

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Artivus 250 mg μαλακά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 250 mg tipranavir.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 100,0 mg αιθανόλη, 455,0 mg ρικινολεϊκή μακρογλυκερόλη και 12,6 mg σορβιτόλη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακό καψάκιο.

Ροζ, επιμήκη μαλακά καψάκια ζελατίνης με μαύρο χρώμα με εκτυπωμένο το «TPV 250».

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Artivus, συγχρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ενδείκνυται για τη συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή της λοίμωξης HIV-1 σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με μεγάλη προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία με ιό ανθεκτικό σε πολλαπλούς αναστολείς της πρωτεάσης. Το Artivus θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μέρος μιας ενεργού συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής σε ασθενείς χωρίς άλλες θεραπευτικές επιλογές.

Κατά την επιλογή της έναρξης θεραπείας με Artivus, συγχρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, θα πρέπει να γίνει προσεκτική θεώρηση του ατομικού ιατρικού ιστορικού για κάθε ασθενή και των τύπων των μεταλλάξεων που σχετίζονται με τους διάφορους παράγοντες. Η χρήση του Artivus θα πρέπει να καθορίζεται από γονοτυπικό ή φαινοτυπικό έλεγχο (όταν είναι δυνατό) και από το ιατρικό ιστορικό. Κατά την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν οι συνδυασμοί μεταλλάξεων, οι οποίοι μπορούν να επιδράσουν αρνητικά στην ική ανταπόκριση στο Artivus, συγχρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Artivus θα πρέπει πάντα να χορηγείται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ως αυξητικό της φαρμακοκινητικής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Ως εκ τούτου πριν την έναρξη αγωγής με Artivus θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριτοναβίρης (ειδικά σε ότι αφορά στις παραγράφους των αντενδείξεων, των προειδοποιήσεων και των ανεπιθυμητών ενεργειών).

Το Artivus θα πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπευτική αγωγή της λοίμωξης HIV-1.

#### Δοσολογία

*Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας από 12 – 18 ετών)*

Η συνιστώμενη δόση του Artivus είναι 500 mg, συγχρηγούμενο με 200 mg ριτοναβίρης (χαμηλή δόση ριτοναβίρης), δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4 για προληπτικά μέτρα σε εφήβους).

Δόσεις ριτοναβίρης χαμηλότερες από 200 mg δύο φορές την ημέρα δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται καθώς μπορεί να μεταβάλλουν το προφίλ αποτελεσματικότητας του συνδυασμού.

Εφόσον έως τώρα υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στους εφήβους (βλ. παράγραφο 5.1) που λαμβάνουν αυτό το δοσολογικό σχήμα, πρέπει να διασφαλίζεται ιδιαίτερα η στενή παρακολούθηση της ιολογικής απόκρισης και ανοχής σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

#### *Παράλειψη δόσης*

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται για την ανάγκη λήψης Artivus και ριτοναβίρης κάθε μέρα όπως συνταγογραφήθηκε. Εάν μια δόση δε ληφθεί για περισσότερο από 5 ώρες, ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει και στη συνέχεια να λάβει την επόμενη δόση του Artivus και της ριτοναβίρης στην προγραμματισμένη ώρα. Εάν μια δόση δε ληφθεί για λιγότερο από 5 ώρες, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει τη δόση αμέσως και στη συνέχεια να λάβει την επόμενη δόση του Artivus και της ριτοναβίρης την προγραμματισμένη ώρα.

#### *Ηλικιωμένοι*

Οι κλινικές μελέτες με Artivus δεν περιλάμβαναν επαρκή αριθμό ασθενών με ηλικία 65 ετών και άνω για να καθοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεώτερους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Γενικά, η χορήγηση του Artivus σε ηλικιωμένους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και υπό παρακολούθηση εξαιτίας της μεγαλύτερης συχνότητας μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας και την ύπαρξη συνοδών νοσημάτων ή άλλων αγωγών. (βλ. παράγραφο 4.4)

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το tipranavir μεταβολίζεται από το ηπατικό σύστημα. Ως εκ τούτου, δυσλειτουργία του ήπατος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της έκθεσης στο tipranavir και επιδείνωση του προφίλ ασφαλείας του. Επομένως, το Artivus θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης, σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία A κατά Child-Pugh). Το Artivus αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία B ή C κατά Child-Pugh) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2)

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δε χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των καψακίων Artivus σε παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Επίσης, με τα καψάκια Artivus δεν μπορούν να επιτευχθούν κατάλληλες προσαρμογές της δόσης για παιδιά κάτω των 12 ετών. Το πόσιμο διάλυμα Artivus είναι διαθέσιμο για παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και 12 ετών (παρακαλούμε ανατρέξτε στην αντίστοιχη ΠΧΠ για περαιτέρω πληροφορίες).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Artivus σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Artivus μαλακά καψάκια συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης θα πρέπει να λαμβάνεται με το φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2).

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (κατηγορία Β ή C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία.

Ο συνδυασμός της ριφαμπικίνης με το Artivus με συγχωρηγούμενη χαμηλή δόση ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5).

Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν το *Hypericum perforatum* /υπερικό /βαλσαμόχορτο λόγω του κινδύνου της μείωσης της συγκέντρωσης του στο πλάσμα και της ελάττωσης των κλινικών δράσεων του tipranavir (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση του Artivus με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με δραστικές ουσίες που η κάθαρσή τους εξαρτάται κυρίως από το CYP3A και για τα οποία οι αυξημένες συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά και/ ή απειλητικά για τη ζωή συμβάματα.

Αυτές οι δραστικές ουσίες περιλαμβάνουν αντιαρρυθμικά (όπως αμιωδαρόνη, μεπεριδίλη, κινιδίνη), αντισταμινικά (όπως αστεμιζόλη, τερφεναδίνη), παράγωγα εργοτίνης (όπως διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργοβίνη), γαστρεντερικούς παράγοντες κινητικότητας (όπως σισαπρίδη), αντιψυχωσικά (όπως πιμοζίδη, σερινιδόλη, κουετιαπίνη, λουρασιδόνη), ηρεμιστικά/ υπνωτικά (όπως από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη και τριαζολάμη) και αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA (όπως σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη) (βλ. παράγραφο 4.5). Ακόμα, η χρήση των ανταγωνιστών των  $\alpha$ -1 αδρενεργικών υποδοχέων αλφουσοζίνη και σιλντεναφίλη όταν χρησιμοποιούνται για την αγωγή της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Επίσης, η συγχωρήγηση του Artivus με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία η κάθαρσή τους εξαρτάται κυρίως από το CYP2D6, όπως τα αντιαρρυθμικά φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη και μετοπρολόλη που χορηγείται σε καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση κολχικίνης με Artivus/ ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Artivus πρέπει να χορηγείται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης για να διασφαλιστεί η θεραπευτική του δράση (βλ. παράγραφο 4.2). Αποτυχία στη σωστή συγχωρήγηση του tipranavir μαζί με ριτοναβίρη θα οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα του tipranavir στο πλάσμα, τα οποία μπορεί να είναι ανεπαρκή για την επίτευξη της επιθυμητής αντιϊκής δράσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν κατάλληλα.

Το Artivus δεν προκαλεί ίαση της λοίμωξης από HIV-1 ή του AIDS. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Artivus ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να εξακολουθούν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της λοίμωξης με HIV-1.

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

#### Αλλαγή αγωγής από Artivus καψάκια σε πόσιμο διάλυμα

Τα καψάκια Artivus δεν μπορούν να εναλλαχθούν ως αγωγή με το πόσιμο διάλυμα. Σε σύγκριση με τα καψάκια, η έκθεση στο tipranavir είναι υψηλότερη όταν χορηγείται η ίδια δόση ως πόσιμο διάλυμα. Επίσης, η σύνθεση του πόσιμου διαλύματος είναι διαφορετική από αυτή των καψακίων. Επισημαίνεται δε, ότι το πόσιμο διάλυμα έχει υψηλό περιεχόμενο σε βιταμίνη E. Και οι δύο αυτοί παράγοντες μπορεί να συνεισφέρουν σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (σε είδος, συχνότητα και/ή βαρύτητα). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς δε θα πρέπει να εναλλάσσουν την αγωγή τους από Artivus καψάκια σε Artivus πόσιμο διάλυμα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

### Αλλαγή αγωγής από Artivus πόσιμο διάλυμα σε καψάκια

Το πόσιμο διάλυμα Artivus δεν μπορεί να εναλλαχθεί ως αγωγή με τα καψάκια. Σε σύγκριση με το πόσιμο διάλυμα, η έκθεση στο tirpanavir είναι χαμηλότερη όταν χορηγείται η ίδια δόση ως καψάκια. Ωστόσο, παιδιά τα οποία είχαν προηγουμένως λάβει αγωγή με Artivus πόσιμο διάλυμα και συμπλήρωσαν την ηλικία των 12 ετών θα πρέπει να αλλάξουν την αγωγή τους σε καψάκια, κυρίως λόγω καλύτερου προφίλ ασφαλείας των καψακίων. Πρέπει να επισημανθεί ότι η αλλαγή από πόσιμο διάλυμα σε καψάκια Artivus μπορεί να συσχετισθεί με μειωμένη έκθεση. Ως εκ τούτου, συνιστάται οι ασθενείς που αλλάζουν αγωγή από Artivus πόσιμο διάλυμα σε καψάκια στην ηλικία των 12 ετών, να παρακολουθούνται στενά σε σχέση με την ιολογική απόκριση της αντιρετροϊκής θεραπευτικής αγωγής τους (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

### Ηπατική νόσος

Το Artivus αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (Κατηγορία Β ή C κατά Child-Pugh) ηπατική ανεπάρκεια. Για τη χρήση του Artivus, συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, σε ασθενείς οι οποίοι έχουν επίσης μολυνθεί με ηπατίτιδα Β ή C υπάρχουν προς το παρόν περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και οι οποίοι λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής αγωγής έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών συμβαμάτων. Το Artivus θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, μόνο εάν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο και με αυξημένη κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση. Στην περίπτωση της συγχορηγούμενης αντιϊκής αγωγής για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλώ διαβάστε επίσης τις σχετικές Περιλήψεις Χαρακτηριστικών Προϊόντος που αφορούν αυτά τα φαρμακευτικά σκευάσματα.

Ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (Κατηγορία Α κατά Child-Pugh) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης και της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική. Το Artivus με τη ριτοναβίρη θα πρέπει να διακόπτονται μόλις εμφανισθούν σημεία επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο.

Το Artivus συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, έχει συσχετισθεί με αναφορές ηπατίτιδας που έχει εκδηλωθεί κλινικά και αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας αντιρρόπησης, που περιελάμβαναν μερικά περιστατικά που κατέληξαν σε θάνατο. Αυτά τα περιστατικά γενικά συνέβησαν σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV που ελάμβαναν πολλαπλές συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές. Προσοχή θα πρέπει να επιδεικνύεται όταν χορηγούνται Artivus σε ασθενείς με διαταραχές ηπατικών ενζύμων ή με ιστορικό ηπατίτιδας. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η παρακολούθηση αυξημένων τιμών των ηπατικών ενζύμων (ALAT/ASAT).

Η θεραπεία με Artivus δε θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με τιμές ASAT ή ALAT προ θεραπείας 5 φορές μεγαλύτερες του Ανώτατου Φυσιολογικού Ορίου (ULN) μέχρι η αρχική τιμή ASAT/ALAT να σταθεροποιηθεί σε λιγότερο από 5X ULN, εκτός αν το πιθανό όφελος αιτιολογεί τον πιθανό κίνδυνο.

Η θεραπεία με Artivus θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αυξήσεις του ASAT ή ALAT μεγαλύτερες από 10X ULN ή που παρουσιάζουν σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας που έχει εκδηλωθεί κλινικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν προσδιορισθεί άλλη αιτία (π.χ. ιός οξείας ηπατίτιδας Α, Β ή C, νόσος της χοληδόχου κύστεως, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα), τότε η επανέναρξη της αγωγής με Artivus θα πρέπει να εξετασθεί όταν οι τιμές ASAT/ALAT θα έχουν επιστρέψει στα επίπεδα γραμμής βάσης του ασθενούς.

### Παρακολούθηση του ήπατος

Παρακολούθηση των ηπατικών εξετάσεων θα πρέπει να λαμβάνει χώρα πριν την έναρξη της θεραπείας, μετά από δύο, τέσσερις και κατόπιν κάθε τέσσερις εβδομάδες μέχρι τις 24 εβδομάδες και κατόπιν κάθε οκτώ έως δώδεκα εβδομάδες. Εντατική παρακολούθηση (δηλ. πριν την έναρξη της

θεραπείας, κάθε δύο εβδομάδες κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών μηνών της θεραπείας, κατόπιν ανά μήνα μέχρι τις 48 εβδομάδες, και μετά κάθε οκτώ έως δώδεκα εβδομάδες) απαιτείται όταν το Artivus και η χαμηλή δόση ριτοναβίρης χορηγούνται σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ASAT και ALAT, ήπια ηπατική δυσλειτουργία, χρόνια ηπατίτιδα Β ή C ή άλλη υποκείμενη ηπατική νόσο.

#### Ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αγωγή

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με αντιρετροϊκά, το tipranavir 500 mg με τη ριτοναβίρη 200 mg δύο φορές την ημέρα, συγκρινόμενο με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, συσχετίστηκε με μια αύξηση της συχνότητας σημαντικής ανόδου (βαθμού 3 και 4) των επιπέδων των τρανσαμινασών χωρίς κανένα πλεονέκτημα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα (τάση προς μια χαμηλότερη αποτελεσματικότητα). Ως εκ τούτου, αυτή η μελέτη σταμάτησε πρόωρα μετά από 60 εβδομάδες.

Επομένως, το tipranavir με τη ριτοναβίρη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία με αντιρετροϊκά κατά το παρελθόν (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Νεφρική Ανεπάρκεια

Εφόσον η νεφρική κάθαρση του tipranavir είναι αμελητέα, δεν αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις του στο πλάσμα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

#### Αιμοφιλία

Έχουν υπάρξει αναφορές για αυξημένη αιμορραγία, περιλαμβανομένων των αυτόματων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάθρωση σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου Α και Β στους οποίους χορηγούνται αναστολείς της πρωτεάσης. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε επιπλέον ο Παράγοντας Πήξης VIII. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η αγωγή με τους αναστολείς της πρωτεάσης συνεχίστηκε ή χορηγήθηκε εκ νέου εάν η αγωγή είχε διακοπεί. Έχει τεκμηριωθεί μία αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διασαφηνιστεί. Επομένως οι αιμοφιλικόι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για την πιθανότητα της αυξημένης αιμορραγίας.

#### Αιμορραγία

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη RESIST που ελάμβαναν Artivus με ριτοναβίρη είχαν την τάση να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, στις 24 εβδομάδες ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.98 (95 % CI = 1.03, 3.80). Στις 48 εβδομάδες ο σχετικός κίνδυνος μειώθηκε στο 1.27 (95% CI=0.76, 2.12). Τα επεισόδια αιμορραγίας δεν είχαν συγκεκριμένο τύπο και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις παραμέτρους πήξης ανάμεσα στις υπό αγωγή ομάδες. Η σημαντικότητα των ευρημάτων αυτών παρακολουθείται περαιτέρω.

Θανατηφόρες και μη θανατηφόρες περιπτώσεις ενδοκρανιακών αιμορραγιών (ICH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν, πολλοί από τους οποίους εμφάνιζαν και άλλες ιατρικές καταστάσεις ή ελάμβαναν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν ή να συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτών των συμβάντων. Παρόλα αυτά, σε ορισμένες περιπτώσεις ο ρόλος του Artivus δεν μπορεί να αποκλειστεί. Δεν παρατηρήθηκε συγκεκριμένος τύπος ανώμαλων αιματολογικών ή παραμέτρων πήξης, στους ασθενείς γενικά, ή πριν την εμφάνιση της ICH. Επομένως, τακτική μέτρηση των παραμέτρων πήξης δεν ενδείκνυται προς το παρόν στην παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν Artivus.

Αυξημένος κίνδυνος ICH έχει ήδη παρατηρηθεί σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV/ AIDS, όπως αυτοί που έλαβαν αγωγή στις κλινικές μελέτες του Artivus.

Σε *in vitro* πειράματα, παρατηρήθηκε ότι το tipranavir αναστέλλει τη συσσώρευση των ανθρωπίνων αιμοπεταλίων σε επίπεδα αντίστοιχα με την έκθεση στο φάρμακο που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν Artivus με ριτοναβίρη.

Σε επίμυες, η συγχορήγηση με βιταμίνη E αύξησε τις αιμορραγικές επιδράσεις του tipranavir (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας από τραυματισμό, χειρουργική επέμβαση ή άλλες ιατρικές καταστάσεις, ή σε αυτούς που ελάμβαναν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες και αντιπηκτικά ή που λαμβάνουν συμπληρωματικά βιταμίνη Ε. Με βάση την περιορισμένη διαθέσιμη έκθεση από την παρατήρηση στις κλινικές μελέτες, συνιστάται να μην συγχωρηγούνται σε ασθενείς περισσότερο από 1200 IU βιταμίνης Ε την ημέρα.

#### Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Μια υψηλότερη αύξηση των λιπιδίων στο αίμα παρατηρήθηκε με tipranavir/ritonavir από ότι με τους συγκριτικούς παράγοντες (άλλους αναστολείς πρωτεάσης) σε κλινικές μελέτες. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

#### Σύνδρομο Επανενεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε pneumocystis pneumonia. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Επιπρόσθετα, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης επανενεργοποίηση του συμπλέγματος του ιού του έρπητα και του έρπητα ζωστήρα.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχει επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

#### Εξάνθημα

Ήπια έως μέτρια εξανθήματα που συμπεριλάμβαναν κνιδωτικό εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και φωτοευαισθησία έχουν αναφερθεί σε άτομα που ελάμβαναν Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Στις 48 εβδομάδες σε μελέτες Φάσης III παρατηρήθηκε εξάνθημα διαφόρων τύπων στο 15.5% των ανδρών και στο 20.5 % των γυναικών που ελάμβαναν Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Επίσης, σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης, σε υγιείς γυναίκες εθελόντριες στις οποίες χορηγήθηκε μια εφάπαξ δόση αιθινυλ- οιστραδιόλης, ακολουθούμενη από Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, το 33 % των ατόμων ανέπτυξαν εξάνθημα. Εξάνθημα συνοδευόμενο από πόνο στις αρθρώσεις ή δυσκαμψία, συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού ή γενικευμένο κνησμό έχει αναφερθεί σε άντρες και γυναίκες που ελάμβαναν Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Σε μια παιδιατρική κλινική μελέτη, η συχνότητα των εξανθημάτων (όλων των βαθμών, κάθε αιτιολογίας) κατά τη διάρκεια 48 εβδομάδων θεραπείας ήταν υψηλότερη από ότι στους ενήλικες ασθενείς.

### Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

### Αλληλεπιδράσεις

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων του tirpanavir συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης είναι περίπλοκο. Οι μηχανισμοί και οι πιθανοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στο προφίλ αλληλεπιδράσεων του tirpanavir περιγράφονται παρακάτω (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Αβακαβίρη και ζιδοβουδίνη*

Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με ζιδοβουδίνη ή αβακαβίρη, έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις πλάσματος αυτών των νουκλεοσιδικών αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTIs). Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση ζιδοβουδίνης ή αβακαβίρης με Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, δεν συνιστάται εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλοι διαθέσιμοι NRTIs κατάλληλοι για την αγωγή του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Αναστολείς της πρωτεάσης*

Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με τους αναστολείς της πρωτεάσης αμπρεναβίρη, λοπιναβίρη ή σακουιναβίρη (κάθε ένας από αυτούς συγχωρηγούμενος με χαμηλή δόση ριτοναβίρης) σε θεραπευτικό σχήμα διπλής – ενίσχυσης έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις αυτών των αναστολέων της πρωτεάσης. Σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της αταζαναβίρης και αξιοσημείωτη αύξηση των συγκεντρώσεων του tirpanavir και της ριτοναβίρης έχει παρατηρηθεί όταν το Artivus, σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, συγχωρηγούνταν με αταζαναβίρη (βλ. παράγραφο 4.5). Δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμα δεδομένα για τις αλληλεπιδράσεις του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με αναστολείς πρωτεάσης εκτός από αυτά που αναφέρονται παραπάνω. Ως εκ τούτου, η συγχωρήγηση του tirpanavir, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με αναστολείς πρωτεάσης δεν συνιστάται.

#### *Από του στόματος αντισυλληπτικά και οιστρογόνα*

Εφόσον τα επίπεδα της αιθυνυλ-οιστραδιόλης μειώνονται, η συγχωρήγηση του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά ή επιπλέον μέτρα αντισύλληψης όταν γίνεται συγχωρήγηση από του στόματος αντισυλληπτικών που έχουν ως βάση τα οιστρογόνα με Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 4.5). Ασθενείς που λαμβάνουν οιστρογόνα ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία έλλειψης οιστρογόνων. Οι γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη σοβαρού εξανθήματος.

#### *Αντισπασμωδικά*

Με προσοχή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν συνταγογραφούνται καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυντοΐνη. Το Artivus μπορεί να είναι λιγότερο δραστικό λόγω της μείωσης των επιπέδων του tirpanavir στο πλάσμα σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγούνται αυτοί οι παράγοντες.

#### *Halofantrine, lumefantrine*

Λόγω του μεταβολικού τους προφίλ και του έμφυτου κινδύνου πρόκλησης ριπιδοειδούς ταχυκαρδίας, χορήγηση των halofantrine και lumefantrine με Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δε συνιστάται.



#### *Δισουλφιράμη/Μετρονιδαζόλη*

Τα μαλακά καψάκια Artivus περιέχουν αλκοόλη (7% αιθανόλη, δηλ. 100 mg ανά καψάκιο ή έως 200 mg ανά δόση) και μπορούν να προκαλέσουν αντιδράσεις παρόμοιες με της δισουλφιράμης όταν συγχωρηγούνται με δισουλφιράμη ή άλλα φάρμακα τα οποία επιφέρουν αυτή την αντίδραση (π.χ. μετρονιδαζόλη).

#### *Φλουτικαζόνη*

Ταυτόχρονη χρήση του tirgranavir συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και φλουτικαζόνη ή άλλων γλυκοκορτικοειδών τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4 δεν συνιστάται εκτός αν το πιθανό όφελος της αγωγής αντισταθμίζει τον κίνδυνο συστηματικών επιδράσεων των κορτικοειδών, περιλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Ατορβαστατίνη*

Το tirgranavir συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αυξάνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος της ατορβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.5). Ο συνδυασμός δεν συνιστάται. Θα πρέπει να εξεταστούν άλλοι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA όπως η πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη ή ροζουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Ωστόσο, αν απαιτείται ειδικά η ατορβαστατίνη για την αγωγή του ασθενούς, θα πρέπει να ξεκινά με τη χαμηλότερη δόση ενώ είναι απαραίτητη και η προσεκτική παρακολούθηση.

#### *Ομεπραζόλη και άλλοι αναστολείς αντλίας πρωτονίων*

Η χρήση του συνδυασμού Artivus με ριτοναβίρη είτε με ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη ή με άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Κολχικίνη*

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, μια μείωση της δόσης της κολχικίνης ή μια διακοπή της αγωγής με κολχικίνη συνιστάται στη συγχωρήγηση (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Σαλμετερόλη*

Ταυτόχρονη χρήση σαλμετερόλης και Artivus, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Bosentan*

Λόγω της αξιοσημείωτης ηπατοτοξικότητας του bosentan και της δυνατότητας αύξησης της ηπατικής τοξικότητας που σχετίζεται με το Artivus, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται.

#### Προειδοποιήσεις σχετιζόμενες με συγκεκριμένα έκδοχα

Λόγω του ότι το Artivus περιέχει μικρές ποσότητες σορβιτόλης, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το Artivus περιέχει ρικινολεϊκή μακρογλυκερόλη, η οποία μπορεί να προκαλέσει στομαχική διαταραχή και διάρροια.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 7% αιθανόλη (αλκοόλη), δηλαδή έως 400mg ανά ημερήσια δόση, ισοδύναμη με 8 ml μπύρας, ή λιγότερη από 4 ml κρασί. Είναι βλαβερό για αυτούς που υποφέρουν από αλκοολισμό.

Να λαμβάνεται υπόψη σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως ασθενείς με ηπατοπάθεια ή επιληψία.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων του Artivus συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης είναι περίπλοκο και απαιτεί ειδική προσοχή, ιδιαίτως σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

##### Μεταβολικό προφίλ του tipranavir

Το tipranavir είναι ένα υπόστρωμα, ενεργοποιητής και αναστολέας του κυτοχρώματος P450 CYP3A. Όταν συγχορηγείται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης στις συνιστώμενες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.2) υπάρχει καθαρή αναστολή του P450 CYP3A. Συγχορήγηση του Artivus με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με παράγοντες που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή των συγκεντρώσεων του tipranavir ή των άλλων παραγόντων στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να μεταβάλει τις θεραπευτικές δράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες (δείτε παρακάτω τον κατάλογο και τις λεπτομέρειες για σχετικούς παράγοντες). Παράγοντες που αντενδείκνυνται ειδικά επειδή ενδέχεται να μειωθούν την αλληλεπίδραση και το ενδεχόμενο σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων αναφέρονται λεπτομερώς σε αυτή την παράγραφο και επίσης καταγράφονται στην παράγραφο 4.3.

Μία μελέτη με συνδυασμένη αγωγή διεξήχθη σε 16 υγιείς εθελοντές με χορήγηση καψακίων 500mg tipranavir με 200 mg ριτοναβίρης, δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες για την εκτίμηση της καθαρής επίδρασης του στη δραστηριότητα των ηπατικών CYP 1A2 (καφεΐνη), 2C9 (βαρφαρίνη), 2D6 (δεξτρομεθορφάνη), αμφότερων εντερικού/ ηπατικού CYP 3A4 (μιδαζολάμη) και P- γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) (διγοξίνη). Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, υπήρχε σημαντική επαγωγή του CYP A2 και ήπια επαγωγή του CYP 2C9. Παρατηρήθηκε ισχυρή αναστολή της δραστηριότητας του CYP 2D6 και αμφότερων του ηπατικού και εντερικού CYP 3A4. Η δραστηριότητα της P-gr αναστέλλεται σημαντικά μετά την πρώτη δόση, αλλά υπήρχε μία ήπια επαγωγή στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Οι πρακτικές υποδείξεις που εξάγονται από αυτή τη μελέτη αναφέρονται παρακάτω.

Μελέτες σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα έδειξαν ότι το tipranavir είναι ένας αναστολέας των CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 και CYP 2D6. Η πιθανή καθαρή επίδραση του tipranavir με τη ριτοναβίρη στο CYP 2D6 είναι η αναστολή γιατί η ριτοναβίρη είναι επίσης αναστολέας του CYP 2D6. Η *in vivo* καθαρή επίδραση του tipranavir με τη ριτοναβίρη στα CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 δείχνει, μέσω μίας προκαταρκτικής μελέτης, ένα δυναμικό επαγωγής του tipranavir με τη ριτοναβίρη στο CYP 1A2, και σε μικρότερη έκταση στο CYP 2C9 και την P-gr μετά από αγωγή αρκετών ημερών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα τα οποία να δείχνουν αν το tipranavir αναστέλλει ή ενεργοποιεί τις γλυκουρονοσουλ – τρανσφεράσες.

*In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το tipranavir αποτελεί υπόστρωμα και επίσης αναστολέα του P-gr.

Είναι δύσκολο να προβλεφθεί η καθαρή επίδραση του Artivus συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης στην από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και στις συγκεντρώσεις πλάσματος παραγόντων που είναι διπλά υποστρώματα του CYP3A και του P-gr. Η καθαρή επίδραση θα ποικίλλει εξαρτώμενη από τη σχετική συγγένεια της συγχορηγούμενης ουσίας για τα CYP 3A και P-gr και την έκταση του εντερικού μεταβολισμού πρώτης διόδου/ροής.

Συγχορήγηση του Artivus και παραγόντων που ενεργοποιούν το CYP 3A και/ή το P-gr μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του tipranavir και να ελαττώσουν τη θεραπευτική του επίδραση (δείτε κατάλογο και λεπτομέρειες των σχετικών παραγόντων, παρακάτω). Συγχορήγηση του Artivus και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν το P-gr μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος του tipranavir.

Γνωστές και θεωρητικές αλληλεπιδράσεις με επιλεγμένα αντιρετροϊκά και μη αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα παρουσιάζονται στον πίνακα παρακάτω.

*Πίνακας αλληλεπιδράσεων*

Αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο Artivus και τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα παρουσιάζονται στον πίνακα παρακάτω (η αύξηση καθορίζεται ως «↑», η μείωση ως «↓», η μη μεταβολή ως «↔»), μια φορά ημερησίως ως «QD», δύο φορές ημερησίως ως «BID»).

Εκτός κι αν έχει καθοριστεί διαφορετικά, λεπτομερείς μελέτες που παρουσιάζονται παρακάτω έχουν διεξαχθεί με τη συνιστώμενη δοσολογία του Artivus /r (δηλαδή 500/200 mg BID). Ωστόσο, κάποιες μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης δεν έχουν διεξαχθεί με αυτήν την προτεινόμενη δοσολογία. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα πολλών από αυτές τις μελέτες αλληλεπίδρασης μπορούν να επεκταθούν με βάση τη συνιστώμενη δοσολογία μιας και οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν (π.χ. TPV/r 500/100mg, TPV/r 750/200 mg) αντιπροσωπεύουν υπερβολές επαγωγής και αναστολής ηπατικών ενζύμων και οριοθετούν την προτεινόμενη δοσολογία του Artivus /r.

<b>Φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία</b>	<b>Αλληλεπίδραση Γεωμετρικός μέσος όρος αλλαγής (%)</b>	<b>Συστάσεις που αφορούν στη συγχωρήγηση</b>
<b>Φάρμακα κατά των λοιμώξεων</b>		
<b>Αντιρετροϊκά</b>		
<b>Νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης</b>		
Εφόσον δεν υπάρχει σημαντική επίδραση νουκλεοσιδικών και νουκλεοτιδικών αναλόγων στο ενζυμικό σύστημα P450 δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Artivus όταν συγχωρηγείται με άλλους παράγοντες.		
<b>Αβακαβίρη</b> 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	$C_{max}$ αβακαβίρης ↓ 46% AUC αβακαβίρης ↓ 36%  Η κλινική σχέση αυτής της μείωσης δεν έχει εκτιμηθεί, αλλά μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της αβακαβίρης.  Άγνωστος μηχανισμός.	Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με αβακαβίρη δε συνιστάται εκτός κι αν δεν υπάρχουν διαθέσιμοι άλλοι NRTIs κατάλληλοι για θεραπευτική αγωγή του ασθενούς. Σε τέτοιες περιπτώσεις δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης της αβακαβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Διδανοσίνη</b> 200 mg BID, ≥60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) – 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	$C_{max}$ διδανοσίνης ↓ 43% AUC διδανοσίνης ↓ 33%  $C_{max}$ διδανοσίνης ↓ 24% AUC διδανοσίνης ↔  Η κλινική σχέση αυτής της μείωσης των συγκεντρώσεων διδανοσίνης δεν έχει τεκμηριωθεί.	Η χορήγηση δόσης της εντερικά επικαλυμμένης διδανοσίνης και των μαλακών καψακίων του Artivus, συγχωρηγούμενα με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, θα πρέπει να λαμβάνονται χωριστά με διαφορά διαστήματος τουλάχιστον 2 ωρών για την αποφυγή ασυμβατότητας των φαρμακοτεχνικών μορφών.
<b>Εμτρισιταβίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Δεν μπορούν να αποκλειστούν πιθανές αλληλεπιδράσεις με νεφρικούς μεταφορείς.	Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε περίπτωση συγχωρήγησης με εμτρισιταβίνη και Artivus/ριτοναβίρη, θα πρέπει να εκτιμηθεί η νεφρική

		λειτουργία πριν την έναρξη της συγχορήγησης.
<b>Λαμβουδίνη</b> 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης.
<b>Σταβουδίνη</b> 40 mg BID > 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης.
<b>Ζιδοβουδίνη</b> 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	$C_{max}$ ζιδοβουδίνης ↓ 49% AUC ζιδοβουδίνης ↓ 36%  Η κλινική σχέση αυτής της μείωσης δεν έχει εκτιμηθεί, αλλά μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της ζιδοβουδίνης.  Άγνωστος μηχανισμός.	Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και ζιδοβουδίνης δε συνιστάται εκτός κι αν δεν υπάρχουν διαθέσιμοι άλλοι NRTIs κατάλληλοι για την αγωγή του ασθενούς. Σε τέτοιες περιπτώσεις δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης της ζιδοβουδίνης (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Τενοφοβίρη</b> 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης.
<b>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης</b>		
<b>Εφαβιρένζη</b> 600 mg QD	Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης.
<b>Etravirine</b>	Etravirine $C_{max}$ ↓ 71% Etravirine AUC ↓ 76% Etravirine $C_{min}$ ↓ 82%  Η ταυτόχρονη χρήση Artivus/ ριτοναβίρης προκάλεσε μια μείωση της έκθεσης etravirine η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει σημαντικά αρνητικά την ιολογική απόκριση στο etravirine.	Συγχορήγηση etravirine και Artivus/ ριτοναβίρης δε συνιστάται.
<b>Νεβιραπίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από μια μελέτη φάσης Ια σε ασθενείς με HIV δείχνουν ότι δεν αναμένεται σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ νεβιραπίνης και TPV/r. Επιπλέον μια μελέτη με TPV/r και άλλους NNRTIs (εφαβιρένζη) δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση (δείτε παραπάνω).	Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης.

