt med tilstedeværelsen af 6 mutationer i proteasen (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) for at øge resistensen over for tipranavir >10 gange, mens 10-mutationsgenotypen øgede resistensen over for tipranavir 69 gange. *In vitro* er der en omvendt korrelation mellem graden af resistens over for tipranavir og virus' replikationskapacitet.

Rekombinante vira, der udviser  $\geq 3$  gange resistens over for tipranavir vokser med mindre end 1% af den hastighed, der er påvist for vildtype hiv-1 under de samme betingelser. Tipranavir-resistente vira, som frembringes *in vitro* ud fra vildtype hiv-1, viser nedsat følsomhed over for proteasehæmmerne amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir og ritonavir, men forbliver følsomme over for saquinavir.

Ved baseline og under behandlingen i kliniske studier har man gennem en serie multiple, trinvis regressionsanalyser af genotyper sat 16 aminosyrer i forbindelse med nedsat tipranavir-følsomhed og/eller nedsat 48-ugers viralt belastningsrespons: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D og 84V. Kliniske isolater, som viste et  $\geq 10$ -gange fald i følsomheden overfor tipranavir, havde 8 eller flere tipranavir-associerede mutationer. I kliniske fase II og III studier viste 276 patienter, at de mest almindelige mutationer ved tipranavir-behandling er L33F/I/V, V82T/L og I84V. Det er normalt nødvendigt med tilstedeværelsen af alle disse tre før der ses nedsat følsomhed. Mutationer i position 82 sker via to pathways: en fra allerede eksisterende mutation 82A, der ændrer sig til 82T, og den anden fra vildtype 82V, der ændrer sig til 82L.

### Krydsresistens

Tipranavir forbliver signifikant antiviralt (<4 gange resistens) over for størstedelen af hiv-1-kliniske isolater, som udviser nedsat følsomhed over for de godkendte proteasehæmmere: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir og saquinavir. En nedsat følsomhed på > 10 gange over for tipranavir er usædvanlig (<2,5% af de testede isolater) i vira fra patienter, der er behandlet med flere regimer, indeholdende adskillige peptid-proteasehæmmere.

### Ekg-evaluering

I et klinisk studie blev indvirkningen af tipranavir plus lavdosis ritonavir på QTcF-intervallet målt hos 81 raske personer, der blev behandlet 2 gange daglig i 2½ dag med følgende doser:

Tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir i supratherapeutisk dosis (750/200 mg) og placebo/ritonavir (-/200 mg). Efter justering for baseline og placebo var den maksimale gennemsnitlige ændring af QTcF 3,2 ms (ensidet 95 % CI øvre grænse: 5,6 ms) for 500/200 mg dosen og 8,3 ms (ensidet 95 % CI øvre grænse: 10,8 ms) for den supratherapeutiske dosis på 750/200 mg. QTc-intervallet blev således ikke forlænget ved terapeutiske doser af tipranavir plus lavdosis ritonavir, men kan blive forlænget ved supratherapeutiske doser.

### Kliniske farmakodynamiske data

Denne indikation er baseret på resultater fra to fase III-studier, udført i kraftigt forbehandlede voksne patienter (median: 12 antiretrovirale lægemiddelstoffer) med virus resistent overfor protease hæmmere og et fase II-studie, hvor farmakokinetik, sikkerhed og virkning af Aptivus hos hovedsagligt behandlingserfarne unge patienter fra 12 til 18 år blev undersøgt.

De præsenterede kliniske data er 48 ugers data fra studierne RESIST-1 og RESIST-2, der måler effekt på plasma-hiv-RNA-niveau og CD4 celletal. RESIST-1 og RESIST-2 er igangværende, randomiserede, ublindede multicenterstudier med hiv-positive, tidligere triple-behandlede patienter. I disse studier behandles med 500 mg tipranavir plus lavdosis ritonavir 200 mg; to gange daglig plus en optimeret baggrundsbehandling, der defineres individuelt for hver enkelt patient ud fra genotypisk resistenstest og patientens anamnese. Komparatorbehandlingen omfattede en ritonavir-boostet proteasehæmmer (også defineret for hver enkelt) plus en optimeret baggrundsbehandling. Den ritonavir-boostede proteasehæmmer blev valgt blandt saquinavir, amprenavir, indinavir og lopinavir/ritonavir.

Alle patienter havde tidligere fået mindst to proteasehæmmerbaserede, antiretrovirale behandlingsregimer, og på inklusionstidspunktet svigtede en proteasehæmmerbaseret behandlingsregime. Mindst en primær proteasegenmutation blandt 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eller 90M skulle være til stede ved baseline men ikke mere end to mutationer på kodon 33, 82, 84 eller 90.

Efter uge 8 havde patienterne i komparatorgruppen, som opfyldte protokollens kriterier om initialt manglende virologisk respons, mulighed for at ophøre med behandlingen og skifte over til tipranavir med ritonavir i et særskilt studie.

De 1483 patienter, som indgik i den primære analyse, havde en gennemsnitsalder på 43 år (interval 17-80 år), 86% var mænd, 75% var hvide, 13% var sorte og 1% var asiatiske. I grupperne med tipranavir og komparator var median baseline CD4 celletal hhv. 158 og 166 celler/mm<sup>3</sup> (interval 1-1893 og 1-1184 celler/mm<sup>3</sup>); median baseline-plasma hiv-1 RNA var hhv. 4,79 og 4,80 log<sub>10</sub> partikler/ml (interval 2,34 – 6,52 og 2,01 - 6,76 log<sub>10</sub> partikler/ml).

Patienterne havde forudgående været behandlet med en median af 6 NRTI'er, 1 NNRTI og 4 PI'er. I begge studier var i alt 67% patientvira resistente, og 22% var muligvis resistente over for på forhånd udvalgte komparator-proteasehæmmere. I alt 10% af patienterne havde tidligere anvendt enfuvirtid. Patienterne havde baseline hiv-1-isolater med en median på 16 hiv-1-proteasegenmutationer, herunder en median af 3 primære proteasegenmutationer D30N, L33F/L, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V og L90M. Hvad angår mutationer på kodon 33, 82, 84 og 90, havde ca. 4% ingen mutationer, 24% havde mutationer på kodon 82 (mindre end 1% af patienterne havde mutationen V82L) og 90, 18% havde mutationer på kodon 84 og 90, og 53% havde mindst en nøglemutation på kodon 90. En

patient i tipranavir-gruppen havde fire mutationer. Desuden havde størstedelen af deltagerne mutationer i tilknytning til både NRTI- og NNRTI-resistens. Baseline fænotypisk følsomhed blev vurderet i 454 patientprøver ved baseline. Der var et gennemsnitligt fald i følsomhed for 2 gange vildtype over for tipranavir, 12 gange vildtype over for amprenavir, 55 gange vildtype over for atazanavir, 41 gange vildtype over for indinavir, 87 gange vildtype over for lopinavir, 41 gange vildtype over for nelfinavir, 195 gange vildtype over for ritonavir og 20 gange vildtype over for saquinavir.

Kombineret 48 ugers behandlingsrespons (sammensat endpoint defineret som patienter med et bekræftet log RNA fald  $\geq 1$  i forhold til baseline og uden påvisning af behandlingsfejl) for begge studier var 34% i tipranavir med ritonavir-gruppen og 15% i komparatorgruppen. Behandlingsrespons foreligger for den samlede population (vist ud fra brug af enfuvirtid) og beskrevet ud fra proteasehæmmerstrata for subgruppen af patienter med genotypiske resistente stammer i nedenstående tabel.

**Behandlingsrespons\* i uge 48 (poolede RESIST-1 og RESIST-2-studie med behandlingserfarne patienter)**

RESIST-studie	Tipranavir/RTV		CPI/RTV**		p-værdi
	n (%)	N	n (%)	N	
<b>Alle patienter</b>					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	< 0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	< 0,0001
- med ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	< 0,0001
- uden ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	< 0,0001
<b>Genotypisk resistens</b>					
<b>LPV/rtv</b>					
FAS	66 (28,9)	228	23 (9,5)	242	< 0,0001
PP	47 (32,2)	146	13 (9,1)	143	< 0,0001
<b>APV/rtv</b>					
FAS	50 (33,3)	150	22 (14,9)	148	< 0,0001
PP	38 (39,2)	97	17 (18,3)	93	0,0010
<b>SQV/rtv</b>					
FAS	22 (30,6)	72	5 (7,0)	71	< 0,0001
PP	11 (28,2)	39	2 (5,7)	35	0,0650
<b>IDV/rtv</b>					
FAS	6 (46,2)	13	1 (5,3)	19	0,0026
PP	3 (50,0)	6	1 (7,1)	14	0,0650

\*Det endelige respons defineret som patienter med bekræftet 1 log RNA-fald i forhold til baseline og uden tegn på behandlingssvigt

\*\* Komparator proteasehæmmer/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg to gange daglig (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg to gange daglig (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg to gange daglig eller 800 mg/200 mg to gange daglig (n=162), APV/r 600 mg/100 mg to gange daglig (n=194)

ENF: Enfuvirtid; FAS: Hele analysemateriale (Full Analysis Set); PP: Per protokol; APV/rtv: Amprenavir/ritonavir; IDA/rtv: Indinavir/ritonavir; LPV/rtv: Lopinavir/ritonavir; SQV/rtv: Saquinavir/ritonavir

Kombineret 48 ugers mediantid til behandlingssvigt for begge studier var 115 dage i tipranavir med ritonavir-gruppen og 0 dage i komparatorgruppen (intet behandlingsrespons var tillagt til dag 0).

Gennem 48 ugers behandling var andelen af patienter i tipranavir med ritonavir-gruppen i forhold til komparator-proteasehæmmer/ritonavir-gruppen med hiv-1 RNA < 400 viruspartikler/ml henholdsvis 30% og 14%, og med hiv-1 RNA < 50 viruspartikler/ml henholdsvis 23% og 10%. Blandt alle randomiserede og behandlede patienter var median ændringen fra baseline i hiv-1 RNA ved sidste måling op til uge 48 -0,64 log<sub>10</sub> viruspartikler/ml hos patienter, der havde fået tipranavir med ritonavir i modsætning til -0,22 log<sub>10</sub> viruspartikler/ml i komparator-proteasehæmmer/ritonavir-gruppen.

Blandt alle randomiserede og behandlede patienter, var median-ændringen i CD4+-celletællingen ved baseline ved sidste måling op til uge 48 +23 celler/mm<sup>3</sup> hos patienter, der fik tipranavir med ritonavir (N=740) i modsætning til +4 celler/mm<sup>3</sup> i komparator-proteasehæmmer/ritonavir-gruppen (N=727).

Overlegenheden ved tipranavir indplus lavdosis ritonavir i forhold til komparator-proteasehæmmer/ritonavir-gruppen sås efter 48 uger for alle effektparametre. Det er ikke vist, at tipranavir er overlegen til disse boostede komparator protease-inhibitor hos patienter, der har stammer, som er modtagelige over for disse proteasehæmmere. RESIST-data viser også, at tipranavir indplus lavdosis ritonavir viser et bedre behandlingsrespons efter 48 uger, når den optimerede baggrundsbehandling indeholder genotypisk tilgængelige antiretrovirale midler (f.eks. enfuvirtid).

Der er ingen resultater fra kontrollerede studier, der vurderer effekten af tipranavir på den kliniske udvikling af hiv.

### Pædiatrisk population

I studie 1182.14, et åbent, randomiseret, multicenter-studie blev hiv-positive, pædiatriske patienter i alderen fra 2 til 18 år undersøgt. Patienterne, med en påkrævet baseline hiv-1 RNA-koncentration på mindst 1500 kopier/ml, blev opdelt i aldersgrupperne (2 til < 6 år, 6 til < 12 år og 12 til 18 år), og blev randomiseret til en af de to dosisregimer med tipranavir med ritonavir: 375 mg/m<sup>2</sup>/150 mg/m<sup>2</sup> dosis, sammenlignet med 290 mg/m<sup>2</sup>/115 mg/m<sup>2</sup> dosis. Desuden modtog de baggrundsbehandling af mindst to non-proteasehæmmere valgt ud fra baseline genotype-resistens-test. Ved behandlingsstart modtog alle patienter Aptivus oral opløsning. Pædiatriske patienter på 12 år eller ældre, som fik højeste dosis på 500 mg/200 mg 2 gange daglig, kunne skifte til behandling med Aptivus kapsler fra dag 28 i studiet. Studiet undersøgte farmakokinetik, sikkerhed og tolerabilitet, såvel som virologiske og immunologiske respons gennem 48 uger.

Der foreligger ingen data for sikkerhed og virkning for Aptivus kapsler hos børn yngre end 12 år. Da Aptivus kapsler og oral opløsning ikke er bioækvivalente, kan resultaterne fra den orale opløsning ikke overføres til kapslerne (se pkt. 5.2). Hos patienter med en kropsoverflade på mindre end 1.33 m<sup>2</sup> kan en korrekt dosisjustering ikke opnås med kapselformuleringen.

I tabellerne nedenfor er angivet baseline-karakteristika og de vigtigste resultater ved uge 48 for de pædiatriske patienter, der modtog Aptivus kapsler. Data for de 29 patienter, som ændrede behandling til kapsler i løbet af de første 48 uger, er nævnt. Pga. begrænsningerne i studiesdesignet (en tilladt non-randomiseret ændring jf. patient/kliniske overvejelser), vil enhver sammenligning mellem patienterne, der fik kapsler og de, der fik oral opløsning, ikke være af betydning.

### **Baseline karakteristik for patienter 12 – 18 år, som fik kapsler**

Variabel		Værdi
Antal patienter		29
Alder-median (år)		15,1
Køn	% Mænd	48,3%
Race	% Hvid	69,0%
	% Sort	31,0%
	% Asiatisk	0,0%
Baseline hiv-1 RNA (log <sub>10</sub> kopier/ml)	Median (Min – Max)	4,6 (3,0 – 6,8)
	% med VL > 100,000 kopier/ml	27,6%
Baseline CD4+ (celler/mm <sup>3</sup> )	Median (Min – Max)	330 (12 – 593)
	% ≤ 200	27,6%
Baseline % CD4+ celler	Median (Min – Max)	18,5% (3,1% – 37,4%)
Tidligere ADI*	% med kategori C	29,2%
Behandlingshistorik	% med ARV	96,6%

	Median # tidligere NRTI'er	5
	Median # tidligere NNRTI'er	1
	Median # tidligere PI'er	3

\* AIDS defineret sygdom

### De vigtigste resultater ved uge 48 for patienter fra 12 – 18 år, som blev behandlet med kapsler

Endpoint	Resultat
Antal patienter	29
Primært endpoint: % med VL < 400	31,0%
Medianændring fra baseline i log <sub>10</sub> hiv-1 RNA (kopier/ml)	-0,79
Medianændring fra baseline i CD4+ celler (celler/mm <sup>3</sup> )	39
Medianændring fra baseline i % CD4+ celler	3%

#### Analyse af tipranavir-resistens hos tidligere behandlede patienter

Responsrater for tipranavir med ritonavir i RESIST-studierne blev vurderet ud fra baseline tipranavir genotype og fænotype. Forholdene mellem baseline fænotypisk modtagelighed over for tipranavir, primære proteasehæmmermutationer, proteasemutationer ved kodon 33, 82, 84 og 90, mutationer i forbindelse med tipranavirresistens og respons på behandling med tipranavir med ritonavir blev vurderet.

Det skal bemærkes, at patienterne i RESIST-studierne udviste et specifikt mutationsmønster ved baseline på mindst én primær proteasegenmutation blandt kodon 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eller 90M og højst 2 mutationer ved kodon 33, 82, 84 eller 90.

Følgende blev observeret:

#### - *Primære proteasehæmmermutationer*

Der blev foretaget analyser med henblik på at vurdere det virologiske resultat på basis af antallet af primære proteasehæmmermutationer, der forelå ved baseline (enhver ændring ved proteasekodon 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 og 90). Responsraten var højere hos patienter i tipranavir med ritonavir-behandling end de, der fik komparator proteasehæmmer/ritonavir. Dette gjaldt både for patienter, der havde påbegyndt enfuvirtid ved studiestart og de, der ikke havde påbegyndt enfuvirtid. Det viste sig dog, at patienter, der ikke havde startet enfuvirtid ved studiestart, begyndte at tabe antiviral aktivitet mellem uge 4 og 8.

#### - *Mutationer ved proteasekodon 33, 82, 84 og 90*

Der blev observeret nedsat virologisk respons hos patienter med virusstrenge, som havde to eller flere mutationer ved hiv-proteasekodon 33, 82, 84 eller 90, og som ikke havde modtaget ny enfuvirtid.

#### - *Mutationer i forbindelse med tipranavir-resistens*

Virologisk respons over for tipranavir med ritonavir-behandling er vurderet ud fra en tipranavir-relateret mutationsscore baseret på baseline genotype hos patienter, der deltog i RESIST-1 og RESIST-2. Denne score (opgjort ved at tælle de 16 aminosyrer, der er forbundet med nedsat følsomhed over for tipranavir og/eller nedsat virusmængde-respons: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D og 84V) blev anvendt ved baseline virusproteasesekvenser. Man så en sammenhæng mellem mutationsscoren for tipranavir og responsen over for tipranavir med ritonavir-behandling ved uge 48.

Denne score er fastlagt på basis af den udvalgte RESIST-patientpopulation, der har specifikke mutationsinklusionskriterier. Der rådes derfor til forsigtighed med hensyn til at ekstrapolere til en bredere population.

Efter 48 uger nåede en større andel af de patienter, der fik tipranavir med ritonavir-behandling et behandlingsrespons sammenlignet med komparator proteasehæmmer/ritonavir for næsten alle mulige kombinationer af genotypisk resistensmutation (se tabel nedenfor).

**Andelen af patienter, der opnår behandlingsrespons ved uge 48 (bekræftet  $\geq 1 \log_{10}$  kopier/ml fald i virusmængde sammenlignet med baseline) i henhold til tipranavir baseline-mutationscore og anvendelse af enfuvirtid til RESIST-patienter.**

	Ny ENF	Ingen ny ENF*
Antal af TPV Score mutationer**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
$\geq 5$	47%	13%
Alle patienter	61%	29%

\* Omfatter patienter, som ikke har modtaget ENF, samt de patienter, som tidligere er blevet behandlet med og har fortsat med ENF

\*\*Mutationer i hiv-protease ved positionerne L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D or I84V

ENF: Enfuvirtid; TPV/r: Tipranavir med ritonavir

Vedvarende fald i hiv-1 RNA frem til uge 48 blev hovedsageligt observeret hos patienter, som modtog tipranavir med ritonavir og ny enfuvirtid. Hos patienter, som ikke modtog tipranavir med ritonavir med ny enfuvirtid, blev der observeret nedsat behandlingsrespons ved uge 48 set i forhold til brug af ny enfuvirtid (se tabel nedenfor).

**Gennemsnitligt fald i virusmængde fra baseline til uge 48 i henhold til tipranavir baseline-mutationscore og anvendelse af enfuvirtid til RESIST-patienter**

	Ny ENF	Ingen ny ENF*
Antal af TPV Score mutationer**	TPV/r	TPV/r
0, 1	-2.3	-1.6
2	-2.1	-1.1
3	-2.4	-0.9
4	-1.7	-0.8
$\geq 5$	-1.9	-0.6
Alle patienter	-2.0	-1.0

\* Omfatter patienter, som ikke har modtaget ENF, samt de patienter, som tidligere er blevet behandlet med og har fortsat ENF

\*\* Mutationer i hiv-protease ved positionerne L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D or I84V

ENF: Enfuvirtid; TPV/r: Tipranavir med ritonavir

### - *Tipranavir fænotypisk resistens*

Hvis der i isolater ses en stigning i baseline fænotypiske ændringer pga. tipranavir, er det tegn på nedsat virologisk respons. Ved en baselineændring på >0-3 fold betragtes isolatet som "følsomt". Isolater med ændringer på >3-10 fold har nedsat følsomhed, mens isolater med ændringer på >10 fold er resistente.

Konklusioner vedrørende de enkelte mutationer eller mutationsmønstre kan revideres i forbindelse med yderligere data. Det anbefales, at man til enhver tid holder sig opdateret omkring de nyeste systemer til fortolkning af testresultater af resistensanalyser.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

For at opnå effektive plasmakoncentrationer af tipranavir er samtidig administration af tipranavir og lavdosis ritonavir to gange daglig nødvendig (se pkt. 4.2). Ritonavir hæmmer det hepatiske cytokrom P450 CYP3A, udstrømningspumpen for P-glykoprotein (P-gp) i tarmen og muligvis også cytokrom P450 CYP3A i tarmen. Som påvist i et dosisvariende studie med 113 hiv-negative, raske mandlige og kvindelige frivillige øger ritonavir AUC<sub>0-12t</sub>, C<sub>max</sub> og C<sub>min</sub> og nedsætter clearance af tipranavir. 500 mg tipranavir plus lavdosis ritonavir (200 mg); to gange daglig resulterede i en 29 gange øgning af den geometriske middelværdi for den minimale morgen-*steady state* plasmakoncentration sammenlignet med tipranavir 500 mg to gange daglig uden ritonavir.

### Absorption

Absorptionen af tipranavir hos mennesker er begrænset, selvom der ikke findes nogen absolut absorptionskvantifikation. Tipranavir er et P-gp-substrat, en svag P-gp-hæmmer og synes også at være en kraftig P-gp-inducer. Data tyder på, at selvom ritonavir er en P-gp-hæmmer, er nettopåvirkningen af Aptivus plus lavdosis ritonavir ved det foreslåede dosisregime ved *steady state* P-gp-induktion. Peak-plasmakoncentrationer nås i løbet af 1-5 timer efter administration afhængig af den anvendte dosis. Ved gentagne doser er plasmakoncentrationerne af tipranavir lavere end forventet fra enkelt-dosis-data, sandsynligvis pga. hepatisk enzym-induktion. *Steady state* opnås hos de fleste personer efter 7 dages administration. Tipranavir administreret samtidig med lavdosis ritonavir, viser lineær farmakokinetik ved *steady state*.

Dosering med Aptivus kapsler a 500 mg 2 gange dagligt samtidig med 200 mg ritonavir 2 gange daglig i 2-4 uger og uden kostbegrænsninger viste en middel-tipranavir-peak-plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) på 94,8 +/- 22,8 µM for kvindelige patienter (n=14) og 77,6 +/- 16,6 µM for mandlige patienter (n=106) og sås ca. 3 timer efter administration. Gennemsnittet af *steady state*-dal-koncentrationen før morgendosis var 41,6 +/- 24,3 µM for kvindelige patienter og 35,6 +/- 16,7 µM for mandlige patienter. AUC for tipranavir var i løbet af et 12-timers doseringsinterval gennemsnitligt 851 +/- 309 µM t (CL=1,15 l/t) for kvindelige patienter og 710 +/- 207 µM t (CL=1,27 l/t) for mandlige patienter. Halveringstiden er gennemsnitligt mellem 5,5 t. (for kvinder) og 6,0 t. (for mænd).

### Virkingen af føde på oral absorption

Mad forbedrer tolerabiliteten af tipranavir med ritonavir. Aptivus plus lavdosis ritonavir bør derfor indtages med mad.

Absorption af tipranavir plus lavdosis ritonavir nedsættes ved tilstedeværelsen af antacida (se pkt. 4.5).

### Fordeling

Tipranavir er i høj grad bundet til plasmaproteiner (>99,9%). Fra raske frivillige og hiv-1-positive patienter, som fik tipranavir uden ritonavir, var gennemsnitsfraktionen for ubundet tipranavir i plasma det samme i begge populationer (raske frivillige 0,015% ± 0,006%; hiv-positive patienter 0,019% +/- +0,076%). De totale plasmakoncentrationer af tipranavir varierede fra 9 til 82 µM. Den ubundne del af tipranavir var uafhængig af den samlede koncentration i dette koncentrationsinterval.

Der er ikke gennemført studier for at fastlægge fordelingen af tipranavir i rygmarvsvæske eller sæd hos mennesker.

### Biotransformation

*In vitro*-studier af metabolismen med humane levermikrosomer indikerede, at CYP3A4 er den dominerende CYP-isoform, der indgår i tipranavir-metabolismen.

Den orale clearance af tipranavir faldt efter tilførsel af ritonavir, hvilket kan skyldes nedsat first-pass-clearance af lægemidlet i mave/tarm-kanalen og leveren.

Metabolismen af tipranavir ved tilstedeværelsen af lavdosis ritonavir er minimal. I et humant <sup>14</sup>C-tipranavir-studie (500 mg <sup>14</sup>C-tipranavir med 200 mg ritonavir; to gange daglig) udgjorde uomdannet tipranavir 98,4% eller mere af den totale cirkulerende plasmadioaktivitet, 3, 8 eller 12 timer efter dosering. Der blev kun fundet nogle få metabolitter i plasma, og alle var på sporniveau (0,2% eller mindre af plasmaens radioaktivitet). I fæces var uforandret tipranavir hovedparten af radioaktiviteten (79,9% af radioaktiviteten i fæces). Den mest fremtrædende metabolit i fæces sv.t. 4,9% af radioaktiviteten (3,2% af dosis) var en hydroxylmetabolit fra tipranavir. I urinen blev der fundet uændret tipranavir i spormængder (0,5% af urinens radioaktivitet). Den mest fremtrædende metabolit i urinen sv.t. 11,0% af radioaktiviteten (0,5% af dosis) var et glucuronid-konjugat fra tipranavir.

### Elimination

Administration af <sup>14</sup>C-tipranavir til patienter (n=8), som fik 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir; to gange daglig, viste ved *steady state*, at størstedelen af radioaktiviteten (middel 82,3%) blev udskilt i fæces, hvorimod kun gennemsnitlig 4,4% blev genfundet i urinen. Størstedelen af radioaktiviteten (56%) blev udskilt mellem 24 og 96 timer efter dosering. Den effektive gennemsnitlige eliminationshalveringstid for tipranavir med ritonavir hos raske frivillige (n=67) og hiv-inficerede voksne patienter (n=120) var hhv. ca. 4,8 og 6,0 timer ved *steady state* efter en dosis på 500 mg/200 mg to gange daglig indtaget med et let måltid.

### Specielle populationer

Selvom de foreliggende data på nuværende tidspunkt er for begrænsede til at tillade en definitiv analyse, tyder de på, at den farmakokinetiske profil er uændret hos ældre og sammenlignelig mellem racer. I modsætning hertil viser evaluering af *steady state*-dalværdien for plasmakoncentrationer af tipranavir 10-14 timer efter dosering i studierne RESIST-1 og RESIST-2, at kvinder generelt havde højere koncentrationer af tipranavir end mænd. Efter 4 uger med 500 mg Aptivus med 200 mg ritonavir; to gange daglig, var middel dalværdien for plasmakoncentrationen af tipranavir 43,9 µM for kvinder og 31,1 µM for mænd. Denne forskel i koncentrationer indikerer ingen dosisjustering.

### *Nedsat nyrefunktion*

Tipranavirs farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med renal dysfunktion. Men da renal clearance af tipranavir er negligeabel, forventes ikke et fald i total clearance hos patienter med nyreinsufficiens.

### *Nedsat leverfunktion*

I et studie, der sammenlignede 9 patienter med mild (Child-Pugh A) lever insufficiens med 9 kontrolpersoner, øgedes farmakokinetikken for enkeltdoser og multiple doser af tipranavir og ritonavir hos patienter med lever insufficiens, men stadig inden for intervallet som observeret i de kliniske studier. Der kræves ingen dosisjustering til patienter med mild lever insufficiens, men patienten bør følges nøje (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indflydelsen af moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) lever insufficiens på fler-dosisfarmakokinetikken for enten tipranavir eller ritonavir er endnu ikke klarlagt tipranavir er kontraindiceret ved moderat eller svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.3).

### *Pædiatrisk population*

Det er påvist, at den orale opløsning har en større biotilgængelighed end den bløde kapselformulering.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksikologiske dyrestudier er gennemført med tipranavir alene på mus, rotter og hunde og plus ritonavir (3,75:1 w/w-forhold) til rotter og hunde. Studier med samtidig indgift af tipranavir og ritonavir viste ingen yderligere toksikologiske virkninger, når man sammenligner med dem, der ses i toksikologiske studier med tipranavir alene.

De dominerende virkninger ved gentagne doser tipranavir på tværs af alle arter, der er testet toksikologisk, var på mave/tarm-kanalen (emesis, løs afføring, diarre) og leveren (hypertrofi). Påvirkningerne var reversible ved afslutningen af behandlingen. Andre ændringer omfattede blødning hos rotter ved høje doser (gnaverspecifik). Blødning observeret hos rotter var forbundet med forlænget prothrombintid (PT), aktiveret partiel thromboplastintid (APTT) og et fald i nogle K-vitamin afhængige faktorer. Samtidig administration til rotter af tipranavir og vitamin E i formen TPGS (d-alphatocopherolpolyethylenglycol 1000 succinat) med en mængde på minimum 2,322 IE/m<sup>2</sup> resulterede i en signifikant øget påvirkning af koagulationsparametre, blødningsepisoder og død. I prækliniske studier med tipranavir til hunde, blev der ikke set nogen virkning på koagulationsparametre. Samtidig administration af tipranavir og vitamin E til hunde er ikke blevet undersøgt.

Størstedelen af påvirkningerne i toksicitetsstudier med gentagen dosis forekom ved systemiske eksponeringsniveauer, som svarede til eller var lavere end de humane eksponeringsniveauer ved anbefalet klinisk dosis.

I en *in vitro* cellemodel ved brug af humane blodplader (se pkt. 4.4) og thromboxan A<sub>2</sub>-binding ved niveauer, der var konsistente med den eksponering, der er set hos patienter i behandling med Aptivus med ritonavir blev det observeret, at tipranavir hæmmer blodplade-aggregationen. Den kliniske relevans af disse fund er ikke kendt.

I et studie udført på rotter med tipranavir ved systemiske eksponeringsniveauer (AUC) svarende til human eksponering ved anbefalet klinisk dosis, observeredes ingen bivirkninger på parring eller fertilitet. Ved maternelle doser, der frembringer systemiske eksponeringsniveauer identisk med eller lavere end dem ved anbefalet klinisk dosis, viste tipranavir ingen teratogene virkninger. Ved behandling af rotter med tipranavir ved 0,8 gange human behandling ved klinisk dosis observeredes føtal toksicitet (nedsat sternebrae ossifikation og kropsvægt). I prænatale og postnatale udviklingsstudier med tipranavir hos rotter observeredes væksthæmning hos unger ved maternelle toksiciske doser på ca. 0,8 gange human eksponering.

Karcinogenicitetsstudier af tipranavir i mus og rotter viste potentiel tumorigenicitet, specifikt for disse arter. Dette anses ikke for at have klinisk relevans. Tipranavir viste imidlertid ingen tegn på genetisk toksicitet i en række *in vitro* og *in vivo* test.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Polyoxylet ricinusolie  
Ethanol  
Mono-/diglycerider af capryl-/caprinsyre  
Propylenglycol  
Renset vand  
Trometamol  
Propylgallat

Kapslen  
Gelatine  
Rød jernoxid (E172)

Propylenglycol  
Renset vand  
"Sorbitol-specialglycerin-blanding" (d-sorbitol, 1,4-sorbitan, mannitol og glycerin)  
Titandioxid (E171)

Sort blæk  
Propylenglycol  
Sort jernoxid (E172)  
Polyvinylacetatphthalat  
Macrogol  
Ammoniumhydroxid

## **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Opbevaring efter anbrud: 60 dage (under 25°C). Det anbefales, at patienten skriver anbrudsdatoen på etiketten og/eller kartonen.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2°C -8°C).

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med dobbelt, børnesikret lukke (yderste og inderste skal polypropylen med et indlæg af træpap/aluminium). Hver beholder indeholder 120 kapsler.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/315/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE / FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. oktober 2005  
Dato for seneste fornyelse: 19. juni 2015

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aptivus 100 mg/ml oral opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml oral opløsning indeholder 100 mg tipranavir.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på (i en kapsel): 100,0 mg ethanol, 455,0 mg polyoxyleret ricinusolie og 12,6 mg sorbitol (som del af ”sorbitol-specialglycerin-blanding”).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar gul viskøs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Aptivus plus lavdosis ritonavir er indiceret som antiretroviral kombinationsbehandling af hiv-1 infektion til børn i alderen fra 2 til 12 år, som tidligere har været i omfattende behandling og med resistens over for mange proteasehæmmere. Aptivus bør kun anvendes i kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler hos patienter, hvor der ikke er nogen anden terapeutisk mulighed (se pkt. 4.4 og 5.1).

Når der skal tages stilling til, om behandling med Aptivus med lavdosis ritonavir skal initieres, skal tidligere behandling af den enkelte patient nøje evalueres, herunder mønstrene for mutationer forbundet med forskellige præparater. Genotype- eller fænotype-studier (når det er muligt) og tidligere behandlinger skal tages i betragtning ved behandling med Aptivus. Kombinationen af mutationer, der kan have en negativ påvirkning af det virologiske respons ved Aptivus plus lavdosis ritonavir-behandlingen, bør vurderes før behandlingsstart (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Aptivus skal altid gives med lavdosis ritonavir som farmakokinetisk forstærker og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Produktresuméet for ritonavir skal derfor gennemlæses, inden behandling med Aptivus påbegyndes (især afsnittene om kontraindikationer, advarsler og bivirkninger).

Aptivus bør ordineres af læger, der har erfaring med behandling af hiv-1-infektion.

Aptivus med ritonavir bør ikke anvendes til behandlingsnaive patienter.

#### Dosering

Den anbefalede dosis for børn (i alderen 2 til 12 år) er 375 mg/m<sup>2</sup> Aptivus sammen med 150 mg/m<sup>2</sup> ritonavir to gange dagligt. Børnedoseringen bør ikke overskride 500 mg/200mg dosen.

<b>Aptivus/ritonavir dosis (375 mg/m<sup>2</sup> Aptivus + 150 mg/m<sup>2</sup> ritonavir)</b>				
<b>BSA område (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis Aptivus (mg)</b>	<b>Volumen Aptivus (ml)</b>	<b>Dosis ritonavir (mg)</b>	<b>Volumen ritonavir (ml)</b>
0,37 – 0,42	140	1,4	56	0,7
0,43 – 0,47	160	1,6	63	0,8
0,48 – 0,52	180	1,8	71	0,9
0,53 – 0,58	200	2	79	1
0,59 – 0,63	220	2,2	87	1,1
0,64 – 0,68	240	2,4	95	1,2
0,69 – 0,74	260	2,6	103	1,3
0,75 – 0,79	280	2,8	111	1,4
0,80 – 0,84	300	3	119	1,5
0,85 – 0,90	320	3,2	127	1,6
0,91 – 0,95	340	3,4	135	1,7
0,96 – 1,00	360	3,6	143	1,8
1,01 – 1,06	380	3,8	151	1,9
1,07 – 1,11	400	4	159	2
1,12 – 1,16	420	4,2	167	2,1
1,17 – 1,22	440	4,4	174	2,2
1,23 – 1,27	460	4,6	182	2,3
1,28 – 1,32	480	4,8	190	2,4
> 1,33	500	5	200	2,5

Der bør ikke ordineres ritonavir i doser på mindre end 150 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig, da det kan ændre virkningsprofilen ved kombinationsbehandlingen.

Aptivus kan fås som bløde kapsler til voksne og unge fra 12 år (jf. produktresumé for Aptivus kapsler). Patienter i behandling med Aptivus, som bliver 12 år bør skiftes over på kapselformuleringen (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### *Glemte doser*

Patienter bør informeres om nødvendigheden af dagligt at tage den ordinerede dosis Aptivus og ritonavir. Overskrides doseringstidspunktet med mere end 5 timer, bør patienten informeres om at vente til det næste planlagte doseringstidspunkt for Aptivus og ritonavir. Overskrides doseringstidspunktet med mindre end 5 timer, skal patienten instrueres i at tage den glemte dosis med det samme og tage den næste Aptivus- og ritonavirdosis som planlagt.

#### *Leverinsufficiens*

Tipranavir metaboliseres i leveren. Leverinsufficiens kan derfor medføre en stigning i eksponeringen for tipranavir og en forværret sikkerhedsprofil. Aptivus bør derfor anvendes med forsigtighed og med øget monitoreringsfrekvens hos patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh A). Aptivus er kontraindiceret til patienter med moderat eller alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Aptivus's sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### *Patienter med nyreinsufficiens*

Der kræves ingen dosisjustering til patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Administration

Til oral anvendelse.

Aptivus oral opløsning plus lavdosis oral opløsning af ritonavir bør tages sammen med mad (se pkt. 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med moderat til svær leverinsufficiens (Child-Pugh B eller C).

Kombination af rifampicin og Aptivus med lavdosis ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*) pga. risiko for nedsættelse af plasmakoncentrationen og nedsat klinisk effekt af tipranavir (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med Aptivus plus lavdosis ritonavir og aktive substanser, hvis clearance er stærkt afhængig af CYP3A, og hvor forhøjede plasmakoncentrationer medfører alvorlige og/eller livstruende hændelser. Disse aktive substanser omfatter antiarytmika (såsom amiodaron, bepridil, quinidin), antihistaminer (såsom astemizol, terfenadin), sekalealkaloider (såsom dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin), peristaltikfremmende midler (såsom cisaprid), antipsykotika (såsom pimozid, sertindol, quetiapin, lurasidon), sedativa/hypnotika (oralt administreret midazolam og triazolam og HMG-CoA reductasehæmmere (såsom simvastatin og lovastatin) (se pkt. 4.5). Ligeledes er  $\alpha$ -1-antagonisten alfuzosin samt sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension. Desuden er samtidig behandling med Aptivus plus lavdosis ritonavir og lægemidler, der i udstrakt grad nedbrydes via CYP2D6 såsom følgende antiarytmika flecainid, propafenon og metoprolol anvendt ved hjertesvigt (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af colchicin og Aptivus/ritonavir hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.5).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Aptivus skal gives sammen med en lavdosis ritonavir for at sikre en terapeutisk virkning (se pkt. 4.2). Hvis tipranavir og ritonavir ikke gives korrekt sammen, resulterer det i nedsatte plasmakoncentrationer for tipranavir, som kan være utilstrækkelige til at opnå den ønskede antivirale virkning. Patienterne skal vejledes om dette.

Aptivus helbreder ikke hiv-1-infektion eller aids. Patienter, der får Aptivus eller enhver anden antiretroviral-behandling kan fortsat få opportunistiske infektioner og andre komplikationer til hiv-1-infektion.

Selvom effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har vist sig at nedsætte risikoen væsentligt for seksuel overførsel, kan en residual risiko ikke udelukkes. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at forebygge overførsel i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

#### Behandlingsskift fra Aptivus kapsler til oral opløsning

Aptivus kapsler kan ikke erstattes med den orale opløsning. Absorptionen af tipranavir er højere fra oral opløsning end når den samme dosis gives, som kapsler. Kompositionen af kapslerne adskiller sig fra den orale opløsning ved at have et bemærkelsesværdigt højt indhold af vitamin E. Disse faktorer kan forårsage en øget risiko for bivirkninger (type, hyppighed og/eller alvorlighed). Patienter bør ikke skifte behandling fra Aptivus kapsler til Aptivus oral opløsning (se pkt. 5.1 og 5.2).

#### Behandlingsskift fra Aptivus oral opløsning til kapsler

Aptivus oral opløsning kan ikke erstattes med kapslerne. Absorptionen af tipranavir er mindre fra kapsler end når den samme dosis gives, som oral opløsning. Børn, der tidligere er blevet behandlet med APTIUVS oral opløsning og bliver 12 år, skal skifte til kapsler, primært pga. kapslernes mere fordelagtige sikkerhedsprofil. Behandlingsskift fra Aptivus oral opløsning til kapsler kan være forbundet med en reduceret eksponering. Det anbefales derfor, at monitorere 12-årige patienter, som har skiftet fra Aptivus oral opløsning til kapsler, tæt for det virologiske respons på deres antiretrovirale behandlingsregime (se pkt. 5.1 og 5.2).

### Leversygdom

Aptivus er kontraindiceret til patienter med moderat eller svær leverinsufficiens (Child-Pugh B eller C). Der foreligger begrænsede data vedrørende brugen af Aptivus plus lavdosis ritonavir til patienter smittede med hepatitis B eller C. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for svære og potentielt fatale leverbivirkninger. Aptivus bør kun anvendes til denne patientpopulation, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko, og under øget klinisk og laboratoriemonitorering. Hvis der samtidig gives antiviralbehandling pga. hepatitis B eller C, henvises der til de pågældende produktresuméer for disse lægemidler.

Patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh A) bør monitoreres nøje.

Patienter med leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis har en øget forekomst af leverfunktionsabnormiteter ved kombinationsbehandling og bør monitoreres i henhold til almindelig praksis. Behandlingen med Aptivus og ritonavir bør afbrydes, hvis der ses tegn på forværring af leverfunktionen hos patienter, der tidligere har fået diagnosticeret en leversygdom.

Aptivus plus lavdosis ritonavir har været kædet sammen med rapportering om klinisk hepatitis og hepatisk dekompenisering, nogen med dødelig udgang. Disse tilfælde er generelt forekommet hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og i multi-medicinsk behandling. Der skal udvises forsigtighed, når der gives Aptivus med ritonavir til patienter med abnorme leverenzymmer eller tidligere hepatitis. Det skal overvejes at øge monitoreringen af ALAT/ASAT hos disse patienter.

Behandling med Aptivus bør ikke initieres hos patienter, der før behandlingen har ASAT- eller ALAT-værdier, som er mere end 5 gange ULN (Upper Limit Normal). Der bør ventes til ASAT/ALAT ved baseline er stabiliseret til mindre end 5 gange ULN, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Behandling med Aptivus bør seponeres hos patienter, der får forhøjede værdier af ASAT eller ALAT på mere end 10 gange ULN, eller som udvikler tegn eller symptomer på klinisk hepatitis under behandlingen. Såfremt der identificeres en anden årsag (f.eks. akut hepatitis A, B eller C virus, sygdom i galdeblæren eller anden medicin), kan det overvejes om behandlingen med Aptivus skal genoptages, når patientens ASAT/ALAT værdier er på samme niveau, som før behandlingen startede.

### Levermonitorering

Monitorering af leverfunktionen bør ske før initiering af behandling, efter to og fire uger og sidenhen hver fjerde uge indtil 24. uge og derefter hver ottende til tolvte uge. Øget monitorering (dvs. inden behandlingen påbegyndes, hveranden uge i de første tre måneder med behandling og derefter hver måned indtil 48 uger og derefter hver ottende til tolvte uge) er indiceret, når tipranavir og lavdosis ritonavir gives til patienter med forhøjede værdier af ASAT og ALAT, mild leverinsufficiens, kronisk hepatitis B eller C eller anden tilgrundliggende leversygdom.

### Behandlingsnaive patienter

I et studie med voksne antiretroviral-naive patienter, blev 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir givet to gange dagligt, associeret med en øget forekomst af signifikant aminotransferaseforhøjelse (grad 3 og 4) sammenlignet med lopinavir/ritonavir. Der var ingen fordele med hensyn til virkning (trend imod lavere virkning). Dette studie blev derfor stoppet tidligere end planlagt, efter 60 uger. Derfor bør tipranavir med ritonavir ikke anvendes til behandlingsnaive patienter (se. pkt. 4.2).

### Nyreinsufficiens

Da den renale clearance af tipranavir er minimal, forventes plasmakoncentrationerne ikke at stige hos patienter med nedsat nyrefunktion.

### Hæmofili

Der har været rapporteret øget blødning, herunder spontane hudhæmatomer og hæmartrose hos patienter med hæmofili type A og B, behandlet med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev der

givet faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde fortsatte behandlingen med proteasehæmmere eller blev påbegyndt igen, hvis den havde været seponeret. Formodning om en kausal sammenhæng foreligger, selvom virkningsmekanismen ikke er blevet afdækket. Hæmofilpatienter skal derfor gøres opmærksom på risikoen for øget blødning.

### Blødning

RESIST deltagere der blev behandlet med Aptivus med ritonavir tenderede til at have en øget risiko for blødning; efter 24 uger var den relative risiko 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Ved 48 uger var den relative risiko faldet til 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Der var intet mønster i blødningstilfældene og ingen forskel i koagulationsparametrene mellem behandlingsgrupperne. Betydningen af disse resultater overvåges nærmere.

Der er set fatal og ikke-fatal intrakraniell blødning (ICH) hos patienter i behandling med Aptivus. Af disse patienter havde mange andre sygdomme eller fik samtidigt anden medicin, der kunne have forårsaget eller medvirket til disse hændelser. Imidlertid kan man i visse tilfælde ikke udelukke Aptivus' rolle. Der er ikke set noget mønster af abnorme hæmatologiske parametre eller koagulationsparametre hos patienter i almindelighed, eller forud for udvikling af ICH. Derfor er rutinemæssige målinger af koagulationsparametre ikke indiceret i behandlingen af patienter med Aptivus.