<p><b>Rilpivirine</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Ταυτόχρονη χρήση rilpivirine με αναστολείς πρωτεάσης που ενισχύονται από τη ριτοναβίρη έδειξε μια αύξηση στις συγκεντρώσεις rilpivirine στο πλάσμα.</p>	<p>Στενή παρακολούθηση για συμπτώματα τοξικότητας από rilpivirine και πιθανώς επίσης προσαρμογή δόσης rilpivirine συνιστάται όταν συγχωρηγείται με Artivus/ριτοναβίρη.</p>
<p><b>Αναστολείς της πρωτεάσης</b> Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες θεραπείας, η διπλή θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης γενικά δεν συνιστάται</p>		
<p><b>Αμπρεναβίρη/ριτοναβίρη</b> 600/100 mg BID</p>	<p><math>C_{max}</math> αμπρεναβίρης ↓ 39% AUC αμπρεναβίρης ↓ 44% <math>C_{min}</math> αμπρεναβίρης ↓ 55%</p> <p>Η κλινική σχέση αυτής της μείωσης των συγκεντρώσεων αμπρεναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και του συνδυασμού αμπρεναβίρης/ριτοναβίρης δε συνιστάται. Εάν παρόλα αυτά ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, προτείνεται ισχυρά η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων των επιπέδων του πλάσματος της αμπρεναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p><b>Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη</b> 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)</p>	<p><math>C_{max}</math> αταζαναβίρης ↓ 57% AUC αταζαναβίρης ↓ 68% <math>C_{min}</math> αταζαναβίρης ↓ 81%</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p> <p><math>C_{max}</math> τιπραναβίρης ↑ 8% AUC τιπραναβίρης ↑ 20% <math>C_{min}</math> τιπραναβίρης ↑ 75%</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από αταζαναβίρη/ριτοναβίρη και επαγωγή από το τιπραναβίρη /r.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και του συνδυασμού αταζαναβίρης /ριτοναβίρης δε συνιστάται. Εάν παρόλα αυτά ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, προτείνεται ισχυρά η στενή παρακολούθηση της ασφάλειας της τιπραναβίρης και παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του πλάσματος της αταζαναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p><b>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη</b> 400/100 mg BID</p>	<p><math>C_{max}</math> λοπιναβίρης ↓ 47% AUC λοπιναβίρης ↓ 55% <math>C_{min}</math> λοπιναβίρης ↓ 70%</p> <p>Η κλινική σχέση αυτής της μείωσης των συγκεντρώσεων λοπιναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και του συνδυασμού λοπιναβίρης /ριτοναβίρης δε συνιστάται. Εάν παρόλα αυτά ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, προτείνεται ισχυρά η παρακολούθηση των επιπέδων συγκεντρώσεως πλάσματος της λοπιναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

<p><b>Σακουιναβίρη/ριτοναβίρη</b> 600/100 mg QD</p>	<p><math>C_{max}</math> σακουιναβίρης ↓ 70% AUC σακουιναβίρης ↓ 76% <math>C_{min}</math> σακουιναβίρης ↓ 82%</p> <p>Η κλινική σχέση αυτής της μείωσης των συγκεντρώσεων σακουιναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του Aptivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και του συνδυασμού σακουιναβίρης /ριτοναβίρης δε συνιστάται. Εάν παρόλα αυτά ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, προτείνεται ισχυρά η παρακολούθηση των επιπέδων συγκεντρώσεως πλάσματος της σακουιναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p><b>Άλλοι αναστολείς της πρωτεάσης που δε συμπεριλαμβάνονται στους παραπάνω</b></p>	<p>Δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμα δεδομένα σε αλληλεπιδράσεις του tipranavir, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με άλλους αναστολείς της πρωτεάσης πλην των παραπάνω.</p>	<p>Συνδυασμός με Aptivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p><b>Αναστολείς σύντηξης</b></p>		
<p><b>Ενφουβιρίτιδη</b> Δεν έχει διεξαχθεί καμιά μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Σε μελέτες όπου η τιπραναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης χρησιμοποιήθηκε με ή χωρίς ενφουβιρίτιδη, παρατηρήθηκε ότι η ελάχιστη συγκέντρωση πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση του tipranavir ασθενών που ελάμβαναν enfuvirtide ήταν 45% υψηλότερη σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν enfuvirtide. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τις παραμέτρους AUC και <math>C_{max}</math>. Κάποια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση είναι από άποψη μηχανισμού μη αναμενόμενη και η αλληλεπίδραση δεν έχει επιβεβαιωθεί σε μια ελεγχόμενη μελέτη αλληλεπίδρασης.</p>	<p>Η κλινική επίδραση των παρατηρούμενων δεδομένων, ιδιαίτερα όσον αφορά στο προφίλ ασφαλείας του tipranavir με ritonavir, παραμένει άγνωστη. Παρόλα αυτά, τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από τις δοκιμές RESIST δεν έδειξαν οποιαδήποτε σημαντική μεταβολή του προφίλ ασφαλείας του tipranavir με ritonavir όταν συνδυάζεται με enfuvirtide σε σύγκριση με ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με tipranavir με ritonavir χωρίς enfuvirtide.</p>

<b>Αναστολείς μεταφοράς ιντεργκράσης</b>		
<b>Raltegravir 400 mg BID</b>	<p>Raltegravir <math>C_{max}</math> ↔  Raltegravir AUC 0-12 ↔  Raltegravir C12: ↓ 45%</p> <p>Παρά τη σχεδόν κατά το ήμισυ μείωση της C12, προηγούμενες κλινικές μελέτες με αυτό τον συνδυασμό δεν έδειξαν εξασθενημένο αποτέλεσμα.</p> <p>Ο μηχανισμός δράσης θεωρείται ότι είναι επαγωγή της γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης από το tipranavir/r.</p>	Δεν συνιστάται κάποια συγκεκριμένη προσαρμογή της δόσης.
<b>Ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής</b>		
<b>Cobicistat και προϊόντα που περιέχουν cobicistat</b>	Όταν συγχρησιμοποιούνται, οι εκθέσεις τιπραναβίρης και cobicistat είναι σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με αυτές της τιπραναβίρης όταν ενισχύεται με μικρή δόση ριτοναβίρης.	Δε θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα Artivus/ ριτοναβίρη με cobicistat και προϊόντα που περιέχουν cobicistat.
<b>Παράγοντες κατά του HIV</b>		
<b>Bocprevir</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής υγιών εθελοντών, το bocprevir μείωσε την έκθεση της ριτοναβίρης και ορισμένων αναστολέων πρωτεάσης που ενισχύουν τη ριτοναβίρη. Η έκθεση bocprevir μειώθηκε όταν συγχρησιμοποιήθηκε με λοπιναβίρη η οποία ενισχύεται από ριτοναβίρη ή darunavir η οποία ενισχύεται από ριτοναβίρη. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των αναστολέων πρωτεάσης του HIV και/ ή του bocprevir όταν συγχρησιμοποιούνται.	Η συγχρηγόηση bocprevir με Artivus/ ριτοναβίρη δε συνιστάται.
<b>Telaprevir</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Το telaprevir μεταβολίζεται στο ήπαρ από το CYP3A και είναι ένα υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης, αλλά μπορεί να εμπλέκονται και άλλα ένζυμα στο μεταβολισμό. Όταν συγχρησιμοποιείται Artivus/ ριτοναβίρη με telaprevir, μια μείωση ή μια αύξηση της έκθεσης telaprevir θα	Συγχρηγόηση telaprevir με Artivus/ ριτοναβίρη δε συνιστάται.

	<p>μπορούσε να αναμένεται. Υπάρχει μια ετερογενής επίδραση του telaprevir στα επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα του αναστολέα πρωτεάσης που ενισχύεται από ριτοναβίρη βασιζόμενη στους αναστολείς πρωτεάσης. Ως εκ τούτου, μια τροποποίηση της έκθεσης του Artivus δεν μπορεί να αποκλεισθεί.</p>	
<b>Αντιμυκητιασικά</b>		
<p><b>Φλουκοναζόλη</b> 200 mg QD (1<sup>η</sup> μέρα) μετά 100 mg QD</p>	<p>Φλουκοναζόλη ↔</p> <p><math>C_{max}</math> tipranavir ↑ 32% AUC tipranavir ↑ 50% <math>C_{min}</math> tipranavir ↑ 69%</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>Δε συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας. Δε συνιστώνται δόσεις φλουκοναζόλης &gt; 200 mg / ημέρα.</p>
<p><b>Ιτρακοναζόλη</b> <b>Κετοκοναζόλη</b> Δεν έχει διεξαχθεί καμιά μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση θεωρητικές υποθέσεις το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης ή κετοκοναζόλης.</p> <p>Με βάση θεωρητικές υποθέσεις οι συγκεντρώσεις της tipranavir ή ritonavir μπορεί να αυξηθούν με τη συγχωρήγηση ιτρακοναζόλης ή κετοκοναζόλης.</p>	<p>Η ιτρακοναζόλη, ή η κετοκοναζόλη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (δε συστήνονται δόσεις &gt; 200 mg/ ημέρα).</p>
<p><b>Βορικοναζόλη</b> Δεν έχει διεξαχθεί καμιά μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Λόγω των πολλαπλών CYP ισοενζυμικών συστημάτων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της βορικοναζόλης, είναι δύσκολο να προβλεφθεί η αλληλεπίδραση με το tipranavir, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.</p>	<p>Βασισμένη στη γνωστή αλληλεπίδραση της βορικοναζόλης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (δείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της βορικοναζόλης) η συγχωρήγηση της τιπραναβίρης/ριτοναβίρης και βορικοναζόλης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν η εκτίμηση του οφέλους/κινδύνου για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση της βορικοναζόλης.</p>



<b>Φάρμακα κατά της ουρικής αρθρίτιδας</b>		
<p><b>Κολχικίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση θεωρητική προσέγγιση, οι συγκεντρώσεις της κολχικίνης μπορεί να αυξηθούν σε συγχορήγηση με tipranavir και χαμηλή δόση ριτοναβίρης, εξαιτίας της αναστολής του CYP3A και της P-gr από τιπραναβίρη/ ριτοναβίρη. Ωστόσο μια μείωση των συγκεντρώσεων κολχικίνης δεν μπορεί να αποκλεισθεί καθώς τόσο η τιπραναβίρη όσο και η ριτοναβίρη επιδεικνύουν πιθανότητα επαγωγής στο CYP3A και την P-gr.</p> <p>Η κολχικίνη είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gr (ένας μεταφορέας εκροής του εντέρου).</p>	<p>Μια μείωση στη δοσολογία ή μια διακοπή της αγωγής με κολχικίνη συνιστάται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία εάν η αγωγή με Artivus/ ριτοναβίρη απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>Σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, η συγχορήγηση της κολχικίνης σε ασθενείς με Artivus/ ριτοναβίρη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<b>Αντιβιοτικά</b>		
<p><b>Κλαριθρομυκίνη</b> 500 mg BID</p>	<p><math>C_{max}</math> κλαριθρομυκίνης ↔ AUC κλαριθρομυκίνης ↑ 19% <math>C_{min}</math> κλαριθρομυκίνης ↑ 68%</p> <p><math>C_{max}</math> 14-OH-κλαριθρομυκίνης ↓ 97% AUC 14-OH-κλαριθρομυκίνης ↓ 97% <math>C_{min}</math> 14-OH-κλαριθρομυκίνης ↓ 95%</p> <p><math>C_{max}</math> tipranavir ↑ 40% AUC tipranavir ↑ 66% <math>C_{min}</math> tipranavir ↑ 100%</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir/r και P-gr (ένας εντερικός μεταφορέας εκροής) αναστολή από την κλαριθρομυκίνη.</p>	<p>Ενώ οι μεταβολές στις παραμέτρους της κλαριθρομυκίνης δε θεωρούνται κλινικά σχετικές η μείωση της AUC του 14-OH μεταβολίτη θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη θεραπεία λοιμώξεων από <i>Haemophilus influenzae</i>, στις οποίες ο 14-OH μεταβολίτης είναι περισσότερο δραστικός. Η αύξηση της <math>C_{min}</math> του tipranavir μπορεί να είναι κλινικά σημαντική. Ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη σε δόσεις μεγαλύτερες από 500 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημάδια τοξικότητας από κλαριθρομυκίνη και τιπραναβίρη. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μείωση της δόσης της κλαριθρομυκίνης (δείτε πληροφορίες προϊόντος της κλαριθρομυκίνης και της ριτοναβίρης).</p>

<p><b>Ριφαμπουτίνη</b> 150 mg QD</p>	<p><math>C_{max}</math> ριφαμπουτίνης ↑ 70% AUC ριφαμπουτίνης ↑ 190% <math>C_{min}</math> ριφαμπουτίνης ↑ 114%</p> <p><math>C_{max}</math> 25-O- διακέτυλοριφαμπουτίνη ↑ 3.2 φορές AUC 25-O- διακέτυλοριφαμπουτίνη ↑ 21 φορές <math>C_{min}</math> 25-O- διακέτυλοριφαμπουτίνη ↑ 7.8 φορές</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir/r.</p> <p>Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικώς σημαντική μεταβολή στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του tipranavir.</p>	<p>Μειώσεις της δόσης της ριφαμπουτίνης κατά τουλάχιστον 75% της συνηθισμένης 300mg/ημέρα συνιστώνται (δηλαδή εναλλακτικά 150 mg ανά ημέρα ή τρεις φορές την εβδομάδα). Ασθενείς που λαμβάνουν ριφαμπουτίνη με Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση της ριτοναβίρης, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη θεραπεία με ριφαμπουτίνη. Επιπρόσθετη μείωση της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη.</p>
<p><b>Ριφαμπικίνη</b></p>	<p>Συγχωρήγηση αναστολέων πρωτεάσης με ριφαμπικίνη μειώνει ουσιαστικά τις συγκεντρώσεις αναστολέα της πρωτεάσης. Σε περίπτωση συγχωρήγησης του tipranavir με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, ταυτόχρονη χορήγηση με ριφαμπικίνη αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα υποθεραπευτικά επίπεδα tipranavir τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανή αντίσταση στο tipranavir.</p>	<p>Ταυτόχρονη χορήγηση του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και ριφαμπικίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Εναλλακτικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες όπως ριφαμπουτίνη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.</p>
<p><b>Ανθελονοσιακά</b></p>		
<p><b>Χαλοφαντρίνη</b> <b>Λουμεφαντρίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί καμιά μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της χαλοφαντρίνης και της λουμεφαντρίνης.</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir/r.</p>	<p>Εξαιτίας του μεταβολικού τους προφίλ και του εγγενούς κινδύνου επαγωγής κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, η χορήγηση της χαλοφαντρίνης και της λουμεφαντρίνης με το Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

<b>Αντισπασμωδικά</b>		
<p><b>Καρβαμαζεπίνη</b> 200 mg BID</p>	<p>Συνολική καρβαμαζεπίνη <math>C_{max}</math> ↑ 13% Συνολική καρβαμαζεπίνη AUC ↑ 16% Συνολική καρβαμαζεπίνη <math>C_{min}</math> ↑ 23%</p> <p>Συνολική καρβαμαζεπίνη = συνολική καρβαμαζεπίνη και εποξειδική καρβαμαζεπίνη (και τα δύο είναι φαρμακολογικά δραστικά τμήματα)</p> <p>Η αύξηση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της συνολικής καρβαμαζεπίνης δεν αναμένεται να έχει κλινικές συνέπειες.</p> <p><math>C_{min}</math> tipranavir ↓ 61% (συγκρινόμενο με δεδομένα από το ιστορικό)</p> <p>Η μείωση στις συγκεντρώσεις του tipranavir μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη αποτελεσματικότητα.</p> <p>Η καρβαμαζεπίνη επάγει το CYP3A4.</p>	<p>Η καρβαμαζεπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Υψηλότερες δόσεις καρβαμαζεπίνης (&gt;200 mg) μπορεί να οδηγήσουν σε ακόμα μεγαλύτερες μειώσεις στις συγκεντρώσεις πλάσματος του tipranavir (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p><b>Φαινοβαρβιτάλη</b> <b>Φαινυτοΐνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη επάγουν το CYP3A4.</p>	<p>Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<b>Αντισπασμωδικά</b>		
<p><b>Τολτεροδίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις τολτεροδίνης.</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 και του CYP2D6 από το tipranavir/r.</p>	<p>Δε συνιστάται συγχωρήγηση.</p>

<b>Αναστολείς υποδοχέων ενδοθελίνης</b>		
<b>Bosentan</b>	<p>Με βάση θεωρητική προσέγγιση, οι συγκεντρώσεις του bosentan μπορεί να αυξηθούν με tipranavir και χαμηλή δόση ριτοναβίρης.</p> <p>Αναστολή του CYP 3A4 από το tipranavir/r</p>	<p>Συγχορήγηση bosentan και Artivus με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<b>Αναστολέας της αναγωγής του HMG CoA</b>		
<b>Ατορβαστατίνη</b> 10 mg QD	<p><math>C_{max}</math> ατορβαστατίνης ↑ 8.6 φορές  <math>AUC</math> ατορβαστατίνης ↑ 9.4 φορές  <math>C_{min}</math> ατορβαστατίνης ↑ 5.2 φορές</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir/r.</p>	<p>Συγχορήγηση ατορβαστατίνης και Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δε συνιστάται. Άλλοι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όπως η πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη ή ροσουβαστατίνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 και τις συστάσεις της ροσουβαστατίνης και της πραβαστατίνης). Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση είναι απαραίτητη, η δόση των 10mg ατορβαστατίνης καθημερινά δε θα πρέπει να υπερβαίνεται. Συνιστάται η έναρξη με τη χαμηλότερη δόση και απαιτείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<b>Ροσουβαστατίνη</b> 10 mg QD	<p><math>C_{max}</math> ροσουβαστατίνης ↑ 123%  <math>AUC</math> ροσουβαστατίνης ↑ 37%  <math>C_{min}</math> ροσουβαστατίνης ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>Συγχορήγηση του Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και ροσουβαστατίνη θα πρέπει να αρχίζει με τη χαμηλότερη δόση (5mg/ημέρα) της ροσουβαστατίνης, τιτλοποιούμενης με βάση τη θεραπευτική ανταπόκριση, και ακολουθούμενης από προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σχετιζόμενα με τη ροσουβαστατίνη συμπτώματα όπως αυτά που περιγράφονται στην επισήμανση της ροσουβαστατίνης.</p>

<p><b>Πραβαστατίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση ομοιότητες στην απομάκρυνση μεταξύ πραβαστατίνης και ροσουβαστατίνης, το TPV/r θα μπορούσε να αυξήσει τα επίπεδα του πλάσματος της πραβαστατίνης.</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>Συγχορήγηση του Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και πραβαστατίνης θα πρέπει να αρχίζει με τη χαμηλότερη δόση (5mg/ημέρα) της πραβαστατίνης, τιτλοποιούμενης με βάση τη θεραπευτική ανταπόκριση, και ακολουθούμενης από προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σχετιζόμενα με την πραβαστατίνη συμπτώματα όπως αυτά περιγράφονται στην επισήμανση της πραβαστατίνης.</p>
<p><b>Σιμβαστατίνη Λοβαστατίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Οι αναστολείς της αναγωγάσης του HMG-CoA σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη εξαρτώνται ισχυρά από το CYP3A4 για το μεταβολισμό τους.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση του Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης αντενδείκνυται εξαιτίας ενός αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης ραβδομύολυσης (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΦΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ</b>		
<p><b>Υπερικό/ βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>)</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος του tipranavir μπορεί να μειωθούν με ταυτόχρονη χορήγηση του φυτικού παρασκευάσματος υπερικό/βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum Perforatum</i>). Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της επαγωγής των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο.</p>	<p>Τα φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο δε θα πρέπει να συνδυάζονται με Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Συγχορήγηση του Artivus με ριτοναβίρη, με υπερικό/βαλσαμόχορτο αναμένεται να μειώσει ουσιαστικά τις συγκεντρώσεις του tipranavir και της ριτοναβίρης και αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υποθεραπευτικά επίπεδα του tipranavir και να οδηγήσει σε απώλεια ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανή αντίσταση στο tipranavir.</p>

<b>Εισπνεόμενοι βήτα αγωνιστές</b>		
<b>Σαλμετερόλη</b>	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση tipranavir και χαμηλής δόσης ριτοναβίρης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο καρδιακών ανεπιθυμητών συμβάντων που σχετίζονται με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένων της παράτασης του διαστήματος QT, αίσθημα παλμών και φλεβοκομβική ταχυκαρδία.</p> <p>Αναστολή του CYP 3A4 από το tipranavir/r.</p>	Ταυτόχρονη χορήγηση του Artivus, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται.
<b>Αντισυλληπτικά από το στόματος/Οιστρογόνα</b>		
<b>Αιθθυλ-οιστραδιόλη 0.035 mg / Νορεθιδρόνη 1.0 mg Qd (TPV/r 750/200 mg BID)</b>	<p><math>C_{max}</math> αιθθυλ-οιστραδιόλης ↓ 52%</p> <p>AUC αιθθυλ-οιστραδιόλης ↓ 43%</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p> <p><math>C_{max}</math> νορεθιδρόνης ↔</p> <p>AUC νορεθιδρόνης ↑ 27%</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση με Artivus, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, δε συνιστάται. Εναλλακτικά ή επιπρόσθετα μέτρα αντισύλληψης πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν αντισυλληπτικά από το στόματος με οιστρογόνο συγχωρηγούνται με Artivus και χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ως ορμονική θεραπεία υποκατάστασης θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία ανεπάρκειας οιστρογόνου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).</p>
<b>Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5 (PDE5)</b>		
<b>Σιλντεναφίλη</b> <b>Βαρντεναφίλη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	<p>Συγχωρήγηση του tipranavir και χαμηλής δόσης ριτοναβίρης με αναστολείς PDE5 αναμένεται να αυξήσει ουσιαστικά τις συγκεντρώσεις PDE5 και αυτές μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους PDE5 αναστολείς συμπεριλαμβανομένων υπότασης, μεταβολών στην όραση και πριαπισμού.</p> <p>Αναστολή του CYP 3A4 από το tipranavir/r.</p>	<p>Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να επιδεικνύεται όταν συνταγογραφούνται οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (PDE5) σιλντεναφίλη ή βαρντεναφίλη σε ασθενείς που λαμβάνουν Artivus, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Δεν έχει καθιερωθεί ασφαλής και αποτελεσματική δόση όταν χρησιμοποιείται με Artivus, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με αναστολείς του PDE5 (τα</p>

		<p>οποία περιλαμβάνουν διαταραχές οράσεως, υπόταση, παρατεταμένη στύση και συγκοπή). Η συγχορήγηση Artivus/ριτοναβίρης με σιλντεναφίλη, όταν χρησιμοποιείται για την αγωγή της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης αντενδείκνυται.</p>
<p><b>Τανταλαφίλη</b> 10 mg QD</p>	<p><math>C_{max}</math> πρώτης δόσης τανταλαφίλης ↓ 22% AUC πρώτης δόσης τανταλαφίλης ↑ 133%</p> <p>Αναστολή και επαγωγή του CYP3A4 από το tipranavir/r</p> <p><math>C_{max}</math> τανταλαφίλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ↓ 30% AUC τανταλαφίλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ↔</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε κάποια κλινικά σημαντική μεταβολή στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του tipranavir.</p>	<p>Συστήνεται η τανταλαφίλη να συνταγογραφείται μετά από τουλάχιστον 7 ημέρες χορήγησης Artivus με ριτοναβίρη.</p> <p>Δεν έχει καθιερωθεί ασφαλής και αποτελεσματική δόση όταν χρησιμοποιείται με Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με αναστολείς του PDE5 (τα οποία περιλαμβάνουν διαταραχές οράσεως, υπόταση, παρατεταμένη στύση και συγκοπή).</p>
<p><b>Ναρκωτικά αναλγητικά</b></p>		
<p><b>Μεθαδόνη</b> 5 mg QD</p>	<p><math>C_{max}</math> μεθαδόνης ↓ 55% AUC μεθαδόνης ↓ 53% <math>C_{min}</math> μεθαδόνης ↓ 50%</p> <p><math>C_{max}</math> R-μεθαδόνης ↓ 46% AUC R-μεθαδόνης ↓ 48%</p> <p><math>C_{max}</math> S-μεθαδόνης ↓ 62% AUC S-μεθαδόνης ↓ 63%</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για το σύνδρομο στέρησης από οπιοειδή. Μπορεί να απαιτείται αύξηση της δόσης της μεθαδόνης.</p>
<p><b>Μεπεριδίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Το tipranavir συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της μεπεριδίνης και να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του μεταβολίτη νορμεπεριδίνη.</p>	<p>Αύξηση της δοσολογίας και μακροχρόνια χρήση της μεπεριδίνης με Artivus συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δε συνιστώνται, λόγω των αυξημένων συγκεντρώσεων του μεταβολίτη νορμεπεριδίνη, ο οποίος έχει αναλγητική αλλά και κεντρική (ΚΝΣ) δραστηριότητα (π.χ. σπασμοί).</p>

<b>Βουπρενορφίνη/Ναζολόνη</b>	<p>Βουπρενορφίνη ↔</p> <p>Νορβουπρενορφίνη AUC ↓ 79%</p> <p>Νορβουπρενορφίνη C<sub>max</sub> ↓ 80%</p> <p>Νορβουπρενορφίνη C<sub>min</sub> ↓ 80%</p>	<p>Εξαιτίας της μείωσης στα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη νορβουπρενορφίνης, συγχορήγηση του Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και βουπρενορφίνης/ναλοξόνης μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένη κλινική αποτελεσματικότητα της βουπρενορφίνης. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σύνδρομο στέρησης από οπιοειδή.</p>
<b>Ανοσοκατασταλτικά</b>		
<p><b>Κυκλοσπορίνη</b> <b>Tacrolimus</b> <b>Sirolimus</b></p> <p>Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης, του tacrolimus ή του sirolimus δεν μπορούν να προβλεφθούν, όταν συγχορηγούνται με tipranavir συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης λόγω αντικρουόμενων επιδράσεων του tipranavir συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, στο CYP 3A και στο P-gp.</p>	<p>Συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση της συγκέντρωσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, μέχρι να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα στο αίμα.</p>
<b>Αντιθρομβωτικά</b>		
<p><b>Βαρφαρίνη</b> <b>10 mg QD</b></p>	<p>Πρώτη δόση tipranavir/r: C<sub>max</sub> S-βαρφαρίνης ↔ AUC S-βαρφαρίνης ↑ 18%</p> <p>tipranavir/r σε σταθεροποιημένη κατάσταση: C<sub>max</sub> S-βαρφαρίνης ↓ 17% AUC S-βαρφαρίνης ↓ 12%</p> <p>Αναστολή του CYP 2C9 με τη πρώτη δόση του tipranavir/r, μετά επαγωγή του CYP 2C9 με tipranavir/r σε σταθεροποιημένη κατάσταση.</p>	<p>Το Artivus συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, όταν συνδυάζεται με βαρφαρίνη μπορεί να σχετίζεται με μεταβολές στις τιμές του INR (International Normalised Ratio) και μπορεί να επηρεάσει την αντιπηκτική δράση (θρομβογένεση) ή να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Στενή κλινική και βιολογική (μετρήσεις του INR) παρακολούθηση συστήνεται όταν συνδυάζονται βαρφαρίνη και Artivus.</p>
<b>Αντιόξινα</b>		
<p>Αντιόξινο με βάση το αργίλιο και το μαγνήσιο QD</p>	<p>C<sub>max</sub> tipranavir ↓ 25% AUC tipranavir ↓ 27%</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός</p>	<p>Η χορήγηση Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με αντιόξινα θα πρέπει να γίνεται με χρονική διαφορά τουλάχιστον δύο ωρών.</p>



<b>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs)</b>		
<p><b>Ομεπραζόλη</b> 40 mg QD</p>	<p><math>C_{max}</math> ομεπραζόλης ↓ 73% AUC ομεπραζόλης ↓ 70%</p> <p>Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν για το S-εναντιομερές, εσομεπραζόλη.</p> <p>Επαγωγή του CYP 2C19 από το tipranavir/r</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Η συνδυασμένη χρήση του Artivus, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, είτε με ομεπραζόλη ή με εσομεπραζόλη δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προσαρμογή προς τα πάνω της δόσης είτε για την ομεπραζόλη ή την εσομεπραζόλη με βάση την κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα τα οποία δείχνουν ότι προσαρμογή της δόσης θα υπερκαλύψει την παρατηρούμενη φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Συστάσεις των μέγιστων δόσεων για την ομεπραζόλη και την εσομεπραζόλη βρίσκονται στις αντίστοιχες πληροφορίες των προϊόντων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του tipranavir με ritonavir.</p>
<p><b>Λανσοπραζόλη</b> <b>Παντοπραζόλη</b> <b>Ραμπεπραζόλη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση τα μεταβολικά προφίλ του tipranavir/r και των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, μια αλληλεπίδραση μπορεί να αναμένεται. Σαν αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4 και της επαγωγής του CYP2C19 από το tipranavir/r, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της λανσοπραζόλης και της παντοπραζόλης είναι δύσκολο να προβλεφθούν. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ραμπεπραζόλης μπορεί να μειωθούν σαν αποτέλεσμα της επαγωγής του CYP3A4 από το tipranavir/r.</p>	<p>Η συνδυασμένη χρήση του Artivus, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχωρήγηση, θα πρέπει να γίνεται υπό στενή κλινική παρακολούθηση.</p>
<b>Ανταγωνιστές των H2- υποδοχέων</b>		
<p>Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους ανταγωνιστές των H2- υποδοχέων σε συνδυασμό με το tipranavir και χαμηλή</p>	<p>Η αύξηση του γαστρικού pH που μπορεί να είναι αποτέλεσμα της θεραπείας με ανταγωνιστή των H2 – υποδοχέων δεν αναμένεται να</p>

	δόση ριτοναβίρης.	έχει επίδραση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος του tipranavir.
<b>Αντιαρρυθμικά</b>		
<b>Αμιωδαρόνη</b> <b>Βεπριδίλη</b> <b>Κινιδίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αμιωδαρόνης, βεπριμίλης και κινιδίνης.  Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir/r.	Η ταυτόχρονη λήψη του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με αμιωδαρόνη, βεπριδίλη ή κινιδίνη αντενδείκνυται εξαιτίας πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>Φλεκαϊνίδη</b> <b>Προπαφαινόνη</b> <b>Μετοπρολόλη</b> (λαμβανόμενη σε καρδιακή ανεπάρκεια) Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της φλεκαϊνίδης, προπαφαινόνης και μετοπρολόλης.  Αναστολή του CYP2D6 από το tipranavir/r.	Η ταυτόχρονη λήψη του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη ή μετοπρολόλη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>Αντιισταμινικά</b>		
<b>Αστεμιζόλη</b> <b>Τερφεναδίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αστεμιζόλης και τερφεναδίνης.  Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir/r.	Η ταυτόχρονη λήψη του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη αντενδείκνυται εξαιτίας πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>Παράγωγα της εργοταμίνης</b>		
<b>Διυδροεργοταμίνη</b> <b>Εργονοβίνη</b> <b>Εργοταμίνη</b> <b>Μεθυλεργονοβίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της διυδροεργοταμίνης, εργονοβίνης, εργοταμίνης και μεθυλεργονοβίνης.  Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir/r.	Η ταυτόχρονη λήψη του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη ή μεθυλεργονοβίνη αντενδείκνυται εξαιτίας πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>Παράγοντες γαστρεντερικής κινητικότητας</b>		
<b>Σισαπρίδη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή	Η ταυτόχρονη λήψη του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με