Man har tidligere observeret øget risiko for ICH hos patienter med fremskreden hiv/aids svarende til hvad der er set i de kliniske afprøvninger af Aptivus.

*In vitro*-studier viser, at tipranavir hæmmer trombocyttaggregationen ved koncentrationer på niveau med de koncentrationer, der ses hos patienter i Aptivus med ritonavir behandling.

I rotter forøgedes blødningsrisikoen, når tipranavir og vitamin E administreres samtidig (se pkt. 5.3).

Aptivus plus lavdosis ritonavir bør gives med forsigtighed til patienter, med risiko for øget blødning efter trauma, operation eller andre medicinske tilstande, eller indtager lægemidler, som er kendt for at øge blødningstendensen såsom antitrombotisk og antikoagulant behandling eller som tager supplerende vitamin E. Patienter, som er i behandling med Aptivus oral opløsning bør adviseres om ikke at tage vitamin E tilskud.

### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Der blev observeret en højere stigning i blodlipider med tipranavir/ritonavir i forhold til komparatorer (andre proteasehæmmere) i kliniske studier. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende guidelines for hiv-behandling. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede patienter med svær immundefekt på tidspunktet for initieringen af den antiretrovirale kombinationsbehandling, kan der opstå en inflammatorisk reaktion over for asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener og forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomerne. Sådanne reaktioner er typisk blevet observeret i løbet af de første få uger eller måneder efter initiering af antiretroviral kombinationsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumocystis pneumonia. Ethvert symptom på inflammation bør evalueres og behandling igangsættes hvis nødvendigt. Desuden er reaktivering af herpes simplex og herpes zoster påvist i kliniske studier med Aptivus plus lavdosis ritonavir.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set, og kan forekomme i forbindelse med immunreaktiveringssyndrom. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

### Udslæt

Mildt til moderat udslæt, herunder urtikardielt udslæt, makulopapuløst udslæt og lysfølsomhed er rapporteret hos patienter, der har fået Aptivus sammen med lavdosis ritonavir. I et 48 ugers fase III-studie blev udslæt af forskellige typer observeret hos 15,5% af de mænd og 20,5% af de kvinder, der fik Aptivus sammen med en lav dosis af ritonavir. Desuden udviklede 33% af patienterne udslæt i et interaktionsstudie med kvindelige raske frivillige, der fik en enkelt dosis ethinylestradiol efterfulgt af Aptivus plus lavdosis ritonavir. Udslæt ledsaget af ledsmerter eller -stivhed, sammensnøring i halsen, eller generel pruritus er rapporteret hos både mænd og kvinder, der har fået Aptivus sammen med lavdosis ritonavir. I de pædiatriske kliniske studier var frekvensen af udslæt (alle former, alle årsagssammenhæng) højere, end hos de voksne patienter, der blev behandlet i 48 uger.

### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

### Interaktioner

Interaktionsprofilen for tipranavir plus lavdosis ritonavir er kompleks. Mekanismerne samt de potentielle mekanismer, der bidrager til interaktionsprofilen for tipranavir, er beskrevet (se pkt 4.5).

#### *Abacavir og zidovudine*

Samtidig behandling med Aptivus plus lavdosis ritonavir og zidovudin eller abacavir resulterer i et significant fald i plasmakoncentrationen af disse nucleoside reverse transcriptasehæmmere (NRTIs). Derfor kan samtidig behandling med zidovudin eller abacavir og Aptivus givet med lavdosis ritonavir ikke anbefales, med mindre der ikke er andre NRTIs tilgængelige for patienten (se pkt. 4.5).

#### *Proteasehæmmere*

Samtidig anvendelse af Aptivus plus lavdosis ritonavir og proteasehæmmerne amprenavir, lopinavir eller saquinavir (hver især indgivet med lavdosis ritonavir) i en dobbelt boostet behandling resulterer i signifikante fald i plasmakoncentrationerne af disse proteasehæmmere. Da Aptivus sammen med lavdosis ritonavir co-administreredes med atazanavir fandtes der et signifikant fald af atazanavirplasmakoncentrationen og en markant stigning af tipranavir- og ritonavirkoncentration (se pkt. 4.5). Der foreligger ingen data om interaktioner af tipranavir plus lavdosis ritonavir med proteasehæmmere ud over dem, der er nævnt ovenfor. Samtidig behandling med tipranavir plus lavdosis ritonavir med proteasehæmmere anbefales derfor ikke.

#### *Oral antikonception og østrogener*

Da niveauerne af ethinylestradiol falder anbefales det, ikke at give kombinationen af Aptivus med ritonavir samtidig. Der skal anvendes alternativ eller yderligere antikonception, når der gives østrogenbaseret oral antikonception sammen med Aptivus, plus lavdosis ritonavir (se pkt. 4.5). Patienter, der tager østrogen som hormonstatning, skal monitoreres klinisk for tegn på østrogenmangel. Kvinder, der tager østrogener, kan have en øget risiko for ikke alvorligt udslæt.

#### *Antikonvulsiva*

Der bør udvises forsigtighed ved ordination af carbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Aptivus kan have mindre virkning, som følge af lavere tipranavir-plasmakoncentrationer hos patienter, som tager disse lægemidler samtidig.

#### *Halofantrin, lumefantrin*

Som følge af den metaboliske profil og iboende risiko for at fremkalde torsades de pointes, kan indgivelse af halofantrin og lumefantrin sammen med Aptivus plus lavdosis ritonavir ikke anbefales.

#### *Fluticason*

Samtidig anvendelse af tipranavir plus lavdosis ritonavir og fluticason eller andre glukokortikoider, der metaboliseres af CYP3A4 anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel ved behandlingen

opvejer risikoen for systemiske kortikosteroid-effekter, herunder Cushings syndrom og adrenal suppression (se pkt. 4.5).

#### *Atorvastatin*

Tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakoncentrationen af atorvastatin (se pkt. 4.5). Kombinationen anbefales ikke. Andre HMG-CoA-reduktasehæmmere bør overvejes, f.eks. pravastatin, fluvastatin eller rosuvastatin (se pkt. 4.5). Hvis atorvastatin er specifikt påkrævet, bør initialdosis være lavest mulig, og tæt monitorering er nødvendig.

#### *Omeprazol og andre protonpumpehæmmere*

Kombinationen af Aptivus med ritonavir med enten omeprazol, esomeprazol eller andre protonpumpehæmmere kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

#### *Colchicin*

Nedsat dosis af colchicin eller afbrydelse af colchicinbehandlingen anbefales ved samtidig administration af colchicin og Aptivus hos patienter med normal nyre- og leverfunktion (se pkt. 4.5).

#### *Salmeterol*

Samtidig administration af salmeterol og Aptivus plus lavdosis ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.5).

#### *Bosentan*

På grund af bosentans udtalte levertoksicitet og risiko for øget levertoksicitet ved samtidig administration af Aptivus plus lavdosis ritonavir frarådes kombinationen.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsprofilen for Aptivus plus lavdosis ritonavir er kompleks og kræver særlig opmærksomhed, især i kombination med andre antiretrovirale midler.

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

#### Tipranavirs metaboliske profil

Tipranavir er et substrat, der inducerer og hæmmer cytokrom P450 CYP3A. Når det gives sammen med ritonavir i den anbefalede dosis (se pkt. 4.2) er der en netto hæmning af P450 CYP3A. Samtidig administration af Aptivus og lavdosis ritonavir med midler, der primært metaboliseres af CYP3A, kan resultere i ændrede plasmakoncentrationer af tipranavir eller de andre midler, som kan få ændret deres terapeutiske virkning og uønsket hændelser (se nedenstående liste med detaljer over berørte midler). Midler, som er særligt kontraindiceret pga. det forventede omfang af en interaktion og med potentiale for alvorlige bivirkninger nævnes i dette afsnit, og er anført i pkt. 4.3.

Der blev udført et studie med en cocktail af forskellige lægemidler på 16 raske frivillige, som fik 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir kapsler; to gange dagligt i 10 dage for at bestemme nettoeffekten på aktiviteten af hepatisk CYP1A2 (koffein), 2C9 (warfarin), og 2D6 (dextromethorfan), begge intestinal/hepatisk CYP3A4 (midazolam) og P-glykoprotein (P-gp) (digoxin). Ved *steady state* var der en signifikant induktion af CYP1A2 og en svag induktion af CYP2C9. Samtidig så man en kraftig inhibition af CYP2D6 og af såvel hepatisk som intestinal CYP3A4-aktivitet. Efter første dosis er P-gp-aktiviteten signifikant hæmmet, men der fandtes en svag induktion ved *steady state*. De praktiske anbefalinger på baggrund af dette studie angives nedenfor. De samme CYP450 og P-gp interaktioner som for Aptivus 500 mg kapsler med 200 mg ritonavir sås i den arm af studiet, som blev udført med Aptivus oral opløsning/ritonavir 500mg/200mg. Ud fra dette studie kan det således forventes, at Aptivus oral opløsning har samme interaktionsprofil som kapslerne.

Studier med humane levermikrosomer har vist, at tipranavir hæmmer CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Den potentielle nettoeffekt af tipranavir med ritonavir på CYP2D6 er hæmning, fordi ritonavir også er en CYP2D6-hæmmer. Et præliminært studium tyder på, at nettovirkningen *in vivo* af tipranavir med ritonavir på CYP1A2, CYP2C9 og CYP2C19, består i, at tipranavir med ritonavir efter

flere dages behandling kan inducere CYP1A2 og i mindre grad CYP2C9 og P-gp. Der foreligger ingen data til indikation af, om tipranavir hæmmer eller inducerer glucuronosyl transferaser.

*In vitro*-studier viser, at tipranavir er et substrat for og også en hæmmer af P-gp.

Det er vanskeligt at forudse nettoeffekten af Aptivus plus lavdosis ritonavir på oral biotilgængelighed og plasmakoncentrationer af stoffer, som er dobbeltsubstrater af CYP3A og P-gp. Nettoeffekten vil variere afhængigt af den relative affinitet af de samtidigt indgivne lægemidler på CYP3A og P-gp og omfanget af first-pass metabolisme/efflux i tarmen.

Samtidig administration af Aptivus og midler, der inducerer CYP3A og/eller P-gp kan sænke tipranavirkoncentrationerne og nedsætte den terapeutiske virkning (se liste og beskrivelse af relevante midler herunder). Samtidig administration af Aptivus og lægemidler, som hæmmer P-gp, kan øge plasmakoncentrationerne af tipranavir.

I nedenstående tabel er anført kendte og teoretiske interaktioner over for en række antiretrovirale og non-antiretrovirale lægemidler.

#### *Interaktionstabel*

Interaktioner mellem Aptivus og samtidigt administrerede lægemidler er anført i nedenstående tabel (øgning er angivet som "↑", reduktion som "↓", ingen ændring som "↔", en gang daglig som "x 1", 2 gange daglig som "x 2").

Medmindre andet er anført, er nedenstående studier udført med anbefalet dosis af Aptivus med ritonavir (500/200 mg 2 gange daglig). Nogle farmakokinetiske (PK) interaktionsstudier var dog ikke udført med anbefalet dosis. Alligevel kan resultaterne af mange af disse interaktionsstudier ekstrapoleres til anbefalet dosis, da de anvendte doser (Aptivus (TPV)/ritonavir (r)) 500/100 mg hhv. TPV/r 750/200 mg) repræsenterer eksterm leverenzyminduktion og -hæmning.

Lægemidler inddelt efter terapeutisk område	Interaktion Geometrisk gennemsnitsværdi (%)	Anbefalinger ved samtidig behandling
<b>Antiinfektiva</b>		
<b>Antiretroviral</b>		
<b>Nukleosid og nukleotid reverse transcriptasehæmmere (NRTI)</b>		
Dosisjustering af Aptivus er ikke nødvendig ved samtidig behandling med nukleosid og nukleotid analoger, da nukleosid og nukleotid analoger ikke har nogen signifikant påvirkning på P450 enzymesystemet.		
<b>Abacavir</b> 300 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Abacavir C <sub>max</sub> ↓ 46% Abacavir AUC ↓ 36%  Den kliniske relevans af reduktionen er ikke fastlagt, men muligvis mindskes effekten af abacavir.  Ukendt virkningsmekanisme.	Abacavir anbefales ikke samtidig med Aptivus plus lavdosis ritonavir med medmindre, der ikke er andre tilgængelige NRTI'er, som egner sig til patientbehandlingen. I sådanne tilfælde anbefales ingen dosisjustering af abacavir (se pkt. 4.4).

<p><b>Didanosin</b> 200 mg x 2, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg x 2) - 125 mg x 2, &lt; 60 kg</p> <p>(TPV/r 750/100 mg x 2)</p>	<p>Didanosin C<sub>max</sub> ↓ 43% Didanosin AUC ↓ 33%</p> <p>Didanosin C<sub>max</sub> ↓ 24% Didanosin AUC ↔</p> <p>Den kliniske relevans ved reduktionen af didanosin-koncentrationen er ikke fastlagt.</p> <p>Ukendt virkningsmekanisme.</p>	<p>Administration af didanosin som enterotabletter og Aptivus bløde kapsler plus lavdosis ritonavir, bør foregå med mindst 2 timers mellemrum for at undgå uforlidelighed mellem formuleringerne.</p>
<p><b>Lamivudin</b> 150 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)</p>	<p>Der er ikke set klinisk signifikant interaktion.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig.</p>
<p><b>Emtricitabin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	<p>Potentielle interaktioner med renale transportere kan ikke udelukkes.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med normal nyrefunktion. Ved samtidig administration af emtricitabin og Aptivus/ritonavir bør nyrefunktionen vurderes før behandlingen påbegyndes.</p>
<p><b>Stavudin</b> 40 mg x 2 ≥ 60 kg 30 mg x 2 &lt; 60 kg (TPV/r 750/100 mg x 2)</p>	<p>Der er ikke set klinisk signifikant interaktion.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig.</p>
<p><b>Zidovudin</b> 300 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)</p>	<p>Zidovudin C<sub>max</sub> ↓ 49% Zidovudin AUC ↓ 36%</p> <p>Den kliniske relevans af reduktionen er ikke fastlagt, men muligvis mindskes effekten af zidovudin.</p> <p>Ukendt virkningsmekanisme.</p>	<p>Zidovudin anbefales ikke samtidig med Aptivus plus lavdosis ritonavir, medmindre der ikke er andre tilgængelige NNRTI'er, som egner sig til patientbehandlingen. I sådanne tilfælde anbefales ingen dosisjustering af zidovudin (se pkt. 4.4).</p>
<p><b>Tenofovir</b> 300 mg x 1 (TPV/r 750/200 mg x 2)</p>	<p>Der er ikke set klinisk signifikant interaktion.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig.</p>
<p><b>Non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'er)</b></p>		
<p><b>Efavirenz</b> 600 mg x 1</p>	<p>Der er ikke set klinisk signifikant interaktion.</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig.</p>
<p><b>Etravirin</b></p>	<p>Etravirin C<sub>max</sub> ↓ 71 % Etravirin AUC ↓ 76 % Etravirin C<sub>min</sub> ↓ 82 %</p> <p>Samtidig administration af Aptivus/ritonavir medførte et fald i eksponeringen af etravirin, der i betydelig grad kan nedsætte det virologiske respons på etravirin.</p>	<p>Samtidig administration af etravirin og Aptivus/ritonavir anbefales ikke.</p>
<p><b>Nevirapin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	<p>De begrænsede data fra et fase IIa studie af hiv-smittede patienter antyder, at der ikke kan forventes signifikant interaktion mellem nevirapin og TPV/r. Endvidere viser et studie med TPV/r og et andet NNRTI (efavirenz) ikke nogen klinisk relevant interaktion (se ovenfor).</p>	<p>Dosisjustering er ikke nødvendig.</p>
<p><b>Rilpivirin</b></p>	<p>Samtidig administration af</p>	<p>Tæt overvågning af tegn på</p>

Der er ikke udført interaktionsstudier.	rilpivirin og nogle ritonavirforstærkede proteasehæmmere har medført en stigning i rilpivirin-plasmakoncentrationen.	rilpivirin-toksicitet og muligvis også justering af rilpivirindosis anbefales ved samtidig administration af Aptivus/ritonavir og rilpivirin
<b>Proteasehæmmere</b>		
<u>Kombinationsbehandling med proteasehæmmere anbefales generelt ikke, jf. de gældende behandlingsguidelines.</u>		
<b>Amprenavir/ritonavir</b> 600/100 mg x 2	Amprenavir $C_{max}$ ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir $C_{min}$ ↓ 55%  Den kliniske relevans ved reduktionen af amprenavir-koncentrationen er ikke fastlagt.  Ukendt virkningsmekanisme.	Amprenavir/ritonavir anbefales ikke samtidig med Aptivus plus lavdosis ritonavir. Hvis kombinationen alligevel anses for nødvendig, anbefales det kraftigt at monitorere plasmakoncentrationerne for amprenavir (se pkt. 4.4).
<b>Atazanavir/ritonavir</b> 300/100 mg x 1 (TPV/r 500/100 mg x 2)	Atazanavir $C_{max}$ ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir $C_{min}$ ↓ 81%  Ukendt virkningsmekanisme.  Tipranavir $C_{max}$ ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir $C_{min}$ ↑ 75%  CYP3A4 hæmmes af atazanavir/ritonavir og induceres af tipranavir/r.	Atazanavir/ritonavir anbefales ikke samtidig med Aptivus givet med lavdosis ritonavir. Hvis kombinationen alligevel anses for nødvendig, anbefales det kraftigt både at monitorere sikkerheden af tipranavir og plasmakoncentrationerne for atazanavir (se pkt. 4.4).
<b>Lopinavir/ritonavir</b> 400/100 mg x 2	Lopinavir $C_{max}$ ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir $C_{min}$ ↓ 70%  Den kliniske relevans ved reduktionen af loonavir-koncentrationen er ikke fastlagt.  Ukendt virkningsmekanisme.	Lopinavir/ritonavir anbefales ikke samtidig med Aptivus givet med lavdosis ritonavir. Hvis kombinationen alligevel anses for nødvendig, anbefales det kraftigt at monitorere plasmakoncentrationerne for lopinavir (se pkt. 4.4).
<b>Saquinavir/ritonavir</b> 600/100 mg x 1	Saquinavir $C_{max}$ ↓ 70% Saquinavir AUC ↓ 76% Saquinavir $C_{min}$ ↓ 82%  Den kliniske relevans ved reduktionen af saquinavir-koncentrationen er ikke fastlagt.  Ukendt virkningsmekanisme.	Saquinavir/ritonavir anbefales ikke samtidig med Aptivus givet med lavdosis ritonavir. Hvis kombinationen alligevel anses for nødvendig, anbefales det kraftigt at monitorere plasmakoncentrationerne for saquinavir (se pkt. 4.4).
<b>Øvrige proteasehæmmere</b>	På nuværende tidspunkt findes ingen data om interaktioner mellem tipranavir plus lavdosis /ritonavir og proteasehæmmere ud over dem, der er nævnt ovenfor.	En kombination af disse med Aptivus og lavdosis ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).

<b>Fusionshæmmere</b>		
<b>Enfuvirtid</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	I studier, hvor kombinationen tipranavir og lavdosis ritonavir blev anvendt med eller uden enfuvirtide, blev det observeret, at <i>steady state</i> dalværdi-koncentrationen (minimumsværdien) af tipranavir var 45% højere hos patienter, som fik enfuvirtid, end hos de patienter, som ikke fik enfuvirtid. Der er ingen data for værdierne af AUC og C <sub>max</sub> . Interaktionen er uventet, vurderet ud fra et farmakokinetisk synspunkt, og interaktionen er ikke blevet bekræftet i et kontrolleret interaktionsstudie.	Den kliniske betydning af de observerede data, specielt sikkerhedsprofilen for tipranavir med ritonavir, forbliver ukendt. Dog viste kliniske data fra RESIST-studiet ingen signifikant ændring af sikkerhedsprofilen, når tipranavir med ritonavir gives med eller uden enfuvirtid.
<b>Integrashæmmere af genoverførelse</b>		
Raltegravir 400 mg x 2	Raltegravir C <sub>max</sub> ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45%  På trods af en halvering af C12 viste kliniske studier med denne kombination ikke en nedsat virkning,  Virkningsmekanismen menes at være tipranavir/ritonavirs induktion af glucuronosyltransferase..	Der anbefales ingen dosisjusteringer.
<b>Farmakokinetisk forstærker</b>		
<b>Cobicistat og præparater indeholdende cobicistat</b>	Ved samtidig administration er tipranavir- og cobicistat-eksponeringerne markant lavere, end når tipranavir er forstærket med lavdosis ritonavir.	Aptivus/ritonavir bør ikke administreres samtidig med cobicistat eller præparater indeholdende cobicistat.
<b>Anti-HCV-midler</b>		
<b>Boceprevir</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	I et farmakokinetisk studie med raske frivillige nedsatte boceprevir eksponeringen af ritonavir og nogle ritonavir-forstærkede proteasehæmmere. Boceprevir-eksponeringen blev reduceret, når det blev administreret sammen med ritonavirforstærket lopinavir eller ritonavirforstærket darunavir. Disse lægemiddelinteraktioner kan reducere effekten af hiv-proteasehæmmere og/eller boceprevir ved samtidig administration.	Samtidig administration af boceprevir og Aptivus/ritonavir anbefales ikke.
<b>Telaprevir</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	Telaprevir metaboliseres i leveren af CYP3A og er et P-glykoprotein-(P-gp) substrat, men andre enzymer kan også være involveret i metabolismen. Når Aptivus/ritonavir administreres	Samtidig administration af telaprevir og Aptivus/ritonavir anbefales ikke.