	<p>δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σισαπρίδης.</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir/r.</p>	<p>σισαπρίδη αντενδείκνυται εξαιτίας πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<b>Αντιψυχωσικά</b>		
<p><b>Πιμοζίδη</b> <b>Σερτινδόλη</b> <b>Κουετιαπίνη</b> <b>Λουρασιδόνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της πιμοζίδης, της σερτινδόλης, της κουετιαπίνης και της λουρασιδόνης.</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir/r.</p>	<p>Η ταυτόχρονη λήψη του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με πιμοζίδη, σερτινδόλη, κουετιαπίνη ή λουρασιδόνη αντενδείκνυται εξαιτίας πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων, συμπεριλαμβανομένου του κώματος (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<b>Ηρεμιστικά/Υπνωτικά</b>		
<p><b>Μιδαζολάμη</b> 2 mg QD (iv)</p> <p><b>Μιδαζολάμη</b> 5 mg QD (po)</p>	<p>Πρώτη δόση tipranavir/r: <math>C_{max}</math> μιδαζολάμης ↔ AUC μιδαζολάμης ↑ 5.1 φορές</p> <p>tipranavir/r σταθεροποιημένης κατάστασης: <math>C_{max}</math> μιδαζολάμης ↓ 13% AUC μιδαζολάμης ↑ 181%</p> <p>Πρώτη δόση tipranavir/r: <math>C_{max}</math> μιδαζολάμης ↑ 5.0 φορές AUC μιδαζολάμης ↑ 27 φορές</p> <p>tipranavir/r σταθεροποιημένης κατάστασης: <math>C_{max}</math> μιδαζολάμης ↑ 3.7 φορές AUC μιδαζολάμης ↑ 9.8 φορές</p> <p>Η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας της CYP 3A4 και επομένως επηρεάζει τα φάρμακα που μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο.</p>	<p>Η ταυτόχρονη λήψη Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και από του στόματος μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν το Artivus με ριτοναβίρη χορηγείται με παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, θα πρέπει να εφαρμοστεί στενή κλινική παρακολούθηση για καταστολή του αναπνευστικού και/ή παρατεταμένη αναισθησία και θα πρέπει να εξετάζεται προσαρμογή της δόσης.</p>

<p><b>Τριαζολάμη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τριαζολάμης.</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir/r.</p>	<p>Η ταυτόχρονη λήψη του Aptivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με τριαζολάμη αντενδείκνυται εξαιτίας πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<p><b>Νουκλεοσιδικά ανάλογα αναστολείς της DNA πολυμεράσης</b></p>		
<p><b>Valaciclovir 500 mg μονή δόση</b></p>	<p>Συγχωρήγηση valaciclovir, tipranavir και χαμηλής δόσης ριτοναβίρης δεν συσχετίστηκε με κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές επιδράσεις. Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔</p>	<p>Το Valaciclovir και το Aptivus με χαμηλής δόσης ριτοναβίρη μπορεί να συγχωρηγούνται χωρίς προσαρμογή της δόσης.</p>
<p><b>Ανταγωνιστές των α-1 αδρενεργικών υποδοχέων</b></p>		
<p><b>Alfuzosin</b></p>	<p>Με βάση θεωρητική προσέγγιση, η συγχωρήγηση tipranavir με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και alfuzosin έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις alfuzosin και μπορεί να οδηγήσει σε υπόταση.</p> <p>Αναστολή του CYP 3A4 από το tipranavir/r</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση Aptivus, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με alfuzosin αντενδείκνυται.</p>
<p><b>Άλλα</b></p>		
<p><b>Θεοφυλλίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση τα στοιχεία της μελέτης συνδυασμένης αγωγής όπου η AUC της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP 1A2) μειώθηκε κατά 43% το tipranavir με ριτοναβίρη αναμένεται να μειώνει τις συγκεντρώσεις της θεοφυλλίνης.</p> <p>Επαγωγή του CYP 1A2 από το APTIVUS/r</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της θεοφυλλίνης στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της συγχωρήγησης της με Aptivus με ριτοναβίρη και η δόση της θεοφυλλίνης θα πρέπει αν χρειάζεται να αυξηθεί, εάν χρειάζεται.</p>
<p><b>Δεσιπραμίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δεσιπραμίνης.</p> <p>Επαγωγή του CYP 2D6 από το tipranavir/r</p>	<p>Συστήνεται μείωση της δόσης και παρακολούθηση της συγκέντρωσης της δεσιπραμίνης.</p>

<p><b>Διγοξίνη</b> 0.25 mg QD iv</p>	<p>Πρώτη δόση tipranavir/r: <math>C_{max}</math> διγοξίνης ↔ AUC διγοξίνης ↔</p> <p>tipranavir/r σταθεροποιημένης κατάστασης: <math>C_{max}</math> διγοξίνης ↓ 20% AUC διγοξίνης ↔</p>	<p>Συστήνεται παρακολούθηση των επιπέδων στο πλάσμα της διγοξίνης μέχρι την επίτευξη σταθεροποιημένης κατάστασης.</p>
<p><b>Διγοξίνη</b> 0.25 mg QD po</p>	<p>Πρώτη δόση tipranavir/r: <math>C_{max}</math> διγοξίνης ↑ 93% AUC διγοξίνης ↑ 91%</p> <p>Παροδική αναστολή του P-gr από το tipranavir/r, ακολουθούμενη από επαγωγή του P-gr από το tipranavir/r στη σταθεροποιημένη κατάσταση.</p> <p>tipranavir/r σταθεροποιημένης κατάστασης: <math>C_{max}</math> διγοξίνης ↓ 38% AUC διγοξίνης ↔</p>	
<p><b>Τραζοδόνη</b> Διεξήχθη μελέτη αλληλεπίδρασης μόνο με ριτοναβίρη</p>	<p>Σε φαρμακοκινητική μελέτη που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης (200 mg δύο φορές ημερησίως) με χορήγηση μιας δόσης τραζοδόνης οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων τραζοδόνης στο πλάσμα (η AUC αυξήθηκε κατά 2.4 φορές). Σε αυτή τη μελέτη μετά τη συγχορήγηση τραζοδόνης και ριτοναβίρης παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, ζάλη, υπόταση και συγκοπή. Παρόλα αυτά δεν είναι γνωστό εάν ο συνδυασμός tipranavir με ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη αύξηση στην έκθεση σε τραζοδόνη.</p>	<p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή και η χορήγηση χαμηλότερης δόσης τραζοδόνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.</p>

<p><b>Βουπροπιόνη</b> 150 mg BID</p>	<p><math>C_{max}</math> βουπροπιόνης ↓ 51% AUC βουπροπιόνης ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Η μείωση των επιπέδων πλάσματος της βουπροπιόνης είναι πιθανή λόγω της επαγωγής της δραστηριότητας των CYP2B6 και UGT από το RTV.</p>	<p>Εάν η συγχορήγηση με βουπροπιόνη κριθεί αναπόφευκτη, αυτό θα πρέπει να γίνει υπό στενή κλινική παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα της βουπροπιόνης, χωρίς την υπέρβαση της προτεινόμενης δοσολογίας, παρά την παρατηρούμενη επαγωγή.</p>
<p><b>Λοπεραμίδη</b> 16 mg QD</p>	<p><math>C_{max}</math> λοπεραμίδης ↓ 61% AUC λοπεραμίδης ↓ 51%</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός</p> <p><math>C_{max}</math> tipranavir ↔ AUC tipranavir ↔ <math>C_{min}</math> tipranavir ↓ 26%</p>	<p>Μία φαρμακοδυναμική μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η χορήγηση της λοπεραμίδης και του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, δεν προκαλεί κάποια κλινικά αξιόλογη μεταβολή στην αναπνευστική ανταπόκριση προς το διοξειδίο του άνθρακα. Η κλινική σχέση της μειωμένης συγκέντρωσης πλάσματος της λοπεραμίδης είναι άγνωστη.</p>
<p><b>Προπιονική Φλουτικαζόνη</b> Διεξήχθει μελέτη αλληλεπίδρασης μόνο με ριτοναβίρη</p>	<p>Σε μια κλινική μελέτη, στην οποία ριτοναβίρη 100 mg κάψουλες bid συγχωρηγήθηκαν με 50 μg ενδορρινικώς προπιονικής φλουτικαζόνης (4 φορές ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα, τα επίπεδα πλάσματος της προπιονικής φλουτικαζόνης αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ τα ενδογενή επίπεδα κορτιζόλης μειώθηκαν κατά περίπου 86 % (90 % διάστημα εμπιστοσύνης 82-89%). Μεγαλύτερες επιδράσεις ίσως αναμένονται όταν η προπιονική φλουτικαζόνη εισπνέεται. Συστηματικές επιδράσεις από κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν ριτοναβίρη και εισπνεύσιμη ή ενδορρινικώς χορηγούμενη προπιονική</p>	<p>Ταυτόχρονη χορήγηση του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και αυτών των γλυκοκορτικοειδών δε συνιστάται εκτός αν το πιθανό όφελος της αγωγής αντισταθμίζει τον κίνδυνο συστηματικών επιδράσεων από κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξεταστεί μείωση της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση για εμφάνιση τοπικών και συστηματικών επιδράσεων ή αλλαγή σε ένα γλυκοκορτικοειδές το οποίο δεν είναι υπόστρωμα για το CYP3A4 (π.χ. βεκλομεθαζόνη). Επιπλέον, σε περίπτωση απόσυρσης από τα γλυκοκορτικοειδή, μπορεί να χρειαστεί προοδευτική μείωση της δόσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Οι επιδράσεις της υψηλής συστηματικής έκθεσης σε φλουτικαζόνη στα</p>

	φλουτικαζόνη: αυτό θα μπορούσε να συμβεί και με άλλα κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται μέσω του P450 3A π.χ. βουδεσονίδης. Δεν είναι γνωστό εάν ο συνδυασμός tirgranavir με ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μια μεγαλύτερη αύξηση στην έκθεση σε φλουτικαζόνη.	επίπεδα πλάσματος της ριτοναβίρης είναι ακόμα άγνωστες.
--	--	---

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Το tirgranavir αλληλεπιδρά αντίθετα με τα από του στόματος αντισυλληπτικά. Για αυτό το λόγο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία εναλλακτική, αποτελεσματική και ασφαλής αντισυλληπτική μέθοδος (βλ. παράγραφο 4.5).

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του tirgranavir σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το tirgranavir θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος αντισταθμίζει τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

##### Θηλασμός

Σύμφωνα με τη σύσταση ότι οι μητέρες με λοίμωξη HIV δε θα πρέπει σε καμία περίπτωση να θηλάζουν τα βρέφη ώστε να αποφύγουν τον κίνδυνο της μεταγεννητικής μετάδοσης του HIV, οι μητέρες θα πρέπει να διακόπτουν το θηλασμό εάν λαμβάνουν το Artivus.

##### Γονιμότητα

Δεδομένα από κλινικές μελέτες για τη γονιμότητα δεν είναι διαθέσιμα για το tirgranavir. Προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με το tirgranavir δεν έδειξαν ανεπιθύμητη δράση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ζάλη, υπνηλία και κόπωση έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή τον χειρισμό μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν κόπωση, ζάλη, ή υπνηλία θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Ανάμεσα στις πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για το Artivus ήταν γαστρεντερικά παράπονα όπως διάρροια και ναυτία καθώς και υπερλιπιδαιμία. Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ηπατική δυσλειτουργία και ηπατική τοξικότητα. Η ενδοκρανιακή αιμορραγία (ICH) παρατηρήθηκε μόνο σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης έχει συσχετισθεί με αναφορές σημαντικής ηπατικής τοξικότητας. Στις μελέτες Φάσης III RESIST, η συχνότητα των αυξήσεων των τρανσαμινασών ήταν σημαντικά αυξημένη στο σκέλος του tirpanavir με τη ριτοναβίρη σε σχέση με το συγκριτικό σκέλος. Ως εκ τούτου, απαιτείται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς υπο αγωγή με Artivus συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4.).

Προς το παρόν υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση του Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σε ασθενείς που επίσης έχουν λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ή C. Συνεπώς το Artivus θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που επίσης έχουν λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ή C. Το Artivus θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών μόνο αν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο και με αυξημένη κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.

#### Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η εκτίμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από δεδομένα κλινικής μελέτης για τον HIV-1 βασίζεται στην εμπειρία σε όλες τις μελέτες Φάσης II και III σε ενήλικες, οι οποίοι ελάμβαναν δόση 500 mg tirpanavir με 200 mg ριτοναβίρη δύο φορές ημερησίως (n=1397) και αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $<1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $<1/1.000$ )

Περίληψη σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το Artivus με βάση κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία:

<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Συχνές	υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερλιπιδαιμία
Όχι συχνές	ανορεξία, μειωμένη όρεξη, μείωση βάρους, υπεραμυλασαιμία, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμία
Σπάνιες	αφυδάτωση
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές	αϋπνία, διαταραχή του ύπνου
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	κεφαλαλγία
Όχι συχνές	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, υπνηλία
Σπάνιες	ενδοκρανιακή αιμορραγία*
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	
Όχι συχνές	δύσπνοια
<b>Διαταραχές του γαστρεντρικού</b>	
Πολύ συχνές	διάρροια, ναυτία
Συχνές	έμετος, μετεωρισμός, κοιλιακός άλγος, διάταση της κοιλίας, δυσπεψία
Όχι συχνές	γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, παγκρεατίτιδα
Σπάνιες	αυξημένη λιπάση



<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Όχι συχνές	αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALAT, ASAT), κυτταρολυτική ηπατίτιδα, μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας (ALAT, ASAT), τοξική ηπατίτιδα
Σπάνιες	ηπατική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης), ηπατίτιδα, ηπατική στεάτωση, υπερχολερυθριναιμία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Συχνές	εξάνθημα
Όχι συχνές	κνησμός, εξάνθημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Όχι συχνές	μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Όχι συχνές	νεφρική ανεπάρκεια
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Συχνές	κόπωση
Όχι συχνές	πυρετός, γριππώδης συνδρομή, αίσθημα κακουχίας

\* βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών «Αιμορραγία» για πηγή πληροφοριών

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα παρακάτω χαρακτηριστικά κλινικής ασφάλειας (ηπατοτοξικότητα, υπερλιπιδαιμία, επεισόδια αιμορραγίας, εξάνθημα) παρατηρήθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με tirpanavir με ριτοναβίρη όταν συγκρίθηκαν με τους ασθενείς που έλαβαν αγωγή στο συγκριτικό σκέλος στις μελέτες RESIST ή έχουν παρατηρηθεί με χορήγηση tirpanavir με ριτοναβίρη. Η κλινική σημαντικότητα αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει διερευνηθεί πλήρως.

#### *Ηπατοτοξικότητα*

Μετά από περίοδο παρακολούθησης 48 εβδομάδων, η συχνότητα των Βαθμού 3 ή 4 ανωμαλιών της ALAT και/ή ASAT ήταν υψηλότερη στους ασθενείς του tirpanavir με ριτοναβίρη σε σύγκριση με τους ασθενείς του συγκριτικού σκέλους (10 % και 3.4 % αντίστοιχα). Πολυμεταβλητές αναλύσεις έδειξαν ότι αρχική τιμή ALAT ή ASAT πάνω από Βαθμό 1 DAIDS και επίσης λοίμωξη με ηπατίτιδα Β ή C ήταν παράγοντες κινδύνου για αυτές τις αυξήσεις. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν ικανοί να συνεχίσουν την αγωγή με tirpanavir με ριτοναβίρη.

#### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Υπερλιπιδαιμία*

Βαθμού 3 ή 4 αυξήσεις των τριγλυκεριδίων έλαβαν χώρα περισσότερο συχνά στο σκέλος του tirpanavir με ριτοναβίρη σε σχέση με το συγκριτικό σκέλος. Στις 48 εβδομάδες τα μεγέθη αυτά ήταν 25.2 % για τους ασθενείς του σκέλους με Artivus/ριτοναβίρη και 15.6 % στο συγκριτικό σκέλος.

#### *Αιμορραγία*

Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της επαγρύπνησης μετά την κυκλοφορία αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (n=6300).

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη RESIST που ελάμβαναν tipranavir με ριτοναβίρη είχαν την τάση να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας: στις 24 εβδομάδες ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.98 (95 % CI = 1.03, 3.80). Στις 48 εβδομάδες ο σχετικός κίνδυνος μειώθηκε στο 1.27 (95 % CI=0.76, 2.12). Τα επεισόδια αιμορραγίας δεν είχαν συγκεκριμένο τύπο και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις παραμέτρους πήξης ανάμεσα στις υπό αγωγή ομάδες. Η σημαντικότητα των ευρημάτων αυτών παρακολουθείται περαιτέρω.

Θανατηφόρες και μη θανατηφόρες περιπτώσεις ενδοκρανιακής αιμορραγίας (ICH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν tipranavir, πολλοί από τους οποίους εμφάνιζαν και άλλες ιατρικές καταστάσεις ή ελάμβαναν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν ή να συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτών των συμβάντων. Παρόλα αυτά, σε ορισμένες περιπτώσεις ο ρόλος του Artivus δεν μπορεί να αποκλειστεί. Δεν παρατηρήθηκε συγκεκριμένος τύπος ανώμαλων αιματολογικών ή παραμέτρων πήξης, στους ασθενείς γενικά, ή πριν την εμφάνιση της ICH. Επομένως, τακτική μέτρηση των παραμέτρων πήξης δεν ενδείκνυται προς το παρόν στην παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν Artivus.

Αυξημένος κίνδυνος ICH έχει ήδη παρατηρηθεί σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV/ AIDS, όπως αυτοί που έλαβαν αγωγή στις κλινικές μελέτες του Artivus.

### *Εξάνθημα*

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε γυναίκες ανάμεσα στο tipranavir, συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και στην αιθυνυλ - οιστραδιόλη/νορεθινδρόνη έδειξε υψηλή συχνότητα μη-σοβαρού εξανθήματος. Στις μελέτες RESIST, ο κίνδυνος εξανθήματος ανάμεσα στο tipranavir με ριτοναβίρη και στα συγκριτικά σκέλη ήταν παρόμοιος (16.3 % έναντι 12.5 %, αντίστοιχα, βλ. παράγραφο 4.4). Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις Συνδρόμου Stevens-Johnson ή Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης του tipranavir.

### *Εργαστηριακές διαταραχές*

Οι συχνότητες των κυριότερων κλινικών εργαστηριακών διαταραχών (Βαθμού 3 και 4) που αναφέρθηκαν τουλάχιστον στο 2 % των ασθενών στα σκέλη με tipranavir με ριτοναβίρη σε κλινικές μελέτες φάσης III (RESIST-1 και RESIST 2) μετά τις 48 εβδομάδες ήταν αυξημένη ASAT (6.1 %), αυξημένη ALAT (9.7 %), αυξημένη αμυλάση (6.0 %), αυξημένη χοληστερόλη (4.2 %), αυξημένα τριγλυκερίδια (24.9 %) και μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (5.7 %).

Αύξηση της CPK, μυαλγία, μυοσίτιδα και σπάνια, ραβδομύολυση έχουν αναφερθεί με τους αναστολείς της πρωτεάσης, κυρίως σε συνδυασμό με τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης.

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και σοβαρή ανοσοανεπάρκεια κατά τον χρόνο έναρξης του συνδυασμού της αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μπορεί να εμφανιστεί μία φλεγμονώδης αντίδραση ασυμπτωματικών ή υπολειμματικών ευκαιριακών λοιμώξεων. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Επανενεργοποίηση λοιμώξεων από τους ιούς του απλού έρπητα και του έρπητα ζωστήρα παρατηρήθηκαν στις μελέτες RESIST.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια ανοικτή μελέτη εύρεσης δόσης του tipranavir μαζί με ριτοναβίρη (Μελέτη 1182.14), υπήρχαν 28 παιδιά τα οποία ήταν 12 ετών και άνω και τα οποία έλαβαν μαλακά καψάκια Artivus. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν όμοιες με αυτές που είχαν παρατηρηθεί και σε ενήλικες, με εξαίρεση τον έμετο, το εξάνθημα και τον πυρετό που αναφέρθηκαν πιο συχνά στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Οι πλέον συχνά αναφερθείσες μέτριες ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάλυση των 48 εβδομάδων αναγράφονται παρακάτω.

**Συχνότερα αναφερθείσες μέτριες ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως 18 ετών που έλαβαν καψάκια Artivus (αναφέρθηκαν σε 2 ή περισσότερα παιδιά, Μελέτη 1182.14, ανάλυση 48 εβδομάδων , Παρουσίαση Πλήρους Ανάλυσης).**

<b>Συνολικός αριθμός ασθενών που έλαβαν αγωγή (N)</b>	<b>28</b>
<b>Συμβάντα [N(%)]</b>	
Έμετος/ ακούσια προσπάθεια για έμετο	3 (10.7)
Ναυτία	2 (7.1)
Κοιλιακό άλγος <sup>1</sup>	2 (7.1)
Εξάνθημα <sup>2</sup>	3 (10.7)
Αϋπνία	2 (7.1)
ALAT αυξημένη	4 (14.3)

<sup>1</sup> Περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος (N=1) και δυσπεψία (N=1).

<sup>2</sup> Το εξάνθημα περιλαμβάνει έναν ή περισσότερους από τους εξής προτιμώμενους όρους εξάνθημα, φαρμακευτικό εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, ερύθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνηστώδες εξάνθημα και κνίδωση

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η ανθρώπινη εμπειρία με την υπερδοσολογία tirpanavir είναι πολύ περιορισμένη. Δεν είναι γνωστά συγκεκριμένα σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας. Γενικά, μια αυξημένη συχνότητα και υψηλότερη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι αποτέλεσμα της υπερδοσολογίας.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας από tirpanavir. Η αγωγή σε περίπτωση υπερδοσολογίας θα πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, περιλαμβανομένων παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Εάν ενδείκνυται, η απομάκρυνση της μη απορροφημένης ποσότητας του tirpanavir μπορεί να επιτευχθεί με έμετο ή πλύση στομάχου. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενεργός άνθρακας για να βοηθηθεί η απομάκρυνση της μη απορροφημένης ουσίας. Εφόσον το tirpanavir δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, η αιμοδιάλυση δεν είναι πιθανό να είναι ευεργετική για σημαντική απομάκρυνση του φαρμάκου.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιϊκά για συστηματική χρήση, αναστολείς πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05AE09

#### Μηχανισμός δράσης

Στον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) υπάρχει κωδικοποιημένη μία ασπαρτυλ-πρωτεάση η οποία είναι θεμελιώδης για το διαχωρισμό και την ωρίμανση των πρόδρομων ικών πρωτεϊνών. Το tirpanavir αποτελεί έναν μη-πεπτιδικό αναστολέα της πρωτεάσης του HIV-1 ο οποίος αναστέλλει την αντιγραφή του ιού με το να αποτρέπει την ωρίμανση των ικών σωματιδίων.

### Αντιική δραστηριότητα *in vitro*

Το tipranavir αναστέλλει τον αναδιπλασιασμό σε εργαστηριακά στελέχη του HIV-1 και στελέχη κλινικά απομονωμένα σε οξεία μοντέλα μόλυνσης T-κυττάρων, με τη δραστηκή συγκεντρώση 50% και 90% (EC<sub>50</sub> και EC<sub>90</sub>) να κυμαίνεται από 0.03 έως 0.07 μM (18-42 ng/ml) και 0.07 έως 0.18 μM (42-108 ng/ml), αντιστοίχως. Το tipranavir παρουσιάζει αντιική δραστηριότητα *in vitro* έναντι ενός ευρέως φάσματος του HIV-1 της ομάδας M “non-clade” στελεχών B (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Η ομάδα O των στελεχών του HIV – 2 έχει μειωμένη ευαισθησία στο tipranavir *in vitro* με τιμές EC<sub>50</sub> να κυμαίνονται από 0.164 – 1 μM και 0.233 – 0.522 μM, αντίστοιχα. Μελέτες δέσμευσης πρωτεΐνης έχουν δείξει ότι η αντιική δραστηριότητα του tipranavir μειώνεται κατά μέσο όρο ως 3.75 φορές παρουσία ανθρώπινου ορού.

### Ανθεκτικότητα

Η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στο tipranavir *in vitro* είναι αργή και σύνθετη. Σε ένα μόνο ειδικό *in vitro* πείραμα ανθεκτικότητας, ένα απομονωμένο στέλεχος του HIV-1 που ήταν κατά 87 φορές πιο ανθεκτικό στο tipranavir επιλέχθηκε μετά από 9 μήνες, και περιείχε 10 μεταλλάξεις στην πρωτεάση: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V καθώς επίσης και μία μετάλλαξη στο σημείο διαχωρισμού της gag πολυπρωτεΐνης CA/P2. Πειράματα ανάστροφης γενετικής έδειξαν ότι απαιτούνταν η παρουσία 6 μεταλλάξεων στην πρωτεάση (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) για να επιφέρουν > 10 φορές ανθεκτικότητα στο tipranavir ενώ κατά την πλήρη μετάλλαξη (10-μεταλλάξεις) του γονοτύπου επιφέρεται ανθεκτικότητα κατά 69 φορές περισσότερο στο tipranavir. *In vitro*, υπάρχει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ του βαθμού ανθεκτικότητας στο tipranavir και της ικανότητας του ιού να αντιγράφεται. Ανασυνδυασμένοι ιοί έδειξαν ≥ 3 φορές ανθεκτικότητα στο tipranavir στην ανάπτυξή τους και λιγότερο από 1% του βαθμού που ανιχνεύθηκε στον φυσικό τύπο του ιού HIV-1 στις ίδιες συνθήκες. Ανθεκτικοί ιοί στο tipranavir που εμφανίστηκαν *in vitro* από τον φυσικό τύπο του HIV-1 έδειξαν μειωμένη ευαισθησία στους αναστολείς της πρωτεάσης αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφιναβίρη και ριτοναβίρη αλλά παρέμειναν ευαίσθητοι στη σακουιναβίρη.

Μέσα από μια σειρά πολλαπλών σταδιακών πολυπαραγοντικών αναλύσεων των αρχικών και κατά τη διάρκεια της αγωγής γονοτύπων από τις κλινικές μελέτες, έχουν συσχετισθεί 16 αμινοξέα με την μειωμένη ευαισθησία στο tipranavir και/ ή στη μειωμένη απόκριση του ιικού φορτίου στις 48 εβδομάδες: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D και 84V. Τα κλινικά στελέχη που απομονώθηκαν και έδειξαν μια ≥ 10πλάσια μειωμένη ευαισθησία στο tipranavir περιείχαν 8 ή περισσότερες μεταλλάξεις που σχετίζονταν με το tipranavir. Στις κλινικές μελέτες Φάσης II και III, 276 ασθενείς με γονοτύπους κατά τη διάρκεια της θεραπείας έχουν δείξει ότι οι κύριες μεταλλάξεις που προκύπτουν από την αγωγή με tipranavir είναι οι L33F/I/V, V82T/L και I84V. Συνήθως απαιτείται ο συνδυασμός και των τριών για να μειωθεί η ευαισθησία. Μεταλλάξεις στη θέση 82 συμβαίνουν μέσω δύο οδών: μία μέσω μιας προϋπάρχουσας μετάλλαξης 82A που μεταλλάσσεται σε 82T, και η άλλη από φυσικό τύπο με 82V που μεταλλάσσεται σε 82L.

### Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα

Το tipranavir διατηρεί σημαντικό μέρος της αντιικής του ικανότητας (< 4 φορές ανθεκτικότητα) έναντι της πλειοψηφίας κλινικών στελεχών που απομονώθηκαν και έδειχναν μειωμένη ευαισθησία στους ήδη εγκεκριμένους αναστολείς της πρωτεάσης αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη και σακουιναβίρη. Ανθεκτικότητα στο tipranavir μεγαλύτερη από 10 φορές δεν είναι συχνή (<2.5% των στελεχών που εξετάστηκαν) σε ιούς που ελήφθησαν από ασθενείς με μεγάλη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία και οι οποίοι είχαν λάβει πολλούς αναστολείς της πρωτεάσης.

### Εκτίμηση Ηλεκτροκαρδιογραφήματος

Η επίδραση του tipranavir με χαμηλή δόση ριτοναβίρης στο διάστημα QTcF μετρήθηκε σε μία μελέτη στην οποία 81 υγιή άτομα έλαβαν τις παρακάτω θεραπείες δύο φορές την ημέρα για 2.5 ημέρες: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir σε υπερ-θεραπευτική δόση (750/200 mg), και placebo/ritonavir (-/200 mg). Μετά από προσαρμογή της αρχικής κατάστασης και του εικονικού φαρμάκου, η μέγιστη μέση μεταβολή του QTcF ήταν 3.2 ms (μία πλευρά 95%, Ανώτερο

όριο CI: 5.6 ms) για τη δόση 500/200 mg και 8.3 ms (μία πλευρά 95%, Ανώτερο όριο CI: 10.8 ms) για την υπερθεραπευτική δόση 750/200 mg Έτσι το tipranavir σε θεραπευτική δόση με χαμηλής δόσης ριτοναβίρη δεν παρέτεινε το διάστημα QTc κάτι που μπορεί να συμβεί σε υπερθεραπευτικές δόσεις.

#### Κλινικά στοιχεία φαρμακοδυναμικής

Η ένδειξη αυτή βασίζεται στα αποτελέσματα δύο μελετών φάσης III, οι οποίες διεξήχθησαν σε ενήλικες ασθενείς με μεγάλη προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία (μέσος όρος 12 προηγούμενοι αντιρετροϊκοί παράγοντες) με ιό ανθεκτικό σε αναστολείς της πρωτεάσης και σε μία μελέτη φάσης II, με την οποία διερευνήθηκαν η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Artivus σε εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 έως 18 ετών, οι οποίοι είχαν μεγάλη προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία.

Τα παρακάτω κλινικά στοιχεία προέρχονται από την ανάλυση των στοιχείων στις 48 εβδομάδες των εν εξελίξει μελετών (RESIST-1 και RESIST-2) κατά τη μέτρηση των επιδράσεων στα επίπεδα του RNA του HIV στο πλάσμα και του αριθμού των CD4 κυττάρων. Οι RESIST-1 και RESIST-2 αποτελούν εν εξελίξει, τυχαιοποιημένες, ανοικτές, πολυκεντρικές μελέτες σε HIV οροθετικούς ασθενείς, με εμπειρία και στις τρεις τάξεις αντιρετροϊκών, στις οποίες γίνεται εκτίμηση της αγωγής με 500 mg tipranavir συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (500 mg/200 mg δύο φορές την ημέρα) και επιπλέον με μια βελτιστοποιημένη αγωγή υποβάθρου (OBR) η οποία καθορίστηκε για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά βασισμένη σε εξέταση της γονοτυπικής ανθεκτικότητας και στο ιστορικό του ασθενούς. Το συγκριτικό θεραπευτικό σχήμα περιελάμβανε έναν PI ενισχυμένο με ριτοναβίρη (επίσης καθορισμένο για κάθε ασθενή) και την OBR. Ο PI ενισχυμένος με ριτοναβίρη επιλέχθηκε ανάμεσα στις σακουιναβίρη, αμπρεναβίρη, ινδιναβίρη ή λοπιναβίρη /ριτοναβίρη.

Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον δύο θεραπευτικά σχήματα βασισμένα σε PI και κατά τη διάρκεια της εισαγωγής τους στη μελέτη ελάμβαναν θεραπευτικό σχήμα βασισμένο σε PI στο οποίο αποτύγχαναν. Θα πρέπει να παρουσιάζαν αρχικά τουλάχιστον μία κύρια μετάλλαξη στο γονίδιο της πρωτεάσης μεταξύ των 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ή 90M, αλλά όχι πάνω από δύο μεταλλάξεις στα κωδικόνια 33, 82, 84 ή 90.

Μετά από την Εβδομάδα 8, οι ασθενείς στο συγκριτικό σκέλος που πληρούσαν τα κριτήρια που ορίζονταν από το πρωτόκολλο της αρχικής έλλειψης ιολογικής απόκρισης είχαν την επιλογή να διακόψουν τη θεραπεία και να μεταπηδήσουν στο tipranavir με ριτοναβίρη σε μια ξεχωριστή roll-over μελέτη.

Οι 1483 ασθενείς που περιλαμβάνονταν στην κύρια ενδιάμεση ανάλυση είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 43.0 έτη (κυμαίνονταν από 17-80), ήταν 86% άνδρες, 75% λευκοί, 13% μαύροι και 1% Ασιάτες. Στο σκέλος του tipranavir και στα συγκριτικά σκέλη η μέση αρχική τιμή του αριθμού των CD4 κυττάρων ήταν 158 και 166 κύτταρα/mm<sup>3</sup> αντίστοιχα, (με διακύμανση από 1-1893 και 1-1184 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) η μέση αρχική τιμή του HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 4.79 και 4.80 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml, αντίστοιχα, (με διακύμανση 2.34 – 6.52 και 2.01-6.76 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml).

Οι ασθενείς είχαν προηγούμενη έκθεση κατά μέσο όρο σε 6 NRTIs, 1 NNRTI, και 4 PIs. Και στις δύο μελέτες, ένα σύνολο 67 % των ιών των ασθενών ήταν ανθεκτικοί και 22 % ήταν πιθανώς ανθεκτικοί στους προεπιλεγμένους συγκριτικούς PIs. Ένα σύνολο 10 % των ασθενών είχαν προηγουμένως χρησιμοποιήσει enfuvirtide. Οι ασθενείς είχαν αρχική τιμή μεμονωμένων στελεχών HIV-1 με διάμεση τιμή 16 μεταλλάξεις του γονιδίου της HIV-1 πρωτεάσης, συμπεριλαμβανομένου ενός μέσου όρου 3 πρωτογενών μεταλλάξεων γονιδίου πρωτεάσης D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V και L90M. Σε σχέση με τις μεταλλάξεις στα κωδικόνια 33, 82, 84 και 90 περίπου το 4 % δεν είχε καθόλου μεταλλάξεις, το 24 % είχε μεταλλάξεις στα κωδικόνια 82 (λιγότερο από 1 % των ασθενών είχαν τη μετάλλαξη V82L) και 90, 18 % είχαν μεταλλάξεις στα κωδικόνια 84 και 90 και 53 % είχαν τουλάχιστον μια βασική μετάλλαξη στο κωδικόνιο 90. Ένας ασθενής στο σκέλος του tipranavir είχε τέσσερις μεταλλάξεις. Επίσης, η πλειονότητα των συμμετεχόντων είχαν μεταλλάξεις που σχετίζονταν με αντοχή και σε NRTIs και σε NNRTIs. Η αρχική φαινοτυπική ευπάθεια εκτιμήθηκε σε 454 δείγματα ασθενών αρχικής τιμής. Υπήρχε μια μέση μείωση στην ευπάθεια κατά 2 φορές στον πρώιμο τύπο (wild type-WT) για το tipranavir, 12 φορές στον WT για την αμπρεναβίρη,

55 φορές στον WT για την αταζαναβίρη, 41 φορές στον WT για την ινδιναβίρη, 87 φορές στον WT για τη λοπιναβίρη, 41 φορές στον WT για την νελφίναβίρη, 195 φορές στον WT για τη ριτοναβίρη και 20 φορές στον WT για τη σακουιναβίρη.

Η απόκριση στη συνδυασμένη θεραπεία 48 εβδομάδων (σύνθετο τελικό σημείο οριζόμενο ως ασθενείς με επιβεβαιωμένη  $\geq 1$  log RNA πτώση από την αρχική τιμή και χωρίς ένδειξη αποτυχίας της αγωγής) και για τις δύο μελέτες ήταν 34 % στο σκέλος με tipranavir με ριτοναβίρη και 15 % στο συγκριτικό σκέλος. Η απόκριση στη θεραπεία παρουσιάζεται για το συνολικό πληθυσμό (παρουσιάζομενη κατά χρήση enfuvirtide) και με λεπτομέρειες ανά κατηγορία PI για τις υπο-ομάδες ασθενών με γονοτυπικά ανθεκτικά στελέχη, στον παρακάτω Πίνακα.

**Απόκριση στην αγωγή\* στην εβδομάδα 48 (συναξιολόγηση μελετών RESIST-1 και RESIST-2 σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπευτική αγωγή)**

Μελέτη RESIST	Tipranavir/RTV		CPI/RTV**		Τιμή-p
	n (%)	N	n (%)	N	
<b>Συνολικός πληθυσμός</b>					
FAS	255 (34.2)	746	114 (15.5)	737	<0.0001
PP	171 (37.7)	454	74 (17.1)	432	<0.0001
- με ENF (FAS)	85 (50.0)	170	28 (20.7)	135	<0.0001
- χωρίς ENF (FAS)	170 (29.5)	576	86 (14.3)	602	<0.0001
<b>Γονοτυπικά ανθεκτικοί</b>					
<b>LPV/r</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/r</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/r</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/r</b>					
FAS	6 (46.2)	13	1 (5.3)	19	0.0026
PP	3 (50.0)	6	1 (7.1)	14	0.0650

\* Σύνθετο τελικό σημείο που καθορίζεται για ασθενείς με επιβεβαιωμένη πτώση κατά 1 log RNA από την αρχική τιμή και χωρίς στοιχεία αποτυχίας της αγωγής.

\*\*Συγκριτικός PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα (n=23), SQV/r 1.000 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα ή 800 mg/200 mg δύο φορές την ημέρα (n=162), APV/r 600 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα (n=194)

ENF Enfuvirtide, FAS Full Analysis Set, PP σύμφωνα με το Πρωτόκολλο, APV/r Amprenavir/ritonavir, IDV/r Indinavir/ritonavir, LPV/r Lopinavir/ritonavir, SQV/r Saquinavir/ritonavir

Για τις 48 εβδομάδες, ο συνδυασμένος μέσος χρόνος αποτυχίας της αγωγής και για τις δύο μελέτες ήταν 115 ημέρες στο σκέλος με tipranavir με ριτοναβίρη και 0 ημέρες στο συγκριτικό σκέλος (καμία απόκριση στην αγωγή αποδόθηκε στην ημέρα 0).

Κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων της αγωγής, η αναλογία των ασθενών στο σκέλος με tipranavir με ριτοναβίρη συγκρινόμενη με το συγκριτικό σκέλος PI/ριτοναβίρη με HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml ήταν 30 % και 14 % αντίστοιχα, και με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ήταν 23 % και 10 % αντίστοιχα. Ανάμεσα σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν αγωγή, η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στο HIV-1 RNA κατά την τελευταία μέτρηση μέχρι την Εβδομάδα 48 ήταν  $-0.64 \log_{10}$  αντίγραφα/ml σε ασθενείς που λάμβαναν tipranavir με ριτοναβίρη έναντι  $-0.22 \log_{10}$  αντίγραφα/ml στο συγκριτικό σκέλος PI/ριτοναβίρη.

Ανάμεσα σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν αγωγή, η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στον αριθμό των CD4+ κυττάρων κατά την τελευταία μέτρηση μέχρι την Εβδομάδα 48 ήταν  $+23$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  σε ασθενείς που ελάμβαναν tipranavir με ριτοναβίρη (N=740) έναντι  $+4$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$  στο συγκριτικό σκέλος PI/ριτοναβίρη (N=727).

Για όλες τις παραμέτρους αποτελεσματικότητας παρατηρήθηκε υπεροχή του tipranavir συγχρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης έναντι του σκέλους του συγκριτικού αναστολέα πρωτεάσης/ριτοναβίρη στην εβδομάδα 48. Δεν έχειδειχθεί ότι το tipranavir είναι ανώτερο από αυτούς τους ενισχυμένους συγκριτικούς αναστολείς πρωτεάσης σε ασθενείς οι οποίοι φέρουν στελέχη ευπαθή σε αυτούς τους αναστολείς πρωτεάσης. Επίσης, τα δεδομένα της RESIST αποδεικνύουν ότι το tipranavir συγχρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης παρουσιάζει καλύτερη ανταπόκριση στην αγωγή στις 48 εβδομάδες όταν η OBR περιέχει αντιρετροϊκούς παράγοντες στους οποίους ο ιός δεν παρουσιάζει γονοτυπική ανθεκτικότητα (π.χ. enfuvirtide).

Προς το παρόν δεν υπάρχουν αποτελέσματα από ελεγχόμενες μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του tipranavir στην κλινική πρόοδο του HIV.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-θετικοί, παιδιατρικοί ασθενείς, ηλικίας 2 έως 18 ετών, μελετήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη (μελέτη 1182.14). Οι ασθενείς, απαιτείται να έχουν συγκέντρωση HIV-1 RNA βασικής κατάστασης τουλάχιστον 1500 αντίγραφα/ml, ταξινομήθηκαν ανάλογα με την ηλικία (2 έως < 6 ετών, 6 έως < 12 ετών και 12 έως 18 ετών) και τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν ένα εκ των δύο δοσολογικών σχημάτων tipranavir με ριτοναβίρη: δόση  $375 \text{ mg}/\text{m}^2/150 \text{ mg}/\text{m}^2$ , σε σύγκριση με τη δόση  $290 \text{ mg}/\text{m}^2/115 \text{ mg}/\text{m}^2$ , συν τη βασική θεραπεία τουλάχιστον δύο αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων που δεν ήταν αναστολείς πρωτεάσης, βελτιστοποιημένης με χρήση του ελέγχου γονοτυπικής αντοχής στη βασική κατάσταση. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχικά πόσιμο διάλυμα Artivus. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που ήταν 12 ετών ή μεγαλύτεροι και λάμβαναν τη μέγιστη δόση των 500 mg/200 mg δύο φορές την ημέρα μπορούσαν να αλλάξουν σε καψάκια Artivus από την ημέρα 28 της μελέτης. Κατά τη μελέτη εκτιμήθηκε η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η ανοχή, καθώς και οι ιολογικές και ανοσολογικές αποκρίσεις κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των καψακίων Artivus σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Εφόσον τα καψάκια και το πόσιμο διάλυμα Artivus δεν είναι βιοϊσοδύναμα, τα αποτελέσματα που ελήφθησαν με το πόσιμο διάλυμα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τα καψάκια (βλ. επίσης παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος μικρότερη από  $1.33 \text{ m}^2$  δεν μπορούν να γίνουν κατάλληλες τροποποιήσεις της δόσης με τη φαρμακοτεχνική μορφή του καψακίου.

Τα χαρακτηριστικά βασικής κατάστασης και οι κύριες εκβάσεις που αφορούσαν στην αποτελεσματικότητα στις 48 εβδομάδες για τους παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν καψάκια Artivus παρουσιάζονται στους πίνακες παρακάτω. Παρουσιάζονται τα δεδομένα στους 29 ασθενείς που άλλαξαν σε καψάκια κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων. Λόγω περιορισμών στο σχεδιασμό της μελέτης (π.χ. μη τυχαιοποιημένη αλλαγή σύμφωνα με απόφαση του ασθενή/ιατρού), οποιοσδήποτε συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν καψάκιο και πόσιμο διάλυμα δεν έχουν σημασία.

**Χαρακτηριστικά αρχικής κατάστασης για ασθενείς 12 – 18 ετών, οι οποίοι έλαβαν καψάκιο**

<b>Μεταβλητή</b>		<b>Τιμή</b>
Αριθμός Ασθενών		29
Ηλικία-Διάμεσος (έτη)		15.1
Φύλο	% Άρρενες	48.3%
Φυλή	% Λευκοί	69.0%
	% Μαύροι	31.0%
	% Ασιάτες	0.0%
Βασική Κατάσταση HIV-1 RNA (log <sub>10</sub> αντίγραφα/ml)	Διάμεσος (Ελάχιστη – Μέγιστη)	4.6 (3.0 – 6.8)
	% με Ιικό φορτίο > 100,000 αντίγραφα/ml	27.6%
CD4+ Βασικής Κατάσταση (κύτταρα/mm <sup>3</sup> )	Διάμεσος (Ελάχιστη – Μέγιστη)	330 (12 – 593)
	% ≤ 200	27.6%
% CD4+ Κύτταρα Βασικής Κατάστασης	Διάμεσος (Ελάχιστη – Μέγιστη)	18.5% (3.1% – 37.4%)
Προηγούμενες ADI*	% με Κατηγορία C	29.2%
Ιστορικό αγωγής	% με οποιοδήποτε αντιρετροϊκό φάρμακο	96.6%
	Διάμεσος προηγούμενων NRTIs #	5
	Διάμεσος προηγούμενων NNRTIs #	1
	Διάμεσος προηγούμενων PIs #	3

\*Ασθένειες που ορίζονται από τον AIDS

**Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας στις 48 εβδομάδες για ασθενείς 12 – 18 ετών οι οποίοι έλαβαν καψάκιο**

<b>Τελικό σημείο</b>	<b>Αποτέλεσμα</b>
Αριθμός ασθενών	29
Κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας: % με ιικό φορτίο < 400	31.0%
Διάμεση μεταβολή από την αρχική κατάσταση σε log <sub>10</sub> HIV-1 RNA (αντίγραφα/ml)	-0.79
Διάμεση μεταβολή από την αρχική κατάσταση σε αριθμό κυττάρων CD4+ (κύτταρα/mm <sup>3</sup> )	39
Διάμεση μεταβολή από την αρχική κατάσταση σε % CD4+ κύτταρα	3%



### Ανάλυση της ανθεκτικότητας του tipranavir σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπευτική αγωγή στο παρελθόν

Τα ποσοστά ανταπόκρισης στο tipranavir με ριτοναβίρη στις μελέτες RESIST εκτιμήθηκαν με τον γονότυπο και φαινότυπο tipranavir κατά την έναρξη της μελέτης. Προσδιορίστηκε η συσχέτιση μεταξύ της ευαισθησίας του φαινοτύπου αρχικής τιμής στο tipranavir, των κύριων μεταλλάξεων των αναστολέων της πρωτεάσης, των μεταλλάξεων της πρωτεάσης στα κωδικόνια 33, 82, 84 και 90, των μεταλλάξεων που συσχετίζονται με την αντοχή στο tipranavir, και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με tipranavir με ριτοναβίρη.

Αξιοσημείωτο είναι ότι οι ασθενείς στις μελέτες RESIST είχαν έναν συγκεκριμένο τύπο μετάλλαξης στην αρχική τιμή, τουλάχιστον μιας κύριας μετάλλαξης του γονιδίου της πρωτεάσης ανάμεσα στα κωδικόνια 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ή 90M και όχι πάνω από δύο μεταλλάξεις στα κωδικόνια 33, 82, 84 ή 90.

Έγιναν οι παρακάτω παρατηρήσεις:

#### - *Κύριες μεταλλάξεις των αναστολέων της πρωτεάσης*

Διεξήχθησαν αναλύσεις για να εκτιμηθεί το ιολογικό αποτέλεσμα από τον αριθμό των κύριων μεταλλάξεων των αναστολέων της πρωτεάσης (οποιαδήποτε μεταβολή στα κωδικόνια της πρωτεάσης 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 και 90) που ήταν παρούσες στην έναρξη της μελέτης. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με Aptivus/ριτοναβίρη από ότι με τον συγκριτικό PI ενισχυμένο με ριτοναβίρη σε ασθενείς νέους στο enfuvirtide, ή σε ασθενείς χωρίς enfuvirtide. Εν τούτοις, χωρίς νέο enfuvirtide μερικοί ασθενείς άρχισαν να χάνουν την αντιρετροϊκή δραστηριότητα μεταξύ των εβδομάδων 4 και 8.

#### - *Μεταλλάξεις στα κωδικόνια της πρωτεάσης 33, 82, 84 και 90*

Μειωμένη ιολογική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε ασθενείς με στελέχη του ιού τα οποία έφεραν δύο ή περισσότερες μεταλλάξεις στα κωδικόνια 33, 82, 84 και 90 της HIV πρωτεάσης, και δεν ελάμβαναν νέο enfuvirtide.

#### - *Μεταλλάξεις συσχετιζόμενες με αντοχή στο tipranavir*

Η ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία με tipranavir με ριτοναβίρη έχει εκτιμηθεί με τη χρήση βαθμολογίας των μεταλλάξεων συσχετιζόμενων με tipranavir, βασισμένης στο γονότυπο αρχικής τιμής των ασθενών στις μελέτες RESIST-1 και RESIST-2. Αυτή η βαθμολογία (καταμετρώντας τα 16 αμινοξέα τα οποία έχουν συσχετισθεί με μειωμένη ευαισθησία στο tipranavir και/ή μειωμένη ανταπόκριση ικού φορτίου: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D και 84V) αντιστοιχίστηκε με τις αλληλουχίες πρωτεάσης του ιού αρχικής τιμής. Διατυπώθηκε μια συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας μετάλλαξης από tipranavir και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με tipranavir με ριτοναβίρη στην εβδομάδα 48.

Αυτή η βαθμολογία έχει προσδιορισθεί από επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών της μελέτης RESIST, οι οποίοι είχαν συγκεκριμένα κριτήρια εισαγωγής σε σχέση με μεταλλάξεις και ως εκ τούτου κατ' επέκταση εφαρμογή σε έναν ευρύτερο πληθυσμό απαιτεί προσοχή.

Στις 48 εβδομάδες, μια υψηλότερη αναλογία ασθενών που ελάμβαναν tipranavir με ριτοναβίρη, επέτυχε απόκριση στη θεραπεία σε σύγκριση με τον συγκριτικό αναστολέα πρωτεάσης/ριτοναβίρη για σχεδόν όλους τους πιθανούς συνδυασμούς μεταλλάξεων γονοτυπικής αντοχής (δείτε τον πίνακα παρακάτω).

**Η αναλογία ασθενών που επέτυχαν ανταπόκριση στη θεραπεία στην εβδομάδα 48 (επιβεβαιωμένη μείωση  $\geq 1 \log_{10}$  αντίγραφα/ml του ιικού φορτίου σε σύγκριση με την αρχική τιμή), σύμφωνα με τη βαθμολογία μεταλλάξεων στο tipranavir αρχικής τιμής και τη χρήση enfuvirtide στους ασθενείς της RESIST.**

	Νέο ENF	Χωρίς νέο ENF*
Βαθμολογία Αριθμού Μεταλλάξεων TPV **	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
$\geq 5$	47%	13%
Σύνολο ασθενών	61%	29%

\* Περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν ENF και αυτούς οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει και συνέχισαν το ENF

\*\*Μεταλλάξεις της πρωτεάσης του HIV στις θέσεις L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D or I84V  
ENF Enfuvirtide, TPV/r Tipranavir με ritonavir

Παρατεινόμενες μειώσεις του RNA του HIV-1 μέχρι την εβδομάδα 48 παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν tipranavir με ριτοναβίρη και νέο enfuvirtide. Αν οι ασθενείς δεν ελάμβαναν tipranavir με ριτοναβίρη με νέο enfuvirtide, παρατηρούνταν ελαττωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία στην εβδομάδα 48, σε σχέση με τη χρήση νέου enfuvirtide (δείτε τον Πίνακα παρακάτω).

**Μέση μείωση του ιικού φορτίου από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 48, σύμφωνα με τη βαθμολογία μεταλλάξεων στο tipranavir αρχικής τιμής και τη χρήση enfuvirtide σε ασθενείς της RESIST**

	Νέο ENF	Χωρίς νέο ENF*
Βαθμολογία Αριθμού Μεταλλάξεων TPV **	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
Σύνολο ασθενών	-2.0	-1.0

\* Περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν ENF και αυτούς οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει και συνέχισαν το ENF

\*\* Μεταλλάξεις στην πρωτεάση του HIV στις θέσεις L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ή I84V  
ENF Enfuvirtide, TPV/r Tipranavir με ritonavir

- **Φαινοτυπική αντοχή στο tipranavir**

Αυξανόμενη φαινοτυπική μεταβολή στο tipranavir πολλαπλάσια από την αρχική τιμή σε απομονωθέντα στελέχη συσχετίζεται με μείωση της ανταπόκρισης του ιού. Απομονωθέντα στελέχη με μεταβολή από > 0 έως 3 φορές της αρχικής τιμής θεωρούνται ευαίσθητα. Απομονωθέντα στελέχη με μεταβολή > 3 έως 10 φορές έχουν μειωμένη ευαισθησία· απομονωθέντα στελέχη με μεταβολές > 10 φορές είναι ανθεκτικά.

Τα συμπεράσματα που αφορούν στη σχέση συγκεκριμένων μεταλλάξεων ή τύπων μεταλλάξεων είναι δυνατό να μεταβληθούν με επιπρόσθετα στοιχεία, και συνιστάται να συμβουλευέσθε πάντα τα τρέχοντα συστήματα ερμηνείας για την ανάλυση αποτελεσμάτων ελέγχου αντοχής.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Με σκοπό να επιτευχθεί η δραστική συγκέντρωση του tipranavir στο πλάσμα, είναι απαραίτητο, το θεραπευτικό δοσολογικό σχήμα δύο φορές την ημέρα, και η συγχορήγηση του tipranavir με χαμηλή δόση ριτοναβίρης bid (βλ. παράγραφο 4.2). Η ριτοναβίρη δρά αναστέλλοντας το ηπατικό κυτόχρωμα P450 CYP3A, την εντερική P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) που δρα ως αντλία εκροής και επίσης πιθανώς το εντερικό κυτόχρωμα P450 CYP3A. Όπως αποδείχτηκε κατά την εκτίμηση διαφορετικών δόσεων σε 113 HIV- οροαρνητικούς υγιείς άνδρες και γυναίκες εθελοντές η ριτοναβίρη αυξάνει την AUC<sub>0-12h</sub>, C<sub>max</sub> και C<sub>min</sub> και μειώνει την κάθαρση του tipranavir. 500 mg tipranavir συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (200 mg δύο φορές ημερησίως) σχετίζεται με αύξηση κατά 29 φορές του γεωμετρικού μέσου των μετρούμενων στην κατάσταση ισορροπίας πρωινών ελάχιστων συγκεντρώσεων του tipranavir 500 mg bid στο πλάσμα σε σχέση με το tipranavir 500 mg δύο φορές την ημέρα χωρίς ριτοναβίρη.

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση του tipranavir στους ανθρώπους είναι περιορισμένη, αν και η απόλυτα ποσοτικοποιημένη απορρόφηση δεν είναι εφικτή. Το tipranavir είναι υπόστρωμα του P-gp, ένας ασθενής αναστολέας του P-gp και εμφανίζεται να είναι επίσης και ένας πιθανός ενεργοποιητής του P-gp. Τα δεδομένα δείχνουν ότι παρόλο που η ριτοναβίρη είναι ένας αναστολέας του P-gp, η καθαρή επίδραση του Artivus, συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, στην προτεινόμενη δοσολογία, στη σταθεροποιημένη κατάσταση, είναι ενεργοποίηση του P-gp. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 1 ως 5 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης και εξαρτάται από τη δόση που χρησιμοποιήθηκε. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις, τα επίπεδα των συγκεντρώσεων του tipranavir στο πλάσμα είναι χαμηλότερα από αυτά που προβλέπονται μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης, πιθανώς λόγω της επαγωγής των ηπατικών ενζύμων. Η κατάσταση ισορροπίας επιτυγχάνεται στους περισσότερους ασθενείς μετά από τη χορήγηση δόσεων για 7 ημέρες. Το tipranavir, συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική στην κατάσταση ισορροπίας.

Δοσολογία Artivus καψάκια 500 mg δύο φορές την ημέρα ταυτόχρονα με 200 mg ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα για 2 έως 4 εβδομάδες και χωρίς περιορισμό στα γεύματα είχε ως αποτέλεσμα μια μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος tipranavir (C<sub>max</sub>) 94.8 ± 22.8 μM για θηλυκούς ασθενείς (n=14) και 77.6 ± 16.6 μM για αρσενικούς ασθενείς (n=106), που ελάμβανε χώρα περίπου 3 ώρες μετά τη χορήγηση. Η κατώτατη μέση συγκέντρωση σταθεροποιημένης κατάστασης προ της πρωινής δόσης ήταν 41.6 ± 24.3 μM για θηλυκούς ασθενείς και 35.6 ± 16.7 μM για αρσενικούς ασθενείς. Η AUC του tipranavir για διάστημα 12 ωρών χορήγησης δόσεων ήταν κατά μέσο όρο 851 ± 309 μM•h (CL=1.15 l/h) για θηλυκούς ασθενείς και 710 ± 207 μM•h (CL=1.27 l/h) για αρσενικούς ασθενείς. Ο μέσος χρόνος ημιζωής ήταν 5.5 (θήλειες) ή 6.0 ώρες (άρρενες).

### Επιδράσεις του φαγητού στην απορρόφηση μετά από του στόματος χορήγηση

Η τροφή βελτιώνει την αντοχή στο tipranavir με ριτοναβίρη. Ως εκ τούτου, το Artivus όταν συγχορηγείται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, θα πρέπει να λαμβάνεται με την τροφή.

Η απορρόφηση του tipranavir, όταν συγχορηγείται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, μειώνεται η παρουσία των αντιόξινων (βλ. παράγραφο 4.5).

### Κατανομή

Το *tipranavir* δεσμεύεται εκτενώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (>99.9%). Από κλινικά δείγματα υγιών εθελοντών και HIV-οροθετικών ασθενών που έλαβαν *tipranavir* χωρίς ριτοναβίρη, το μέσο κλάσμα του *tipranavir* που δεν ήταν δεσμευμένο στο πλάσμα ήταν παρόμοιο και στους δύο πληθυσμούς (υγιείς εθελοντές  $0.015\% \pm 0.006\%$ ; HIV-οροθετικοί ασθενείς  $0.019\% \pm 0.076\%$ ). Οι ολικές συγκεντρώσεις του *tipranavir* για αυτά τα δείγματα κυμαίνονται από 9 έως 82  $\mu\text{M}$ . Το μη δεσμευμένο κλάσμα του *tipranavir* φαίνεται να είναι ανεξάρτητο από την ολική συγκέντρωση σε αυτό το εύρος των συγκεντρώσεων.

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τον καθορισμό της κατανομής του *tipranavir* εντός του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ή του σπέρματος.

### Βιομετασχηματισμός

*In vitro* μελέτες μεταβολισμού σε ανθρώπινα μικροσώματα ήπατος έδειξαν ότι το CYP3A4 είναι η κύρια ισομορφή του CYP που σχετίζεται με το μεταβολισμό του *tipranavir*.

Η ολική κάθαρση του *tipranavir* μειώνεται μετά την προσθήκη της ριτοναβίρης η οποία μπορεί να αντιπροσωπεύει την μειωμένη πρώτη διόδου κάθαρση της ουσίας στο γαστρεντερικό σωλήνα καθώς επίσης και του ήπατος.

Ο μεταβολισμός του *tipranavir* παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης είναι ελάχιστος. Σε μία μελέτη σε ανθρώπους με  $^{14}\text{C}$ - *tipranavir* *r* (500 mg  $^{14}\text{C}$ - *tipranavir* με 200 mg ριτοναβίρη, δύο φορές την ημέρα), το *tipranavir* που παρέμεινε αμετάβλητο ήταν η επικρατέστερη μορφή και αντιπροσώπευε 98.4% ή περισσότερο της ολικής ραδιενέργειας που κυκλοφορούσε στο πλάσμα στις 3, 8 ή 12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Στο πλάσμα βρέθηκαν ελάχιστοι μεταβολίτες του, και όλοι ήταν σε ίχνη (0.2% ή λιγότερο από την ραδιενέργεια στο πλάσμα). Στα κόπρανα, το αμετάβλητο *tipranavir* αντιπροσώπευε την πλειοψηφία της ραδιενέργειας (79.9% της ραδιενέργειας στα κόπρανα). Ο πλέον άφθονος μεταβολίτης του στα κόπρανα, με 4.9% της ραδιενέργειας στα κόπρανα (3.2% της δόσης), ήταν ένας υδρόξυμεταβολίτης του *tipranavir*. Στα ούρα, το αμετάβλητο *tipranavir* βρέθηκε σε ίχνη (0.5% της ραδιενέργειας στα ούρα). Ο πλέον άφθονος μεταβολίτης του στα ούρα, με 11% της ραδιενέργειας (0.5% της δόσης) ήταν ένα σύζευγμα γλυκουρονίδιου του *tipranavir*.

### Αποβολή

Η χορήγηση του  $^{14}\text{C}$ - *tipranavir* σε ασθενείς (n = 8) που ελάμβαναν δόση 500 mg *tipranavir* με 200 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα έδειξε σε κατάσταση ισορροπίας ότι το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας (κατά μέσο όρο 82.3%) απεκκρίνονταν στα κόπρανα, ενώ μόνο ένα κατά μέσο όρο 4.4% της χορηγούμενης δόσης της ραδιενέργειας βρισκόταν στα ούρα. Επίσης, το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας (56%) απομακρυνόταν μεταξύ 24 και 96 ωρών μετά τη χορήγηση. Η δραστική μέση ζωή κάθαρσης του *tipranavir* με ριτοναβίρη σε υγιείς εθελοντές (n = 67) και ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HIV (n = 120) ήταν περίπου 4.8 και 6.0 ώρες, αντίστοιχα, στην κατάσταση ισορροπίας μετά τη χορήγηση δόσης 500 mg/200 mg δύο φορές ημερησίως με ελαφρύ γεύμα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Παρόλο που τα διαθέσιμα δεδομένα στην παρούσα φάση είναι περιορισμένα ώστε να επιτρέψουν μια οριστική ανάλυση, εμφανίζεται ότι το φαρμακοκινητικό προφίλ είναι αμετάβλητο στους ηλικιωμένους και συγκρίσιμο ανάμεσα στις φυλές. Αντιθέτως, εκτίμηση των κατωτέρων συγκεντρώσεων πλάσματος του *tipranavir* στη σταθεροποιημένη κατάσταση στις 10-14 ώρες μετά τη χορήγηση, από τις μελέτες RESIST-1 και RESIST-2 δείχνουν ότι οι γυναίκες είχαν γενικά υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος από ότι οι άνδρες. Μετά από τέσσερις εβδομάδες Artivus 500 mg με 200 mg ριτοναβίρη (δύο φορές την ημέρα) οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις πλάσματος του *tipranavir* ήταν 43.9  $\mu\text{M}$  για τις γυναίκες και 31.1  $\mu\text{M}$  για τους άνδρες. Η διαφορά στις συγκεντρώσεις δεν δικαιολογεί ρύθμιση της δόσης.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του tirpanavir δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Παρόλα αυτά, εφόσον η νεφρική κάθαρση του tirpanavir είναι αμελητέα, δεν αναμένεται μείωση της συνολικής σωματικής κάθαρσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε μέλετη που συγκρίνονταν 9 ασθενείς με ήπια (Κατηγορία Α κατά *Child-Pugh*) ηπατική ανεπάρκεια με 9 φυσιολογικούς για έλεγχο, η φαρμακοκινητική κατανομή μίας και πολλαπλών δόσεων του tirpanavir και ριτοναβίρης αυξήθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία αλλά και πάλι εντός του εύρους που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια αλλά οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η επίδραση της μέτριας ηπατικής ανεπάρκειας (Κατηγορία Β κατά *Child-Pugh*) ή της σοβαρής (Κατηγορία C κατά *Child-Pugh*) στην φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων είτε του tirpanavir ή της ριτοναβίρης δεν έχει διερευνηθεί μέχρι τώρα.

Το tirpanavir αντενδείκνυται σε μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Έχει δειχθεί ότι το πόσιμο διάλυμα έχει μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από ότι η φαρμακοτεχνική μορφή του μαλακού καψακίου.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα διεξήχθησαν αποκλειστικά με το tirpanavir σε μύες, επίμυες και σκύλους και συγχορηγούμενου με τη ριτοναβίρη (με αναλογία 3.75:1 β/β) σε επίμυες και σκύλους. Οι μελέτες με τη συγχορήγηση του tirpanavir και της ριτοναβίρης δεν αποκάλυψαν κάποιες επιπρόσθετες τοξικολογικές δράσεις όταν συγκρίνονταν με αυτές που παρατηρήθηκαν όταν το tirpanavir χορηγούνταν μόνο του σε τοξικολογικές μελέτες.

Οι κυριότερες επιδράσεις μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση του tirpanavir σε όλα τα είδη που εξετάστηκαν τοξικολογικά βρέθηκαν στο γαστρεντερικό σωλήνα (έμετος, μαλακά κόπρανα και διάρροια) και στο ήπαρ (υπερτροφία). Οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της αγωγής. Επιπλέον μεταβολές περιλάμβαναν αιμορραγία σε επίμυες σε υψηλές δόσεις (ειδική των τρωκτικών). Η αιμορραγία που παρατηρήθηκε στους επίμυες σχετίζεται με τον παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης (PT), με τον ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) και με μείωση σε ορισμένους παράγοντες που εξαρτώνται από την βιταμίνη Κ. Η συγχορήγηση του tirpanavir με βιταμίνη Ε στη μορφή του TPGS (ηλεκτρικός εστέρας πολυαιθυλενογλυκόλης 1.000 – d-αλφατοκοφερόλης) από 2,322 IU/m<sup>2</sup> και άνω σε επίμυες είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση στην επίδραση στις παραμέτρους της πήξης, στα αιμορραγικά επεισόδια και στο θάνατο. Σε προκλινικές μελέτες του tirpanavir σε σκύλους, δεν διαπιστώθηκε επίδραση στις παραμέτρους της πήξης. Η συγχορήγηση του tirpanavir και της βιταμίνης Ε δεν έχει μελετηθεί σε σκύλους.

Η πλειονότητα των επιδράσεων σε μελέτες επαναλαμβανόμενης τοξικότητας εμφανίζεται σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης τα οποία είναι ισοδύναμα ή ακόμα κατώτερα των επιπέδων έκθεσης του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Σε *in-vitro* μελέτες, βρέθηκε ότι το tirpanavir αναστέλλει τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων όταν χρησιμοποιούνται ανθρώπινα αιμοπετάλια (βλ. παράγραφο 4.4) και τη σύζευξη της θρομβοξάνης A<sub>2</sub> σε *in vitro* κυτταρικό μοντέλο σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα με αυτά που παρατηρούνταν σε ασθενείς που λαμβάνουν Artivus με ritonavir. Οι κλινικές συνέπειες αυτών των παρατηρήσεων δεν είναι γνωστές.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε επίμυες με tirpanavir σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης (AUC) ισοδύναμα με την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση, δεν παρατηρήθηκαν

ανεπιθύμητες ενέργειες στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα. Σε δόσεις για τη μητέρα, οι οποίες προκαλούσαν συστηματικά επίπεδα έκθεσης παρόμοια με ή μικρότερα αυτών στη συνιστώμενη κλινική δόση, το tirpanavir δεν είχε τερατογόνες επιδράσεις. Σε έκθεση επίμυων στο tirpanavir κατά 0.8 φορές της ανθρώπινης έκθεσης στη κλινική δόση, παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα (μειωμένη οστεοποίηση στερνιδίων και μειωμένο σωματικό βάρος). Σε μελέτες προ- και μετά- γενετικής ανάπτυξης με tirpanavir σε επίμυες, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης των νέων ατόμων σε μητροτοξικές δόσεις περίπου 0.8 φορές της ανθρώπινης έκθεσης.