	sammen med telaprevir, kan der forventes et fald eller en stigning i eksponeringen af telaprevir. Telaprevir har en heterogen virkning på plasmakoncentrationen af ritonavir-forstærkede proteasehæmmere, afhængigt af proteasehæmmeren. Derfor kan ændring af eksponeringen for Aptivus ikke udelukkes.	
<b>Svampemidler</b>		
<b>Fluconazol</b> 200 mg x 1 (dag 1) derefter 100 mg x 1	Fluconazol ↔  Tipranavir C <sub>max</sub> ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir C <sub>min</sub> ↑ 69%  Ukendt mekanisme.	Der anbefales ingen dosisjusteringer. Fluconazoldoser >200 mg/dag anbefales ikke.
<b>Itraconazol</b> <b>Ketoconazol</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	Teoretisk forventes tipranavir plus lavdosis ritonavir at øge itraconazol- eller ketoconazol-koncentrationer.  Teoretisk forventes koncentrationerne af tipranavir eller ritonavir at øges ved samtidig behandling med itraconazol eller ketoconazol.	Itraconazol eller ketoconazol bør anvendes med forsigtighed (doser >200 mg/dag anbefales ikke).
<b>Voriconazol</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Da der indgår flere enzymssystemer i metabolismen af voriconazol, er det vanskeligt at forudsige interaktionen med tipranavir plus lavdosis ritonavir.	På baggrund af interaktionen mellem voriconazol og lavdosis ritonavir (jævnfør produktresumé for voriconazol) bør samtidig behandling med tipranavir/r og voriconazol undgås, medmindre fordelene ved anvendelsen af voriconazol opvejer ulemperne for patienten.
<b>Midler mod arthrititis urica</b>		
<b>Colchicin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger koncentrationen af colchicin, pga. tipranavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp. Dog kan et fald i colchicinkoncentrationen ikke udelukkes, da både tipranavir og ritonavir udviser inducerende potentiale af CYP3A og P-gp.  Colchicin er CYP3A4 og P-gp substrat (en intestinal efflukstransporter).	Reduktion af colchicindosis eller afbrydelse af colchicinbehandling anbefales hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, hvis behandling med Aptivus/ritonavir er nødvendig (se pkt. 4.4).  For patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er samtidig administration af colchicin og Aptivus/ritonavir kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>Antibiotika</b>		
<b>Clarithromycin</b> 500 mg x 2	Clarithromycin C <sub>max</sub> ↔ Clarithromycin AUC ↑ 19% Clarithromycin C <sub>min</sub> ↑ 68%  14-OH-clarithromycin C <sub>max</sub> ↓ 97% 14-OH-clarithromycin AUC ↓ 97%	Selvom ændringerne i clarithromycin-parametre ikke anses for klinisk relevante, bør reduktionen af AUC for 14-OH-metabolitten tages med i overvejelserne ved behandling af

	<p>14-OH-clarithromycin <math>C_{\min}</math> ↓ 95%</p> <p>Tipranavir <math>C_{\max}</math> ↑ 40%</p> <p>Tipranavir AUC ↑ 66%</p> <p>Tipranavir <math>C_{\min}</math> ↑ 100%</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4, og clarithromycin hæmmer P-gp (P-glykoprotein, en intestinal efflukstransporter).</p>	<p>infektioner forårsaget af <i>Haemophilus influenzae</i>, idet 14-OH-metabolitten er den mest aktive. Stigningen af tipranavir <math>C_{\min}</math> kan være klinisk relevant.</p> <p>Patienter, der tager clarithromycin i doser, der er højere end 500 mg to gange daglig, bør monitoreres omhyggeligt for tegn på toksicitet for clarithromycin og tipranavir. Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør dosisjustering overvejes (se produktinformationen for clarithromycin og ritonavir).</p>
<b>Rifabutin</b> 150 mg x 1	<p>Rifabutin <math>C_{\max}</math> ↑ 70%</p> <p>Rifabutin AUC ↑ 190%</p> <p>Rifabutin <math>C_{\min}</math> ↑ 114%</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin <math>C_{\max}</math> ↑ 3,2 gang</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑ 21 gange</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin <math>C_{\min}</math> ↑ 7,8 gang</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.</p> <p>Der er ikke set klinisk signifikant ændring i tipranavir PK parametre.</p>	<p>Dosisreduktioner af rifabutin med mindst 75% af de sædvanlige 300 mg/dag anbefales (dvs. 150 mg hver anden dag, eller tre gange om ugen). Patienter, der får rifabutin og Aptivus plus lavdosis ritonavir, skal monitoreres tæt for at se, om der opstår bivirkninger, der kan forbindes med rifabutin-behandlingen. Yderligere dosisreduktion kan blive nødvendig.</p>
<b>Rifampicin</b>	<p>Samtidig behandling af proteasehæmmere med rifampicin medfører et væsentligt fald i koncentrationen af proteasehæmmere. Samtidig behandling af rifampicin og tipranavir plus lavdosis ritonavir forventes, at give sub-optimale niveauer af tipranavir, hvilket kan resultere i tab af virologisk respons, og mulig resistensudvikling over for tipranavir.</p>	<p>Kombinationen af rifampicin og Aptivus med lavdosis ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Alternative antimycobakterielle lægemidler såsom rifabutin bør overvejes.</p>
<b>Antimalaria</b>		
<b>Halofantrin</b> <b>Lumefantrin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	<p>Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosisritonavir øger koncentrationerne af halofantrin og lumefantrin.</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.</p>	<p>Som følge af den metaboliske profil og iboende risiko for at fremkalde torsades de pointes kan indgivelse af halofantrin og lumefantrin med Aptivus plus lavdosisritonavir ikke anbefales (se pkt. 4.4).</p>
<b>Antikonvulsiva</b>		
<b>Carbamazepin</b> 200 mg x 2	<p>Carbamazepin total* <math>C_{\max}</math> ↑ 13%</p> <p>Carbamazepin total* AUC ↑ 16%</p> <p>Carbamazepin total* <math>C_{\min}</math> ↑ 23%</p> <p>*Carbamazepin total = sum af carbamazepin og epoxy-carbamazepin (begge er farmakologiske aktive).</p>	<p>Der bør udvises forsigtighed ved brug af carbamazepin sammen med Aptivus og lavdosis ritonavir. Højere doser af carbamazepin (&gt; 200 mg) kan resultere i et endnu større fald af tipranavirs plasmakoncentrationer (se pkt. 4.4).</p>

	<p>Stigningen af PK parametre af carbamazepin total forventes ikke at have kliniske konsekvenser.</p> <p>Tipranavir <math>C_{\min}</math> ↓ 61 % (sammenlignet med historiske data)</p> <p>Koncentrationsfaldet af tipranavir kan resultere i nedsat virkning.</p> <p>Carbamazepin inducerer CYP3A4.</p>	
<p><b>Phenobarbital</b> <b>Phenytoin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	Phenobarbital og phenytoin inducerer CYP3A4.	Der bør udvises forsigtighed ved brug af phenobarbital og phenytoin i kombination med Aptivus og lavdosis ritonavir (se pkt. 4.4).
<b>Spasmolytika</b>		
<p><b>Tolterodin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	<p>Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger koncentrationen af tolterodin.</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4 og CYP2D6.</p>	Samtidig administration anbefales ikke.
<b>Endothelinreceptoragonister</b>		
<p><b>Bosentan</b></p>	<p>Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger koncentrationen af bosentan.</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.</p>	Samtidig administration af bosentan og Aptivus plus lavdosis ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).
<b>HMG-CoA-reduktasehæmmere</b>		
<p><b>Atorvastatin 10 mg x 1</b></p>	<p>Atorvastatin <math>C_{\max}</math> ↑ 8,6 gange Atorvastatin AUC ↑ 9,4 gange Atorvastatin <math>C_{\min}</math> ↑ 5,2 gange</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.</p>	Atorvastatin anbefales ikke samtidig med Aptivus plus lavdosis ritonavir. Andre HMG-CoA-reduktasehæmmere, som pravastatin, fluvastatin eller rosuvastatin (se pkt. 4.4 samt anbefalingerne for rosuvastatin og pravastatin) bør overvejes. Hvis samtidig administration er nødvendig, bør dosis højst være 10 mg atorvastatin dagligt. Det anbefales at starte med den lavest mulige dosis, og nøje klinisk monitorering er nødvendig (se pkt. 4.4).
<p><b>Rosuvastatin 10 mg x 1</b></p>	<p>Rosuvastatin <math>C_{\max}</math> ↑ 123% Rosuvastatin AUC ↑ 37% Rosuvastatin <math>C_{\min}</math> ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Ukendt virkningsmekanisme.</p>	Samtidig behandling af rosuvastatin og Aptivus plus lavdosis ritonavir bør initieres med den lavest mulige rosuvastatinindosis (5mg/dag), titreret til behandlings-respons, og efterfulgt af nøje monitorering af symptomer forbundet med rosuvastatin, jævnfør indlægssedlen for rosuvastatin.
<p><b>Pravastatin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	På baggrund af lighederne i eliminationen mellem pravastatin og rosuvastatin, kan TPV/r øge	Samtidig behandling af pravastatin og Aptivus plus lavdosis ritonavir bør initieres med den lavest mulige

	<p>plasmakoncentrationen af pravastatin.</p> <p>Ukendt virkningsmekanisme.</p>	<p>pravastatindosis (10mg/dag), titreret til behandlingsrespons, og efterfulgt af nøje monitorering af symptomer forbundet med pravastatin, jævnfør indlægssedlen for pravastatin.</p>
<p><b>Simvastatin</b> <b>Lovastatin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	<p>HMG-CoA reductasehæmmerne simvastatin og lovastatin, metaboliseres i høj grad af CYP3A.</p>	<p>Samtidig anvendelse af Aptivus sammen med lavdosis ritonavir og simvastatin eller lovastatin er kontraindiceret pga. øget risiko for myopati herunder rabdomyolyse (se pkt. 4.3).</p>
<p><b>Naturlægemidler</b></p>		
<p><b>Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.</p>	<p>Plasmakoncentrationerne for tipranavir kan blive nedsat ved samtidig brug af naturlægemidlet perikon (<i>Hypericum perforatum</i>). Dette skyldes at perikon inducerer metaboliserende enzymer.</p>	<p>Naturlægemidler indeholdende perikon må ikke anvendes samtidig med Aptivus og lavdosis ritonavir. Aptivus med ritonavir plus perikon forventes at give et væsentlig koncentrationsfald af tipranavir og ritonavir, der kan resultere i suboptimale niveauer af tipranavir og fører til tab af virologisk respons og mulig resistens over for tipranavir.</p>
<p><b>Beta-agonister til inhalation</b></p>		
<p><b>Salmeterol</b></p>	<p>Der kan være en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger inkl. QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi ved samtidig brug af salmeterol.</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.</p>	<p>Samtidig administration af salmeterol og Aptivus plus lavdosis ritonavir anbefales ikke.</p>
<p><b>Oral antikonception/ Østroger</b></p>		
<p><b>Ethinylestradiol 0,035 mg / Norethisteron 1,0 mg x 1 (TPV/r 750/200 mg x 2)</b></p>	<p>Ethinyl-estradiol <math>C_{max}</math> ↓ 52% Ethinyl-estradiol AUC ↓ 43%</p> <p>Ukendt mekanisme</p> <p>Norethisteron <math>C_{max}</math> ↔ Norethisteron AUC ↑ 27%</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Administration sammen med Aptivus og lavdosis ritonavir anbefales ikke. Der skal anvendes alternativ eller supplerende antikonception, når østrogenbaseret oral antikonception anvendes sammen med Aptivus og lavdosis ritonavir. Patienter, der tager østrogen som hormonsubstitution, skal monitoreres klinisk for symptomer på østrogenmangel (se pkt. 4.4 og 4.6).</p>
<p><b>Phosphodiesterase-5 (PDE5)-hæmmere</b></p>		
<p><b>Sildenafil</b> <b>Vardenafil</b> Der er ikke udført interaktionsstudier</p>	<p>PDE5-hæmmere givet samtidig med tipranavir og lavdosis ritonavir med forventes i væsentlig grad at øge PDE5-koncentrationerne. Dette kan resultere i øget forekomst af bivirkninger relateret til PDE5-hæmmere, herunder hypotension, synsændringer og priapisme.</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.</p>	<p>Der skal udvises særlig forsigtighed ved ordineret af phosphodiesterase (PDE5)-hæmmerne sildenafil eller vardenafil til patienter, der får Aptivus sammen med lavdosis ritonavir. Det har ikke været muligt at fastsætte en sikker og effektiv dosis ved samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir. Der er en øget risiko for bivirkninger relateret til PDE5-hæmmeren (såsom synsforstyrrelser, hypotension,</p>

		forlænget erektion og synkope). Samtidig administration af Aptivus/ritonavir og sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er kontraindiceret.
<b>Tadalafil</b> 10 mg x 1	Tadalafil første-dosis $C_{max}$ ↓ 22% Tadalafil første-dosis AUC ↑ 133%  Tipranavir/r hæmmer og inducerer CYP3A4.  Tadalafil steady-state $C_{max}$ ↓ 30% Tadalafil steady-state AUC ↔  Der er ikke set klinisk signifikant ændring i tipranavir PK parametre.	Tadalafil behandling bør startes efter mindst 7 dages behandling med Aptivus med ritonavir. Det har ikke været muligt at fastsætte en sikker og effektiv dosis ved samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir. Der er en øget risiko for bivirkninger relateret til PDE5-hæmmeren (såsom synsforstyrrelser, hypotension, forlænget erektion og synkope).
<b>Narkotiske analgetika</b>		
<b>Methadon</b> 5 mg x 1	Metadon $C_{max}$ ↓ 55% Metadon AUC ↓ 53% Metadon $C_{min}$ ↓ 50%  R-metadon $C_{max}$ ↓ 46% R-metadon AUC ↓ 48%  S-metadon $C_{max}$ ↓ 62% S-metadon AUC ↓ 63%  Ukendt virkningsmekanisme.	Patienter bør monitoreres for opiat-abstinens symptomer. Øgning af metadondosis kan være nødvendig.
<b>Meperidin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	Tipranavir plus lavdosis ritonavir forventes at reducere meperidin-koncentrationer og øge normeperidin-metabolitkoncentrationer.	Dosisøgninger og langtidsanvendelse af meperidin med Aptivus og lavdosis ritonavir anbefales ikke pga. øgede koncentrationer af metabolitten normeperidin, som har både analgetisk aktivitet og centralnervestimulerende aktivitet (f.eks. kramper).
<b>Buprenorphin/naloxon</b>	Buprenorphin ↔  Norbuprenorphin AUC ↓ 79% Norbuprenorphin $C_{max}$ ↓ 80% Norbuprenorphin $C_{min}$ ↓ 80%	Samtidig administration af Aptivus plus lavdosis ritonavir med buprenorphin/naloxon kan resultere i en nedsat klinisk effekt af buprenorphin, da niveauerne for den aktive metabolit, norbuprenorphin, reduceres. Patienterne bør derfor monitoreres for opiatlignende abstinenssymptomer.
<b>Immunsuppressiva</b>		
<b>Ciclosporin</b> <b>Tacrolimus</b> <b>Sirolimus</b> Der er ikke udført interaktionsstudier	Koncentrationer af ciclosporin, tacrolimus eller sirolimus kan ikke forudsiges, når det gives sammen med tipranavir og lavdosis ritonavir, som følge af den modsatrettede virkning af tipranavir plus lavdosis ritonavir på CYP3A og P-gp.	Hyppig monitorering af koncentrationen af disse lægemidler anbefales, indtil plasmakoncentrationerne er stabiliseret.

<b>Antitrombotika</b>		
<b>Warfarin</b> 10 mg x 1	<p>Første-dosis tipranavir/r: S-warfarin <math>C_{max}</math> ↔ S-warfarin AUC ↑ 18%</p> <p>Steady-state tipranavir/r: S-warfarin <math>C_{max}</math> ↓ 17% S-warfarin AUC ↓ 12%</p> <p>Initialt ses en hæmning af CYP2C9 med første-dosis af tipranavir/r, herefter induktion af CYP2C9 med steady-state tipranavir/r</p>	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir og warfarin kan være forbundet med forandringer af INR-værdier (International Normalised Ratio) og kan påvirke antikoagulationen (den trombotiske effekt) eller øge risikoen for blødning. Det anbefales at udføre en tæt klinisk og biologisk monitorering (INR-målinger), når warfarin og tipranavir gives samtidigt.
<b>Antacida</b>		
Aluminium- og magnesium-baserede antacida en gang daglig	<p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27%</p> <p>Ukendt virkningsmekanisme</p>	Der skal være mindst 2 timers interval mellem indtagelse af Aptivus plus lavdosis ritonavir og antacidum.
<b>Protonpumpehæmmere (PPI)</b>		
<b>Omeprazol</b> 40 mg x 1	<p>Omeprazol <math>C_{max}</math> ↓ 73% Omeprazol AUC ↓ 70%</p> <p>Et lignende fald er set for S-enantiomeren, esomeprazol.</p> <p>Tipranavir/r inducerer CYP2C19.</p> <p>Tipranavir ↔</p>	Kombinationen af Aptivus plus lavdosis ritonavir, med enten omeprazol eller esomeprazol anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration ikke kan undgås, kan det overvejes at øge dosis af enten omeprazol eller esomeprazol baseret på det kliniske respons af behandlingen. Der findes ingen data, der indikerer, at dosisregulering af omeprazol eller esomeprazol kan kompensere for den observerede farmakokinetiske interaktion. Der henvises til produktinformationerne for omeprazol eller esomeprazol vedrørende maksimale dosisbefalinger. Dosisjustering af tipranavir med ritonavir er ikke nødvendig.
<b>Lansoprazol</b> <b>Pantoprazol</b> <b>Rabeprazol</b> Der er ikke udført Interaktionsstudier.	På baggrund af de metaboliske profiler af tipranavir/r og protonpumpehæmmerne kan der forventes en interaktion. Da tipranavir/r hæmmer CYP3A4 og inducerer CYP2C19, kan det være vanskeligt at forudse plasmakoncentrationerne for lansoprazol og pantoprazol. Plasmakoncentrationen af rabeprazol kan reduceres som følge af tipranavir/r induktion af CYP2C19.	Kombinationen af Aptivus plus lavdosis ritonavir med protonpumpehæmmere kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør det ske under tæt klinisk monitorering.

<b>H<sub>2</sub>-receptorantagonister</b>		
Der er ikke udført interaktionsstudier.	Der foreligger ingen data med H <sub>2</sub> -receptor antagonist i kombination med tipranavir og lavdosis ritonavir.	Det anses ikke for betydende for tipranavir plasmakonzentrationen, at pH-værdien i maven øges grundet behandling med H <sub>2</sub> -receptor antagonist.
<b>Antiarytmika</b>		
<b>Amiodaron</b> <b>Bepridil</b> <b>Quinidin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakonzentrationerne af amiodaron, bepridil og quinidin.  Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med amiodaron, bepridil eller quinidin er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
<b>Flecainid</b> <b>Propafenon</b> <b>Metoprolol</b> (anvendt ved hjertesvigt) Der er ikke udført interaktionsstudier.	Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakonzentrationerne af flecainid, propafenon og metoprolol.  Tipranavir/r hæmmer CYP2D6.	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med flecainid, propafenon eller metoprolol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>Antihistaminer</b>		
<b>Astemizol</b> <b>Terfenadin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakonzentrationerne af astemizol og terfenadin.  Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med astemizol eller terfenadin er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
<b>Sekalealkaloider</b>		
<b>Dihydroergotamin</b> <b>Ergonovin</b> <b>Ergotamin</b> <b>Methylergonovin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakonzentrationerne af dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin og methylergonovin.  Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin eller methylergonovin er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
<b>Gastrointestinale motilitetsmidler</b>		
<b>Cisaprid</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakonzentrationen af cisaprid.  Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med cisaprid er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
<b>Antipsykotika</b>		
<b>Pimozid</b> <b>Sertindol</b> <b>Quetiapin</b> <b>Lurasidon</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakonzentrationerne af pimozid, sertindol, quetiapin og lurasidon.  Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med pimozid, sertindol, quetiapin eller lurasidon er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, herunder koma (se pkt. 4.3).
<b>Sedativa/hypnotika</b>		
<b>Midazolam</b> 2 mg x 1 (i.v.)	Første-dosis tipranavir/r: Midazolam C <sub>max</sub> ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1 gange  Steady-state tipranavir/r:	Oral midazolam er kontraindiceret til samtidig brug med Aptivus plus lavdosis ritonavir (se pkt. 4.3). Hvis Aptivus med ritonavir administreres samtidig med parenteral

<b>Midazolam</b> 5 mg x 1 (p.o.)	<p>Midazolam <math>C_{max}</math> ↓ 13% Midazolam AUC ↑ 181%</p> <p>Første-dosis tipranavir/r: Midazolam <math>C_{max}</math> ↑ 5,0 gange Midazolam AUC ↑ 27 gange</p> <p>Steady-state tipranavir/r: Midazolam <math>C_{max}</math> ↑ 3,7 gange Midazolam AUC ↑ 9,8 gange</p> <p>Ritonavir er en potent hæmmer af CYP3A4 og påvirker derfor lægemidler, der metaboliseres via dette enzym.</p>	midazolam, skal der foretages en tæt klinisk monitorering for respirationsdepression og/eller forlængelse af sederingen. Dosisjustering bør ligeledes overvejes.
<b>Triazolam</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	<p>Teoretisk forventes det, at tipranavir plus lavdosis ritonavir øger plasmakoncentrationen af triazolam.</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.</p>	Samtidig brug af Aptivus plus lavdosis ritonavir med triazolam er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
<b>Nukleosidanalogue-DNA-polymerasehæmmere</b>		
<b>Valaciclovir</b> 500 mg éngangsdosis	<p>Der sås ingen klinisk relevant farmakokinetisk virkning, når valaciclovir blev administreret samtidig med tipranavir plus lavdosis ritonavir.</p> <p>Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔</p>	Valaciclovir kan administreres uden dosisjustering samtidig med Aptivus plus lavdosis ritonavir.
<b>α-1-blokkere</b>		
<b>Alfuzosin</b>	<p>Teoretisk forventes det, at samtidig administration af tipranavir plus lavdosis ritonavir og alfuzosin øger plasmakoncentrationen af alfuzosin, hvilket kan forårsage hypotension.</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP3A4.</p>	Samtidig administration af Aptivus plus lavdosis ritonavir og alfuzosin er kontraindiceret.
<b>Andre</b>		
<b>Theophyllin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	<p>På baggrund af cocktail-studiet, hvor koffein-AUC (CYP1A2-substrat) blev reduceret med 43%, kan det forventes, at tipranavir med ritonavir vil nedsætte theophyllinkoncentrationen.</p> <p>Tipranavir/r inducerer CYP1A2.</p>	Plasmakoncentrationen for theophyllin bør monitoreres de første 2 uger, når Aptivus gives sammen med lavdosis ritonavir, og theophyllindosis bør om nødvendigt øges.
<b>Desipramin</b> Der er ikke udført interaktionsstudier.	<p>Tipranavir plus lavdosis ritonavir forventes at øge desipraminkoncentrationerne.</p> <p>Tipranavir/r hæmmer CYP2D6.</p>	Dosisreduktion og monitorering af desipraminkoncentrationer anbefales.