Μελέτες καρκινογένεσης με tirpanavir σε μύες και επίμυες αποκάλυψαν δυνατότητα ογκογένεσης ειδικά για αυτά τα είδη, οι οποίες δεν θεωρείται ότι έχουν κλινική σχέση. Το tirpanavir δεν έδειξε στοιχεία γενετικής τοξικότητας σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* ελέγχων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Ρικινολεϊκή μακρογλυκερόλη

Αιθανόλη

Μονο/ διγλυκερίδια καπρυλικού/ καπροϊκού οξέως

Προπυλενογλυκόλη

Κεκαθαρμένο ύδωρ

Τρομεταμόλη

Γαλλικός προπυλεστεράς

#### Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη

Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Προπυλενογλυκόλη

Κεκαθαρμένο ύδωρ

«Μείγμα σορβιτόλης ειδικής γλυκερίνης» (d-σορβιτόλη, 1,4 σορβιτάνη, μαννιτόλη και γλυκερίνη)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

#### Μαύρο εκτυπωτικό μελάνι

Προπυλενογλυκόλη

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Οξείκος – φθαλικός πολυβινυλεστεράς

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Υδροξείδιο του αμμωνίου

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Φύλαξη κατά τη χρήση: 60 ημέρες (σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C), μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης. Συνιστάται στον ασθενή να σημειώνει την ημερομηνία που ανοίγει την φιάλη στην επισήμανση και/ ή στο κουτί.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου (HDPE) με πώμα ασφαλείας για παιδιά με δύο μέρη (εξωτερικό και εσωτερικό στρώμα με πολυπροπυλένιο, με επικάλυψη από pulpboard/aluminium). Κάθε φιάλη περιέχει 120 μαλακά καψάκια.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/315/001

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Οκτωβρίου 2005  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Ιουνίου 2015

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Artivus 100 mg/ml πόσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 100 mg tipranavir.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές κίτρινο ιξώδες υγρό.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Artivus, συγχρησιμοποιούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ενδείκνυται για τη συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή της λοίμωξης HIV-1 σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 12 ετών με μεγάλη προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία με ιό ανθεκτικό σε πολλαπλούς αναστολείς της πρωτεάσης. Το Artivus θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μέρος μιας ενεργού συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής σε ασθενείς χωρίς άλλες θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Κατά την επιλογή της έναρξης θεραπείας με Artivus, συγχρησιμοποιούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, θα πρέπει να γίνει προσεκτική θεώρηση του ατομικού ιατρικού ιστορικού για κάθε ασθενή και των τύπων των μεταλλάξεων που σχετίζονται με τους διάφορους παράγοντες. Η χρήση του Artivus θα πρέπει να καθορίζεται από γονοτυπικό ή φαινοτυπικό έλεγχο (όταν είναι δυνατό) και από το ιατρικό ιστορικό. Κατά την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν οι συνδυασμοί μεταλλάξεων, οι οποίοι μπορούν να επιδράσουν αρνητικά στην ιική ανταπόκριση στο Artivus, συγχρησιμοποιούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

<p>Το Artivus θα πρέπει πάντα να χορηγείται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης ως αυξητικό της φαρμακοκινητικής και σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Ως εκ τούτου πριν την έναρξη αγωγής με Artivus θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριτοναβίρης (ειδικά σε ότι αφορά στις παραγράφους των αντενδείξεων, των προειδοποιήσεων και των ανεπιθυμητών ενεργειών).</p>
--

Το Artivus θα πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπευτική αγωγή της λοίμωξης HIV-1.

Το Artivus με ριτοναβίρη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπευτική αγωγή.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση σε παιδιά (ηλικίας 2 έως 12 ετών) είναι 375 mg/m<sup>2</sup> Artivus συγχρησιμοποιούμενο με 150 mg/m<sup>2</sup> ριτοναβίρης, δύο φορές την ημέρα. Η παιδιατρική δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τη δόση των 500 mg/200 mg.



<b>Δόση Artivus /ριτοναβίρης (375 mg/m<sup>2</sup> Artivus + 150 mg/m<sup>2</sup> ριτοναβίρης)</b>				
<b>Εύρος Επιφάνειας Σώματος (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Δόση Artivus (mg)</b>	<b>Όγκος Artivus (ml)</b>	<b>Δόση ριτοναβίρης (mg)</b>	<b>Όγκος ριτοναβίρης (ml)</b>
<u>0.37 – 0.42</u>	<u>140</u>	<u>1.4</u>	<u>56</u>	<u>0.7</u>
<u>0.43 – 0.47</u>	<u>160</u>	<u>1.6</u>	<u>63</u>	<u>0.8</u>
<u>0.48 – 0.52</u>	<u>180</u>	<u>1.8</u>	<u>71</u>	<u>0.9</u>
<u>0.53 – 0.58</u>	<u>200</u>	<u>2</u>	<u>79</u>	<u>1</u>
<u>0.59 – 0.63</u>	<u>220</u>	<u>2.2</u>	<u>87</u>	<u>1.1</u>
<u>0.64 – 0.68</u>	<u>240</u>	<u>2.4</u>	<u>95</u>	<u>1.2</u>
<u>0.69 – 0.74</u>	<u>260</u>	<u>2.6</u>	<u>103</u>	<u>1.3</u>
<u>0.75 – 0.79</u>	<u>280</u>	<u>2.8</u>	<u>111</u>	<u>1.4</u>
<u>0.80 – 0.84</u>	<u>300</u>	<u>3</u>	<u>119</u>	<u>1.5</u>
<u>0.85 – 0.90</u>	<u>320</u>	<u>3.2</u>	<u>127</u>	<u>1.6</u>
<u>0.91 – 0.95</u>	<u>340</u>	<u>3.4</u>	<u>135</u>	<u>1.7</u>
<u>0.96 – 1.00</u>	<u>360</u>	<u>3.6</u>	<u>143</u>	<u>1.8</u>
<u>1.01 – 1.06</u>	<u>380</u>	<u>3.8</u>	<u>151</u>	<u>1.9</u>
<u>1.07 – 1.11</u>	<u>400</u>	<u>4</u>	<u>159</u>	<u>2</u>
<u>1.12 – 1.16</u>	<u>420</u>	<u>4.2</u>	<u>167</u>	<u>2.1</u>
<u>1.17 – 1.22</u>	<u>440</u>	<u>4.4</u>	<u>174</u>	<u>2.2</u>
<u>1.23 – 1.27</u>	<u>460</u>	<u>4.6</u>	<u>182</u>	<u>2.3</u>
<u>1.28 – 1.32</u>	<u>480</u>	<u>4.8</u>	<u>190</u>	<u>2.4</u>
<u>&gt; 1.33</u>	<u>500</u>	<u>5</u>	<u>200</u>	<u>2.5</u>

Δόσεις ριτοναβίρης χαμηλότερες από 150 mg/m<sup>2</sup> 2 φορές την ημέρα, δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται καθώς μπορεί να μεταβάλλουν το προφίλ αποτελεσματικότητας του συνδυασμού.

Το Artivus διατίθεται επίσης και σε μαλακά καψάκια για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω (παρακαλούμε αναφερθείτε στην αντίστοιχη ΠΧΠ για περαιτέρω λεπτομέρειες). Ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Artivus και φθάνουν την ηλικία των 12 ετών θα πρέπει να αλλάζουν αγωγή στη φαρμακοτεχνική μορφή του καψακίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### *Παράλειψη δόσης*

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται για την ανάγκη λήψης Artivus και ριτοναβίρης κάθε μέρα όπως συνταγογραφήθηκε. Εάν μια δόση δε ληφθεί για περισσότερο από 5 ώρες, ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει και στη συνέχεια να λάβει την επόμενη δόση του tirpanavir και της ριτοναβίρης στην προγραμματισμένη ώρα. Εάν μια δόση δε ληφθεί για λιγότερο από 5 ώρες, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει τη δόση αμέσως και στη συνέχεια να λάβει την επόμενη δόση του tirpanavir και της ριτοναβίρης την προγραμματισμένη ώρα.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το tirpanavir μεταβολίζεται από το ηπατικό σύστημα. Ως εκ τούτου, δυσλειτουργία του ήπατος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της έκθεσης στο tirpanavir και επιδείνωση του προφίλ ασφαλείας του. Επομένως, το Artivus θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης, σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία A κατά Child-Pugh). Το Artivus αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία B ή C κατά Child-Pugh) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2)

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δε χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Artivus σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το πόσιμο διάλυμα Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση πόσιμου διαλύματος ριτοναβίρης θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (κατηγορία Β ή C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία.

Ο συνδυασμός της ριφαμπικίνης με το Artivus με συγχωρηγούμενη χαμηλή δόση ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5).

Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν το *Hypericum perforatum* /υπερικό /βαλσαμόχορτο λόγω του κινδύνου της μείωσης της συγκέντρωσης του στο πλάσμα και της ελάττωσης των κλινικών δράσεων του tirpanavir (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση του Artivus με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με δραστικές ουσίες που η κάθαρσή τους εξαρτάται κυρίως από το CYP3A και για τα οποία οι αυξημένες συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά και/ ή απειλητικά για τη ζωή συμβάματα.

Αυτές οι δραστικές ουσίες περιλαμβάνουν αντιαρρυθμικά (όπως αμιωδαρόνη, μπεπριδίλη, κουινιδίνη), αντισταμινικά (όπως αστεμιζόλη, τερφεναδίνη), παράγωγα εργοτίνης (όπως διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη, μέθυλεργοβίνη), γαστρεντερικούς παράγοντες κινητικότητας (όπως σισαπρίδη), αντιψυχωσικά (όπως πιμοζίδη, σερτινδόλη, κουετιαπίνη, λουρασιδόνη), ηρεμιστικά/ υπνωτικά (όπως από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη και τριαζολάμη) και αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA (όπως σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη) (βλ. παράγραφο 4.5). Ακόμα, η χρήση των ανταγωνιστών των  $\alpha$ -1 αδρενεργικών υποδοχέων αλφουσοζίνη και σιλντεναφίλη όταν χρησιμοποιούνται για την αγωγή της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Επίσης, η συγχωρήγηση του Artivus με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, και με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία η κάθαρσή τους εξαρτάται κυρίως από το CYP2D6, όπως τα αντιαρρυθμικά φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη και μετοπρολόλη που χορηγείται σε καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση κολχικίνης με Artivus/ ριτοναβίρη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Artivus πρέπει να χορηγείται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης για να διασφαλιστεί η θεραπευτική του δράση (βλ. παράγραφο 4.2). Αποτυχία στη σωστή συγχωρήγηση του tirpanavir μαζί με ριτοναβίρη θα οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα του tirpanavir στο πλάσμα, τα οποία μπορεί να είναι ανεπαρκή για την επίτευξη της επιθυμητής αντιϊκής δράσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν κατάλληλα.

Το Artivus δεν προκαλεί ίαση της λοίμωξης από HIV-1 ή του AIDS. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Artivus ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να εξακολουθούν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της λοίμωξης με HIV-1.

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές

κατευθυντήριες οδηγίες.

#### Αλλαγή αγωγής από Artivus καψάκια σε πόσιμο διάλυμα

Τα καψάκια Artivus δεν μπορούν να εναλλαχθούν ως αγωγή με το πόσιμο διάλυμα. Σε σύγκριση με τα καψάκια, η έκθεση στο tirpanavir είναι υψηλότερη όταν χορηγείται η ίδια δόση ως πόσιμο διάλυμα. Επίσης, η σύνθεση του πόσιμου διαλύματος είναι διαφορετική από αυτή των καψακίων. Επισημαίνεται δε, ότι το πόσιμο διάλυμα έχει υψηλό περιεχόμενο σε βιταμίνη E. Και οι δύο αυτοί παράγοντες μπορεί να συνεισφέρουν σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (σε είδος, συχνότητα και/ή βαρύτητα) Ως εκ τούτου, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να εναλλάσσουν την αγωγή τους από Artivus καψάκια σε Artivus πόσιμο διάλυμα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### Αλλαγή αγωγής από Artivus πόσιμο διάλυμα σε καψάκια

Το πόσιμο διάλυμα Artivus δεν μπορεί να εναλλαχθεί ως αγωγή με τα καψάκια. Σε σύγκριση με το πόσιμο διάλυμα, η έκθεση στο tirpanavir είναι χαμηλότερη όταν χορηγείται η ίδια δόση ως καψάκια. Ωστόσο, παιδιά τα οποία είχαν προηγουμένως λάβει αγωγή με Artivus πόσιμο διάλυμα και συμπλήρωσαν την ηλικία των 12 ετών θα πρέπει να αλλάξουν την αγωγή τους σε καψάκια, κυρίως λόγω καλύτερου προφίλ ασφαλείας των καψακίων. Πρέπει να επισημανθεί ότι η αλλαγή από πόσιμο διάλυμα σε καψάκια Artivus μπορεί να συσχετισθεί με μειωμένη έκθεση. Ως εκ τούτου, συνιστάται οι ασθενείς που αλλάζουν αγωγή από Artivus πόσιμο διάλυμα σε καψάκια στην ηλικία των 12 ετών, να παρακολουθούνται στενά σε σχέση με την ιολογική απόκριση της αντιρετροϊκής θεραπευτικής αγωγής τους (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### Ηπατική νόσος

Το Artivus αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή (Κατηγορία B ή C κατά Child-Pugh) ηπατική ανεπάρκεια. Για τη χρήση του Artivus, συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, σε ασθενείς οι οποίοι έχουν επίσης μολυνθεί με ηπατίτιδα B ή C υπάρχουν προς το παρόν περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C και οι οποίοι λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής αγωγής έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών συμβαμάτων. Το Artivus θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, μόνο εάν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο και με αυξημένη κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση. Στην περίπτωση της συγχορηγούμενης αντιϊικής αγωγής για ηπατίτιδα B ή C, παρακαλώ διαβάστε επίσης τις σχετικές Περιλήψεις Χαρακτηριστικών Προϊόντος που αφορούν αυτά τα φαρμακευτικά σκευάσματα.

Ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (Κατηγορία A κατά Child-Pugh) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης και της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική. Το Artivus με ριτοναβίρη θα πρέπει να διακόπτεται μόλις εμφανισθούν σημεία επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο.

Το Artivus συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, έχει συσχετισθεί με αναφορές ηπατίτιδας που έχει εκδηλωθεί κλινικά και αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας αντιρρόπησης, που περιελάμβαναν μερικά περιστατικά που κατέληξαν σε θάνατο. Αυτά τα περιστατικά γενικά συνέβησαν σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV που ελάμβαναν πολλαπλές συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές. Προσοχή θα πρέπει να επιδεικνύεται όταν χορηγείται Artivus σε ασθενείς με διαταραχές ηπατικών ενζύμων ή με ιστορικό ηπατίτιδας. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η παρακολούθηση αυξημένων τιμών των ηπατικών ενζύμων (ALAT/ASAT).

Η θεραπεία με Artivus δε θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με τιμές ASAT ή ALAT προ θεραπείας 5 φορές μεγαλύτερες του Ανώτατου Φυσιολογικού Ορίου (ULN) μέχρι η αρχική τιμή ASAT/ALAT να σταθεροποιηθεί σε λιγότερο από 5X ULN, εκτός αν το πιθανό όφελος αιτιολογεί τον πιθανό κίνδυνο.

Η θεραπεία με Artivus θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αυξήσεις του

ASAT ή ALAT μεγαλύτερες από 10X ULN ή που παρουσιάζουν σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας που έχει εκδηλωθεί κλινικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν προσδιορισθεί άλλη αιτία (π.χ. ιός οξείας ηπατίτιδας A, B ή C, νόσος της χοληδόχου κύστεως, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα), τότε η επανέναρξη της αγωγής με Artivus θα πρέπει να εξετασθεί όταν οι τιμές ASAT/ALAT θα έχουν επιστρέψει στα επίπεδα γραμμής βάσης του ασθενούς.

#### Παρακολούθηση του ήπατος

Παρακολούθηση των ηπατικών εξετάσεων θα πρέπει να λαμβάνει χώρα πριν την έναρξη της θεραπείας, μετά από δύο, τέσσερις και κατόπιν κάθε τέσσερις εβδομάδες μέχρι τις 24 εβδομάδες και κατόπιν κάθε οκτώ έως δώδεκα εβδομάδες. Εντατική παρακολούθηση (δηλ. πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε δύο εβδομάδες κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών μηνών της θεραπείας, κατόπιν ανά μήνα μέχρι τις 48 εβδομάδες, και μετά κάθε οκτώ έως δώδεκα εβδομάδες) απαιτείται όταν το Artivus και η χαμηλή δόση ριτοναβίρης χορηγούνται σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ASAT και ALAT, ήπια ηπατική δυσλειτουργία, χρόνια ηπατίτιδα B ή C ή άλλη υποκείμενη ηπατική νόσο.

#### Ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αγωγή

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με αντιρετροϊκά, 500 mg tirpanavir με 200 mg ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα, συγκρινόμενο με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, συσχέτισθηκε με μια αύξηση της συχνότητας σημαντικής ανόδου (βαθμού 3 και 4) των επιπέδων των τρανσαμινασών χωρίς κανένα πλεονέκτημα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα (τάση προς μια χαμηλότερη αποτελεσματικότητα). Η μελέτη σταμάτησε πρόωρα μετά από 60 εβδομάδες.

Επομένως, το tirpanavir με τη ριτοναβίρη δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία κατά το παρελθόν.

#### Νεφρική Ανεπάρκεια

Εφόσον η νεφρική κάθαρση του tirpanavir είναι αμελητέα, δεν αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις του στο πλάσμα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

#### Αιμοφιλία

Έχουν υπάρξει αναφορές για αυξημένη αιμορραγία, περιλαμβανομένων των αυτόματων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάθρωση σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου A και B στους οποίους χορηγούνται αναστολείς της πρωτεάσης. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε επιπλέον ο Παράγοντας Πήξης VIII. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η αγωγή με τους αναστολείς της πρωτεάσης συνεχίστηκε ή χορηγήθηκε εκ νέου εάν η αγωγή είχε διακοπεί. Έχει τεκμηριωθεί μία αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διασαφηνιστεί. Επομένως οι αιμοφιλικοί ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν για την πιθανότητα της αυξημένης αιμορραγίας.

#### Αιμορραγία

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη RESIST που ελάμβαναν Artivus με ριτοναβίρη είχαν την τάση να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, στις 24 εβδομάδες ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.98 (95 % CI = 1.03, 3.80). Στις 48 εβδομάδες ο σχετικός κίνδυνος μειώθηκε στο 1.27 (95% CI=0.76, 2.12). Τα επεισόδια αιμορραγίας δεν είχαν συγκεκριμένο τύπο και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις παραμέτρους πήξης ανάμεσα στις υπό αγωγή ομάδες. Η σημαντικότητα των ευρημάτων αυτών παρακολουθείται περαιτέρω.

Θανατηφόρες και μη θανατηφόρες περιπτώσεις ενδοκρανιακής αιμορραγίας (ICH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν Artivus, πολλοί από τους οποίους εμφάνιζαν και άλλες ιατρικές καταστάσεις ή ελάμβαναν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν ή να συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτών των συμβάντων. Παρόλα αυτά, σε ορισμένες περιπτώσεις ο ρόλος του Artivus δεν μπορεί να αποκλειστεί. Δεν παρατηρήθηκε συγκεκριμένος τύπος ανώμαλων αιματολογικών ή παραμέτρων πήξης, στους ασθενείς γενικά, ή πριν την εμφάνιση της ICH. Επομένως, τακτική μέτρηση των παραμέτρων πήξης δεν ενδείκνυται προς το παρόν στην παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν Artivus.

Αυξημένος κίνδυνος ICH έχει ήδη παρατηρηθεί σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV/ AIDS, όπως αυτοί που έλαβαν αγωγή στις κλινικές μελέτες του Artivus.

Σε *in vitro* πειράματα, παρατηρήθηκε ότι το tipranavir αναστέλλει τη συσσώρευση των ανθρωπίνων αιμοπεταλίων σε επίπεδα αντίστοιχα με την έκθεση στο φάρμακο που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν Artivus με ριτοναβίρη.

Σε επίμυες, η συγχορήγηση με βιταμίνη E αύξησε τις αιμορραγικές επιδράσεις του tipranavir (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Artivus συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας από τραυματισμό, χειρουργική επέμβαση ή άλλες ιατρικές καταστάσεις, ή σε αυτούς που ελάμβαναν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες και αντιπηκτικά ή που λαμβάνουν συμπληρωματικά βιταμίνη E. Οι ασθενείς που λαμβάνουν πόσιμο διάλυμα Artivus θα πρέπει να ενημερώνονται να μην παίρνουν κανένα συμπλήρωμα βιταμίνης E.

#### Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Μια υψηλότερη αύξηση των λιπιδίων στο αίμα παρατηρήθηκε με tipranavir/ritonavir από ότι με τους συγκριτικούς παράγοντες (άλλους αναστολείς πρωτεάσης) σε κλινικές μελέτες. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

#### Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε pneumocystis pneumonia. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Επιπρόσθετα, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με Artivus συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης επανεργοποίηση του συμπλέγματος του ιού του έρπητα και του έρπητα ζωστήρα.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχει επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

#### Εξάνθημα

Ήπια έως μέτρια εξανθήματα που συμπεριλάμβαναν κνιδωτικό εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και φωτοευαισθησία έχουν αναφερθεί σε άτομα που ελάμβαναν Artivus συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Στις 48 εβδομάδες σε μελέτες Φάσης III, παρατηρήθηκε εξάνθημα διαφόρων τύπων στο 15.5% των ανδρών και στο 20.5 % των γυναικών που ελάμβαναν Artivus συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Επίσης, σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς γυναίκες εθελόντριες στις οποίες χορηγήθηκε μια εφάπαξ δόση αιθινυλ- οιστραδιόλης, ακολουθούμενη από Artivus συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, το 33 % των ατόμων

ανέπτυξαν εξάνθημα. Εξάνθημα συνοδευόμενο από πόνο στις αρθρώσεις ή δυσκαμψία, συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού ή γενικευμένο κνησμό έχει αναφερθεί σε άντρες και γυναίκες που ελάμβαναν Artivus συγχρησιμοποιώντας με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Στην παιδιατρική κλινική μελέτη, η συχνότητα των εξανθημάτων (όλων των βαθμών, κάθε αιτιολογίας) κατά τη διάρκεια 48 εβδομάδων θεραπείας ήταν υψηλότερη από ότι στους ενήλικες ασθενείς.

#### Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

#### Αλληλεπιδράσεις

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων του tipranavir συγχρησιμοποιούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης είναι περίπλοκο. Οι μηχανισμοί και οι πιθανοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στο προφίλ αλληλεπιδράσεων του tipranavir περιγράφονται παρακάτω (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Αβακαβίρη και ζιδοβουδίνη*

Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχρησιμοποιούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με ζιδοβουδίνη ή αβακαβίρη, έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις πλάσματος αυτών των νουκλεοσιδικών αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTIs). Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση ζιδοβουδίνης ή αβακαβίρης με Artivus συγχρησιμοποιούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, δεν συνιστάται εκτός εάν δεν υπάρχουν άλλοι διαθέσιμοι NRTIs κατάλληλοι για την αγωγή του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Αναστολείς της πρωτεάσης*

Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχρησιμοποιούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με τους αναστολείς της πρωτεάσης αμπρεναβίρη, λοπιναβίρη ή σακουιναβίρη (κάθε ένας από αυτούς συγχρησιμοποιούμενος με χαμηλή δόση ριτοναβίρης) σε θεραπευτικό σχήμα διπλής – ενίσχυσης έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στις συγκεντρώσεις αυτών των αναστολέων της πρωτεάσης. Σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της αταζαναβίρης και αξιοσημείωτη αύξηση των συγκεντρώσεων του tipranavir και της ριτοναβίρης έχει παρατηρηθεί όταν το Artivus, σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, συγχρηγοούνταν με αταζαναβίρη (βλ. παράγραφο 4.5). Δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμα δεδομένα για τις αλληλεπιδράσεις του tipranavir, συγχρηγοούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με αναστολείς πρωτεάσης εκτός από αυτά που αναφέρονται παραπάνω. Ως εκ τούτου, η συγχρηγοήση του tipranavir, συγχρηγοούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με αναστολείς πρωτεάσης δεν συνιστάται.

#### *Από του στόματος αντισυλληπτικά και οιστρογόνα*

Εφόσον τα επίπεδα της αιθυνυλ-οιστραδιόλης μειώνονται, η συγχρηγοήση του Artivus, συγχρηγοούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά ή επιπλέον μέτρα αντισύλληψης όταν γίνεται συγχρηγοήση από του στόματος αντισυλληπτικών που έχουν ως βάση τα οιστρογόνα με Artivus συγχρηγοούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 4.5). Ασθενείς που λαμβάνουν οιστρογόνα ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία έλλειψης οιστρογόνων. Οι γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη σοβαρού εξανθήματος.

#### *Αντισπασμωδικά*

Με προσοχή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν συνταγογραφούνται καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυντοΐνη. Το Artivus μπορεί να είναι λιγότερο δραστικό λόγω της μείωσης των επιπέδων του tipranavir στο πλάσμα σε ασθενείς στους οποίους συγχρηγοούνται αυτοί οι παράγοντες.

### *Halofantrine, lumefantrine*

Λόγω του μεταβολικού τους προφίλ και του έμφυτου κινδύνου πρόκλησης ριτιδοειδούς ταχυκαρδίας, χορήγηση των halofantrine και lumefantrine με Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δε συνιστάται.

### *Φλουτικαζόνη*

Ταυτόχρονη χρήση του tipranavir συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και φλουτικαζόνη ή άλλων γλυκοκορτικοειδών τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4 δεν συνιστάται εκτός αν το πιθανό όφελος της αγωγής αντισταθμίζει τον κίνδυνο συστηματικών επιδράσεων των κορτικοειδών, περιλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Ατορβαστατίνη*

Το tipranavir συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αυξάνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος της ατορβαστατίνης (βλ. παράγραφο 4.5). Ο συνδυασμός δεν συνιστάται. Θα πρέπει να εξεταστούν άλλοι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA όπως η πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη ή ροζουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Ωστόσο, αν απαιτείται ειδικά η ατορβαστατίνη για την αγωγή του ασθενούς, θα πρέπει να ξεκινά με τη χαμηλότερη δόση ενώ είναι απαραίτητη και η προσεκτική παρακολούθηση.

### *Ομεπραζόλη και άλλοι αναστολείς αντλίας πρωτονίων*

Η χρήση του συνδυασμού Artivus με ριτοναβίρη είτε με ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη ή με άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Κολχικίνη*

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, μια μείωση της δόσης της κολχικίνης ή μια διακοπή της αγωγής με κολχικίνη συνιστάται στη συγχωρήγηση (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Σαλμετερόλη*

Ταυτόχρονη χρήση σαλμετερόλης και Artivus, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Bosentan*

Λόγω της αξιοσημείωτης ηπατοτοξικότητας του bosentan και της δυνατότητας αύξησης της ηπατικής τοξικότητας που σχετίζεται με το Artivus, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων του Artivus συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης είναι περίπλοκο και απαιτεί ειδική προσοχή, ιδιαίτερος σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### Μεταβολικό προφίλ του tipranavir

Το tipranavir είναι ένα υπόστρωμα, ενεργοποιητής και αναστολέας του κυτοχρώματος P450 CYP3A. Όταν συγχωρηγείται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης στις συνιστώμενες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.2) υπάρχει καθαρή αναστολή του P450 CYP3A. Συγχωρήγηση του Artivus με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με παράγοντες που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή των συγκεντρώσεων του tipranavir ή των άλλων παραγόντων στο πλάσμα, το οποίο μπορεί να μεταβάλει τις θεραπευτικές δράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες (δείτε παρακάτω τον κατάλογο και τις λεπτομέρειες για σχετικούς παράγοντες). Παράγοντες που αντενδείκνυνται ειδικά επειδή ενδέχεται να μεγιστοποιούν την αλληλεπίδραση και το ενδεχόμενο σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων αναφέρονται λεπτομερώς σε αυτή την παράγραφο και επίσης καταγράφονται στην

παράγραφο 4.3.

Μία μελέτη με συνδυασμένη αγωγή διεξήχθη σε 16 υγιείς εθελοντές με χορήγηση καψακίων 500 mg tipranavir με 200 mg ριτοναβίρη, δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες για την εκτίμηση της καθαρής επίδρασής του στη δραστηριότητα των ηπατικών CYP 1A2 (καφεΐνη), 2C9 (βαρφαρίνη), 2D6 (δεξτρομεθορφάνη), αμφότερων εντερικού/ ηπατικού CYP 3A4 (μιδαζολάμη) και P- γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) (διγοξίνη). Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, υπήρχε σημαντική επαγωγή του CYP A2 και ήπια επαγωγή του CYP 2C9. Παρατηρήθηκε ισχυρή αναστολή της δραστηριότητας του CYP 2D6 και αμφότερων του ηπατικού και εντερικού CYP 3A4. Η δραστηριότητα της P-gr αναστέλλεται σημαντικά μετά την πρώτη δόση, αλλά υπήρχε μία ήπια επαγωγή στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Οι πρακτικές υποδείξεις που εξάγονται από αυτή τη μελέτη αναφέρονται παρακάτω. Αυτή η μελέτη διεξήχθη επίσης με πόσιμο διάλυμα 500 mg Artivus με 200 mg ριτοναβίρη και έδειξε τις ίδιες αλληλεπιδράσεις σε σχέση με το CYP P450 και την P-gr όπως με τα καψάκια 500 mg Artivus με 200 mg ριτοναβίρη. Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, το πόσιμο διάλυμα Artivus αναμένεται να έχει παρόμοιο προφίλ αλληλεπιδράσεων με τα καψάκια.

Μελέτες σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα έδειξαν ότι το tipranavir είναι ένας αναστολέας των CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 και CYP 2D6. Η πιθανή καθαρή επίδραση του tipranavir με ριτοναβίρη στο CYP 2D6 είναι η αναστολή γιατί η ριτοναβίρη είναι επίσης αναστολέας του CYP 2D6. Η *in vivo* καθαρή επίδραση του tipranavir με ριτοναβίρη στα CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 δείχνει, μέσω μίας προκαταρκτικής μελέτης, ένα δυναμικό επαγωγής του tipranavir με ριτοναβίρη στο CYP 1A2, και σε μικρότερη έκταση στο CYP 2C9 και την Pgr μετά από αγωγή αρκετών ημερών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα τα οποία να δείχνουν αν το tipranavir αναστέλλει ή ενεργοποιεί τις γλυκουρονοσουλ – τρανσφεράσες.

*In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το tipranavir αποτελεί υπόστρωμα και επίσης αναστολέα του P-gr.

Είναι δύσκολο να προβλεφθεί η καθαρή επίδραση του Artivus συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης στην από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και στις συγκεντρώσεις πλάσματος παραγόντων που είναι διπλά υποστρώματα του CYP3A και του P-gr. Η καθαρή επίδραση θα ποικίλει εξαρτώμενη από τη σχετική συγγένεια της συγχορηγούμενης ουσίας για τα CYP 3A και P-gr και την έκταση του εντερικού μεταβολισμού πρώτης διόδου/ροής.

Συγχορήγηση του Artivus και παραγόντων που ενεργοποιούν το CYP 3A και/ή το P-gr μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του tipranavir και να ελαττώσουν τη θεραπευτική του επίδραση (δείτε κατάλογο και λεπτομέρειες των σχετικών παραγόντων, παρακάτω). Συγχορήγηση του Artivus και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν το P-gr μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος του tipranavir.

Γνωστές και θεωρητικές αλληλεπιδράσεις με επιλεγμένα αντιρετροϊκά και μη αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα παρουσιάζονται στον πίνακα παρακάτω.

#### *Πίνακας αλληλεπιδράσεων*

Αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο Artivus και τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα παρουσιάζονται στον πίνακα παρακάτω (η αύξηση καθορίζεται ως «↑», η μείωση ως «↓», η μη μεταβολή ως «↔», μια φορά ημερησίως ως «QD», δύο φορές ημερησίως ως «BID»).

Εκτός κι αν έχει καθοριστεί διαφορετικά, λεπτομερείς μελέτες που παρουσιάζονται παρακάτω έχουν διεξαχθεί με τη συνιστώμενη δοσολογία του Artivus /r (δηλαδή 500/200 mg BID). Ωστόσο, κάποιες μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης δεν έχουν διεξαχθεί με αυτήν την προτεινόμενη δοσολογία. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα πολλών από αυτές τις μελέτες αλληλεπίδρασης μπορούν να επεκταθούν με βάση τη συνιστώμενη δοσολογία μιας και οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν (π.χ. TPV/r 500/100mg, TPV/r 750/200 mg) αντιπροσωπεύουν υπερβολές επαγωγής και αναστολής ηπατικών ενζύμων και οριοθετούν την προτεινόμενη δοσολογία του Artivus /r.

Φάρμακα ανά θεραπευτική	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις που αφορούν στη
-------------------------	---------------	---------------------------



κατηγορία	Γεωμετρικός μέσος όρος αλλαγής (%)	συγχορήγηση
<b>Φάρμακα κατά των λοιμώξεων</b>		
<b>Αντιρετροϊκά</b>		
<b>Νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης</b>		
Εφόσον δεν υπάρχει σημαντική επίδραση νουκλεοσιδικών και νουκλεοτιδικών αναλόγων στο ενζυμικό σύστημα P450 δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Artivus όταν συγχορηγείται με άλλους παράγοντες.		
<b>Αβακαβίρη</b> 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	$C_{max}$ αβακαβίρης ↓ 46% AUC αβακαβίρης ↓ 36%  Η κλινική σχέση αυτής της μείωσης δεν έχει εκτιμηθεί, αλλά μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της αβακαβίρης.  Άγνωστος μηχανισμός.	Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με αβακαβίρη δε συνιστάται εκτός κι αν δεν υπάρχουν διαθέσιμοι άλλοι NRTIs κατάλληλοι για θεραπευτική αγωγή του ασθενούς. Σε τέτοιες περιπτώσεις δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης της αβακαβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Διδανοσίνη</b> 200 mg BID, ≥60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) – 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	$C_{max}$ διδανοσίνης ↓ 43% AUC διδανοσίνης ↓ 33%  $C_{max}$ διδανοσίνης ↓ 24% AUC διδανοσίνης ↔  Η κλινική σχέση αυτής της μείωσης των συγκεντρώσεων διδανοσίνης δεν έχει τεκμηριωθεί.	Η χορήγηση δόσης της εντερικά επικαλυμμένης διδανοσίνης και των μαλακών καψακίων του Artivus, συγχορηγούμενα με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, θα πρέπει να λαμβάνονται χωριστά με διαφορά διαστήματος τουλάχιστον 2 ωρών για την αποφυγή ασυμβατότητας των φαρμακοτεχνικών μορφών.
<b>Εμτρισταβίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Δεν μπορούν να αποκλεισθούν πιθανές αλληλεπιδράσεις με νεφρικούς μεταφορείς.	Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε περίπτωση συγχορήγησης με εμτρισταβίνη και Artivus/ριτοναβίρη, θα πρέπει να εκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία πριν την έναρξη της συγχορήγησης.
<b>Λαμβουδίνη</b> 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης.
<b>Σταβουδίνη</b> 40 mg BID > 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης.

<b>Ζιδοβουδίνη</b> 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	$C_{max}$ ζιδοβουδίνης ↓ 49% AUC ζιδοβουδίνης ↓ 36%  Η κλινική σχέση αυτής της μείωσης δεν έχει εκτιμηθεί, αλλά μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της ζιδοβουδίνης.  Άγνωστος μηχανισμός.	Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και ζιδοβουδίνης δε συνιστάται εκτός κι αν δεν υπάρχουν διαθέσιμοι άλλοι NRTIs κατάλληλοι για την αγωγή του ασθενούς. Σε τέτοιες περιπτώσεις δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης της ζιδοβουδίνης (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Τενοφοβίρη</b> 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικώς σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης.
<b>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης</b>		
<b>Εφαβιρένζη</b> 600 mg QD	Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.	Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης.
<b>Etravirine</b>	Etravirine $C_{max}$ ↓ 71% Etravirine AUC ↓ 76% Etravirine $C_{min}$ ↓ 82%  Η ταυτόχρονη χρήση Artivus/ ριτοναβίρης προκάλεσε μια μείωση της έκθεσης etravirine η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει σημαντικά αρνητικά την ιολογική απόκριση στο etravirine.	Συγχωρήγηση etravirine και Artivus/ ριτοναβίρης δε συνιστάται.
<b>Νεβιραπίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα από μια μελέτη φάσης IIa σε ασθενείς με HIV δείχνουν ότι δεν αναμένεται σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ νεβιραπίνης και TPV/r. Επιπλέον μια μελέτη με TPV/r και άλλους NNRTIs (εφαβιρένζη) δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση (δείτε παραπάνω).	Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης.
<b>Rilpivirine</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Ταυτόχρονη χρήση rilpivirine με αναστολείς πρωτεάσης που ενισχύονται από τη ριτοναβίρη έδειξε μια αύξηση στις συγκεντρώσεις rilpivirine στο πλάσμα.	Στενή παρακολούθηση για συμπτώματα τοξικότητας από rilpivirine και πιθανώς επίσης προσαρμογή δόσης rilpivirine συνιστάται όταν συγχωρηγείται με Artivus/ ριτοναβίρη.
<b>Αναστολείς της πρωτεάσης</b> Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες θεραπείας, η διπλή θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης γενικά δεν συνιστάται		

<p><b>Αμπρεναβίρη/ριτοναβίρη</b> 600/100 mg BID</p>	<p><math>C_{max}</math> αμπρεναβίρης ↓ 39% AUC αμπρεναβίρης ↓ 44% <math>C_{min}</math> αμπρεναβίρης ↓ 55%</p> <p>Η κλινική σχέση αυτής της μείωσης των συγκεντρώσεων αμπρεναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχρησιμοποιούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και του συνδυασμού αμπρεναβίρης/ριτοναβίρης δε συνιστάται. Εάν παρόλα αυτά ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, προτείνεται ισχυρά η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων των επιπέδων του πλάσματος της αμπρεναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p><b>Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη</b> 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)</p>	<p><math>C_{max}</math> αταζαναβίρης ↓ 57% AUC αταζαναβίρης ↓ 68% <math>C_{min}</math> αταζαναβίρης ↓ 81%</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p> <p><math>C_{max}</math> τιπραναβίρης ↑ 8% AUC τιπραναβίρης ↑ 20% <math>C_{min}</math> τιπραναβίρης ↑ 75%</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από αταζαναβίρη/ριτοναβίρη και επαγωγή του tipranavir /r.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχρησιμοποιούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και του συνδυασμού αταζαναβίρης /ριτοναβίρης δε συνιστάται. Εάν παρόλα αυτά ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, προτείνεται ισχυρά η στενή παρακολούθηση της ασφάλειας της τιπραναβίρης και παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του πλάσματος της αταζαναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p><b>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη</b> 400/100 mg BID</p>	<p><math>C_{max}</math> λοπιναβίρης ↓ 47% AUC λοπιναβίρης ↓ 55% <math>C_{min}</math> λοπιναβίρης ↓ 70%</p> <p>Η κλινική σχέση αυτής της μείωσης των συγκεντρώσεων λοπιναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχρησιμοποιούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και του συνδυασμού λοπιναβίρης /ριτοναβίρης δε συνιστάται. Εάν παρόλα αυτά ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, προτείνεται ισχυρά η παρακολούθηση των επιπέδων συγκεντρώσεως πλάσματος της λοπιναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<p><b>Σακουιναβίρη/ριτοναβίρη</b> 600/100 mg QD</p>	<p><math>C_{max}</math> σακουιναβίρης ↓ 70% AUC σακουιναβίρης ↓ 76% <math>C_{min}</math> σακουιναβίρης ↓ 82%</p> <p>Η κλινική σχέση αυτής της μείωσης των συγκεντρώσεων σακουιναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση του Artivus, συγχρησιμοποιούμενου με χαμηλή δόση σακουιναβίρης /ριτοναβίρης δε συνιστάται. Εάν παρόλα αυτά ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, προτείνεται ισχυρά η παρακολούθηση των επιπέδων συγκεντρώσεως πλάσματος της σακουιναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

<b>Άλλοι αναστολείς της πρωτεάσης που δε συμπεριλαμβάνονται στους παραπάνω</b>	Δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμα δεδομένα σε αλληλεπιδράσεις του tipranavir, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με άλλους αναστολείς της πρωτεάσης πλην των παραπάνω.	Συνδυασμός με Aptivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Αναστολείς σύντηξης</b>		
<b>Ενφουβιρίτιδη</b> Δεν έχει διεξαχθεί καμιά μελέτη αλληλεπίδρασης	Σε μελέτες όπου η τιπραναβίρη συγχωρηγούμενη με χαμηλή δόση ριτοναβίρης χρησιμοποιήθηκε με ή χωρίς ενφουβιρίτιδη, παρατηρήθηκε ότι η ελάχιστη συγκέντρωση πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση του tipranavir ασθενών που ελάμβαναν enfuvirtide ήταν 45% υψηλότερη σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν enfuvirtide. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τις παραμέτρους AUC και C <sub>max</sub> . Κάποια φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση είναι από άποψη μηχανισμού μη αναμενόμενη και η αλληλεπίδραση δεν έχει επιβεβαιωθεί σε μια ελεγχόμενη μελέτη αλληλεπίδρασης.	Η κλινική επίδραση των παρατηρούμενων δεδομένων, ιδιαίτερα όσον αφορά στο προφίλ ασφαλείας του tipranavir με ritonavir, παραμένει άγνωστη. Παρόλα αυτά, τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από τις δοκιμές RESIST δεν έδειξαν οποιαδήποτε σημαντική μεταβολή του προφίλ ασφαλείας του tipranavir με ritonavir όταν συνδυάζεται με enfuvirtide σε σύγκριση με ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με tipranavir με ritonavir χωρίς enfuvirtide.
<b>Αναστολείς μεταφοράς ιντεργκράσης</b>		
<b>Raltegravir 400 mg BID</b>	Raltegravir C <sub>max</sub> ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C <sub>12</sub> : ↓ 45%  Παρά τη σχεδόν κατά το ήμισυ μείωση της C <sub>12</sub> , προηγούμενες κλινικές μελέτες με αυτό τον συνδυασμό δεν έδειξαν εξασθενημένο αποτέλεσμα.  Ο μηχανισμός δράσης θεωρείται ότι είναι επαγωγή της γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης από το tipranavir/r.	Δεν συνιστάται κάποια συγκεκριμένη προσαρμογή της δόσης.
<b>Ενισχυτικός παράγοντας της φαρμακοκινητικής</b>		
<b>Cobicistat και προϊόντα που περιέχουν cobicistat</b>	Όταν συγχωρηγούνται, οι εκθέσεις τιπραναβίρης και cobicistat είναι σημαντικά χαμηλότερες σε σύγκριση με αυτές της τιπραναβίρης όταν	Δε θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα Aptivus/ ριτοναβίρη με cobicistat και προϊόντα που περιέχουν cobicistat.

	ενισχύεται με μικρή δόση ριτοναβίρης.	
<b>Παράγοντες κατά του HIV</b>		
<b>Bocicprevir</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής υγιών εθελοντών, το bocicprevir μείωσε την έκθεση της ριτοναβίρης και ορισμένων αναστολέων πρωτεάσης που ενισχύουν τη ριτοναβίρη. Η έκθεση bocicprevir μειώθηκε όταν συγχρηγήθηκε με λοπιναβίρη η οποία ενισχύεται από ριτοναβίρη ή darunavir η οποία ενισχύεται από ριτοναβίρη. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των αναστολέων πρωτεάσης του HIV και/ ή του bocicprevir όταν συγχρηγήθούν.	Η συγχρηγήση bocicprevir με Artivus/ ριτοναβίρη δε συνιστάται.
<b>Telaprevir</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Το telaprevir μεταβολίζεται στο ήπαρ από το CYP3A και είναι ένα υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης, αλλά μπορεί να εμπλέκονται και άλλα ένζυμα στο μεταβολισμό. Όταν συγχρηγείται Artivus/ ριτοναβίρη με telaprevir, μια μείωση ή μια αύξηση της έκθεσης telaprevir θα μπορούσε να αναμένεται. Υπάρχει μια ετερογενής επίδραση του telaprevir στα επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα του αναστολέα πρωτεάσης που ενισχύεται από ριτοναβίρη βασιζόμενη στους αναστολείς πρωτεάσης. Ως εκ τούτου, μια τροποποίηση της έκθεσης του Artivus δεν μπορεί να αποκλεισθεί.	Συγχρηγήση telaprevir με Artivus/ ριτοναβίρη δε συνιστάται.
<b>Αντιμυκητιασικά</b>		
<b>Φλουκοναζόλη</b> 200 mg QD (1 <sup>η</sup> μέρα) μετά 100 mg QD	Φλουκοναζόλη ↔  C <sub>max</sub> tipranavir ↑ 32% AUC tipranavir ↑ 50% C <sub>min</sub> tipranavir ↑ 69%  Άγνωστος μηχανισμός.	Δε συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας. Δε συνιστώνται δόσεις φλουκοναζόλης > 200 mg / ημέρα.

<p><b>Ιτρακοναζόλη</b> <b>Κετοκοναζόλη</b> Δεν έχει διεξαχθεί καμιά μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση θεωρητικές υποθέσεις το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ιτρακοναζόλης ή κετοκοναζόλης.</p> <p>Με βάση θεωρητικές υποθέσεις οι συγκεντρώσεις της tipranavir ή ritonavir μπορεί να αυξηθούν με τη συγχωρήγηση ιτρακοναζόλης ή κετοκοναζόλης.</p>	<p>Η ιτρακοναζόλη, ή η κετοκοναζόλη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (δε συστήνονται δόσεις &gt; 200 mg/ ημέρα).</p>
<p><b>Βορικοναζόλη</b> Δεν έχει διεξαχθεί καμιά μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Λόγω των πολλαπλών CYP ισοενζυμικών συστημάτων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της βορικοναζόλης, είναι δύσκολο να προβλεφθεί η αλληλεπίδραση με το tipranavir, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.</p>	<p>Βασισμένη στη γνωστή αλληλεπίδραση της βορικοναζόλης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (δείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της βορικοναζόλης) η συγχωρήγηση της τιπραναβίρης/ριτοναβίρης και βορικοναζόλης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν η εκτίμηση του οφέλους/κινδύνου για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση της βορικοναζόλης.</p>
<p><b>Φάρμακα κατά της ουρικής αρθρίτιδας</b></p>		
<p><b>Κολχικίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση θεωρητική προσέγγιση, οι συγκεντρώσεις της κολχικίνης μπορεί να αυξηθούν σε συγχωρήγηση με tipranavir και χαμηλή δόση ριτοναβίρης, εξαιτίας της αναστολής του CYP3A και της P-gr από τιπραναβίρη/ριτοναβίρη. Ωστόσο μια μείωση των συγκεντρώσεων κολχικίνης δεν μπορεί να αποκλεισθεί καθώς τόσο η τιπραναβίρη όσο και η ριτοναβίρη επιδεικνύουν πιθανότητα επαγωγής στο CYP3A και την P-gr.</p> <p>Η κολχικίνη είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και της P-gr (ένας μεταφορέας εκροής του εντέρου).</p>	<p>Μια μείωση στη δοσολογία ή μια διακοπή της αγωγής με κολχικίνη συνιστάται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία εάν η αγωγή με Artivus/ριτοναβίρη απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, η συγχωρήγηση της κολχικίνης σε ασθενείς με Artivus/ριτοναβίρη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>

<b>Αντιβιοτικά</b>		
<p><b>Κλαριθρομυκίνη</b> 500 mg BID</p>	<p><math>C_{max}</math> κλαριθρομυκίνης ↔ AUC κλαριθρομυκίνης ↑ 19% <math>C_{min}</math> κλαριθρομυκίνης ↑ 68%</p> <p><math>C_{max}</math> 14-OH-κλαριθρομυκίνης ↓ 97% AUC 14-OH-κλαριθρομυκίνης ↓ 97% <math>C_{min}</math> 14-OH-κλαριθρομυκίνης ↓ 95%</p> <p><math>C_{max}</math> tipranavir ↑ 40% AUC tipranavir ↑ 66% <math>C_{min}</math> tipranavir ↑ 100%</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir /r και P-gp (ένας εντερικός μεταφορέας εκροής) αναστολή από την κλαριθρομυκίνη.</p>	<p>Ενώ οι μεταβολές στις παραμέτρους της κλαριθρομυκίνης δε θεωρούνται κλινικά σχετικές η μείωση της AUC του 14-OH μεταβολίτη θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη θεραπεία λοιμώξεων από <i>Haemophilus influenzae</i>, στις οποίες ο 14-OH μεταβολίτης είναι περισσότερο δραστικός. Η αύξηση της <math>C_{min}</math> του tipranavir μπορεί να είναι κλινικά σημαντική. Ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη σε δόσεις μεγαλύτερες από 500 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημάδια τοξικότητας από κλαριθρομυκίνη και τιπραναβίρη. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μείωση της δόσης της κλαριθρομυκίνης (δείτε πληροφορίες προϊόντος της κλαριθρομυκίνης και της ριτοναβίρης)</p>
<p><b>Ριφαμπουτίνη</b> 150 mg QD</p>	<p><math>C_{max}</math> ριφαμπουτίνης ↑ 70% AUC ριφαμπουτίνης ↑ 190% <math>C_{min}</math> ριφαμπουτίνης ↑ 114%</p> <p><math>C_{max}</math> 25-O-διακέτυλοριφαμπουτίνη ↑ 3.2 φορές AUC 25-O-διακέτυλοριφαμπουτίνη ↑ 21 φορές <math>C_{min}</math> 25-O-διακέτυλοριφαμπουτίνη ↑ 7.8 φορές</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir /r.</p> <p>Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικώς σημαντική μεταβολή στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του tipranavir.</p>	<p>Μειώσεις της δόσης της ριφαμπουτίνης κατά τουλάχιστον 75% της συνηθισμένης 300mg/ημέρα συνιστώνται (δηλαδή εναλλακτικά 150 mg ανά ημέρα ή τρεις φορές την εβδομάδα). Ασθενείς που λαμβάνουν ριφαμπουτίνη με Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση της ριτοναβίρης, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη θεραπεία με ριφαμπουτίνη. Επιπρόσθετη μείωση της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη.</p>
<p><b>Ριφαμπικίνη</b></p>	<p>Συγχωρήγηση αναστολέων πρωτεάσης με ριφαμπικίνη μειώνει ουσιαστικά τις συγκεντρώσεις αναστολέα της πρωτεάσης. Σε περίπτωση συγχωρήγησης του tipranavir</p>	<p>Ταυτόχρονη χορήγηση του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και ριφαμπικίνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Εναλλακτικοί αντιμικροβιακοί</p>

	<p>με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, ταυτόχρονη χορήγηση με ριφαμπικίνη αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα υποθεραπευτικά επίπεδα tipranavir τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανή αντίσταση στο tipranavir.</p>	<p>παράγοντες όπως ριφαμπουτίνη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.</p>
<b>Ανθελονοσιακά</b>		
<p><b>Χαλοφαντρίνη</b> <b>Λουμεφαντρίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί καμιά μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της χαλοφαντρίνης και της λουμεφαντρίνης.</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir /r.</p>	<p>Εξαιτίας του μεταβολικού τους προφίλ και του εγγενούς κινδύνου επαγωγής κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, η χορήγηση της χαλοφαντρίνης και της λουμεφαντρίνης με το Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
<b>Αντισπασμωδικά</b>		
<p><b>Καρβαμαζεπίνη</b> 200 mg BID</p>	<p>Συνολική καρβαμαζεπίνη <math>C_{max}</math> ↑ 13% Συνολική καρβαμαζεπίνη AUC ↑ 16% Συνολική καρβαμαζεπίνη <math>C_{min}</math> ↑ 23%</p> <p>Συνολική καρβαμαζεπίνη = συνολική καρβαμαζεπίνη και εποξειδική καρβαμαζεπίνη (και τα δύο είναι φαρμακολογικά δραστικά τμήματα)</p> <p>Η αύξηση στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της συνολικής καρβαμαζεπίνης δεν αναμένεται να έχει κλινικές συνέπειες.</p> <p><math>C_{min}</math> tipranavir ↓ 61% (συγκρινόμενο με δεδομένα από το ιστορικό)</p> <p>Η μείωση στις συγκεντρώσεις του tipranavir μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη αποτελεσματικότητα.</p> <p>Η καρβαμαζεπίνη επάγει το CYP3A4.</p>	<p>Η καρβαμαζεπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Υψηλότερες δόσεις καρβαμαζεπίνης (&gt;200 mg) μπορεί να οδηγήσουν σε ακόμα μεγαλύτερες μειώσεις στις συγκεντρώσεις πλάσματος του tipranavir (βλ. παράγραφο 4.4).</p>



<b>Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη επάγουν το CYP3A4.	Η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Αντισπασμωδικά</b>		
<b>Τολτεροδίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις τολτεροδίνης.  Αναστολή του CYP3A4 και του CYP2D6 από το tipranavir /r.	Δε συνιστάται συγχορήγηση.
<b>Αναστολείς υποδοχέων ενδοθελίνης</b>		
<b>Bosentan</b>	Με βάση θεωρητική προσέγγιση, οι συγκεντρώσεις του bosentan μπορεί να αυξηθούν με tipranavir και χαμηλή δόση ριτοναβίρης.  Αναστολή του CYP 3A4 από το tipranavir/r	Συγχορήγηση bosentan και Artivus με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).
<b>Αναστολέας της αναγωγής του HMG CoA</b>		
<b>Ατορβαστατίνη</b> 10 mg QD	$C_{max}$ ατορβαστατίνης ↑ 8.6 φορές AUC ατορβαστατίνης ↑ 9.4 φορές $C_{min}$ ατορβαστατίνης ↑ 5.2 φορές  Tipranavir ↔  Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir /r.	Συγχορήγηση ατορβαστατίνης και Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δε συνιστάται. Άλλοι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όπως η πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη ή ροσουβαστατίνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 και τις συστάσεις της ροσουβαστατίνης και της πραβαστατίνης). Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση είναι απαραίτητη, η δόση των 10mg ατορβαστατίνης καθημερινά δε θα πρέπει να υπερβαίνεται. Συνιστάται η έναρξη με τη χαμηλότερη δόση και απαιτείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

<p><b>Ροσουβαστατίνη</b> 10 mg QD</p>	<p><math>C_{max}</math> ροσουβαστατίνης ↑ 123% AUC ροσουβαστατίνης ↑ 37% <math>C_{min}</math> ροσουβαστατίνης ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>Συγχορήγηση του Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και ροσουβαστατίνη θα πρέπει να αρχίζει με τη χαμηλότερη δόση (5mg/ημέρα) της ροσουβαστατίνης, τιτλοποιούμενης με βάση τη θεραπευτική ανταπόκριση, και ακολουθούμενης από προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σχετιζόμενα με τη ροσουβαστατίνη συμπτώματα όπως αυτά που περιγράφονται στην επισήμανση της ροσουβαστατίνης.</p>
<p><b>Πραβαστατίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση ομοιότητες στην απομάκρυνση μεταξύ πραβαστατίνης και ροσουβαστατίνης, το TPV/r θα μπορούσε να αυξήσει τα επίπεδα του πλάσματος της πραβαστατίνης.</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	<p>Συγχορήγηση του Artivus συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και πραβαστατίνης θα πρέπει να αρχίζει με τη χαμηλότερη δόση (5mg/ημέρα) της πραβαστατίνης, τιτλοποιούμενης με βάση τη θεραπευτική ανταπόκριση, και ακολουθούμενης από προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σχετιζόμενα με την πραβαστατίνη συμπτώματα όπως αυτά περιγράφονται στην επισήμανση της πραβαστατίνης.</p>
<p><b>Σιμβαστατίνη</b> <b>Λοβαστατίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Οι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη εξαρτώνται ισχυρά από το CYP3A4 για το μεταβολισμό τους.</p>	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση του Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης αντενδείκνυται εξαιτίας ενός αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης ραβδομυόλυσης (βλ. παράγραφο 4.3).</p>

<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΦΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ</b>		
<b>Υπερικό/ βαλσαμόχορτο (<i>Hypericum perforatum</i>)</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος του tipranavir μπορεί να μειωθούν με ταυτόχρονη χορήγηση του φυτικού παρασκευάσματος υπερικό/βαλσαμόχορτο ( <i>Hypericum Perforatum</i> ). Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της επαγωγής των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο.	Τα φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο δε θα πρέπει να συνδυάζονται με Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Συγχωρήγηση του Artivus με ριτοναβίρη, με υπερικό/βαλσαμόχορτο αναμένεται να μειώσει ουσιαστικά τις συγκεντρώσεις του tipranavir και της ριτοναβίρης και αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υποθεραπευτικά επίπεδα του tipranavir και να οδηγήσει σε απώλεια ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανή αντίσταση στο Artivus.
<b>Εισπνεόμενοι βήτα αγωνιστές</b>		
<b>Σαλμετερόλη</b>	Η ταυτόχρονη χορήγηση tipranavir και χαμηλής δόσης ριτοναβίρης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο καρδιακών ανεπιθυμητών συμβάντων που σχετίζονται με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένων της παράτασης του διαστήματος QT, αίσθημα παλμών και φλεβοκομβική ταχυκαρδία.  Αναστολή του CYP 3A4 από το tipranavir/r.	Ταυτόχρονη χορήγηση του Artivus, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δεν συνιστάται.
<b>Αντισυλληπτικά από του στόματος/Οιστρογόνα</b>		
<b>Αιθυνυλ-οιστραδιόλη 0.035 mg / Νορεθιδρόνη 1.0 mg Qd (TPV/r 750/200 mg BID)</b>	$C_{max}$ αιθυνυλ-οιστραδιόλης ↓ 52% AUC αιθυνυλ-οιστραδιόλης ↓ 43%  Άγνωστος μηχανισμός.  $C_{max}$ νορεθιδρόνης ↔ AUC νορεθιδρόνης ↑ 27%  Tipranavir ↔	Η ταυτόχρονη χορήγηση με Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, δε συνιστάται. Εναλλακτικά ή επιπρόσθετα μέτρα αντισύλληψης πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν αντισυλληπτικά από του στόματος με οιστρογόνο συγχωρηγούνται με Artivus και χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ως ορμονική θεραπεία υποκατάστασης θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία ανεπάρκειας οιστρογόνου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

<b>Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5 (PDE5)</b>		
<p><b>Σιλντεναφίλη</b> <b>Βαρντεναφίλη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Συγχορήγηση του tipranavir και χαμηλής δόσης ριτοναβίρης με αναστολείς PDE5 αναμένεται να αυξήσει ουσιαστικά τις συγκεντρώσεις PDE5 και αυτές μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους PDE5 αναστολείς συμπεριλαμβανομένων υπότασης, μεταβολών στην όραση και πριαπισμού.</p> <p>Αναστολή του CYP 3A4 από το tipranavir/r.</p>	<p>Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να επιδεικνύεται όταν συνταγογραφούνται οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (PDE5) σιλντεναφίλη ή βαρντεναφίλη σε ασθενείς που λαμβάνουν Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Δεν έχει καθιερωθεί ασφαλής και αποτελεσματική δόση όταν χρησιμοποιείται με Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με αναστολείς του PDE5 (τα οποία περιλαμβάνουν διαταραχές οράσεως, υπόταση, παρατεταμένη στύση και συγκοπή).</p> <p>Η συγχορήγηση Artivus/ριτοναβίρης με σιλντεναφίλη, όταν χρησιμοποιείται για την αγωγή της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης αντενδείκνυται.</p>
<p><b>Τανταλαφίλη</b> 10 mg QD</p>	<p><math>C_{max}</math> πρώτης δόσης τανταλαφίλης ↓ 22% AUC πρώτης δόσης τανταλαφίλης ↑ 133%</p> <p>Αναστολή και επαγωγή του CYP3A4 από το tipranavir /r</p> <p><math>C_{max}</math> τανταλαφίλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ↓ 30% AUC τανταλαφίλης σε σταθεροποιημένη κατάσταση ↔</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε κάποια κλινικά σημαντική μεταβολή στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του tipranavir.</p>	<p>Συστήνεται η τανταλαφίλη να συνταγογραφείται μετά από τουλάχιστον 7 ημέρες χορήγησης Artivus με ριτοναβίρη.</p> <p>Δεν έχει καθιερωθεί ασφαλής και αποτελεσματική δόση όταν χρησιμοποιείται με Artivus, συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με αναστολείς του PDE5 (τα οποία περιλαμβάνουν διαταραχές οράσεως, υπόταση, παρατεταμένη στύση και συγκοπή).</p>

<b>Ναρκωτικά αναλγητικά</b>		
<b>Μεθαδόνη</b> 5 mg QD	<p><math>C_{max}</math> μεθαδόνης ↓ 55% AUC μεθαδόνης ↓ 53% <math>C_{min}</math> μεθαδόνης ↓ 50%</p> <p><math>C_{max}</math> R-μεθαδόνης ↓ 46% AUC R-μεθαδόνης ↓ 48%</p> <p><math>C_{max}</math> S-μεθαδόνης ↓ 62% AUC S-μεθαδόνης ↓ 63%</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός.</p>	Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για το σύνδρομο στέρησης από οπιοειδή. Μπορεί να απαιτείται αύξηση της δόσης της μεθαδόνης.
<b>Μεπεριδίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Το tipranavir συγχρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της μεπεριδίνης και να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του μεταβολίτη νορμεπεριδίνης.	Αύξηση της δοσολογίας και μακροχρόνια χρήση της μεπεριδίνης με Aptivus συγχρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης δε συνιστώνται, λόγω των αυξημένων συγκεντρώσεων του μεταβολίτη νορμεπεριδίνης, ο οποίος έχει αναλγητική αλλά και κεντρική (ΚΝΣ) δραστηριότητα (π.χ. σπασμοί).
<b>Βουπρενορφίνη/Ναζολόνη</b>	<p>Βουπρενορφίνη ↔</p> <p>Νορβουπρενορφίνη AUC ↓ 79% Νορβουπρενορφίνη <math>C_{max}</math> ↓ 80% Νορβουπρενορφίνη <math>C_{min}</math> ↓ 80%</p>	Εξαιτίας της μείωσης στα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη νορβουπρενορφίνης, συγχρηγώση του Aptivus, συγχρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και βουπρενορφίνης/ναλοξόνης μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένη κλινική αποτελεσματικότητα της βουπρενορφίνης. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σύνδρομο στέρησης από οπιοειδή.
<b>Ανοσοκατασταλτικά</b>		
<b>Κυκλοσπορίνη</b> <b>Tacrolimus</b> <b>Sirolimus</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης, του tacrolimus ή του sirolimus δεν μπορούν να προβλεφθούν, όταν συγχρηγούνται με tipranavir συγχρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης λόγω αντικρουόμενων επιδράσεων του tipranavir συγχρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, στο CYP 3A και στο P-gp.	Συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση της συγκέντρωσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, μέχρι να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα στο αίμα.
<b>Αντιθρομβωτικά</b>		
<b>Βαρφαρίνη</b> 10 mg QD	Πρώτη δόση tipranavir /r: $C_{max}$ S-βαρφαρίνης ↔ AUC S-βαρφαρίνης ↑ 18%	Το Aptivus συγχρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, όταν συνδυάζεται με βαρφαρίνη

	<p>tipranavir /r σε σταθεροποιημένη κατάσταση:  <math>C_{max}</math> S-βαρφαρίνης ↓ 17%  AUC S-βαρφαρίνης ↓ 12%</p> <p>Αναστολή του CYP 2C9 με τη πρώτη δόση του tipranavir /r, μετά επαγωγή του CYP 2C9 με tipranavir /r σε σταθεροποιημένη κατάσταση.</p>	<p>μπορεί να σχετίζεται με μεταβολές στις τιμές του INR (International Normalised Ratio) και μπορεί να επηρεάσει την αντιπηκτική δράση (θρομβογένεση) ή να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Στενή κλινική και βιολογική (μετρήσεις του INR) παρακολούθηση συστήνεται όταν συνδυάζονται βαρφαρίνη και .</p>
<b>Αντιόξινα</b>		
<p>Αντιόξινο με βάση το αργίλιο και το μαγνήσιο QD</p>	<p><math>C_{max}</math> tipranavir ↓ 25%  AUC tipranavir ↓ 27%</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός</p>	<p>Η χορήγηση Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με αντιόξινα θα πρέπει να γίνεται με χρονική διαφορά τουλάχιστον δύο ωρών.</p>
<b>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs)</b>		
<p><b>Ομεπραζόλη</b>  40 mg QD</p>	<p><math>C_{max}</math> ομεπραζόλης ↓ 73%  AUC ομεπραζόλης ↓ 70%</p> <p>Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν για το S-εναντιομερές, εσομεπραζόλη.</p> <p>Επαγωγή του CYP 2C19 από το tipranavir /r</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Η συνδυασμένη χρήση του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, είτε με ομεπραζόλη ή με εσομεπραζόλη δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προσαρμογή προς τα πάνω της δόσης είτε για την ομεπραζόλη ή την εσομεπραζόλη με βάση την κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα τα οποία δείχνουν ότι προσαρμογή της δόσης θα υπερκαλύψει την παρατηρούμενη φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Συστάσεις των μέγιστων δόσεων για την ομεπραζόλη και την εσομεπραζόλη βρίσκονται στις αντίστοιχες πληροφορίες των προϊόντων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του tipranavir με ritonavir.</p>

<p><b>Λανσοπραζόλη</b> <b>Παντοπραζόλη</b> <b>Ραμπεπραζόλη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση τα μεταβολικά προφίλ του tipranavir /r και των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, μια αλληλεπίδραση μπορεί να αναμένεται. Σαν αποτέλεσμα της αναστολής του CYP3A4 και της επαγωγής του CYP2C19 από το tipranavir /r, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της λανσοπραζόλης και της παντοπραζόλης είναι δύσκολο να προβλεφθούν. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ραμπεπραζόλης μπορεί να μειωθούν σαν αποτέλεσμα της επαγωγής του CYP3A4 από το tipranavir /r.</p>	<p>Η συνδυασμένη χρήση του Artivus, συγχρησιμοποιούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχρησίση, θα πρέπει να γίνεται υπό στενή κλινική παρακολούθηση.</p>
<p><b>Ανταγωνιστές των H2- υποδοχέων</b></p>		
<p>Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους ανταγωνιστές των H2- υποδοχέων σε συνδυασμό με το tipranavir και χαμηλή δόση ριτοναβίρης.</p>	<p>Η αύξηση του γαστρικού pH που μπορεί να είναι αποτέλεσμα της θεραπείας με ανταγωνιστή των H2 – υποδοχέων δεν αναμένεται να έχει επίδραση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος του tipranavir.</p>
<p><b>Αντιαρρυθμικά</b></p>		
<p><b>Αμιωδαρόνη</b> <b>Βεπριδίλη</b> <b>Κινιδίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχρησιμοποιούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αμιωδαρόνης, βεπριμίλης και κινιδίνης.</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir /r.</p>	<p>Η ταυτόχρονη λήψη του Artivus, συγχρησιμοποιούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με αμιωδαρόνη, βεπριδίλη ή κινιδίνη αντενδείκνυται εξαιτίας πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<p><b>Φλεκαϊνίδη</b> <b>Προπαφαινόνη</b> <b>Μετοπρολόλη</b> (λαμβανόμενη σε καρδιακή ανεπάρκεια) Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχρησιμοποιούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της φλεκαϊνίδης, προπαφαινόνης και μετοπρολόλης.</p> <p>Αναστολή του CYP2D6 από το tipranavir /r.</p>	<p>Η ταυτόχρονη λήψη του Artivus, συγχρησιμοποιούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη ή μετοπρολόλη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>

<b>Αντιισταμινικά</b>		
<b>Αστεμιζόλη</b> <b>Τερφεναδίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αστεμιζόλης και τερφεναδίνης.  Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir /r.	Η ταυτόχρονη λήψη του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη αντενδείκνυται εξαιτίας πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>Παράγωγα της εργοταμίνης</b>		
<b>Διυδροεργοταμίνη</b> <b>Εργονοβίνη</b> <b>Εργοταμίνη</b> <b>Μεθυλεργονοβίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της διυδροεργοταμίνης, εργονοβίνης, εργοταμίνης και μεθυλεργονοβίνης.  Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir /r.	Η ταυτόχρονη λήψη του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με διυδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργοταμίνη ή μεθυλεργονοβίνη αντενδείκνυται εξαιτίας πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>Παράγοντες γαστρεντερικής κινητικότητας</b>		
<b>Σισαπρίδη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σισαπρίδης.  Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir /r.	Η ταυτόχρονη λήψη του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με σισαπρίδη αντενδείκνυται εξαιτίας πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.3).
<b>Αντιψυχωσικά</b>		
<b>Πιμοζίδη</b> <b>Σερτινδόλη</b> <b>Κουετιαπίνη</b> <b>Λουρασιδόνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης	Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της πιμοζίδης, της σερτινδόλης, της κουετιαπίνης και της λουρασιδόνης.  Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir /r.	Η ταυτόχρονη λήψη του Artivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με πιμοζίδη, σερτινδόλη, κουετιαπίνη ή λουρασιδόνη αντενδείκνυται εξαιτίας πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων, συμπεριλαμβανομένου του κόματος (βλ. παράγραφο 4.3).