<p><b>Fluticasonpropionat</b> Interaktionsstudier er kun udført med ritonavir</p>	<p>I et klinisk studie, hvor ritonavir 100 mg kapsler to gange dagligt blev plus 50 µg intranasal fluticasonpropionat (4 gange daglig) i 7 dage til raske frivillige, øgedes niveauet af fluticasonpropionat i plasma signifikant, hvorimod de reelle kortisolniveauer faldt med ca. 86% (90% konfidensinterval 82-89%). Der kan forventes større påvirkning, hvis fluticasonpropionat inhaleres. Der er rapporteret systemiske kortikosteriod-effekter, herunder Cushings syndrom og adrenal suppression, hos patienter, der har fået ritonavir og inhaleret eller intranasalt administreret fluticasonpropionat. Dette kan også forekomme med andre kortikosterioder metaboliseret via P450 3A, f.eks. budesonid. Det er uvist, om kombinationen af tipranavir med ritonavir kan forårsage en øget påvirkning af fluticason.</p>	<p>Samtidig behandling med Aptivus plus lavdosis ritonavir og disse glukokortikoider anbefales derfor ikke, medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske kortikosteroid-virkninger (se pkt. 4.4). En dosisreduktion af glukokortikoidet bør overvejes med nøje monitorering af lokale og systemiske påvirkninger eller et skift til et glukokortikoid, som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). I tilfælde af ophør af glukokortikoider kan det desuden være nødvendigt at gennemføre progressiv dosisreduktion over længere tid. Virkningen på ritonavirniveauet i plasma ved høj systemisk fluticasoneksponering er endnu ukendt.</p>
---	--	--

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Kontrception til mænd og kvinder

Interaktionen mellem tipranavir og orale antikonceptionsmidler er ugunstig. Derfor, bør der anvendes en effektiv og sikker alternativ antikonceptionsmetode i behandlingsperioden (se pkt. 4.5).

##### Fertilitet

Der findes ingen kliniske data for tipranavirs indvirkning på fertilitet. De præ-kliniske studier med tipranavir viste ingen uønsket virkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

##### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af tipranavir hos gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Tipranavir bør kun anvendes under graviditet, hvis de forventede fordele retfærdiggør den potentielle risiko for fosteret.

##### Amning

I overensstemmelse med anbefalingen om, at hiv-smittede mødre ikke bør amme deres børn under nogen omstændigheder for at undgå risikoen for postnatal transmission af hiv, bør mødre standse amningen, hvis de får Aptivus.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Svimmelhed, døsighed og træthed blevet rapporteret for nogle patienter; derfor anbefales det at udvise forsigtighed ved bilkørsel og betjening af maskiner. Hvis patienter oplever træthed, svimmelhed eller døsighed bør de undgå potentielt risikable opgaver såsom bilkørsel og betjening af maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

Blandt de almindeligste bivirkninger rapporteret for Aptivus var gastrointestinale gener som diarré og kvalme og hyperlipidæmi. De alvorligste bivirkninger omfatter nedsat leverfunktion og levertoksicitet. Intrakraniel blødning (ICH) blev kun observeret post-marketing (se pkt. 4.4).

Aptivus plus lavdosis ritonavir er blevet forbundet med rapporter om signifikant levertoksicitet. I fase III RESIST-studierne var frekvensen af forhøjet aminotransferase signifikant forøget i tipranavir med ritonavir-gruppen sammenlignet med komparatorgruppen. Nøje monitorering er derfor nødvendig hos patienter, der behandles med Aptivus plus lavdosis ritonavir (se pkt. 4.4).

Der foreligger på nuværende tidspunkt begrænsede data vedrørende brugen af Aptivus plus lavdosis ritonavir til patienter, der også er smittede med hepatitis B eller C. Aptivus bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter, der også er smittede med hepatitis B eller C. Aptivus bør kun anvendes i denne patientpopulation, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko, og med både øget klinisk monitorering og laboratoriemonitorering.

### Resumé af bivirkninger

Vurdering af bivirkninger fra hiv-1 kliniske studier baseret på erfaringer fra alle fase II og III studier hos voksne, som blev behandlet med 500 mg tipranavir plus 200 mg ritonavir to gange dagligt (n=1.397), er anført herunder efter systemorganklasse og frekvens i henhold til følgende kategorier: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Resumé af bivirkninger forbundet med Aptivus baseret på kliniske studier og post-marketing erfaringer:

<b>Blod og lymfesystem</b>	
Ikke almindelig	neutropeni, anæmi, trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	Overfølsomhed
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	hypertriglyceridæmi, hyperlipidæmi
Ikke almindelig	anoreksi, nedsat appetit, vægttab, hyperamylasæmi, hyperkolesterolæmi, diabetes mellitus, hyperglykæmi
Sjælden	dehydrering
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Ikke almindelig	søvnløshed, søvnforstyrrelser
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Hovedpine
Ikke almindelig	svimmelhed, perifer neuropati, døsigthed
Sjælden	intrakraniell blødning*
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Ikke almindelig	Dyspnø

<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	diaré, kvalme
Almindelig	opkastning, flatulens, abdominalsmerter, abdominal distension, dyspepsi
Ikke almindelig	gastroøsofageal reflukssygdom, pancreatitis
Sjælden	forhøjet lipaseniveau
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke almindelig	forhøjede niveauer af leverenzymmer (ALAT, ASAT), cytolytisk hepatitis, abnorm leverfunktionstest (ALAT, ASAT), toksisk hepatitis
Sjælden	leversvigt (herunder med letalt udfald), hepatitis, hepatisk steatose, hyperbilirubinæmi
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Udslæt
Ikke almindelig	pruritus, eksantem
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Ikke almindelig	myalgi, muskelspasmer
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Nyresvigt
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Træthed
Ikke almindelig	pyreksi, influenzalignende symptomer, utilpashed

\*se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger "Blødning" for mere information

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De følgende kliniske sikkerhedsforhold (hepatotoksicitet, hyperlipidæmi, blødninger, udslæt) forekom hyppigere blandt patienter behandlet med tipranavir med ritonavir sammenlignet med patienterne i komparatorgruppen i RESIST-studierne, eller er observeret ved administration af tipranavir med ritonavir. Den kliniske signifikans af disse observationer er endnu ikke belyst fuldt ud.

#### *Hepatotoksicitet*

Efter 48 ugers opfølgning var frekvensen af ALAT og/eller ASAT abnormaliteter på niveau 3 eller 4 højere hos tipranavir med ritonavir-patienter i forhold til komparatorgruppens patienter (henholdsvis 10% og 3,4%). Multivariate analyser viste, at ALAT eller ASAT ved baseline over DAIDS Grad 1, og smittede med hepatitis B eller C var risikofaktorer for disse forhøjelser. De fleste patienter var i stand til at fortsætte behandlingen med tipranavir med ritonavir.

#### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

### *Hyperlipidæmi*

Niveau 3- eller 4-forhøjelser af triglycerider forekom hyppigere i tipranavir med ritonavir-gruppen i forhold til komparatorgruppen. Ved 48 uger var tallene 25,2% for patienterne i tipranavir med ritonavir-gruppen og 15,6% i komparatorgruppen.

### *Blødning*

Denne bivirkning blev identificeret under post-marketing overvågning men blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske forsøg (n=6.300).

RESIST-deltagere, der fik tipranavir med ritonavir, havde tendens til en øget risiko for blødning. Ved 24 uger var den relative risiko 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Ved 48 uger var den relative risiko faldet til 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Der var intet mønster for blødningerne og ingen forskel mellem behandlingsgrupper med hensyn til koagulationsparametre. Signifikansen af dette fund overvåges nærmere.

Der er set fatal og ikke-fatal intrakraniell blødning (ICH) hos patienter i behandling med tipranavir. Mange af disse patienter havde andre sygdomme eller fik samtidigt anden medicin, der kunne have forårsaget eller medvirket til disse hændelser. Imidlertid kan man i visse tilfælde ikke udelukke tipranavir's rolle. Der er ikke set noget unormalt mønster i hæmatologiske eller koagulationsparametre hos patienter i al almindelighed, ej heller forudgående for ICH. Derfor er rutinemæssige målinger af koagulationsparametre ikke indiceret i behandlingen af patienter med Aptivus.

Man har tidligere observeret øget risiko for ICH hos patienter med fremskreden hiv/aids svarende til hvad der er set i de kliniske afprøvninger af Aptivus.

### *Udslæt*

Et interaktionsstudie med kvinder mellem tipranavir plus lavdosis ritonavir og ethinylestradiol/norethindron viste stor hyppighed af ikke- alvorligt udslæt. I RESIST-studierne var risikoen for udslæt identisk i tipranavir med ritonavir-gruppen og komparatorgruppen (henholdsvis 16,3% imod 12,5%; se pkt. 4.4). Der er ikke rapporteret tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse i det kliniske udviklingsprogram for tipranavir.

### *Laboratoriemæssige abnormiteter*

Frekvensen af væsentlige kliniske laboratoriemæssige abnormiteter (niveau 3 eller 4) rapporteret hos mindst 2% af patienterne i tipranavir med ritonavir armen i fase III kliniske studier (RESIST-1 og RESIST-2) efter 48 uger var forhøjet ASAT (6,1%), forhøjet ALAT (9,7%), forhøjet amylase (6,0%), forhøjet kolesterol (4,2%), forhøjet triglycerider (24,9%) og fald i hvide blodlegemer (5,7%).

Forhøjet kreatinkinase, myalgi, myositis og – i sjældne tilfælde – rhabdomyolyse er rapporteret ved behandling med proteasehæmmere, især i kombination med nukleosid reverse transcriptasehæmmere.

Hos hiv-smittede patienter, med svær immundefekt på tidspunktet for introduktionen af den antiretrovirale kombinationsbehandling (CART), kan der opstå en inflammatorisk reaktion over for asymptomatiske eller residuale, opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set, og tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4). Reaktivering af herpes simplex og herpes zoster-virusinfektioner blev observeret i RESIST-studierne.

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, især hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

I studie 1182.14, et åbent dosisbestemmelsesstudie med tipranavir og ritonavir, fik 62 børn på 2 til 12 år tipranavir oral opløsning. Generelt var bivirkningerne de samme, som dem, der er set hos voksne med undtagelse af opkastning, udslæt og feber, som var hyppigere hos børn. De hyppigste bivirkninger, moderate til alvorlige, der er observeret i perioden på 48 uger, er gengivet nedenunder.

## De hyppigste moderate til alvorlige bivirkninger hos pædiatriske patienter i alderen fra 2 til 12 år (rapporteret hos 2 eller flere børn i studie 1182.14, 48-ugers analyse, komplet analysesæt).

<b>Total antal behandlede patienter (N)</b>	<b>62</b>
<b>Bivirkninger [N(%)]</b>	
Diaré	4 (6,5)
Opkastning	3 (4,8)
Kvalme	3 (4,8)
Mavesmerter <sup>1</sup>	3 (4,8)
Feber	4 (6,5)
Udslæt <sup>2</sup>	4 (6,5)
Forhøjet gamma GT	4 (6,5)
Forhøjet ALAT	2 (3,2)
Anæmi	2 (3,2)

<sup>1</sup> Omfatter abdominalsmerter (N=1), synkebesvær (N=1) og epigastriske gener (N=1).

<sup>2</sup> Udslæt består af en eller flere former for udslæt, medikamentelt udslæt, makulært udslæt, papuløst udslæt, erytem, makulopapulært udslæt, kløende udslæt og urticaria.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Erfaring med overdosering af tipranavir hos mennesker er meget begrænset. Der er ikke kendskab til specifikke tegn og symptomer på overdosering. Ved en overdosering må der generelt forventes, at der forekommer en øget frekvens og en højere sværhedsgrad af bivirkninger.

Der findes ingen kendt antidot i tilfælde af overdosering med tipranavir. Behandling af en overdosis bør bestå af generelle, støttende foranstaltninger inkl. monitorering af vitale parametre og observation af patientens kliniske status. Hvis relevant kan elimination af uabsorberet tipranavir foretages vha. opkastning eller maveskyllning. Administration af aktivt kul kan også være til hjælp ved fjernelse af uabsorberet lægemiddel. Da tipranavir er stærkt proteinbundet, er det usandsynligt, at dialyse i væsentlig grad kan hjælpe.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt til systemisk brug, proteasehæmmere, ATC-kode: J05A E09

#### Virkningsmekanisme

Human Immunodeficiency Virus (hiv-1) omkoder en aspartylprotease, som er essentiel for spaltning og modning af forstadier for virusprotein. Tipranavir er en non-peptid-inhibitor af det hiv-1-protease, som hæmmer viral replikation ved at forhindre modning af virale partikler.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Tipranavir hæmmer replikationen af hiv-1-laboriestammer og kliniske isolater i akutte modeller af T-celle-infektion ved 50% og 90% effektive koncentrationer (EC<sub>50</sub> og EC<sub>90</sub>) varierende fra hhv. 0,03-0,07 µM (18-42 ng/ml) og hhv. 0,07-0,18 µM (42-108 ng/ml).

Tipranavir viser antiviral aktivitet *in vitro* mod en bred vifte af hiv-1 gruppe M ikke-indkapslede B-isolater (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Gruppe O og hiv-2 isolater viser

nedsat modtagelighed *in vitro* over for tipranavir med EC<sub>50</sub> værdier i intervaller på henholdsvis 0,164-1 µM og 0,233-0,522 µM. Proteinbindingsstudie har vist, at den antivirale aktivitet af tipranavir falder gennemsnitligt 3,75 gange ved tilstedeværelse af humant serum.

### Resistens

Udviklingen af resistens over for tipranavir *in vitro* er langsom og kompleks. I et bestemt *in vitro* resistensstudie blev der efter 9 måneder isoleret hiv-1 isolat, som var 87 gange resistent over for tipranavir, hvor det indeholdt 10 mutationer i proteasen: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V samt en mutation på gag-polyprotein CA/P2-spaltningstedet. Reverse genetiske studie viste, at det var nødvendigt med tilstedeværelsen af 6 mutationer i proteasen (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) for at øge resistensen over for tipranavir >10 gange, mens 10-mutationsgenotypen øgede resistensen over for tipranavir 69 gange. *In vitro* er der en omvendt korrelation mellem graden af resistens over for tipranavir og virus' replikationskapacitet.

Rekombinante vira, der udviser ≥3 gange resistens over for tipranavir vokser med mindre end 1% af den hastighed, der er påvist for vildtype hiv-1 under de samme betingelser. Tipranavir-resistente vira, som frembringes *in vitro* ud fra vildtype hiv-1, viser nedsat følsomhed over for proteasehæmmerne amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir og ritonavir, men forbliver følsomme over for saquinavir.

Ved baseline og under behandlingen i kliniske studier har man gennem en serie multiple, trinvis regressionsanalyser af genotyper sat 16 aminosyrer i forbindelse med nedsat tipranavir-følsomhed og/eller nedsat 48-ugers viralt belastningsrespons: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D og 84V. Kliniske isolater, som viste et ≥ 10-gange fald i følsomheden overfor tipranavir, havde 8 eller flere tipranavir-associerede mutationer. I kliniske fase II og III studier viste 276 patienter, at de mest almindelige mutationer ved tipranavir-behandling er L33F/I/V, V82T/L og I84V. Det er normalt nødvendigt med tilstedeværelsen af alle disse tre for der ses nedsat følsomhed. Mutationer i position 82 sker via to pathways: en fra allerede eksisterende mutation 82A, der ændrer sig til 82T, og den anden fra vildtype 82V, der ændrer sig til 82L.

### Krydsresistens

Tipranavir forbliver signifikant antiviralt (<4 gange resistens) over for størstedelen af hiv-1-kliniske isolater, som udviser nedsat følsomhed over for de godkendte proteasehæmmere: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir og saquinavir. En nedsat følsomhed på > 10 gange over for tipranavir er usædvanlig (<2,5% af de testede isolater) i vira fra patienter, der er behandlet med flere regimer, indeholdende adskillige peptid-proteasehæmmere.

### Ekg-evaluering

I et klinisk studie blev indvirkningen af tipranavir plus lavdosis ritonavir på QTcF-intervallet målt hos 81 raske personer, der blev behandlet 2 gange daglig i 2½ dag med følgende doser:

Tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir i supraterapeutisk dosis (750/200 mg) og placebo/ritonavir (-/200 mg). Efter justering for baseline og placebo var den maksimale gennemsnitlige ændring af QTcF 3,2 ms (ensidet 95 % CI øvre grænse: 5,6 ms) for 500/200 mg dosen og 8,3 ms (ensidet 95 % CI øvre grænse: 10,8 ms) for den supraterapeutiske dosis på 750/200 mg. QTc-intervallet blev således ikke forlænget ved terapeutiske doser af tipranavir plus lavdosis ritonavir, men kan blive forlænget ved supraterapeutiske doser.

### Kliniske farmakodynamiske data

Denne indikation er baseret på resultaterne fra et fase-II studie, der undersøgte farmakokinetik, sikkerhed og virkning af Aptivus oral opløsning hovedsagligt hos behandlingserfarne børn fra 2 til 12 år.

De præsenterede kliniske data er 48 ugers data fra studie RESIST-1 og RESIST-2, der måler effekt på plasma-hiv-RNA-niveau og CD4 celletal. RESIST-1 og RESIST-2 er igangværende, randomiserede, ublindede multicenterstudie med hiv-positive, tidligere triple-behandlede patienter. I disse studier behandles med 500 mg tipranavir plus lavdosis ritonavir 200 mg; to gange daglig plus en optimeret baggrundsbehandling, der defineres individuelt for hver enkelt patient ud fra genotypisk resistenstest og patientens anamnese. Komparatorbehandlingen omfattede en ritonavir-boosteret proteasehæmmer

(også defineret for hver enkelt) plus en optimeret baggrundsbehandling. Den ritonavir-boostede proteasehæmmer blev valgt blandt saquinavir, amprenavir, indinavir og lopinavir/ritonavir.

Alle patienter havde tidligere fået mindst to proteasehæmmerbaserede, antiretrovirale behandlingsregimer, og på inklusionstidspunktet svigtede en proteasehæmmerbaseret behandlingsregime. Mindst en primær proteasegenmutation blandt 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eller 90M skulle være til stede ved baseline men ikke mere end to mutationer på kodon 33, 82, 84 eller 90.

Efter uge 8 havde patienterne i komparatorgruppen, som opfyldte protokollens kriterier om initialt manglende virologisk respons, mulighed for at ophøre med behandlingen og skifte over til tipranavir med ritonavir i et særskilt studie.

De 1483 patienter, som indgik i den primære analyse, havde en gennemsnitsalder på 43 år (interval 17-80 år), 86% var mænd, 75% var hvide, 13% var sorte og 1% var asiatiske. I grupperne med tipranavir og komparator var median baseline CD4 cellletal hhv. 158 og 166 celler/mm<sup>3</sup> (interval 1-1893 og 1-1184 celler/mm<sup>3</sup>); median baseline-plasma hiv-1 RNA var hhv. 4,79 og 4,80 log<sub>10</sub> partikler/ml (interval 2,34 – 6,52 og 2,01 - 6,76 log<sub>10</sub> partikler/ml).

Patienterne havde forudgående været behandlet med en median af 6 NRTI'er, 1 NNRTI og 4 PI'er. I begge studier var i alt 67% patientvira resistente, og 22% var muligvis resistente over for på forhånd udvalgte komparator-proteasehæmmere. I alt 10% af patienterne havde tidligere anvendt enfuvirtid. Patienterne havde baseline hiv-1-isolater med en median på 16 hiv-1-proteasegenmutationer, herunder en median af 3 primære proteasegenmutationer D30N, L33F/L, V461/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V og L90M. Hvad angår mutationer på kodon 33, 82, 84 og 90, havde ca. 4% ingen mutationer, 24% havde mutationer på kodon 82 (mindre end 1% af patienterne havde mutationen V82L) og 90, 18% havde mutationer på kodon 84 og 90, og 53% havde mindst en nøglemutation på kodon 90. En patient i tipranavir-gruppen havde fire mutationer. Desuden havde størstedelen af deltagerne mutationer i tilknytning til både NRTI- og NNRTI-resistens. Baseline fænotypisk følsomhed blev vurderet i 454 patientprøver ved baseline. Der var et gennemsnitligt fald i følsomhed for 2 gange vildtype over for tipranavir, 12 gange vildtype over for amprenavir, 55 gange vildtype over for atazanavir, 41 gange vildtype over for indinavir, 87 gange vildtype over for lopinavir, 41 gange vildtype over for nelfinavir, 195 gange vildtype over for ritonavir og 20 gange vildtype over for saquinavir.

Kombineret 48 ugers behandlingsrespons (sammensat endpoint defineret som patienter med et bekræftet log RNA fald  $\geq 1$  i forhold til baseline og uden påvisning af behandlingsfejl) for begge studier var 34% i tipranavir med ritonavir-gruppen og 15% i komparatorgruppen. Behandlingsrespons foreligger for den samlede population (vist ud fra brug af enfuvirtid) og beskrevet ud fra proteasehæmmerstrata for subgruppen af patienter med genotypiske resistente stammer i nedenstående tabel.

**Behandlingsrespons\* i uge 48 (poolede RESIST-1 og RESIST-2-studie med behandlingserfarne patienter)**

RESIST-studie	Tipranavir/RTV		CPI/RTV**		p-værdi
	n (%)	N	n (%)	N	
<b>Alle patienter</b>					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	< 0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	< 0,0001
- med ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	< 0,0001
- uden ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	< 0,0001
<b>Genotypisk resistens</b>					
<b>LPV/rtv</b>					
FAS	66 (28,9)	228	23 (9,5)	242	< 0,0001
PP	47 (32,2)	146	13 (9,1)	143	< 0,0001
<b>APV/rtv</b>					
FAS	50 (33,3)	150	22 (14,9)	148	< 0,0001
PP	38 (39,2)	97	17 (18,3)	93	0,0010
<b>SQV/rtv</b>					
FAS	22 (30,6)	72	5 (7,0)	71	< 0,0001
PP	11 (28,2)	39	2 (5,7)	35	0,0650
<b>IDV/rtv</b>					
FAS	6 (46,2)	13	1 (5,3)	19	0,0026
PP	3 (50,0)	6	1 (7,1)	14	0,0650

\*Det endelige respons defineret som patienter med bekræftet 1 log RNA-fald i forhold til baseline og uden tegn på behandlingssvigt

\*\* Komparator proteasehæmmer/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg to gange daglig (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg to gange daglig (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg to gange daglig eller 800 mg/200 mg to gange daglig (n=162), APV/r 600 mg/100 mg to gange daglig (n=194)

ENF: Enfuvirtide; FAS: Hele analysmateriale (Full Analysis Set); PP: Per protokol; APV/rtv: Amprenavir/ritonavir; IDA/rtv: Indinavir/ritonavir; LPV/rtv: Lopinavir/ritonavir; SQV/rtv: Saquinavir/ritonavir

Kombineret 48 ugers mediantid til behandlingssvigt for begge studier, var 115 dage i tipranavir med ritonavir-gruppen og 0 dage i komparatorgruppen (intet behandlingsrespons var tillagt til dag 0).

Gennem 48 ugers behandling var andelen af patienter i tipranavir med ritonavir-gruppen i forhold til komparator-proteasehæmmer/ritonavir-gruppen med hiv-1 RNA < 400 viruspartikler/ml henholdsvis 30% og 14%, og med hiv-1 RNA < 50 viruspartikler/ml henholdsvis 23% og 10%. Blandt alle randomiserede og behandlede patienter var median ændringen fra baseline i hiv-1 RNA ved sidste måling op til uge 48 -0,64 log<sub>10</sub> viruspartikler/ml hos patienter, der havde fået tipranavir med ritonavir i modsætning til -0,22 log<sub>10</sub> viruspartikler/ml i komparator-proteasehæmmer/ritonavir-gruppen.

Blandt alle randomiserede og behandlede patienter, var median-ændringen i CD4+-celletællingen ved baseline ved sidste måling op til uge 48 +23 celler/mm<sup>3</sup> hos patienter, der fik tipranavir med ritonavir (N=740) i modsætning til +4 celler/mm<sup>3</sup> i komparator-proteasehæmmer/ritonavir-gruppen (N=727).

Overlegenheden ved tipranavir indplus lavdosis ritonavir i forhold til komparator-proteasehæmmer/ritonavir-gruppen sås efter 48 uger for alle effektparametre. Det er ikke vist, at tipranavir er overlegen til disse boostede komparator protease-inhibitor hos patienter, der har stammer, som er modtagelige over for disse proteasehæmmere. RESIST-data viser også, at tipranavir indplus lavdosis ritonavir viser et bedre behandlingsrespons efter 48 uger, når den optimerede baggrundsbehandling indeholder genotypisk tilgængelige antiretrovirale midler (f.eks. enfuvirtid).

Der er ingen resultater fra kontrollerede studier, der vurderer effekten af tipranavir på den kliniske udvikling af hiv.

### Pædiatrisk population

I studie 1182.14, et åbent, randomiseret, multicenter studie blev hiv-positive, pædiatriske patienter i alderen fra 2 til 18 år undersøgt. Patienterne, med en påkrævet baseline hiv-1 RNA-koncentration på mindst 1500 kopier/ml, blev opdelt i aldersgrupperne (2 til < 6 år, 6 til < 12 år og 12 til 18 år), og blev randomiseret til en af de to dosisregimer med tipranavir med ritronavir: 375 mg/m<sup>2</sup>/150 mg/m<sup>2</sup> dosis, sammenlignet med 290 mg/m<sup>2</sup>/115 mg/m<sup>2</sup> dosis. Desuden modtog de baggrundsbehandling af mindst to non-proteasehæmmere valgt ud fra baseline genotype-resistens-test. Ved behandlingsstart modtog alle patienter Aptivus oral opløsning. Pædiatriske patienter på 12 år eller ældre og som fik højeste dosis på 500 mg/200 mg 2 gange daglig, kunne skifte til behandling med Aptivus kapsler fra dag 28 i studiet. Studiet undersøgte farmakokinetikken, sikkerhed og tolerabilitet, såvel som virologiske og immunologiske respons gennem 48 uger.

Der findes ingen kliniske data for brug af Aptivus oral opløsning til unge og voksne. Tipranavir koncentrationen er højere efter indtagelse af Aptivus oral opløsning end efter indtagelse af samme dosis fra Aptivus kapsler (se pkt. 5.2). Derfor, og grundet det høje indhold af vitamin E i den orale opløsning, kan det forventes, at risikoen for bivirkninger (type, frekvens og/eller alvorlighed) er højere end for kapslerne. For børn under 12 år er det kun Aptivus oral opløsning, som kan bruges ved behandling med tipranavir, da der ikke foreligger data for sikkerhed og virkning for Aptivus kapsler hos børn yngre end 12 år. Da Aptivus kapsler og oral opløsning ikke er bioækvivalente, kan resultaterne fra den orale opløsning ikke overføres til kapslerne (se pkt. 5.2). Desuden, kan korrekt dosisjustering ikke opnås med kapselformuleringen hos patienter med en kropsoverflade på mindre end 1.33 m<sup>2</sup>. Herudfra konkluderes, at fordele ved brug af Aptivus oral opløsning hos børn 2-12 år opvejer de ricisi ved behandling, når ikke andre behandlingsmuligheder er tilstede (se pkt. 4.1).

I tabellerne nedenfor er angivet baseline-karakteristika og de vigtigste resultater ved uge 48 for de pædiatriske patienter, der modtog Aptivus oral opløsning.

### **Baseline karakteristik for patienter 2 - 12 år, som fik oral opløsning**

<b>Variabel</b>		<b>Værdi</b>
Antal patienter		62
Alder-median (år)		8,1
Køn	% Mænd	59,7%
Race	% Hvid	71,0%
	% Sort	25,8%
	% Asiatisk	3,2%
Baseline hiv-1 RNA (log <sub>10</sub> kopier/ml)	Median (Min – Max)	4,8 (3,3 – 6,0)
	% med VL > 100,000 kopier/ml	37,1%
Baseline CD4+ (celler/mm <sup>3</sup> )	Median (Min – Max)	600 (24 – 2578)
	% ≤ 200	15,5%
Baseline % CD4+ celler	Median (Min – Max)	21,9% (1,5% – 44,0%)
Tidligere ADI*	% med katagori C	48,4%
Behandlingshistorik	% med ARV	96,8%
	Median # tidligere NRTI'er	4
	Median # tidligere NNRTI'er	1
	Median # tidligere PI'er	1

\* aids defineret sygdom

## De vigtigste resultater ved uge 48 for patienter på 2 - < 12 år, som blev behandlet med Aptivus oral opløsning

Endpoint	Resultat
Antal patienter	62
Primært endpoint: % med VL < 400	50,0%
Medianændring fra baseline i log <sub>10</sub> hiv-1 RNA (kopier/ml)	-2,06
Medianændring fra baseline i CD4+ celler (celler/mm <sup>3</sup> )	167
Medianændring fra baseline i % CD4+ celler	5%

### Analyse af tipranavir-resistens hos tidligere behandlede patienter

Responsrater for tipranavir med ritonavir i RESIST-studierne blev vurderet ud fra baseline tipranavir genotype og fænotype. Forholdene mellem baseline fænotypisk modtagelighed over for tipranavir, primære proteasehæmmermutationer, proteasemutationer ved kodon 33, 82, 84 og 90, mutationer i forbindelse med tipranavirresistens og respons på behandling med tipranavir med ritonavir blev vurderet.

Det skal bemærkes, at patienterne i RESIST-studierne udviste et specifikt mutationsmønster ved baseline på mindst én primær proteasegenmutation blandt kodon 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eller 90M og højst 2 mutationer ved kodon 33, 82, 84 eller 90.

Følgende blev observeret:

#### - *Primære proteasehæmmermutationer*

Der blev foretaget analyser med henblik på at vurdere det virologiske resultat på basis af antallet af primære proteasehæmmermutationer, der forelå ved baseline (enhver ændring ved proteasekodon 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 og 90). Responsraten var højere hos patienter i tipranavir med ritonavir-behandling end de, der fik komparator proteasehæmmer/ritonavir. Dette gjaldt både for patienter, der havde påbegyndt enfuvirtid ved studiestart og de, der ikke havde påbegyndt enfuvirtid. Det viste sig dog, at patienter, der ikke havde startet enfuvirtid ved studiestart, begyndte at tabe antiviral aktivitet mellem uge 4 og 8.

#### - *Mutationer ved proteasekodon 33, 82, 84 og 90*

Der blev observeret nedsat virologisk respons hos patienter med virusstrenge, som havde to eller flere mutationer ved hiv-proteasekodon 33, 82, 84 eller 90, og som ikke havde modtaget ny enfuvirtid.

#### - *Mutationer i forbindelse med tipranavir-resistens*

Virologisk respons over for tipranavir med ritonavir-behandling er vurderet ud fra en tipranavir-relateret mutationsscore baseret på baseline genotype hos patienter, der deltog i RESIST-1 og RESIST-2. Denne score (opgjort ved at tælle de 16 aminosyrer, der er forbundet med nedsat følsomhed over for tipranavir og/eller nedsat virusmængde-respons: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D og 84V) blev anvendt ved baseline virusproteasesekvenser. Man så en sammenhæng mellem mutationsscoren for tipranavir og responsen over for tipranavir med ritonavir-behandling ved uge 48.

Denne score er fastlagt på basis af den udvalgte RESIST-patientpopulation, der har specifikke mutationsinklusionskriterier. Der rådes derfor til forsigtighed med hensyn til at ekstrapolere til en bredere population.

Efter 48 uger nåede en større andel af de patienter, der fik tipranavir med ritonavir-behandling et behandlingsrespons sammenlignet med komparator proteasehæmmer/ritonavir for næsten alle mulige kombinationer af genotypisk resistensmutation (se tabel nedenfor).

**Andelen af patienter, der opnår behandlingsrespons ved uge 48 (bekræftet  $\geq 1 \log_{10}$  kopier/ml fald i virusmængde sammenlignet med baseline) i henhold til tipranavir baseline-mutationsscore og anvendelse af enfuvirtid til RESIST-patienter.**

	Ny ENF	Ingen ny ENF*
Antal af TPV Score mutationer**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
$\geq 5$	47%	13%
Alle patienter	61%	29%

\* Omfatter patienter, som ikke har modtaget ENF, samt de patienter, som tidligere er blevet behandlet med og har fortsat med ENF

\*\*Mutationer i hiv-protease ved positionerne L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D or I84V

ENF: Enfuvirtid; TPV/r: Tipranavir med ritonavir

Vedvarende fald i hiv-1 RNA frem til uge 48 blev hovedsageligt observeret hos patienter, som modtog tipranavir med ritonavir og ny enfuvirtid. Hos patienter, som ikke modtog tipranavir med ritonavir med ny enfuvirtid, blev der observeret nedsat behandlingsrespons ved uge 48 set i forhold til brug af ny enfuvirtid (se tabel nedenfor).

**Gennemsnitligt fald i virusmængde fra baseline til uge 48 i henhold til tipranavir baseline-mutationsscore og anvendelse af enfuvirtid til RESIST-patienter**

	Ny ENF	Ingen ny ENF*
Antal af TPV Score mutationer**	TPV/r	TPV/r
0,1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
$\geq 5$	-1,9	-0,6
Alle patienter	-2,0	-1,0

\* Omfatter patienter, som ikke har modtaget ENF, samt de patienter, som tidligere er blevet behandlet med og har fortsat ENF

\*\*Mutationer i hiv-protease ved positionerne L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D or I84V

ENF: Enfuvirtid; TPV/r: Tipranavir med ritonavir

- *Tipranavir fænotypisk resistens*

Hvis der i isolater ses en stigning i baseline fænotypiske ændringer pga. tipranavir, er det tegn på nedsat virologisk respons. Ved en baselineændring på  $>0-3$  fold betragtes isolatet som "følsomt". Isolater med ændringer på  $>3-10$  fold har nedsat følsomhed, mens isolater med ændringer på  $>10$  fold er resistente.

Konklusioner vedrørende de enkelte mutationer eller mutationsmønstre kan revideres i forbindelse med yderligere data. Det anbefales, at man til enhver tid holder sig opdateret omkring de nyeste systemer til fortolkning af testresultater af resistensanalyser.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

For at opnå effektive plasmakoncentrationer af tipranavir er samtidig administration af tipranavir og lavdosis ritonavir to gange daglig nødvendig (se pkt. 4.2). Ritonavir hæmmer det hepatiske cytokrom P450 CYP3A, udstrømningspumpen for P-glykoprotein (P-gp) i tarmen og muligvis også cytokrom P450 CYP3A i tarmen. Som påvist i et dosisvariende studie med 113 hiv-negative, raske mandlige og kvindelige frivillige øger ritonavir  $AUC_{0-12t}$ ,  $C_{max}$  og  $C_{min}$  og nedsætter clearance af tipranavir. 500 mg tipranavir plus lavdosis ritonavir 200 mg; to gange daglig, resulterede i en 29 gange øgning af den geometriske middelværdi for den minimale morgen-*steady state* plasmakoncentration sammenlignet med tipranavir 500 mg to gange daglig uden ritonavir.

### Absorption

Absorptionen af tipranavir hos mennesker er begrænset, selvom der ikke findes nogen absolut absorptionskvantifikation. Tipranavir er et P-gp-substrat, en svag P-gp-hæmmer og synes også at være en kraftig P-gp-inducer. Data tyder på, at selvom ritonavir er en P-gp-hæmmer, er nettopåvirkningen af Aptivus plus lavdosis ritonavir ved det foreslåede dosisregime ved *steady state* P-gp-induktion. Peak-plasmakoncentrationer nås i løbet af 1-5 timer efter administration afhængig af den anvendte dosis. Ved gentagne doser er plasmakoncentrationerne af tipranavir lavere end forventet fra enkelt-dosis-data, sandsynligvis pga. hepatisk enzym-induktion. *Steady state* opnås hos de fleste personer efter 7 dages administration. Tipranavir administreret samtidig med lavdosis ritonavir, viser lineær farmakokinetik ved *steady state*.

Dosering med Aptivus kapsler a 500 mg 2 gange dagligt samtidig med 200 mg ritonavir 2 gange daglig i 2-4 uger og uden kostbegrænsninger viste en middel-tipranavir-peak-plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) på 94,8 +/- 22,8  $\mu\text{M}$  for kvindelige patienter (n=14) og 77,6 +/- 16,6  $\mu\text{M}$  for mandlige patienter (n=106) og sås ca. 3 timer efter administration. Gennemsnittet af *steady state*-dal-koncentrationen før morgendosis var 41,6 +/- 24,3  $\mu\text{M}$  for kvindelige patienter og 35,6 +/- 16,7  $\mu\text{M}$  for mandlige patienter. AUC for tipranavir var i løbet af et 12-timers doseringsinterval gennemsnitligt 851 +/- 309  $\mu\text{M}\cdot\text{t}$  (CL=1,15 l/t) for kvindelige patienter og 710 +/- 207  $\mu\text{M}\cdot\text{t}$  (CL=1,27 l/t) for mandlige patienter. Halveringstiden er gennemsnitligt mellem 5,5 t. (for kvinder) og 6,0 t. (for mænd).

### Virkingen af føde på oral absorption

Mad forbedrer tolerabiliteten af tipranavir med ritonavir. Aptivus plus lavdosis ritonavir bør derfor gives med mad.

Absorption af tipranavir plus lavdosis ritonavir nedsættes ved tilstedeværelsen af antacida (se pkt. 4.5).

### Fordeling

Tipranavir er i høj grad bundet til plasmaproteiner (>99,9%). Fra raske frivillige og hiv-1-positive patienter, som fik tipranavir uden ritonavir, var gennemsnitsfraktionen for ubundet tipranavir i plasma det samme i begge populationer (raske frivillige 0,015%  $\pm$  0,006%; hiv-positive patienter 0,019% +/- +0,076%). De totale plasmakoncentrationer af tipranavir varierede fra 9 til 82  $\mu\text{M}$ . Den ubundne del af tipranavir var uafhængig af den samlede koncentration i dette koncentrationsinterval.

Der er ikke gennemført studier for at fastlægge fordelingen af tipranavir i rygmarvsvæske eller sæd hos mennesker.

### Biotransformation

*In vitro*-studier af metabolismen med humane levermikrosomer indikerede, at CYP3A4 er den dominerende CYP-isoform, der indgår i tipranavir-metabolismen.

Den orale clearance af tipranavir faldt efter tilførsel af ritonavir, hvilket kan skyldes nedsat first-pass-clearance af lægemidlet i mave/tarm-kanalen og leveren.

Metabolismen af tipranavir ved tilstedeværelsen af lavdosis ritonavir er minimal. I et humant  $^{14}\text{C}$ -tipranavir-studie (500 mg  $^{14}\text{C}$ -tipranavir med 200 mg ritonavir; to gange daglig), udgjorde uomdannet tipranavir 98,4% eller mere af den totale cirkulerende plasmaradioaktivitet, 3, 8 eller 12 timer efter

dosering. Der blev kun fundet nogle få metabolitter i plasma, og alle var på sporniveau (0,2% eller mindre af plasmaens radioaktivitet). I fæces var uforandret tipranavir hovedparten af radioaktiviteten (79,9% af radioaktiviteten i fæces). Den mest fremtrædende metabolit i fæces sv.t. 4,9% af radioaktiviteten (3,2% af dosis) var en hydroxylmetabolit fra tipranavir. I urinen blev der fundet uændret tipranavir i spormængder (0,5% af urinens radioaktivitet). Den mest fremtrædende metabolit i urinen sv.t. 11,0% af radioaktiviteten (0,5% af dosis) var et glucuronid-konjugat fra tipranavir.

#### Elimination

Administration af <sup>14</sup>C-tipranavir til patienter (n=8), som fik 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir; to gange daglig, viste ved *steady state*, at størstedelen af radioaktiviteten (middel 82,3%) blev udskilt i fæces, hvorimod kun gennemsnitlig 4,4% blev genfundet i urinen. Størstedelen af radioaktiviteten (56%) blev udskilt mellem 24 og 96 timer efter dosering. Den effektive gennemsnitlige eliminationshalveringstid for tipranavir med ritonavir hos raske frivillige (n=67) og hiv-inficerede voksne patienter (n=120) var hhv. ca. 4,8 og 6,0 timer ved *steady state* efter en dosis på 500 mg/200 mg to gange daglig indtaget med et let måltid.

#### Specielle populationer

Selvom de foreliggende data på nuværende tidspunkt er for begrænsede til at tillade en definitiv analyse, tyder de på, at den farmakokinetiske profil er uændret hos ældre og sammenlignelig mellem racer. I modsætning hertil viser evaluering af *steady state*-dalværdien for plasmakoncentrationer af tipranavir 10-14 timer efter dosering i studierne RESIST-1 og RESIST-2, at kvinder generelt havde højere koncentrationer af tipranavir end mænd. Efter 4 uger med 500 mg Aptivus med 200 mg ritonavir; to gange daglig, var middel dalværdien for plasmakoncentrationen af tipranavir 43,9 µM for kvinder og 31,1 µM for mænd. Denne forskel i koncentrationer indikerer ingen dosisjustering.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Tipranavirs farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med renal dysfunktion. Men da renal clearance af tipranavir er negligeabel, forventes ikke et fald i total clearance hos patienter med nyreinsufficiens.

#### *Nedsat leverfunktion*

I et studie, der sammenlignede 9 patienter med mild (Child-Pugh A) lever insufficiens med 9 kontrolpersoner, øgedes farmakokinetikken for enkeltdoser og multiple doser af tipranavir og ritonavir hos patienter med lever insufficiens, men stadig inden for intervallet som observeret i de kliniske studier. Der kræves ingen dosisjustering til patienter med mild lever insufficiens, men patienten bør følges nøje (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indflydelsen af moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) lever insufficiens på fler-dosisfarmakokinetikken for enten tipranavir eller ritonavir er endnu ikke klarlagt. Tipranavir er kontraindiceret ved moderat eller svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.3).

#### *Pædiatrisk population*

Det er påvist, at den orale opløsning har en større biotilgængelighed end den bløde kapselformulering.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Toksikologiske dyrestudier er gennemført med tipranavir alene på mus, rotter og hunde og plus ritonavir (3,75:1 w/w-forhold) til rotter og hunde. Studier med samtidig indgift af tipranavir og ritonavir viste ingen yderligere toksikologiske virkninger, når man sammenligner med dem, der ses i toksikologiske studier med tipranavir alene.

De dominerende virkninger ved gentagne doser tipranavir på tværs af alle arter, der er testet toksikologisk, var på mave/tarm-kanalen (emesis, løs afføring, diarre) og leveren (hypertrofi). Påvirkningerne var reversible ved afslutningen af behandlingen. Andre ændringer omfattede blødning hos rotter ved høje doser (gnaverspecifik). Blødning observeret hos rotter var forbundet med forlænget prothrombintid (PT), aktiveret partiel thromboplastintid (APTT) og et fald i nogle K-vitamin afhængige faktorer. Samtidig administration til rotter af tipranavir og vitamin E i formen TPGS (d-

alphatocopherolpolyethylenglycol 1000 succinat) med en mængde på minimum 2,322 IE/m<sup>2</sup> resulterede i en signifikant øget påvirkning af koagulationsparametre, blødningsepisoder og død. I prækliniske studier med tipranavir til hunde, blev der ikke set nogen virkning på koagulationsparametre. Samtidig administration af tipranavir og vitamin E til hunde er ikke blevet undersøgt.

Størstedelen af påvirkningerne i toksicitetsstudier med gentagen dosis forekom ved systemiske eksponeringsniveauer, som svarede til eller var lavere end de humane eksponeringsniveauer ved anbefalet klinisk dosis.

I en *in vitro* cellemodel ved brug af humane blodplader (se pkt. 4.4) og thromboxan A<sub>2</sub>-binding ved niveauer, der var konsistente med den eksponering, der er set hos patienter i behandling med Aptivus med ritonavir blev det observeret, at tipranavir hæmmer blodplade-aggregationen. Den kliniske relevans af disse fund er ikke kendt.

I et studie udført på rotter med tipranavir ved systemiske eksponeringsniveauer (AUC) svarende til human eksponering ved anbefalet klinisk dosis, observeredes ingen bivirkninger på parring eller fertilitet. Ved maternelle doser, der frembringer systemiske eksponeringsniveauer identisk med eller lavere end dem ved anbefalet klinisk dosis, viste tipranavir ingen teratogene virkninger. Ved behandling af rotter med tipranavir ved 0,8 gange human behandling ved klinisk dosis observeredes føtal toksicitet (nedsat sternebrae ossifikation og kropsvægt). I prenatale og postnatale udviklingsstudier med tipranavir hos rotter observeredes væksthæmning hos unger ved maternelle toksiciske doser på ca. 0,8 gange human eksponering.