<b>Ηρεμιστικά/Υπνωτικά</b>		
<p><b>Μιδαζολάμη</b> 2 mg QD (iv)</p> <p><b>Μιδαζολάμη</b> 5 mg QD (po)</p>	<p>Πρώτη δόση tipranavir /r: C<sub>max</sub> μιδαζολάμης ↔ AUC μιδαζολάμης ↑ 5.1 φορές</p> <p>tipranavir /r σταθεροποιημένης κατάστασης: C<sub>max</sub> μιδαζολάμης ↓ 13% AUC μιδαζολάμης ↑ 181%</p> <p>Πρώτη δόση tipranavir /r: C<sub>max</sub> μιδαζολάμης ↑ 5.0 φορές AUC μιδαζολάμης ↑ 27 φορές</p> <p>tipranavir /r σταθεροποιημένης κατάστασης: C<sub>max</sub> μιδαζολάμης ↑ 3.7 φορές AUC μιδαζολάμης ↑ 9.8 φορές</p> <p>Η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας της CYP 3A4 και επομένως επηρεάζει τα φάρμακα που μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο.</p>	<p>Η ταυτόχρονη λήψη Aptivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και από του στόματος μιδαζολάμη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν το Aptivus με ριτοναβίρη χορηγείται με παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, θα πρέπει να εφαρμοστεί στενή κλινική παρακολούθηση για καταστολή του αναπνευστικού και/ ή παρατεταμένη αναισθησία και θα πρέπει να εξετάζεται προσαρμογή της δόσης.</p>
<p><b>Τριαζολάμη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση θεωρητικές εκτιμήσεις, το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τριαζολάμης.</p> <p>Αναστολή του CYP3A4 από το tipranavir /r.</p>	<p>Η ταυτόχρονη λήψη του Aptivus, συγχωρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, με τριαζολάμη αντενδείκνυται εξαιτίας πιθανών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή συμβάντων (βλ. παράγραφο 4.3).</p>
<b>Νουκλεοσιδικά ανάλογα αναστολείς της DNA πολυμεράσης</b>		
<p><b>Valaciclovir</b> 500 mg μονή δόση</p>	<p>Συγχωρήγηση valaciclovir, tipranavir και χαμηλής δόσης ριτοναβίρης δεν συσχετίστηκε με κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές επιδράσεις.</p> <p>Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔</p>	<p>Το Valaciclovir και το Aptivus με χαμηλής δόσης ριτοναβίρη μπορεί να συγχωρηγούνται χωρίς προσαρμογή της δόσης.</p>
<b>Ανταγωνιστές των α-1 αδρενεργικών υποδοχέων</b>		
<p><b>Alfuzosin</b></p>	<p>Με βάση θεωρητική προσέγγιση, η συγχωρήγηση tipranavir με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και alfuzosin έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις alfuzosin και μπορεί να οδηγήσει σε υπόταση.</p> <p>Αναστολή του CYP 3A4 από το tipranavir/r</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση Aptivus, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης με alfuzosin αντενδείκνυται.</p>

<b>Άλλα</b>		
<p><b>Θεοφυλλίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Με βάση τα στοιχεία της μελέτης συνδυασμένης αγωγής όπου η AUC της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP 1A2) μειώθηκε κατά 43% το tipranavir με ριτοναβίρη αναμένεται να μειώνει τις συγκεντρώσεις της θεοφυλλίνης.</p> <p>Επαγωγή του CYP 1A2 από το tipranavir /r</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις της θεοφυλλίνης στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της συγχορήγησής της με Artivus με ριτοναβίρη και η δόση της θεοφυλλίνης θα πρέπει αν χρειάζεται να αυξηθεί, εάν χρειάζεται.</p>
<p><b>Δεσιπραμίνη</b> Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης</p>	<p>Το tipranavir, συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δεσιπραμίνης.</p> <p>Επαγωγή του CYP 2D6 από το tipranavir /r</p>	<p>Συστήνεται μείωση της δόσης και παρακολούθηση της συγκέντρωσης της δεσιπραμίνης.</p>
<p><b>Διγοξίνη</b> 0.25 mg QD iv</p> <p><b>Διγοξίνη</b> 0.25 mg QD po</p>	<p>Πρώτη δόση tipranavir /r: C<sub>max</sub> διγοξίνης ↔ AUC διγοξίνης ↔</p> <p>tipranavir /r σταθεροποιημένης κατάστασης: C<sub>max</sub> διγοξίνης ↓ 20% AUC διγοξίνης ↔</p> <p>Πρώτη δόση tipranavir /r: C<sub>max</sub> διγοξίνης ↑ 93% AUC διγοξίνης ↑ 91%</p> <p>Παροδική αναστολή του P-gp από το tipranavir /r, ακολουθούμενη από επαγωγή του P-gp από το tipranavir /r στη σταθεροποιημένη κατάσταση.</p> <p>tipranavir /r σταθεροποιημένης κατάστασης: C<sub>max</sub> διγοξίνης ↓ 38% AUC διγοξίνης ↔</p>	<p>Συστήνεται παρακολούθηση των επιπέδων στο πλάσμα της διγοξίνης μέχρι την επίτευξη σταθεροποιημένης κατάστασης.</p>

<p><b>Τραζοδόνη</b> Διεξήχθη μελέτη αλληλεπίδρασης μόνο με ριτοναβίρη</p>	<p>Σε φαρμακοκινητική μελέτη που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης (200 mg δύο φορές ημερησίως) με χορήγηση μιας δόσης τραζοδόνης οδήγησε σε αύξηση των συγκεντρώσεων τραζοδόνης στο πλάσμα (η AUC αυξήθηκε κατά 2.4 φορές). Σε αυτή τη μελέτη μετά τη συγχορήγηση τραζοδόνης και ριτοναβίρης παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, ζάλη, υπόταση και συγκοπή. Παρόλα αυτά δεν είναι γνωστό εάν ο συνδυασμός tipranavir με ριτοναβίρης μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη αύξηση στην έκθεση σε τραζοδόνη.</p>	<p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή και η χορήγηση χαμηλότερης δόσης τραζοδόνης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.</p>
<p><b>Βουπροπιόνη</b> 150 mg BID</p>	<p><math>C_{max}</math> βουπροπιόνης ↓ 51% AUC βουπροπιόνης ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Η μείωση των επιπέδων πλάσματος της βουπροπιόνης είναι πιθανή λόγω της επαγωγής της δραστηριότητας των CYP2B6 και UGT από το RTV.</p>	<p>Εάν η συγχορήγηση με βουπροπιόνη κριθεί αναπόφευκτη, αυτό θα πρέπει να γίνει υπό στενή κλινική παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα της βουπροπιόνης, χωρίς την υπέρβαση της προτεινόμενης δοσολογίας, παρά την παρατηρούμενη επαγωγή.</p>
<p><b>Λοπεραμίδη</b> 16 mg QD</p>	<p><math>C_{max}</math> λοπεραμίδης ↓ 61% AUC λοπεραμίδης ↓ 51%</p> <p>Άγνωστος μηχανισμός</p> <p><math>C_{max}</math> tipranavir ↔ AUC tipranavir ↔ <math>C_{min}</math> tipranavir ↓ 26%</p>	<p>Μία φαρμακοδυναμική μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η χορήγηση της λοπεραμίδης και του Artivus, συγχρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, δεν προκαλεί κάποια κλινικά αξιολογη μεταβολή στην αναπνευστική ανταπόκριση προς το διοξείδιο του άνθρακα. Η κλινική σχέση της μειωμένης συγκέντρωσης πλάσματος της λοπεραμίδης είναι άγνωστη.</p>

<p><b>Προπιονική Φλουτικαζόνη</b> Διεξήχθει μελέτη αλληλεπίδρασης μόνο με ριτοναβίρη</p>	<p>Σε μια κλινική μελέτη, στην οποία ριτοναβίρη 100 mg κάψουλες bid συγχρηγήθηκαν με 50 μg ενδορρινικών προπιονικής φλουτικαζόνης (4 φορές ημερησίως) για 7 ημέρες σε υγιή άτομα, τα επίπεδα πλάσματος της προπιονικής φλουτικαζόνης αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ τα ενδογενή επίπεδα κορτιζόλης μειώθηκαν κατά περίπου 86 % (90 % διάστημα εμπιστοσύνης 82-89%). Μεγαλύτερες επιδράσεις ίσως αναμένονται όταν η προπιονική φλουτικαζόνη εισπνέεται. Συστηματικές επιδράσεις από κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν ριτοναβίρη και εισπνεόμενη ή ενδορινικά χορηγούμενη προπιονική φλουτικαζόνη: αυτό θα μπορούσε να συμβεί και με άλλα κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται μέσω του P450 3A π.χ. βουδεσονίδης. Δεν είναι γνωστό εάν ο συνδυασμός τιτραναβίρης με ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μια μεγαλύτερη αύξηση στην έκθεση σε φλουτικαζόνη.</p>	<p>Ταυτόχρονη χορήγηση του Artivus, συγχρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και αυτών των γλυκοκορτικοειδών δε συνιστάται εκτός αν το πιθανό όφελος της αγωγής αντισταθμίζει τον κίνδυνο συστηματικών επιδράσεων από κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξεταστεί μείωση της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση για εμφάνιση τοπικών και συστηματικών επιδράσεων ή αλλαγή σε ένα γλυκοκορτικοειδές το οποίο δεν είναι υπόστρωμα για το CYP3A4 (π.χ. βεκλομεθαζόνη). Επιπλέον, σε περίπτωση απόσυρσης από τα γλυκοκορτικοειδή, μπορεί να χρειαστεί προοδευτική μείωση της δόσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Οι επιδράσεις της υψηλής συστηματικής έκθεσης σε φλουτικαζόνη στα επίπεδα πλάσματος της ριτοναβίρης είναι ακόμα άγνωστες.</p>
--	--	---

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Το tipranavir αλληλεπιδρά αντίθετα με τα από του στόματος αντισυλληπτικά. Για αυτό το λόγο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία εναλλακτική, αποτελεσματική και ασφαλής αντισυλληπτική μέθοδος (βλ. παράγραφο 4.5).

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του tipranavir σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το tipranavir θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος αντισταθμίζει τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

##### Θηλασμός

Σύμφωνα με τη σύσταση ότι οι μητέρες με λοίμωξη HIV δε θα πρέπει σε καμία περίπτωση να θηλάζουν τα βρέφη ώστε να αποφύγουν τον κίνδυνο της μεταγεννητικής μετάδοσης του HIV, οι μητέρες θα πρέπει να διακόπτουν το θηλασμό εάν λαμβάνουν το Artivus.

### Γονιμότητα

Δεδομένα από κλινικές μελέτες για τη γονιμότητα δεν είναι διαθέσιμα για το tipranavir. Προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με το tipranavir δεν έδειξαν ανεπιθύμητη δράση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Ζάλη, υπνηλία και κόπωση έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή τον χειρισμό μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν κόπωση, ζάλη, ή υπνηλία θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Ανάμεσα στις πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για το Artivus ήταν γαστρεντερικά παράπονα όπως διάρροια και ναυτία καθώς και υπερλιπιδαιμία. Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ηπατική δυσλειτουργία και ηπατική τοξικότητα. Η ενδοκρανιακή αιμορραγία (ICH) παρατηρήθηκε μόνο σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Artivus συγχρησιμοποιούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης έχει συσχετισθεί με αναφορές σημαντικής ηπατικής τοξικότητας. Στις μελέτες Φάσης III RESIST, η συχνότητα των αυξήσεων των τρανσαμινάσων ήταν σημαντικά αυξημένη στο σκέλος του Artivus με ριτοναβίρη σε σχέση με το συγκριτικό σκέλος. Ως εκ τούτου, απαιτείται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς υπο αγωγή με συγχρησιμοποιούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (βλ. παράγραφο 4.4.).

Προς το παρόν υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση του Artivus συγχρησιμοποιούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σε ασθενείς που επίσης έχουν λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ή C. Συνεπώς το Artivus θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που επίσης έχουν λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ή C. Το Artivus θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών μόνο αν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο και με αυξημένη κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.

#### Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η εκτίμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών από δεδομένα κλινικής μελέτης για τον HIV-1 βασίζεται στην εμπειρία σε όλες τις μελέτες Φάσης II και III σε ενήλικες, οι οποίοι ελάμβαναν δόση 500 mg tipranavir με 200 mg ριτοναβίρη δύο φορές ημερησίως (n=1397) και αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $<1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $<1/1.000$ )

Περίληψη σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το Artivus με βάση κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία:

<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	υπερευαισθησία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Συχνές	υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερλιπιδαιμία
Όχι συχνές	ανορεξία, μειωμένη όρεξη, μείωση βάρους, υπεραμυλασαιμία, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμία
Σπάνιες	αφυδάτωση
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές	αϋπνία, διαταραχή του ύπνου
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	κεφαλαλγία
Όχι συχνές	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, υπνηλία
Σπάνιες	ενδοκρανιακή αιμορραγία*
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	
Όχι συχνές	δύσπνοια
<b>Διαταραχές του γαστρεντρικού</b>	
Πολύ συχνές	διάρροια, ναυτία
Συχνές	έμετος, μετεωρισμός, κοιλιακός άλγος, διάταση της κοιλίας, δυσπεψία
Όχι συχνές	γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, παγκρεατίτιδα
Σπάνιες	αυξημένη λιπάση
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Όχι συχνές	αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALAT, ASAT), κυτταρολυτική ηπατίτιδα, μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας (ALAT, ASAT), τοξική ηπατίτιδα
Σπάνιες	ηπατική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης), ηπατίτιδα, ηπατική στεάτωση, υπερχολερυθριναιμία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Συχνές	εξάνθημα
Όχι συχνές	κνησμός, εξάνθημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Όχι συχνές	μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Όχι συχνές	νεφρική ανεπάρκεια
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Συχνές	κόπωση
Όχι συχνές	πυρετός, γριππώδης συνδρομή, αίσθημα κακουχίας

\* βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών «Αιμορραγία» για πηγή πληροφοριών

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα παρακάτω χαρακτηριστικά κλινικής ασφάλειας (ηπατοτοξικότητα, υπερλιπιδαιμία, επεισόδια αιμορραγίας, εξάνθημα) παρατηρήθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με tirpanavir με ριτοναβίρη όταν συγκρίθηκαν με τους ασθενείς που έλαβαν αγωγή στο συγκριτικό σκέλος στις μελέτες RESIST ή έχουν παρατηρηθεί με χορήγηση tirpanavir με ριτοναβίρη. Η κλινική σημαντικότητα αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει διερευνηθεί πλήρως.

#### *Ηπατοτοξικότητα*

Μετά από περίοδο παρακολούθησης 48 εβδομάδων, η συχνότητα των Βαθμού 3 ή 4 ανωμαλιών της ALAT και/ή ASAT ήταν υψηλότερη στους ασθενείς του tirpanavir με ριτοναβίρη σε σύγκριση με τους ασθενείς του συγκριτικού σκέλους (10 % και 3.4 % αντίστοιχα). Πολυμεταβλητές αναλύσεις έδειξαν ότι αρχική τιμή ALAT ή ASAT πάνω από Βαθμό 1 DAIDS και επίσης λοίμωξη με ηπατίτιδα Β ή C ήταν παράγοντες κινδύνου για αυτές τις αυξήσεις. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν ικανοί να συνεχίσουν την αγωγή με tirpanavir με ριτοναβίρη.

#### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Υπερλιπιδαιμία*

Βαθμού 3 ή 4 αυξήσεις των τριγλυκεριδίων έλαβαν χώρα περισσότερο συχνά στο σκέλος του tirpanavir με ριτοναβίρη σε σχέση με το συγκριτικό σκέλος. Στις 48 εβδομάδες τα μεγέθη αυτά ήταν 25.2 % για τους ασθενείς του σκέλους με tirpanavir με ριτοναβίρη και 15.6 % στο συγκριτικό σκέλος.

#### *Αιμορραγία*

Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναγνωρίστηκε μέσω της επαγρύπνησης μετά την κυκλοφορία αλλά δεν παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (n=6300).

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη RESIST που ελάμβαναν tirpanavir με ριτοναβίρη είχαν την τάση να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας: στις 24 εβδομάδες ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.98 (95 % CI = 1.03, 3.80). Στις 48 εβδομάδες ο σχετικός κίνδυνος μειώθηκε στο 1.27 (95 % CI=0.76, 2.12). Τα επεισόδια αιμορραγίας δεν είχαν συγκεκριμένο τύπο και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις παραμέτρους πήξης ανάμεσα στις υπό αγωγή ομάδες. Η σημαντικότητα των ευρημάτων αυτών παρακολουθείται περαιτέρω.

Θανατηφόρες και μη θανατηφόρες περιπτώσεις ενδοκρανιακής αιμορραγίας (ICH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν tirpanavir, πολλοί από τους οποίους εμφάνιζαν και άλλες ιατρικές καταστάσεις ή ελάμβαναν συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν ή να συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτών των συμβάντων. Παρόλα αυτά, σε ορισμένες περιπτώσεις ο ρόλος του tirpanavir δεν μπορεί να αποκλειστεί. Δεν παρατηρήθηκε συγκεκριμένος τύπος ανώμαλων αιματολογικών ή παραμέτρων πήξης, στους ασθενείς γενικά, ή πριν την εμφάνιση της ICH. Επομένως, τακτική μέτρηση των παραμέτρων πήξης δεν ενδείκνυται προς το παρόν στην παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν Artivus. Αυξημένος κίνδυνος ICH έχει ήδη παρατηρηθεί σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV/ AIDS, όπως αυτοί που έλαβαν αγωγή στις κλινικές μελέτες του Artivus.

#### *Εξάνθημα*

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε γυναίκες ανάμεσα στο tirpanavir, συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και στην αιθυνυλ - οιστραδιόλη/νορεθινδρόνη έδειξε υψηλή συχνότητα μη-σοβαρού εξανθήματος. Στις μελέτες RESIST, ο κίνδυνος εξανθήματος ανάμεσα στο tirpanavir με ριτοναβίρη και στα συγκριτικά σκέλη ήταν παρόμοιος (16.3 % έναντι 12.5 %, αντίστοιχα, βλ. παράγραφο 4.4). Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις Συνδρόμου Stevens-Johnson ή Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης του tirpanavir.

#### *Εργαστηριακές διαταραχές*

Οι συχνότητες των κυριότερων κλινικών εργαστηριακών διαταραχών (Βαθμού 3 και 4) που αναφέρθηκαν τουλάχιστον στο 2 % των ασθενών στα σκέλη με tirpanavir με ριτοναβίρη σε κλινικές

μελέτες φάσης III (RESIST-1 και RESIST 2) μετά τις 48 εβδομάδες ήταν αυξημένη ASAT (6.1 %), αυξημένη ALAT (9.7 %), αυξημένη αμυλάση (6.0 %), αυξημένη χοληστερόλη (4.2 %), αυξημένα τριγλυκερίδια (24.9 %) και μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (5.7 %).

Αύξηση της CPK, μυαλγία, μυοσίτιδα και σπάνια, ραβδομύωση έχουν αναφερθεί με τους αναστολείς της πρωτεάσης, κυρίως σε συνδυασμό με τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και σοβαρή ανοσοανεπάρκεια κατά τον χρόνο έναρξης του συνδυασμού της αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μπορεί να εμφανιστεί μία φλεγμονώδης αντίδραση ασυμπτωματικών ή υπολειμματικών ευκαιριακών λοιμώξεων. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Επανενεργοποίηση λοιμώξεων από τους ιούς του απλού έρπητα και του έρπητα ζωστήρα παρατηρήθηκαν στις μελέτες RESIST.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια ανοικτή μελέτη εύρεσης δόσης του tirpanavir μαζί με ριτοναβίρη (Μελέτη 1182.14), 62 παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών έλαβαν πόσιμο διάλυμα Artivus. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν όμοιες με αυτές που είχαν παρατηρηθεί και σε ενήλικες, με εξαίρεση τον έμετο, το εξάνθημα και τον πυρετό που αναφέρθηκαν πιο συχνά στα παιδιά από ότι στους ενήλικες. Οι πλέον συχνά αναφερθείσες μέτριες ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάλυση των 48 εβδομάδων αναγράφονται παρακάτω.

**Συχνότερα αναφερθείσες μέτριες ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως < 12 ετών (αναφέρθηκαν σε 2 ή περισσότερα παιδιά, Μελέτη 1182.14, ανάλυση 48 εβδομάδων , Παρουσίαση Πλήρους Ανάλυσης).**

Συνολικός αριθμός ασθενών που έλαβαν αγωγή (N)	62
<b>Συμβάντα [N(%)]</b>	
Διάρροια	4 (6.5)
Έμετος	3 (4.8)
Ναυτία	3 (4.8)
Κοιλιακό άλγος <sup>1</sup>	3 (4.8)
Πυρετός	4 (6.5)
Εξάνθημα <sup>2</sup>	4 (6.5)
Αυξημένη γ-GT	4 (6.5)
Αυξημένη ALAT	2 (3.2)
Αναιμία	2 (3.2)

<sup>1</sup> Περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος (N=1), δυσφαγία (N=1) και επιγαστρική δυσφορία (N=1).

<sup>2</sup> Το εξάνθημα περιλαμβάνει έναν ή περισσότερους από τους προτιμώμενους όρους εξάνθημα, φαρμακευτικό εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, ερύθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα και κνίδωση

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).



## 4.9 Υπερδοσολογία

Η ανθρώπινη εμπειρία με την υπερδοσολογία tipranavir είναι πολύ περιορισμένη. Δεν είναι γνωστά συγκεκριμένα σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας. Γενικά, μια αυξημένη συχνότητα και υψηλότερη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι αποτέλεσμα της υπερδοσολογίας.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας από tipranavir. Η αγωγή σε περίπτωση υπερδοσολογίας θα πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, περιλαμβανομένων παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Εάν ενδείκνυται, η απομάκρυνση της μη απορροφημένης ποσότητας του tipranavir μπορεί να επιτευχθεί με έμετο ή πλύση στομάχου. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενεργός άνθρακας για να βοηθηθεί η απομάκρυνση της μη απορροφημένης ουσίας. Εφόσον το tipranavir δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, η αιμοδιάλυση δεν είναι πιθανό να είναι ευεργετική για σημαντική απομάκρυνση του φαρμάκου.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιϊκά με συστηματική χρήση, αναστολείς πρωτεάσης, κωδικός ATC: J05AE09

#### Μηχανισμός δράσης

Στον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) υπάρχει κωδικοποιημένη μία ασπαρτυλ-πρωτεάση η οποία είναι θεμελιώδης για το διαχωρισμό και την ωρίμανση των πρόδρομων ικών πρωτεϊνών. Το tipranavir αποτελεί έναν μη-πεπτιδικό αναστολέα της πρωτεάσης του HIV-1 ο οποίος αναστέλλει την αντιγραφή του ιού με το να αποτρέπει την ωρίμανση των ικών σωματιδίων.

#### Αντιϊκή δραστηριότητα *in vitro*

Το tipranavir αναστέλλει τον αναδιπλασιασμό σε εργαστηριακά στελέχη του HIV-1 και στελέχη κλινικά απομονωμένα σε οξεία μοντέλα μόλυνσης T-κυττάρων, με τη δραστηκή συγκεντρώση 50% και 90% (EC<sub>50</sub> και EC<sub>90</sub>) να κυμαίνεται από 0.03 έως 0.07 μM (18-42 ng/ml) και 0.07 έως 0.18 μM (42-108 ng/ml), αντιστοίχως. Το tipranavir παρουσιάζει αντιϊκή δραστηριότητα *in vitro* έναντι ενός ευρέως φάσματος του HIV-1 της ομάδας M “non-clade” στελεχών B (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Η ομάδα O των στελεχών του HIV – 2 έχει μειωμένη ευαισθησία στο tipranavir *in vitro* με τιμές EC<sub>50</sub> να κυμαίνονται από 0.164 – 1 μM και 0.233 – 0.522 μM, αντίστοιχα. Μελέτες δέσμευσης πρωτεΐνης έχουν δείξει ότι η αντιϊκή δραστηριότητα του tipranavir μειώνεται κατά μέσο όρο ως 3.75 φορές παρουσία ανθρώπινου ορού.

#### Ανθεκτικότητα

Η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στο tipranavir *in vitro* είναι αργή και σύνθετη. Σε ένα μόνο ειδικό *in vitro* πείραμα ανθεκτικότητας, ένα απομονωμένο στέλεχος του HIV-1 που ήταν κατά 87 φορές πιο ανθεκτικό στο tipranavir επιλέχθηκε μετά από 9 μήνες, και περιείχε 10 μεταλλάξεις στην πρωτεάση: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V καθώς επίσης και μία μετάλλαξη στο σημείο διαχωρισμού της gag πολυπρωτεΐνης CA/P2. Πειράματα ανάστροφης γενετικής έδειξαν ότι απαιτούνταν η παρουσία 6 μεταλλάξεων στην πρωτεάση (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) για να επιφέρουν > 10 φορές ανθεκτικότητα στο tipranavir ενώ κατά την πλήρη μετάλλαξη (10-μεταλλάξεις) του γονοτύπου επιφέρεται ανθεκτικότητα κατά 69 φορές περισσότερο στο tipranavir. *In vitro*, υπάρχει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ του βαθμού ανθεκτικότητας στο tipranavir και της ικανότητας του ιού να αντιγράφεται. Ανασυνδυασμένοι ιοί έδειξαν ≥ 3 φορές ανθεκτικότητα στο tipranavir στην ανάπτυξή τους και λιγότερο από 1% του βαθμού που ανιχνεύθηκε στον φυσικό τύπο του ιού HIV-1 στις ίδιες συνθήκες. Ανθεκτικοί ιοί στο tipranavir που εμφανίστηκαν *in vitro* από τον φυσικό τύπο του HIV-1 έδειξαν μειωμένη ευαισθησία στους αναστολείς της πρωτεάσης αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφίναβιρη και ριτοναβίρη αλλά παρέμειναν

ευαίσθητοι στη σακουιναβίρη.

Μέσα από μια σειρά πολλαπλών σταδιακών πολυπαραγοντικών αναλύσεων των αρχικών και κατά τη διάρκεια της αγωγής γονοτύπων από τις κλινικές μελέτες, έχουν συσχετισθεί 16 αμινοξέα με την μειωμένη ευαισθησία στο tipranavir και/ ή στη μειωμένη απόκριση του ιικού φορτίου στις 48 εβδομάδες: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D και 84V. Τα κλινικά στελέχη που απομονώθηκαν και έδειξαν μια  $\geq 10$ πλάσια μειωμένη ευαισθησία στο tipranavir περιείχαν 8 ή περισσότερες μεταλλάξεις που σχετίζονταν με το tipranavir. Στις κλινικές μελέτες Φάσης II και III, 276 ασθενείς με γονότυπους κατά τη διάρκεια της θεραπείας έχουν δείξει ότι οι κύριες μεταλλάξεις που προκύπτουν από την αγωγή με tipranavir είναι οι L33F/I/V, V82T/L και I84V. Συνήθως απαιτείται ο συνδυασμός και των τριών για να μειωθεί η ευαισθησία. Μεταλλάξεις στη θέση 82 συμβαίνουν μέσω δύο οδών: μία μέσω μιας προϋπάρχουσας μετάλλαξης 82A που μεταλλάσσεται σε 82T, και η άλλη από φυσικό τύπο με 82V που μεταλλάσσεται σε 82L.

#### Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα

Το tipranavir διατηρεί σημαντικό μέρος της αντιϊκής του ικανότητας (< 4 φορές ανθεκτικότητα) έναντι της πλειοψηφίας κλινικών στελεχών που απομονώθηκαν και έδειχναν μειωμένη ευαισθησία στους ήδη εγκεκριμένους αναστολείς της πρωτεάσης αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη και σακουιναβίρη. Ανθεκτικότητα στο tipranavir μεγαλύτερη από 10 – φορές δεν είναι συχνή (<2.5% των στελεχών που εξετάστηκαν) σε ιούς που ελήφθησαν από ασθενείς με μεγάλη εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία και οι οποίοι είχαν λάβει πολλούς αναστολείς της πρωτεάσης.