Karcinogenicitetsstudier af tipranavir i mus og rotter viste potentiel tumorgenicitet, specifikt for disse arter. Dette anses ikke for at have klinisk relevans. Tipranavir viste imidlertid ingen tegn på genetisk toksicitet i en række *in vitro* og *in vivo* test.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Macrogol  
Vitamin E polyethylene glycol succinate  
Propylenglycol  
Renset vand  
Mono/diglycerider af caprylsyre/caprinsyre  
Sukralose  
Butter mint (aroma)  
Butter toffee (aroma)  
Ascorbinsyre

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

Opbevaring efter anbrud: 60 dage. Det anbefales, at patienten skriver anbrudsdatoen på etiketten og/eller kartonen.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares under 15°C. Må ikke opbevares i køleskab eller fryses.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Brun glasflaske med børnesikret dobbelt plastiklukke (yderste skal af HDPE, inderste skal af polypropylen med en opskummet lamineret polyethylen-belægning. Hver pakning indeholder 1 flaske med 95 ml oral opløsning samt en 5 ml oral sprøjte af klar polypropylen, en HDPE-sprøjtespids og en flaske-sprøjte adaptor af klar LDPE.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Før indtagelse af Aptivus skal det sikres, at den orale opløsning er klar, og der ikke er krystaller eller andre partikler i bunden af flasken. Der kan forekomme en lille mængde af krystaller. Dette har ingen betydning for lægemidlets virkning eller sikkerhed. Hvis der er krystaller, ses det typisk som et papirtyndt lag på bunden af flasken, når flasken står oprejst. Selvom der skulle forekomme krystaller, bliver dosering ved hjælp af målesprøjten korrekt. Hvis krystalmængden er mere udtalt, eller der er uklarhed om hvorvidt mængden af krystaller i flaskebunden har betydning, skal flasken udskiftes med en anden. Patienten skal fortsætte med at tage den sædvanlige dosis af den orale opløsning, indtil flasken er udskiftet. Patienterne skal informeres om at holde godt øje med krystallerne.

Den korrekte dosis afmåles med den vedlagte doseringssprøjte og adapter på følgende vis:

1. Flasken åbnes ved at presse låget ned og dreje mod uret.
2. Fjern hættten fra enden af den orale sprøjte (hættten vil ikke blive berørt, hvis det er første gang den orale sprøjte bruges) og anbring den i adaptoren, som er anbragt i flaskehalsen. Sæt den orale sprøjte godt fast.
3. Vend bunden i vejret på flasken, og træk forsigtigt Aptivus-dosis ned i den orale sprøjte.
4. Den udtrukkede Aptivus-dosis skal indtages med det samme. Der kan maksimalt udtrækkes 5 ml ad gangen (svarende til 500 mg tiparantavir), hvilket er den maksimale dosis til et barn med BSA > 1,33 m<sup>2</sup>.
5. Hættten til den orale sprøjte sættes på sprøjten efter brug.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/315/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE / FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. oktober 2005

Dato for seneste fornyelse: 19. juni 2015

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE  
AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON/YDRE EMBALLAGE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aptivus 250 mg bløde kapsler  
tipranavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 blød kapsel indeholder 250 mg tipranavir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder makrogolglycerol-ricinoleat, sorbitol og ethanol (se indlægsseddel)

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 bløde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Efter anbrud: Opbevares ved temperaturer under 25°C. Anvendes indenfor 60 dage.  
Dato for anbrud:

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/315/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aptivus 250 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDER/INDRE EMBALLAGE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aptivus 250 mg bløde kapsler  
tipranavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 blød kapsel indeholder 250 mg tipranavir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder makrogolglycerol-ricinoleat, sorbitol og ethanol (se indlægsseddel)

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 bløde kapsler (en beholder)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Efter anbrud: Opbevares ved temperaturer under 25°C. Anvendes indenfor 60 dage.  
Dato for anbrud:

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/315/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON/YDRE EMBALLAGE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aptivus 100 mg/ml oral opløsning  
tipranavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 100 mg tipranavir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

95 ml oral opløsning (1 flaske)  
Oral sprøjte

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer under 15°C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.  
Efter anbrud: Anvendes indenfor 60 dage.  
Dato for anbrud:

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/315/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aptivus 100 mg/ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDER/INDRE EMBALLAGE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aptivus 100 mg/ml oral opløsning  
tipranavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder 100 mg tipranavir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

95 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer under 15°C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.  
Efter anbrud: Anvendes indenfor 60 dage.  
Dato for anbrud:

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/315/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Aptivus 250 mg bløde kapsler tipranavir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aptivus
3. Sådan skal du tage Aptivus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**Hvis Aptivus er ordineret til dit barn, så bemærk venligst, at denne information er beregnet til dit barn. Du skal i så fald erstatte ”du” med ”dit barn”.**

#### 1. Virkning og anvendelse

Aptivus indeholder det aktive stof tipranavir. Det er en proteasehæmmer, der bruges til behandling af hiv (human immunodefektvirus)-infektion. Det blokerer et enzym kaldet protease, som normalt er involveret i reproduktionen af hiv. Når enzymet bliver blokeret, reproduceres enzymet ikke normalt, hvilket hæmmer infektionen. Aptivus skal tages sammen med følgende medicin:

- Lavdosis ritonavir (kombinationen er nødvendig, for at sikre optimal virkning af Aptivus i kroppen).
- Anden medicin mod hiv. Din læge vil afgøre sammen med dig, hvilken medicin der skal indgå i din behandling. Dette vil være afhængigt af f.eks.:
- Hvilken anden medicin du tidligere har fået mod hiv.
- Resistens. Hiv kan blive resistent overfor nogle typer af medicin mod hiv. Dette betyder, at medicinen ikke virker efter hensigten, eller slet ikke virker.

Aptivus bruges specifikt til behandling af hiv, som er resistent overfor de fleste andre proteasehæmmere. Din læge tager derfor blodprøver, før behandlingen startes for at teste, om hiv i dit blod er resistent, og at Aptivus er egnet til behandling af dig. Aptivus skal ikke ordineres til dig, hvis du ikke tidligere har fået antiretroviral behandling, eller hvis anden antiretroviral behandling kan bruges.

Aptivus bløde kapsler anvendes til behandling af:

- unge fra 12 års alderen
- voksne

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aptivus

**Aptivus skal altid tages sammen med lavdosis ritonavir og andre antiretrovirale midler. Det er derfor vigtigt, at du også har kendskab til disse lægemidler, og du bør læse indlægssedlerne for både ritonavir og for de andre antiretrovirale midler, som du får. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.**

### Tag ikke Aptivus

- hvis du er allergisk over for tipranavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aptivus (angivet i afsnit 6).
- hvis du har moderate til alvorlige leverproblemer. Behandlingen med Aptivus kan blive udsat eller blive standset på baggrund af blodprøveresultater for din leverfunktion.
- hvis du i øjeblikket tager nedenstående medicin:
  - rifampicin (medicin mod tuberkulose)
  - cisaprid (medicin mod maveproblemer)
  - pimozid eller sertindol (medicin mod skizofreni)
  - quetiapin (medicin mod skizofreni, bipolar lidelse (manio-depressiv lidelse) og depression)
  - lurasidon (medicin mod skizofreni)
  - triazolam eller midazolam som tabletter (medicin mod angst eller søvnforstyrrelser)
  - sekalealkaloider (medicin mod migræne)
  - astemizol eller terfenadin (medicin mod allergi eller høfeber)
  - simvastin eller lovastatin (medicin mod forhøjet kolesteroltal)
  - amioradon, bepridil, flecainid, propafenon eller quinidin (medicin mod hjertesygdomme)
  - metoprolol (medicin til behandling af hjertesvigt)
  - alfuzosin (medicin til behandling af forstørret prostata inden operation)
  - sildenafil (medicin til behandling af en sjælden karsygdom kendetegnet ved forhøjet blodtryk i de kar, der fører blodet fra hjertet til lungerne)
  - colchicin (ved behandling af urinsyreigt hos patienter med nyre- eller leversygdom).

Du må ikke tage naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), da dette kan forhindre Aptivus i at virke korrekt.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Aptivus.

Fortæl det til lægen, hvis du har eller har haft nogen af nedenstående sygdomme eller tilstande:

- blødersygdom, type A eller B
- diabetes
- leversygdom.

Hvis du har:

- forhøjede resultater af leverfunktionstest
- hepatitis B eller C-infektion (leverbetændelse)

er der en øget risiko for alvorlig eller evt. dødelig leverskade i den periode, hvor du tager Aptivus. Din læge vil tage blodprøver, før du starter på Aptivus-behandlingen og under behandlingen. Hvis du har en leversygdom eller hepatitis, vil din læge vurdere, om du har brug for ekstra studier. Får du nogle af nedenstående tegn eller symptomer på hepatitis, skal du hurtigst muligt kontakte din læge:

- feber
- utilpashed
- kvalme
- opkastning
- smerte i maveregionen
- træthed
- gulsot (gulfarvning af huden og i øjnene).

### Aptivus kan ikke helbrede en hiv-infektion:

Du vil fortsat kunne få infektioner og andre sygdomme i relation til hiv-sygdommen. Du skal derfor fortsat være i regelmæssig kontakt med lægen. Du kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager

dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med lægen om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer.

#### Udslæt:

Mildt til moderat udslæt, herunder:

- nældefeber
- fladt eller hævet udslæt, røde prikker
- følsomhed overfor solen

er set hos ca. 10 % af de patienter, der har fået Aptivus. Nogle patienter, som udviklede udslæt, havde også:

- ledsmerter eller -stivhed
- sammensnævring i halsen
- generel kløe.

Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), der tidligere har haft hiv-relaterede infektioner (opportunistiske infektioner), kan der kort tid efter, at anti-hiv-behandlingen er begyndt, forekomme tegn og symptomer på betændelsesreaktioner (inflammation) fra tidligere infektioner. Man mener, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunforsvar, der får den til at bekæmpe infektioner, som har været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du får symptomer på en infektion (for eksempel feber eller hævede lymfeknuder), skal du kontakte din læge med det samme.

Ud over de opportunistiske infektioner, kan autoimmune lidelser (en tilstand, der opstår, når immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv infektion. Autoimmune lidelser kan forekomme mange måneder efter påbegyndelse af behandling. Du skal straks informere din læge for at få den nødvendige behandling hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

Hvis du føler en unormal hjerterytme (puls), eller hvis du besvimer, skal du fortælle det til lægen. Aptivus plus lavdosis ritonavir kan forårsage ændringer i hjerterytmen og i den elektriske aktivitet i hjertet. Disse ændringer vil kunne ses på et elektrokardiogram (ekg).

Knogleproblemer: Nogle af de patienter, der får en kombination af antiretrovirale lægemidler, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Risikofaktorer for udvikling af denne sygdom er blandt andre: Tidsperioden for kombinationsbehandlingen med flere antiretrovirale lægemidler, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar, samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Tegn på knoglenekrose er stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, bør du fortælle det til din læge.

#### **Børn**

Aptivus kapsler bør ikke bruges til børn under 12 år.

#### **Ældre**

Hvis du er over 65 år, vil din læge udvise særlig forsigtighed ved ordinerings af Aptivus bløde kapsler, og din behandling vil blive nøje overvåget af lægen. Tipranavir har været brugt i begrænset omfang til patienter på 65 år og ældre.

#### **Brug af anden medicin sammen med Aptivus**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Dette er **meget vigtigt**, idet indtagelse af visse typer medicin sammen med Aptivus og ritonavir kan forstærke eller svække effekten af medicinen. Disse virkninger kaldes for interaktioner, og kan i nogle tilfælde medføre alvorlige sygdomstilstande.

#### Interaktioner med anden medicin mod hiv:

- etravirin tilhører typen af hiv-medicin, der kaldes non-nukleosid revers-transkriptase-hæmmere (NNRTI). Det anbefales ikke at tage Aptivus sammen med etravirin.
- abacavir og zidovudin, tilhører begge typen af hiv-medicin, der kaldes nukleosid revers-transkriptase-hæmmere (NRTI). Du vil kun få ordineret abacavir og zidovudin, hvis du ikke kan tåle andre NRTI-midler.
  - didanosin: Hvis du er i behandling med didanosin depottabletter, skal disse tages mindst 2 timer før eller efter Aptivus.
  - emtricitabin: Hvis du tager emtricitabin bør din lever funktion undersøges før du starter på Aptivus.
  - rilpivirin: Hvis du tager rilpivirin vil din læge nøje overvåge dig.
- proteasehæmmere (PI): Aptivus sænker i høj grad plasmakoncentrationen af hiv-protease-hæmmerne amprenavir, atazanavir, lopinavir og saquinavir. Plasmakoncentrationen af Aptivus og ritonavir stiger markant, når Aptivus og ritonavir tages med atazanavir. Lægen vil vurdere, om du skal behandles med en kombination af Aptivus og proteasehæmmere.

Anden medicin, som Aptivus kan påvirke, omfatter:

- p-piller eller kvindelige kønshormoner: hvis du tager p-piller, som prævention, skal du desuden anvende en anden præventionsform (f.eks. kondom). Generelt frarådes det at tage Aptivus og ritonavir sammen med p-piller eller kvindelige kønshormoner. Tal med din læge om det, hvis du fortsat ønsker at tage p-piller eller kvindelige kønshormoner. Behandling med enten p-piller eller kvindelige kønshormoner og Aptivus giver en øget risiko for at udvikle hududslæt. Et sådant udslæt vil normalt være af mild til moderat karakter. Du skal tale med din læge, da det kan være nødvendigt midlertidigt at stoppe med at tage enten Aptivus eller den anden medicin, der indeholder østrogen eller andre kvindelige kønshormoner.
- carbamazepin, phenobarital og phenytoin (medicin mod epilepsi). Disse midler kan nedsætte virkningen af Aptivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicin mod rejsningsbesvær). Virkningen af sildenafil og vardenafil har en tendens til at blive forøget, hvis de tages sammen med Aptivus. Tadalafil må ikke tages, indtil Aptivus-behandlingen har været i gang i mindst 7 dage.
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (mavesyrehæmmende medicin, der tilhører gruppen protonpumpehæmmer).
- metronidazol (medicin mod infektioner)
- disulfiram (medicin mod alkoholmisbrug).
- buprenorphin/naloxon (anvendes til behandling af stærke smerter)
- ciclosporin, tacrolimus, sirolimus (anvendes til at forhindre organafstødning (at undertrykke immunforsvaret))
- warfarin (anvendes til behandling og forebyggelse af trombose)
- digoxin (anvendes til behandling af hjertearytmier og hjertesvigt)
- svampedræbende medicin, herunder fluconazol, itraconazol, ketoconazol eller voriconazol

Det frarådes at anvende følgende medicin:

- fluticason (medicin mod astma)
- atorvastatin (kolesterolsænkende medicin)
- salmeterol (medicin mod astma – vedligeholdelsesbehandling, forebyggende mod astmalignende anfald ved kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL))
- bosentan (medicin mod forhøjet blodtryk i lungernes blodkarsystem)
- halofantrin eller lumefantrin (anvendes til behandling af malaria)
- tolterodin (anvendes til behandling af overaktiv blære (herunder symptomer som hyppig vandladning, vandladningstrang eller ufrivillig vandladning))

- boceprevir og telaprevir (til behandling af hepatitis C)
- cobicistat og medicin, der indeholder cobicistat (anvendes til at øge virkningen af hiv-medicin).

Aptivus kan medføre, at nedenstående medicin mister eller får nedsat virkning:

- metadon, meperidin (petidin), morfin-erstatning.

Dosis af nedenstående medicin kan blive forøget eller nedsat af din læge, når du er i behandling med Aptivus:

- rifabutin og clarithromycin (antibiotika)
- theophyllin (medicin mod astma)
- desipramin, trazodon og bupropion (medicin mod depression; bupropion anvendes også som rygeafvænningsmiddel)
- midazolam (givet som injektion); midazolam er en beroligende medicin mod uro og afhjælper søvnløshed
- rosuvastatin eller pravastatin (anvendes til at sænke kolesterol i blodet)
- colchicin (til behandling af urinsyreigt hos patienter med normal nyre- og leverfunktion).

Hvis du tager et aluminium- eller magnesiumholdigt syreneutraliserende middel (anvendes til behandling af for meget mavesyre/sure opstød), skal tidsintervallet mellem indtagelse af Aptivus og det syreneutraliserende middel være mindst to timer.

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager medicin, der fortynder blodet eller hvis du tager vitamin E. Din læge vil i sådanne tilfælde overveje en alternativ medicinering.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Det er uvist, om det er sikkert at tage Aptivus under graviditet. Du må ikke amme, da barnet kan blive smittet med hiv-infektionen via mælken. Se også afsnit 2, ”p-piller eller kvindelige kønshormoner”.

Aptivus indeholder meget små mængder alkohol (se *Aptivus kapsler indeholder ethanol*).

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Nogle af bivirkningerne ved Aptivus kan påvirke evnen til at føre bil eller betjene maskiner (f.eks. svimmelhed og søvnighed). Hvis du får disse bivirkninger, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

### **Aptivus kapsler indeholder ethanol, macrogolglycerol ricinolat og sorbitol (E420)**

Aptivus indeholder 7 % ethanol (alkohol), dvs. op til 400 mg pr. dagsdosis svarende til 8 ml øl eller mindre end 4 ml vin, hvilket er skadeligt for patienter, som er alkoholikere. Bør tages i betragtning ved graviditet eller amning, hos børn eller højrisiko-grupper, såsom patienter med leversygdomme eller epilepsi.

Aptivus indeholder også makrogolglycerol-ricinoleat, som kan give maveproblemer og diare.

Denne medicin indeholder sorbitol. Kontakt lægen inden du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. Sådan skal du tage Aptivus**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Du skal tage Aptivus sammen med ritonavir.

Den anbefalede daglige dosis for voksne eller unge fra 12 år er:

- 500 mg (2 kapsler a 250 mg) Aptivus taget sammen med
- 200 mg (2 kapsler a 100 mg) ritonavir 2 gange dagligt sammen med mad.

Til oral anvendelse.

Aptivus kasper skal tages sammen med mad.

Du skal altid tage dette lægemiddel sammen med andre antiretrovirale lægemidler, og du skal følge vejledningen i de tilhørende indlægssedler.

Du skal blive ved med at tage Aptivus, lige så længe, som din læge anbefaler det.

#### **Hvis du har taget for meget Aptivus**

Informér din læge hurtigst muligt, hvis du tager mere Aptivus end foreskrevet.

#### **Hvis du har glemt at tage Aptivus**

Overskrides doseringstidspunktet med mere end 5 timer, skal du vente med at tage en dosis til det næste planlagte doseringstidspunkt for Aptivus og ritonavir. Overskrides doseringstidspunktet med mindre end 5 timer, skal du tage den glemte dosis med det samme og tage den næste Aptivus- og ritonavirdosis som planlagt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage Aptivus**

Tager du alle doser på det rigtige tidspunkt:

- så øger det i høj grad effekten af kombinationsbehandlingen
- mindsker det risikoen for, at din hiv udvikler resistens overfor din antiretrovirale behandling.

Det er derfor vigtigt, at du tager Aptivus, som anført ovenfor. Du MÅ IKKE standse behandlingen med Aptivus, medmindre din læge siger, at du skal.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Det kan være vanskeligt at skelne mellem:

- bivirkninger fra Aptivus
- bivirkninger fra den anden medicin du tager
- eller fra komplikationer i forbindelse med hiv-infektionen.

Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller din læge om enhver ændring i dit helbred.

#### **Alvorlige bivirkninger forbundet med Aptivus-behandlingen:**

- Unormal leverfunktion
  - leverbetændelse og fedtlever
  - leversvigt. Dette kan være dødeligt.
  - forhøjet indhold af bilirubin i blodet (et nedbrydningsprodukt af hæmoglobin).

Du skal kontakte din læge, hvis du oplever:

- nedsat appetit
- kvalme
- opkastning og/eller gulsot (gulfarvning af huden og i øjnene)  
da det kan være tegn på en unormal leverfunktion.

- Blødninger
  - \*blødninger i hjernen. Sådanne blødninger kan føre til varig invaliditet eller dødsfald, og er set hos enkelte patienter, som fik Aptivus i kliniske studier. Hos størstedelen af de patienter kunne der være andre årsager til blødningen. De havde f.eks. andre sygdomme eller fik anden medicin samtidig, der kunne være årsagen til blødningen.

### **Bivirkninger:**

#### Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- diarré
- kvalme

#### Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- opkastning
- mavesmerter
- luft i maven
- træthed
- hovedpine
- milde udslæt, f.eks. nældefeber eller fladt eller hævet udslæt med røde prikker
- stigning i blodets lipid (fedt) niveauer
- fordøjelsesbesvær (dyspepsi)

#### Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- et fald i antallet af røde og hvide blodlegemer
- et fald i antallet af blodplader
- allergiske reaktioner
- nedsat appetit
- diabetes
- forhøjet blodsukker
- forhøjet kolesterol i blodet
- søvnløshed og andre søvnforstyrrelser
- søvnighed
- svimmelhed
- følelsesløshed og/eller prikken og/eller smerte i fødder eller hænder
- åndedrætsbesvær
- halsbrand
- betændelse i bugspytkirtlen
- betændelse i huden
- kløe
- muskelkramper
- muskelsmerter
- nyrefunktionsfejl
- influenza-lignende symptomer (generel sygdomsfølelse)
- feber
- vægttab
- forhøjet indhold af bugspytkirtel-enzymet amylase i blodet
- stigning i aktiviteten af leverenzymmer
- leverbetændelse med levercelleskade grundet udskillelse af et toksin (et giftstof)

#### Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 patienter):

- leversvigt (med dødeligt udfald)
- leverbetændelse
- fedtlever
- forhøjet indhold af bilirubin i blodet (et nedbrydningsprodukt af hæmoglobin)
- væskemangel (dehydrering)
- vægttab i ansigtet
- blødning i hjernen \*(se ovenfor)

- forhøjet indhold af bugspytkirtel-enzymet lipase i blodet.

### **Yderligere information om bivirkninger, der er relateret til antiretroviral kombinationsbehandling:**

- Blødning
  - Øget blødningstendens. Hos patienter med blødersygdom type A eller B, kan der være en øget risiko for blødning. Disse kan være i huden eller i leddene. Hvis du får øget blødningstendens, skal du kontakte lægen straks.

### Muskelsygdomme

Der er rapporter om smerter eller ømhed i musklerne eller muskelsvækkelse efter især antiretroviral kombinationsbehandling med proteasehæmmere og nukleosid-analoger. I sjældne tilfælde har disse muskelsygdomme været alvorlige, hvor nedbrydning af muskelvæv har fundet sted (rabdomyolyse).

### **Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:**

Generelt er de mest almindelige bivirkninger hos børn de samme, som hos voksne. Opkastning, udslæt og feber blev set hyppigere hos børn end hos voksne.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2-8°C). Når beholderen er åbnet, skal indholdet anvendes i løbet af 60 dage (og opbevares ved højst 25°C). Du bør skrive datoen for åbningen af beholderen på etiketten og/eller emballagen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Aptivus indeholder:**

- Aktivt stof: Tipranavir. En kapsel indeholder 250 mg tipranavir.
- Øvrige indholdsstoffer: Polyoxylet ricinusolie, ethanol (alkohol), mono-/diglycerider af caprylsyre/caprinsyre, propylenglykol, rensset vand, trometamol og propylgallat. Selve kapslen består af gelatine, rød jernoxid (E172), propylenglykol, rensset vand, ”sorbitol-specialglycerin-blanding” (d-sorbitol, 1,4-sorbitan, mannitol og glycerin) og titandioxid (E 171). Det sorte blæk indeholder propylenglykol, sort jernoxid (E172), polyvinylacetatphthalat, makrogol og ammoniumhydroxid.

### **Udseende og pakningsstørrelse**

Aptivus bløde kapsler er lyserøde, aflange bløde gelatinekapsler med et sort påtrykt mærke TPV 250. Hver Aptivus-kapsel indeholder 250 mg af den aktive substans tipranavir. Aptivus bliver leveret i beholdere indeholdende 120 kapsler.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

**Fremstiller**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda  
Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Aptivus 100 mg/ml oral opløsning** tipranavir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Aptivus
3. Sådan skal dit barn tage Aptivus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Aptivus indeholder det aktive stof tipranavir. Det er en proteasehæmmer, der bruges til behandling af hiv (human immunodefektvirus)-infektion. Det blokerer et enzym kaldet protease, der er involveret i reproduktionen af hiv. Når enzymet er blokeret, reproduceres viruset ikke normalt, hvilket hæmmer infektionen. Dit barn skal tage Aptivus sammen med følgende medicin:

- Lavdosis ritonavir (kombinationen er nødvendig, for at sikre optimal virkning af Aptivus i dit barns blod)
- Anden medicin mod hiv. Dit barns læge vil afgøre sammen med dig, hvilken medicin der skal indgå i dit barns behandling. Dette vil være afhængigt af f.eks.:
- Hvilken anden medicin dit barn tidligere har fået mod hiv.
- Resistens. Hiv kan blive resistent overfor nogle typer af medicin mod hiv. Dette betyder, at medicinen ikke virker efter hensigten, eller slet ikke virker.

Aptivus bruges specifikt til behandling af hiv, som er resistent overfor de fleste andre proteasehæmmere. Dit barns læge tager derfor blodprøver før behandlingen startes for at teste, om hiv i dit barns blod er resistent, og at Aptivus er egnet til behandling af dit barn. Aptivus skal ikke ordineres til dit barn, hvis dit barn ikke tidligere har fået antiretroviral behandling, eller hvis anden antiretroviral behandling kan bruges.

Aptivus oral opløsning anvendes til behandling af:

- børn fra 2 – 12 år

## 2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Aptivus

**Dit barn skal tage Aptivus sammen med lavdosis ritonavir og andre antiretrovirale midler. Det er derfor vigtigt, at du også har kendskab til disse lægemidler. Du bør derfor læse indlægssedlerne for både ritonavir og for de andre antiretrovirale midler, som dit barn får. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.**

### Tag ikke Aptivus

- hvis du er allergisk over for tipranavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Aptivus (angivet i afsnit 6).
- hvis du har moderate til alvorlige leverproblemer. Behandlingen med Aptivus kan blive udsat eller blive standset på baggrund af blodprøveresultater for din leverfunktion.
- hvis du i øjeblikket tager nedenstående medicin:
  - rifampicin (medicin mod tuberkulose)
  - cisaprid (medicin mod maveproblemer)
  - pimozid eller sertindol (medicin mod skizofreni)
  - quetiapin (medicin mod skizofreni, bipolar lidelse (manio-depressiv lidelse) og depression)
  - lurasidon (medicin mod skizofreni)
  - triazolam eller midazolam som tabletter (medicin mod angst eller søvnforstyrrelser)
  - sekalealkaloider (medicin mod hovedpine)
  - astemizol eller terfenadin (medicin mod allergi eller høfeber)
  - simvastin eller lovastatin (medicin mod forhøjet kolesteroltal)
  - amioradon, bepridil, flecainid, propafenon eller quinidin (medicin mod hjertesygdomme)
  - metoprolol (medicin til behandling af hjertesvigt)
  - alfuzosin (medicin til behandling af forstørret prostata inden operation)
  - sildenafil (medicin til behandling af en sjælden karsygdom kendetegnet ved forhøjet blodtryk i de kar, der fører blodet fra hjertet til lungerne)
  - colchicin (ved behandling af urinsyreigt hos patienter med nyre- eller leversygdom).

Dit barn må ikke tage naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), da dette kan forhindre Aptivus i at virke korrekt.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du giver dit barn Aptivus.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn har nogen af nedenstående sygdomme eller tilstande:

- blødersygdom, type A eller B
- diabetes
- leversygdom.

Hvis dit barn har

- forhøjede resultater af leverfunktionstest
- hepatitis B eller C-infektion (leverbetændelse)

er der en øget risiko, for alvorlig eller evt. dødelig leverskade i den periode, hvor dit barn tager Aptivus. Dit barns læge vil tage blodprøver for at undersøge leverfunktionen, før dit barn starter på Aptivus-behandlingen og under behandlingen. Hvis dit barn har en leversygdom eller hepatitis, vil dit barns læge vurdere, om dit barn har brug for ekstra studier. Får dit barn nogle af nedenstående tegn eller symptomer på hepatitis, skal du hurtigst muligt kontakte din læge:

- feber
- utilpashed
- kvalme
- opkastning
- smerte i maveregionen
- træthed
- gulsot (gulfarvning af huden og i øjnene).

### Aptivus kan ikke helbrede en hiv-infektion:

Dit barn vil fortsat kunne få infektioner og andre sygdomme i relation til hiv-sygdommen. Dit barn skal derfor fortsat være i regelmæssig kontakt med lægen. Dit barn kan stadig smitte andre med hiv, selvom du tager dette lægemiddel, selvom risikoen er nedsat ved effektiv antiretroviral terapi. Tal med dit barns læge om, hvilke forholdsregler der er nødvendige for at undgå at smitte andre personer.

### Udslæt:

Mildt til moderat udslæt, herunder:

- nældefeber
- fladt eller hævet udslæt, røde prikker
- følsomhed overfor solen

er set hos ca. 10 % af de patienter, der har fået Aptivus. Nogle patienter, som udviklede udslæt, havde også:

- ledsmerter eller -stivhed
- sammensnævring i halsen
- generel kløe.

Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids), der tidligere har haft hiv-relaterede infektioner (opportunistiske infektioner), kan der kort tid efter, at anti-hiv-behandlingen er begyndt, forekomme tegn og symptomer på betændelsesreaktioner (inflammation) fra tidligere infektioner. Man mener, at disse symptomer skyldes en forbedring af kroppens immunforsvar, der får den til at bekæmpe infektioner, som har været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du får symptomer på en infektion (for eksempel feber eller hævede lymfeknuder), skal du kontakte din læge med det samme.

Ud over de opportunistiske infektioner, kan autoimmune lidelser (en tilstand, der opstår, når immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter dit barn er begyndt at tage medicin til behandling af hiv infektionen. Autoimmune lidelser kan forekomme mange måneder efter påbegyndelse af behandling. Du skal straks informere dit barns læge for at få den nødvendige behandling, hvis du hos dit barn bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet.

Hvis dit barn føler en unormal hjerterytme (puls), eller hvis dit barn besvimer, skal du fortælle det til lægen. Aptivus plus lavdosis ritonavir kan forårsage ændringer i hjerterytmen og i den elektriske aktivitet i hjertet. Disse ændringer vil kunne ses på et elektrokardiogram (ekg).

Knogleproblemer: Nogle af de patienter, der får en kombination af antiretrovirale lægemidler, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Risikofaktorer for udvikling af denne sygdom er blandt andre: Tidsperioden for kombinationsbehandlingen med flere antiretrovirale lægemidler, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar, samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Tegn på knoglenekrose er stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, bør du fortælle det til dit barns læge.

### **Børn og unge**

Aptivus bør ikke bruges til børn under 2 år eller til unge på 12 år eller derover.

Aptivus oral opløsning indeholder vitamin E. Dit barn bør ikke få nogen form for vitamin E-tilskud.

### **Brug af anden medicin sammen med Aptivus**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Dette er **meget vigtigt**, idet indtagelse af visse typer medicin sammen med Aptivus og ritonavir kan forstærke eller svække effekten af medicinen. Disse virkninger kaldes for interaktioner, og kan i nogle tilfælde medføre alvorlige sygdomstilstande.

#### Interaktioner med anden medicin mod hiv:

- etravirin tilhører typen af hiv-medicin, der kaldes non-nukleosid revers-transkriptase-hæmmere (NNRTI). Det anbefales ikke at tage Aptivus sammen med etravirin.
- abacavir og zidovudin tilhører begge typen af hiv-medicin, der kaldes nukleosid revers-transkriptase-hæmmere (NRTI). Dit barn vil kun få ordineret abacavir og zidovudin, hvis det ikke kan tåle andre NRTI-midler
  - didanosin: Hvis dit barn er i behandling med didanosin depottabletter, skal disse tages mindst 2 timer før eller efter du tager Aptivus
  - emtricitabin: Hvis dit barn tager emtricitabin, bør dit barns leverfunktion blive undersøgt før påbegyndelse af Aptivus.
  - rilpivirin: Hvis du tager rilpivirin vil din læge nøje overvåge dig.
- Proteasehæmmere (PI): Aptivus sænker i høj grad plasmakoncentrationen af hiv-proteasehæmmerne amprenavir, atazanavir, lopinavir og saquinavir. Plasmakoncentrationen af Aptivus og ritonavir stiger markant, når Aptivus og ritonavir tages med atazanavir. Lægen vil vurdere, om dit barn skal behandles med en kombination af Aptivus og disse proteasehæmmere.

Anden medicin, som Aptivus kan påvirke, omfatter:

- p-piller eller kvindeligt kønshormoner: hvis dit barn tager p-piller, som prævention, skal dit barn desuden anvende en anden præventionsform (f.eks. kondom). Generelt frarådes det at tage Aptivus og ritonavir sammen med p-piller eller kvindelige kønshormoner. Tal med dit barns læge om det, hvis det fortsat ønsker at tage p-piller eller kvindelige kønshormoner. Behandling med enten p-piller eller kvindelige kønshormoner og Aptivus giver en øget risiko for at udvikle hududslæt. Et sådant udslæt vil normalt være af mild til moderat karakter. Du bør tale med dit barns læge, da det kan være nødvendigt midlertidigt at stoppe med at tage enten Aptivus eller den anden medicin, der indeholder østrogen eller andre kvindelige hormoner.
- carbamazepin, phenobarital og phenytoin (medicin mod epilepsi). Disse midler kan nedsætte virkningen af Aptivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicin mod rejsningsbesvær). Virkningen af sildenafil og vardenafil har en tendens til at blive forøget, hvis de tages sammen med Aptivus. Tadalafil må ikke tages, indtil Aptivus-behandlingen har været i gang i mindst 7 dage.
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (mavesyrehæmmende medicin, der tilhører gruppen protonpumpehæmmer).
- metronidazol (medicin mod infektioner)
- disulfiram (medicin mod alkoholmisbrug).
- buprenorphin/naloxon (anvendes til behandling af stærke smerter)
- ciclosporin, tacrolimus, sirolimus (anvendes til at forhindre organafstødning (at undertrykke immunforsvaret))
- warfarin (anvendes til behandling og forebyggelse af trombose)
- digoxin (anvendes til behandling af hjertearytmier og hjertesvigt)
- svampedræbende medicin, herunder fluconazol, itraconazol, ketoconazol eller voriconazol

Det frarådes at anvende følgende medicin:

- fluticason (medicin mod astma)
- atorvastatin (kolesterolsænkende medicin)
- salmeterol (medicin mod astma – vedligeholdelsesbehandling, forebyggende mod astmalignende anfald ved kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL))
- bosentan (medicin mod forhøjet blodtryk i lungernes blodkarsystem)
- halofantrin eller lumefantrin (anvendes til behandling af malaria)

- tolterodin (anvendes til behandling af overaktiv blære (herunder symptomer som hyppig vandladning, vandladningstrang eller ufrivillig vandladning))
- boceprevir og telaprevir (til behandling af hepatitis C)
- cobicistat og medicin, der indeholder cobicistat (anvendes til at øge virkningen af hiv-medicin).

Aptivus kan medføre, at nedenstående mister eller får nedsat virkning:

- metadon, meperidin (petidin), morfin-erstatning.

Dosis af nedenstående medicin kan blive forøget eller nedsat af lægen, når dit barn er i behandling med Aptivus:

- rifabutin og clarithromycin (antibiotika)
- theophyllin (medicin mod astma)
- desipramin, trazodon og bupropion (medicin mod depression; bupropion anvendes også som rygeafvænningsmiddel)
- midazolam (givet som injektion); midazolam er en beroligende medicin mod uro og afhjælper søvnløshed
- rosuvastatin eller pravastatin (anvendes til at sænke kolesterol i blodet)
- colchicin (til behandling af urinsyregigt hos patienter med normal nyre- og leverfunktion).

Hvis dit barn tager et aluminium- eller magnesiumholdigt syreneutraliserende middel (anvendes til behandling af for meget mavesyre/sure opstød), skal tidsintervallet mellem indtagelse af Aptivus og det syreneutraliserende middel være mindst to timer.

Fortæl lægen, hvis dit barn tager medicin, der fortynder blodet eller hvis dit barn tager vitamin E. Lægen vil i sådanne tilfælde overveje en alternativ medicinering.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis dit barn er gravid eller ammer, du har mistanke om, at dit barn er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du giver dit barn dette lægemiddel. Det er uvist, om det er sikkert at tage Aptivus under graviditet. Dit barn må ikke amme, da det nyfødte barn kan blive smittet med hiv-infektionen via mælken. Se under afsnit 2, ”p-piller eller kvindelige kønshormoner”.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Nogle af bivirkningerne ved Aptivus kan påvirke evnen til at føre bil eller betjene maskiner (f.eks. svimmelhed og søvnighed). Hvis dit barn får disse bivirkninger, må dit barn ikke køre bil eller betjene maskiner.

## **3. Sådan skal dit barn tage Aptivus**

Dit barn skal altid tage lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg dit barns læge eller apotekspersonalet. Dit barn skal tage Aptivus sammen med ritonavir.

Aptivus oral opløsning skal tages sammen med mad.

Den daglige dosis for børn i alderen 2 - 12 år beregnes af lægen. Beregningen er baseret på dit barns kropsoverflade i kvadratmeter. Dosis for dit barn bør ikke overskride 5 ml (500 mg) to gange daglig. Vær sikker på, at dit barns læge klart oplyser, hvad den korrekte dosis for dit barn er. Du bør afmåle den nøjagtige dosis ved hjælp af doseringsprøjten og adaptoren, som leveres sammen med flasken på følgende måde:

1. Tjek om den orale opløsning er en klar opløsning (se nedenfor)
2. Flasken åbnes ved at presse låget ned og drej mod uret.
3. Fjern hættten fra enden af den orale sprøjte (hættten vil ikke blive berørt, hvis det er første gang sprøjten bruges)

4. Anbring den orale sprøjte i adaptoren, som er anbragt i flaskehalsen. Sæt den orale sprøjte godt fast. Der kan maksimalt udtrækkes 5 ml ad gangen (svarende til 500 mg tiparantavir), hvilket er den maksimale dosis til et barn med et beregnet kropsoverflade areal (BSA)  $> 1,33 \text{ m}^2$ .
5. Vend bunden i vejret på flasken, og træk forsigtigt Aptivus-dosis ned i sprøjten.
6. Den udtrukkede Aptivus-dosis sprøjtes med forsigtighed ind i munden på dit barn.
7. Hætten til den orale sprøjte sættes på sprøjten efter brug.

Før Aptivus oral opløsning doseres skal det tjekkes, om opløsningen er klar. Krystaller kan forekomme som et papirtyndt lag på bunden af flasken, når den står opret. Der kan forekomme andre partikler på bunden af flasken. Dette har ingen betydning for styrken eller sikkerheden af dit barns medicin.

Du skal returnere din flaske til apoteket for at få den ombyttet snarest hvis:

- der er mere end et tyndt lag af krystaller på bunden af flasken eller
- du er usikker på, om mængden af krystaller eller
- der er andre partikler i flasken

Indtil du har fået flasken ombyttet bør du fortsætte med at give dit barn den sædvanlige dosis Aptivus oral opløsning.

Dit barn skal altid tage Aptivus sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Du bør nøje følge vejledningen for de øvrige lægemidler i de tilhørende indlægssedler.

Dit barn skal blive ved med at tage Aptivus, lige så længe, som lægen anbefaler det. Ved 12 år bør børn i behandling med Aptivus oral opløsning skiftes over til Aptivus kapsler.

#### **Hvis dit barn har taget for meget Aptivus**

Informér dit barns læge hurtigst muligt, hvis det har taget mere Aptivus end foreskrevet.

#### **Hvis dit barn har glemt at tage Aptivus**

Overskrides doseringstidspunktet med mere end 5 timer, bør dit barn vente med at tage en dosis til det næste planlagte doseringstidspunkt for Aptivus og ritonavir. Overskrides doseringstidspunktet med mindre end 5 timer, skal dit barn have den glemte dosis med det samme, og tage den næste Aptivus- og ritonavirdosis, som planlagt.

Du må ikke give en dobbeltdosis som erstatning for en glemte dosis.

#### **Hvis dit barn holder op med at tage Aptivus**

Det er påvist, at ved at tage alle doser på det rigtige tidspunkt:

- så øger det i høj grad effekten af kombinationsbehandlingen
- mindsker det risikoen for, at dit barns hiv udvikler resistens overfor den antiretrovirale behandling.

Det er derfor vigtigt, at dit barn tager Aptivus, som anført ovenfor. Behandlingen med Aptivus MÅ IKKE standses medmindre lægen siger, at dit barns behandling skal afbrydes.

Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Dit barns læge vil holde øje med disse ændringer.

Aptivus kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Det kan være vanskeligt at skelne mellem:

- bivirkninger fra Aptivus

- bivirkninger fra den anden medicin dit barn tager
- eller fra komplikationer i forbindelse med hiv-infektionen.

Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller dit barns læge om enhver ændring i dit barns helbred.

### **Alvorlige bivirkninger forbundet med Aptivus-behandlingen**

- Unormal leverfunktion
  - leverbetændelse og fedtlever
  - leversvigt. Dette kan være dødeligt.
  - forhøjet indhold af bilirubin i blodet (et nedbrydningsprodukt af hæmoglobin).
 Du skal kontakte dit barns læge, hvis barnet oplever:
  - nedsat appetit
  - kvalme
  - opkastning og/eller gulsot (gulfarvning af huden og i øjnene) da det kan være tegn på unormal leverfunktion
- Blødninger
  - \*blødninger i hjernen. Sådanne blødninger kan føre til varig invaliditet eller dødsfald, og er set hos enkelte patienter, som fik Aptivus i kliniske studier. Hos størstedelen af de patienter kunne der være andre årsager til blødningen. De havde f.eks. andre sygdomme eller fik anden medicin samtidig, der kunne være årsagen til blødningen.

### **Bivirkninger:**

#### Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- diarré
- kvalme

#### Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- opkastning
- mavesmerter
- luft i maven
- træthed
- hovedpine
- milde udslæt, f.eks. nældefeber eller fladt eller hævet udslæt med røde prikker
- stigning i blodets lipid (fedt) niveauer
- fordøjelsesbesvær (dyspepsi)

#### Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- et fald i antallet af røde og hvide blodlegemer
- et fald i antallet af blodplader
- allergiske reaktioner
- nedsat appetit
- diabetes
- forhøjet blodsukker
- forhøjet kolesterol i blodet
- søvnløshed og andre søvnforstyrrelser
- søvnighed
- svimmelhed
- følelsesløshed og/eller prikken og/eller smerte i fødder eller hænder
- åndedrætsbesvær
- halsbrand
- betændelse i bugspytkirtlen
- betændelse i huden
- kløe
- muskelkramper
- muskelsmerter

- nyrefunktionsfejl
- influenza-lignende symptomer (generel sygdomsfølelse)
- feber
- vægttab
- forhøjet indhold af bugspytkirtel-enzymet amylase i blodet
- stigning i aktiviteten af leverenzymmer
- leverbetændelse med levercelleskade grundet udskillelse af et toksin (et giftstof)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 patienter):

- leversvigt (med dødeligt udfald)
- leverbetændelse
- fedtlever
- forhøjet indhold af bilirubin i blodet (et nedbrydningsprodukt af hæmoglobin)
- væskemangel (dehydrering)
- vægttab i ansigtet
- blødning i hjernen \*(se ovenfor)
- forhøjet indhold af bugspytkirtel-enzymet lipase i blodet.

#### **Yderligere information om bivirkninger, der er relateret til antiretroviral kombinationsbehandling:**

- Blødning
  - Øget blødningstendens. Hos patienter med blødersygdom type A eller B, kan der være en øget risiko for blødning. Disse kan være i huden eller i ledene. Hvis dit barn får en øget blødningstendens, skal du kontakte lægen straks.

#### Muskelsygdomme

Der er rapporter om smerter eller ømhed i musklerne eller muskelsvækkelse efter især antiretroviral kombinationsbehandling med proteasehæmmere og nukleosid-analoger. I sjældne tilfælde har disse muskelsygdomme været alvorlige, hvor nedbrydning af muskelvæv har fundet sted (rabdomyolyse).

#### Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Generelt er de mest almindelige bivirkninger hos børn de samme, som hos voksne. Opkastning, udslæt og feber blev set hyppigere hos børn end hos voksne.

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med barnets læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares under 15°C. Må ikke komme i køleskab eller fryses. Når flasken er åbnet, skal indholdet anvendes i løbet af 60 dage. Du bør skrive datoen for åbningen af beholderen på etiketten og/eller emballagen. Opbevar flasken i den ydre karton.

Hvis du opdager, at der er mere end et tyndt lag af krystaller på bunden af flasken bør du:

- alligevel give den næste dosis
- returner flasken til apoteket snarest muligt for ombytning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Aptivus indeholder:**

- Aktivt stof: Tipranavir. En ml indeholder 100 mg tipranavir.
- Øvrige indholdsstoffer: Macrogol, vitamin E, propylenglykol, rensset vand, mono/diglycerider af caprylsyre/caprinsyre, sukralose, butter mint (aroma), Butter toffee (aroma), ascorbinsyre

### **Udseende og pakningsstørrelse**

Aptivus oral opløsning er en klar gullig væske. Aptivus oral opløsning bliver leveret i brune flasker indeholdende 95 ml oral opløsning. En 5 ml doseringssprøjte og adaptor følger med.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

### **Fremstiller**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 37 473922

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.