#### Εκτίμηση Ηλεκτροκαρδιογραφήματος

Η επίδραση του tipranavir με χαμηλή δόση ριτοναβίρης στο διάστημα QTcF μετρήθηκε σε μία μελέτη στην οποία 81 υγιή άτομα έλαβαν τις παρακάτω θεραπείες δύο φορές την ημέρα για 2.5 ημέρες: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir σε υπερ-θεραπευτική δόση (750/200 mg), και placebo/ritonavir (-/200 mg). Μετά από προσαρμογή της αρχικής κατάστασης και του εικονικού φαρμάκου, η μέγιστη μέση μεταβολή του QTcF ήταν 3.2 ms (μία πλευρά 95%, Ανώτερο όριο CI: 5.6 ms) για τη δόση 500/200 mg και 8.3 ms (μία πλευρά 95%, Ανώτερο όριο CI: 10.8 ms) για την υπερθεραπευτική δόση 750/200 mg Έτσι το tipranavir σε θεραπευτική δόση με χαμηλής δόσης ριτοναβίρη δεν παρέτεινε το διάστημα QTc κάτι που μπορεί να συμβεί σε υπερθεραπευτικές δόσεις.

#### Κλινικά στοιχεία φαρμακοδυναμικής

Η ένδειξη αυτή βασίζεται στα αποτελέσματα μιας μελέτης φάσης II, με την οποία διερευνήθηκαν η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του πόσιμου διαλύματος Artivus σε παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών, τα οποία είχαν μεγάλη προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία.

Τα παρακάτω κλινικά στοιχεία προέρχονται από την ανάλυση των στοιχείων στις 48 εβδομάδες των εν εξελίξει μελετών (RESIST-1 και RESIST-2) κατά τη μέτρηση των επιδράσεων στα επίπεδα του RNA του HIV στο πλάσμα και του αριθμού των CD4 κυττάρων. Οι RESIST-1 και RESIST-2 αποτελούν εν εξελίξει, τυχαιοποιημένες, ανοικτές, πολυκεντρικές μελέτες σε HIV οροθετικούς ασθενείς, με εμπειρία και στις τρεις τάξεις αντιρετροϊκών, στις οποίες γίνεται εκτίμηση της αγωγής με 500 mg tipranavir συγχορηγούμενου με χαμηλή δόση 200 mg ριτοναβίρης (δύο φορές την ημέρα) και επιπλέον με μια βελτιστοποιημένη αγωγή υποβάθρου (OBR) η οποία καθορίστηκε για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά βασισμένη σε εξέταση της γονοτυπικής ανθεκτικότητας και στο ιστορικό του ασθενούς. Το συγκριτικό θεραπευτικό σχήμα περιελάμβανε έναν PI ενισχυμένο με ριτοναβίρη (επίσης καθορισμένο για κάθε ασθενή) και την OBR. Ο PI ενισχυμένος με ριτοναβίρη επιλέχθηκε ανάμεσα στις σακουιναβίρη, αμπρεναβίρη, ινδιναβίρη ή λοπιναβίρη /ριτοναβίρη.

Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον δύο θεραπευτικά σχήματα βασισμένα σε PI και κατά τη διάρκεια της εισαγωγής τους στη μελέτη ελάμβαναν θεραπευτικό σχήμα βασισμένο σε PI στο οποίο αποτύγχαναν. Θα πρέπει να παρουσίαζαν αρχικά τουλάχιστον μία κύρια μετάλλαξη στο γονίδιο της πρωτεάσης μεταξύ των 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ή 90M, αλλά όχι πάνω από δύο μεταλλάξεις στα κωδικόνια 33, 82, 84 ή 90.

Μετά από την Εβδομάδα 8, οι ασθενείς στο συγκριτικό σκέλος που πληρούσαν τα κριτήρια που ορίζονταν από το πρωτόκολλο της αρχικής έλλειψης ιολογικής απόκρισης είχαν την επιλογή να διακόψουν τη θεραπεία και να μεταπηδήσουν στο tipranavir με ριτοναβίρη σε μια ξεχωριστή roll-over μελέτη.

Οι 1483 ασθενείς που περιλαμβάνονταν στην κύρια ενδιάμεση ανάλυση είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 43.0 έτη (κυμαίνονταν από 17-80), ήταν 86% άνδρες, 75% λευκοί, 13% μαύροι και 1% Ασιάτες. Στο σκέλος του tipranavir και στα συγκριτικά σκέλη η μέση αρχική τιμή του αριθμού των CD4 κυττάρων ήταν 158 και 166 κύτταρα/mm<sup>3</sup> αντίστοιχα, (με διακύμανση από 1-1893 και 1-1184 κύτταρα/mm<sup>3</sup>)· η μέση αρχική τιμή του HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 4.79 και 4.80 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml, αντίστοιχα, (με διακύμανση 2.34 – 6.52 και 2.01-6.76 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml).

Οι ασθενείς είχαν προηγούμενη έκθεση κατά μέσο όρο σε 6 NRTIs, 1 NNRTI, και 4 PIs. Και στις δύο μελέτες, ένα σύνολο 67 % των ιών των ασθενών ήταν ανθεκτικοί και 22 % ήταν πιθανώς ανθεκτικοί στους προεπιλεγμένους συγκριτικούς PIs. Ένα σύνολο 10 % των ασθενών είχαν προηγουμένως χρησιμοποιήσει enfuvirtide. Οι ασθενείς είχαν αρχική τιμή μεμονωμένων στελεχών HIV-1 με διάμεση τιμή 16 μεταλλάξεις του γονιδίου της HIV-1 πρωτεάσης, συμπεριλαμβανομένου ενός μέσου όρου 3 πρωτογενών μεταλλάξεων γονιδίου πρωτεάσης D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V και L90M. Σε σχέση με τις μεταλλάξεις στα κωδικόνια 33, 82, 84 και 90 περίπου το 4 % δεν είχε καθόλου μεταλλάξεις, το 24 % είχε μεταλλάξεις στα κωδικόνια 82 (λιγότερο από 1 % των ασθενών είχαν τη μετάλλαξη V82L) και 90, 18 % είχαν μεταλλάξεις στα κωδικόνια 84 και 90 και 53 % είχαν τουλάχιστον μια βασική μετάλλαξη στο κωδικόνιο 90. Ένας ασθενής στο σκέλος του tipranavir είχε τέσσερις μεταλλάξεις. Επίσης, η πλειονότητα των συμμετεχόντων είχαν μεταλλάξεις που σχετίζονταν με ανοχή και σε NRTIs και σε NNRTIs. Η αρχική φαινοτυπική ευπάθεια εκτιμήθηκε σε 454 δείγματα ασθενών αρχικής τιμής. Υπήρχε μια μέση μείωση στην ευπάθεια κατά 2 φορές στον πρώιμο τύπο (wild type-WT) για το tipranavir, 12 φορές στον WT για την αμπρεναβίρη, 55 φορές στον WT για την αταζαναβίρη, 41 φορές στον WT για την ινδιναβίρη, 87 φορές στον WT για τη λοπιναβίρη, 41 φορές στον WT για την νελφιναβίρη, 195 φορές στον WT για τη ριτοναβίρη και 20 φορές στον WT για τη σακουιναβίρη.

Η απόκριση στη συνδυασμένη θεραπεία 48 εβδομάδων (σύνθετο τελικό σημείο οριζόμενο ως ασθενείς με επιβεβαιωμένη  $\geq 1$  log RNA πτώση από την αρχική τιμή και χωρίς ένδειξη αποτυχίας της αγωγής) και για τις δύο μελέτες ήταν 34 % στο σκέλος με tipranavir με ριτοναβίρη και 15 % στο συγκριτικό σκέλος. Η απόκριση στη θεραπεία παρουσιάζεται για το συνολικό πληθυσμό (παρουσιάζομενη κατά χρήση enfuvirtide) και με λεπτομέρειες ανά κατηγορία PI για τις υπο-ομάδες ασθενών με γονοτυπικά ανθεκτικά στελέχη, στον παρακάτω Πίνακα.

**Απόκριση στην αγωγή\* στην εβδομάδα 48 (συναξιολόγηση μελετών RESIST-1 και RESIST-2 σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπευτική αγωγή)**

Μελέτη RESIST	Tipranavir/RTV		CPI/RTV**		Τιμή-p
	n (%)	N	n (%)	N	
<b>Συνολικός πληθυσμός</b>					
FAS	255 (34.2)	746	114 (15.5)	737	<0.0001
PP	171 (37.7)	454	74 (17.1)	432	<0.0001
- με ENF (FAS)	85 (50.0)	170	28 (20.7)	135	<0.0001
- χωρίς ENF (FAS)	170 (29.5)	576	86 (14.3)	602	<0.0001

<i>Γονοτυπικά ανθεκτικοί</i>					
<b>LPV/r</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/r</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/r</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/r</b>					
FAS	6 (46.2)	13	1 (5.3)	19	0.0026
PP	3 (50.0)	6	1 (7.1)	14	0.0650

\* Σύνθετο τελικό σημείο που καθορίζεται για ασθενείς με επιβεβαιωμένη πτώση κατά 1 log RNA από την αρχική τιμή και χωρίς στοιχεία αποτυχίας της αγωγής.

\*\* Συγκριτικός PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα (n=23), SQV/r 1.000 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα ή 800 mg/200 mg δύο φορές την ημέρα (n=162), APV/r 600 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα (n=194)  
ENF Enfuvirtide, FAS Full Analysis Set, PP σύμφωνα με το Πρωτόκολλο, APV/rtv Amprenavir/ritonavir, IDV/rtv Indinavir/ritonavir, LPV/rtv Lopinavir/ritonavir, SQV/rtv Saquinavir/ritonavir

Για τις 48 εβδομάδες, ο συνδυασμένος μέσος χρόνος αποτυχίας της αγωγής και για τις δύο μελέτες ήταν 115 ημέρες στο σκέλος με tipranavir με ριτοναβίρη και 0 ημέρες στο συγκριτικό σκέλος (καμία απόκριση στην αγωγή αποδόθηκε στην ημέρα 0).

Κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων της αγωγής, η αναλογία των ασθενών στο σκέλος με tipranavir με ριτοναβίρη συγκρινόμενη με το συγκριτικό σκέλος PI/ριτοναβίρη με HIV-1 RNA < 400 αντίγραφα/ml ήταν 30 % και 14 % αντίστοιχα, και με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ήταν 23 % και 10 % αντίστοιχα. Ανάμεσα σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν αγωγή, η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στο HIV-1 RNA κατά την τελευταία μέτρηση μέχρι την Εβδομάδα 48 ήταν -0.64 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml σε ασθενείς που λάμβαναν tipranavir με ριτοναβίρη έναντι -0.22 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml στο συγκριτικό σκέλος PI/ριτοναβίρη.

Ανάμεσα σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν αγωγή, η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στον αριθμό των CD4+ κυττάρων κατά την τελευταία μέτρηση μέχρι την Εβδομάδα 48 ήταν +23 κύτταρα/mm<sup>3</sup> σε ασθενείς που ελάμβαναν tipranavir με ριτοναβίρη (N=740) έναντι +4 κύτταρα/mm<sup>3</sup> στο συγκριτικό σκέλος PI/ριτοναβίρη (N=727).

Για όλες τις παραμέτρους αποτελεσματικότητας παρατηρήθηκε υπεροχή του tipranavir συγχρηγούμενου με χαμηλή δόση ριτοναβίρης έναντι του σκέλους του συγκριτικού αναστολέα πρωτεάσης/ριτοναβίρη στην εβδομάδα 48. Δεν έχει δείχθει ότι το tipranavir είναι ανώτερο από αυτούς τους ενισχυμένους συγκριτικούς αναστολείς πρωτεάσης σε ασθενείς οι οποίοι φέρουν στελέχη ευπαθή σε αυτούς τους αναστολείς πρωτεάσης. Επίσης, τα δεδομένα της RESIST αποδεικνύουν ότι το tipranavir συγχρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης παρουσιάζει καλύτερη ανταπόκριση στην αγωγή στις 48 εβδομάδες όταν η OBR περιέχει αντιρετροϊκούς παράγοντες στους οποίους ο ιός δεν παρουσιάζει γονοτυπική ανθεκτικότητα (π.χ. enfuvirtide).

Προς το παρόν δεν υπάρχουν αποτελέσματα από ελεγχόμενες μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του tipranavir στην κλινική πρόοδο του HIV.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

HIV-θετικοί, παιδιατρικοί ασθενείς, ηλικίας 2 έως 18 ετών, μελετήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη (μελέτη 1182.14). Οι ασθενείς απαιτείτο να έχουν συγκέντρωση HIV-1 RNA βασικής κατάστασης τουλάχιστον 1500 αντίγραφα/ml, ταξινομήθηκαν ανάλογα με την ηλικία (2 έως < 6 ετών, 6 έως < 12 ετών και 12 έως 18 ετών) και τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν ένα εκ των δύο δοσολογικών σχημάτων tirpanavir με ριτοναβίρη: δόση 375 mg/m<sup>2</sup>/150 mg/m<sup>2</sup>, σε σύγκριση με τη δόση 290 mg/m<sup>2</sup>/115 mg/m<sup>2</sup>, συν τη βασική θεραπεία τουλάχιστον δύο αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων που δεν ήταν αναστολείς πρωτεάσης, βελτιστοποιημένης με χρήση του ελέγχου γονοτυπικής αντοχής στη βασική κατάσταση. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχικά πόσιμο διάλυμα Artivus. Οι παιδιατρικοί ασθενείς που ήταν 12 ετών ή μεγαλύτεροι και λάμβαναν τη μέγιστη δόση των 500 mg/200 mg δύο φορές την ημέρα μπορούσαν ακολούθως να αλλάξουν σε καψάκια Artivus από την ημέρα 28 της μελέτης. Κατά τη μελέτη εκτιμήθηκε η φαρμακοκινητική στα παιδιά και εξετάστηκε η ασφάλεια και η ανοχή με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τα εργαστηριακά ευρήματα, καθώς και τις ιολογικές και ανοσολογικές αποκρίσεις κατά τη διάρκεια των 48 εβδομάδων.

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη χρήση του πόσιμου διαλύματος Artivus σε εφήβους ή ενήλικες. Σε σύγκριση με τα καψάκια, η έκθεση στο tirpanavir είναι υψηλότερη όταν χορηγείται η ίδια δόση ως πόσιμο διάλυμα (βλ. παράγραφο 5.2) Εξ' αιτίας αυτού αλλά και του υψηλού περιεχομένου σε βιταμίνη E του πόσιμου διαλύματος, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (είδος, συχνότητα και/ή βαρύτητα) μπορεί να είναι υψηλότερος για τη φαρμακοτεχνική μορφή του καψακίου. Σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών, ωστόσο, το πόσιμο διάλυμα είναι η μόνη διαθέσιμη επιλογή θεραπείας με tirpanavir καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας του Artivus καψάκια σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Εφόσον τα καψάκια και το πόσιμο διάλυμα Artivus δεν είναι βιοϊσοδύναμα, τα αποτελέσματα που ελήφθησαν με το πόσιμο διάλυμα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τα καψάκια (βλ. επίσης παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με επιφάνεια σώματος μικρότερη από 1.33 m<sup>2</sup> δεν μπορούν να γίνουν κατάλληλες τροποποιήσεις της δόσης με τη φαρμακοτεχνική μορφή του καψακίου. Αυτοί οι παράγοντες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη υπερέχουν των κινδύνων του πόσιμου διαλύματος Artivus, μόνο σε παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών χωρίς καμία άλλη θεραπευτική επιλογή.

Τα χαρακτηριστικά βασικής κατάστασης και οι κύριες εκβάσεις που αφορούσαν στην αποτελεσματικότητα στις 48 εβδομάδες για τους παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν πόσιμο διάλυμα Artivus APTIVUS παρουσιάζονται στους πίνακες παρακάτω.

### **Χαρακτηριστικά βασικής κατάστασης για ασθενείς 2 – < 12 ετών, οι οποίοι έλαβαν πόσιμο διάλυμα Artivus**

<u>Μεταβλητή</u>	<u>Τιμή</u>	
<u>Αριθμός Ασθενών</u>	<u>62</u>	
<u>Ηλικία-Διάμεσος (έτη)</u>	<u>8.1</u>	
<u>Φύλο</u>	<u>% Άρρενες</u>	<u>59.7 %</u>
<u>Φυλή</u>	<u>% Λευκοί</u>	<u>71.0 %</u>
	<u>% Μαύροι</u>	<u>25.8 %</u>
	<u>% Ασιάτες</u>	<u>3.2 %</u>
<u>Βασική Κατάσταση HIV-1 RNA (log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml)</u>	<u>Διάμεσος (Ελάχιστη – Μέγιστη)</u>	<u>4.6 (3.3 – 6.0)</u>
	<u>% με Ιικό φορτίο &gt; 100,000 αντίγραφα/ml</u>	<u>37.1 %</u>
<u>CD4+ Βασικής Κατάσταση (κύτταρα/mm<sup>3</sup>)</u>	<u>Διάμεσος (Ελάχιστη – Μέγιστη)</u>	<u>600 (24 – 2578)</u>

	<u>% ≤ 200</u>	<u>15.5 %</u>
<u>% CD4+ Κύτταρα Βασικής Κατάστασης</u>	<u>Διάμεσος (Ελάχιστη – Μέγιστη)</u>	<u>21.9% (1.5% – 44.0%)</u>
<u>Προηγούμενες ADI</u>	<u>% με Κατηγορία C</u>	<u>48.4%</u>
<u>Ιστορικό αγωγής</u>	<u>% με οποιοδήποτε αντιρετροϊκό φάρμακο</u>	<u>96.8%</u>
	<u>Διάμεσος # προηγούμενων NRTIs</u>	<u>4</u>
	<u>Διάμεσος # προηγούμενων NNRTIs</u>	<u>1</u>
	<u>Διάμεσος # προηγούμενων PIs</u>	<u>1</u>

\*Ασθενείς που ορίζονται από τον AIDS

**Κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας στις 48 εβδομάδες για ασθενείς 2 – <12 ετών οι οποίοι έλαβαν πόσιμο διάλυμα Artivus**

<b>Τελικό σημείο</b>	<b>Αποτέλεσμα</b>
Αριθμός ασθενών	62
Κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας: % με ιικό φορτίο < 400	50.0%
Διάμεση μεταβολή από τη βασική κατάσταση σε log <sub>10</sub> HIV-1 RNA (αντίγραφα/ml)	-2.06
Διάμεση μεταβολή από την βασική κατάσταση σε αριθμό κυττάρων CD4+ (κύτταρα/mm <sup>3</sup> )	167
Διάμεση μεταβολή από την βασική κατάσταση σε % CD4+ κύτταρα	5%

Ανάλυση της ανθεκτικότητας του tipranavir σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπευτική αγωγή στο παρελθόν

Τα ποσοστά ανταπόκρισης στο tipranavir με ριτοναβίρη στις μελέτες RESIST εκτιμήθηκαν με τον γονότυπο και φαινότυπο tipranavir κατά την έναρξη της μελέτης. Προσδιορίστηκε η συσχέτιση μεταξύ της ευαισθησίας του φαινοτύπου αρχικής τιμής στο tipranavir, των κύριων μεταλλάξεων των αναστολέων της πρωτεάσης, των μεταλλάξεων της πρωτεάσης στα κωδικόνια 33, 82, 84 και 90, των μεταλλάξεων που συσχετίζονται με την αντοχή στο tipranavir, και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με tipranavir με ριτοναβίρη.

Αξιοσημείωτο είναι ότι οι ασθενείς στις μελέτες RESIST είχαν έναν συγκεκριμένο τύπο μετάλλαξης στην αρχική τιμή, τουλάχιστον μιας κύριας μετάλλαξης του γονιδίου της πρωτεάσης ανάμεσα στα κωδικόνια 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ή 90M και όχι πάνω από δύο μεταλλάξεις στα κωδικόνια 33, 82, 84 ή 90.

Έγιναν οι παρακάτω παρατηρήσεις:

- *Κύριες μεταλλάξεις των αναστολέων της πρωτεάσης*  
Διεξήχθησαν αναλύσεις για να εκτιμηθεί το ιολογικό αποτέλεσμα από τον αριθμό των κύριων μεταλλάξεων των αναστολέων της πρωτεάσης (οποιαδήποτε μεταβολή στα κωδικόνια της πρωτεάσης 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 και 90) που ήταν παρούσες στην έναρξη της

μελέτης. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με tipranavir με ριτοναβίρη από ότι με τον συγκριτικό PI ενισχυμένο με ριτοναβίρη σε ασθενείς νέους στο enfuvirtide, ή σε ασθενείς χωρίς enfuvirtide. Εν τούτοις, χωρίς νέο enfuvirtide μερικοί ασθενείς άρχισαν να χάνουν την αντιρετροϊκή δραστηριότητα μεταξύ των εβδομάδων 4 και 8.

- *Μεταλλάξεις στα κωδικόνια της πρωτεάσης 33, 82, 84 και 90*

Μειωμένη ιολογική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε ασθενείς με στελέχη του ιού τα οποία έφεραν δύο ή περισσότερες μεταλλάξεις στα κωδικόνια 33, 82, 84 και 90 της HIV πρωτεάσης, και δεν ελάμβαναν νέο enfuvirtide.

- *Μεταλλάξεις συσχετιζόμενες με ανοχή στο tipranavir*

Η ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία με tipranavir με ριτοναβίρη έχει εκτιμηθεί με τη χρήση βαθμολογίας των μεταλλάξεων συσχετιζόμενων με tipranavir, βασισμένης στο γονότυπο αρχικής τιμής των ασθενών στις μελέτες RESIST-1 και RESIST-2. Αυτή η βαθμολογία (καταμετρώντας τα 16 αμινοξέα τα οποία έχουν συσχετισθεί με μειωμένη ευαισθησία στο tipranavir και/ή μειωμένη ανταπόκριση ιικού φορτίου: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D και 84V) αντιστοιχίστηκε με τις αλληλουχίες πρωτεάσης του ιού αρχικής τιμής. Διατυπώθηκε μια συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας μετάλλαξης από tipranavir και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με tipranavir με ριτοναβίρη στην εβδομάδα 48.

Αυτή η βαθμολογία έχει προσδιορισθεί από επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών της μελέτης RESIST, οι οποίοι είχαν συγκεκριμένα κριτήρια εισαγωγής σε σχέση με μεταλλάξεις και ως εκ τούτου κατ' επέκταση εφαρμογή σε έναν ευρύτερο πληθυσμό απαιτεί προσοχή.

Στις 48 εβδομάδες, μια υψηλότερη αναλογία ασθενών που ελάμβαναν tipranavir με ριτοναβίρη, επέτυχε απόκριση στη θεραπεία σε σύγκριση με τον συγκριτικό αναστολέα πρωτεάσης/ριτοναβίρη για σχεδόν όλους τους πιθανούς συνδυασμούς μεταλλάξεων γονοτυπικής ανοχής (δείτε τον πίνακα παρακάτω).

**Η αναλογία ασθενών που επέτυχαν ανταπόκριση στη θεραπεία στην εβδομάδα 48 (επιβεβαιωμένη μείωση  $\geq 1 \log_{10}$  αντίγραφα/ml του ιικού φορτίου σε σύγκριση με την αρχική τιμή), σύμφωνα με τη βαθμολογία μεταλλάξεων στο tipranavir αρχικής τιμής και τη χρήση enfuvirtide στους ασθενείς της RESIST.**

	Νέο ENF	Χωρίς νέο ENF*
Βαθμολογία Αριθμού Μεταλλάξεων TPV **	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
$\geq 5$	47%	13%
Σύνολο ασθενών	61%	29%

\* Περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν ENF και αυτούς οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει και συνέχισαν το ENF

\*\*Μεταλλάξεις της πρωτεάσης του HIV στις θέσεις L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D or I84V  
ENF Enfuvirtide, TPV/r Tipranavir με ritonavir

Παρατηνόμενες μειώσεις του RNA του HIV-1 μέχρι την εβδομάδα 48 παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν tipranavir με ριτοναβίρη και νέο enfuvirtide. Αν οι ασθενείς δεν ελάμβαναν tipranavir με ριτοναβίρη με νέο enfuvirtide, παρατηρούνταν ελαττωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία στην

εβδομάδα 48, σε σχέση με τη χρήση νέου enfuvirtide (δείτε τον Πίνακα παρακάτω).

**Μέση μείωση του ιικού φορτίου από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 48, σύμφωνα με τη βαθμολογία μεταλλάξεων στο tipranavir αρχικής τιμής και τη χρήση enfuvirtide σε ασθενείς της RESIST**

	Νέο ENF	Χωρίς νέο ENF*
Βαθμολογία Αριθμού Μεταλλάξεων TPV **	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
≥ 5	-1.9	-0.6
Σύνολο ασθενών	-2.0	-1.0

\* Περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν ENF και αυτούς οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει και συνέχισαν το ENF

\*\* Μεταλλάξεις στην πρωτέαση του HIV στις θέσεις L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ή I84V  
ENF Enfuvirtide, TPV/r Tipranavir με ritonavir

- *Φαινοτυπική αντοχή στο tipranavir*

Αυξανόμενη φαινοτυπική μεταβολή στο tipranavir πολλαπλάσια από την αρχική τιμή σε απομονωθέντα στελέχη συσχετίζεται με μείωση της ανταπόκρισης του ιού. Απομονωθέντα στελέχη με μεταβολή από > 0 έως 3 φορές της αρχικής τιμής θεωρούνται ευαίσθητα. Απομονωθέντα στελέχη με μεταβολή > 3 έως 10 φορές έχουν μειωμένη ευαισθησία. Απομονωθέντα στελέχη με μεταβολές > 10 φορές είναι ανθεκτικά.

Τα συμπεράσματα που αφορούν στη σχέση συγκεκριμένων μεταλλάξεων ή τύπων μεταλλάξεων είναι δυνατό να μεταβληθούν με επιπρόσθετα στοιχεία, και συνιστάται να συμβουλευέστε πάντα τα τρέχοντα συστήματα ερμηνείας για την ανάλυση αποτελεσμάτων ελέγχου αντοχής.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Με σκοπό να επιτευχθεί η δραστική συγκέντρωση του tipranavir στο πλάσμα, είναι απαραίτητο, το θεραπευτικό δοσολογικό σχήμα δύο φορές την ημέρα, και η συγχορήγηση του tipranavir με χαμηλή δόση ριτοναβίρης bid (βλ. παράγραφο 4.2). Η ριτοναβίρη δρά αναστέλλοντας το ηπατικό κυτόχρωμα P450 CYP3A, την εντερική P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gr) που δρα ως αντλία εκροής και επίσης πιθανώς το εντερικό κυτόχρωμα P450 CYP3A. Όπως αποδείχτηκε κατά την εκτίμηση διαφορετικών δόσεων σε 113 HIV- οροαρνητικούς υγιείς άνδρες και γυναίκες εθελοντές η ριτοναβίρη αυξάνει την AUC<sub>0-12h</sub>, C<sub>max</sub> και C<sub>min</sub> και μειώνει την κάθαρση του tipranavir. 500 mg tipranavir συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης (200 mg; δύο φορές ημερησίως) σχετίζεται με αύξηση κατά 29 φορές του γεωμετρικού μέσου των μετρούμενων στην κατάσταση ισορροπίας πρωϊνών ελάχιστων συγκεντρώσεων του tipranavir 500 mg bid στο πλάσμα σε σχέση με το tipranavir 500 mg δύο φορές την ημέρα χωρίς ριτοναβίρη.

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση του tipranavir στους ανθρώπους είναι περιορισμένη, αν και η απόλυτα ποσοτικοποιημένη απορρόφηση δεν είναι εφικτή. Το tipranavir είναι υπόστρωμα του P-gr, ένας ασθενής αναστολέας του P-gr και εμφανίζεται να είναι επίσης και ένας πιθανός ενεργοποιητής του P-gr. Τα δεδομένα δείχνουν ότι παρόλο που η ριτοναβίρη είναι ένας αναστολέας του P-gr, η καθαρή επίδραση του Artivus, συγχορηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, στην προτεινόμενη δοσολογία,



στη σταθεροποιημένη κατάσταση, είναι ενεργοποίηση του P-gr. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 1 ως 5 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης και εξαρτάται από τη δόση που χρησιμοποιήθηκε. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις, τα επίπεδα των συγκεντρώσεων του tipranavir στο πλάσμα είναι χαμηλότερα από αυτά που προβλέπονται μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης, πιθανώς λόγω της επαγωγής των ηπατικών ενζύμων. Η κατάσταση ισορροπίας επιτυγχάνεται στους περισσότερους ασθενείς μετά από τη χορήγηση δόσεων για 7 ημέρες. Το tipranavir, συγχωρηγούμενο με χαμηλή δόση ριτοναβίρης παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική στην κατάσταση ισορροπίας.

Δοσολογία Artivus καψάκια 500 mg δύο φορές την ημέρα ταυτόχρονα με 200 mg ριτοναβίρης δυο φορές την ημέρα για 2 έως 4 εβδομάδες και χωρίς περιορισμό στα γεύματα είχε ως αποτέλεσμα μια μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος tipranavir ( $C_{max}$ )  $94.8 \pm 22.8 \mu\text{M}$  για θηλυκούς ασθενείς ( $n=14$ ) και  $77.6 \pm 16.6 \mu\text{M}$  για αρσενικούς ασθενείς ( $n=106$ ), που ελάμβανε χώρα περίπου 3 ώρες μετά τη χορήγηση. Η κατώτατη μέση συγκέντρωση σταθεροποιημένης κατάστασης προ της πρωινής δόσης ήταν  $41.6 \pm 24.3 \mu\text{M}$  για θηλυκούς ασθενείς και  $35.6 \pm 16.7 \mu\text{M}$  για αρσενικούς ασθενείς. Η AUC του tipranavir για διάστημα 12 ωρών χορήγησης δόσεων ήταν κατά μέσο όρο  $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL=1.15 \text{ l/h}$ ) για θηλυκούς ασθενείς και  $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL=1.27 \text{ l/h}$ ) για αρσενικούς ασθενείς. Ο μέσος χρόνος ημιζωής ήταν 5.5 (θήλειες) ή 6.0 ώρες (άρρενες).

#### Επιδράσεις του φαγητού στην απορρόφηση μετά από του στόματος χορήγηση

Η τροφή βελτιώνει την απορρόφηση του tipranavir με ριτοναβίρη. Ως εκ τούτου, το Artivus όταν συγχωρηγείται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, θα πρέπει να λαμβάνεται με την τροφή.

Η απορρόφηση του tipranavir, όταν συγχωρηγείται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης, μειώνεται η παρουσία των αντιόξινων (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Κατανομή

Το tipranavir δεσμεύεται εκτενώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (>99.9%). Από κλινικά δείγματα υγιών εθελοντών και HIV-οροθετικών ασθενών που έλαβαν tipranavir χωρίς ριτοναβίρη, το μέσο κλάσμα του tipranavir που δεν ήταν δεσμευμένο στο πλάσμα ήταν παρόμοιο και στους δύο πληθυσμούς (υγιείς εθελοντές  $0.015\% \pm 0.006\%$ · HIV-οροθετικοί ασθενείς  $0.019\% \pm 0.076\%$ ). Οι ολικές συγκεντρώσεις του tipranavir για αυτά τα δείγματα κυμαίνονται από 9 έως 82  $\mu\text{M}$ . Το μη δεσμευμένο κλάσμα του tipranavir φαίνεται να είναι ανεξάρτητο από την ολική συγκέντρωση σε αυτό το εύρος των συγκεντρώσεων.

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τον καθορισμό της κατανομής του tipranavir εντός του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ή του σπέρματος.

#### Βιομετασχηματισμός

*In vitro* μελέτες μεταβολισμού σε ανθρώπινα μικροσώματα ήπατος έδειξαν ότι το CYP3A4 είναι η κύρια ισομορφή του CYP που σχετίζεται με το μεταβολισμό του tipranavir.

Η ολική κάθαρση του tipranavir μειώνεται μετά την προσθήκη της ριτοναβίρης η οποία μπορεί να αντιπροσωπεύει την μειωμένη πρώτη διόδου κάθαρση της ουσίας στο γαστρεντερικό σωλήνα καθώς επίσης και του ήπατος.

Ο μεταβολισμός του tipranavir παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης είναι ελάχιστος. Σε μία μελέτη σε ανθρώπους με  $^{14}\text{C}$ - tipranavir *r* (500 mg  $^{14}\text{C}$ - tipranavir με 200 mg ριτοναβίρη, δύο φορές την ημέρα), το tipranavir που παρέμεινε αμετάβλητο ήταν η επικρατέστερη μορφή και αντιπροσώπευε 98.4% ή περισσότερο της ολικής ραδιενέργειας που κυκλοφορούσε στο πλάσμα στις 3, 8 ή 12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Στο πλάσμα βρέθηκαν ελάχιστοι μεταβολίτες του, και όλοι ήταν σε ίχνη (0.2% ή λιγότερο από την ραδιενέργεια στο πλάσμα). Στα κόπρανα, το αμετάβλητο tipranavir αντιπροσώπευε την πλειοψηφία της ραδιενέργειας (79.9% της ραδιενέργειας στα κόπρανα). Ο πλέον άφθονος μεταβολίτης του στα κόπρανα, με 4.9% της ραδιενέργειας στα κόπρανα (3.2% της δόσης), ήταν ένας υδρόξυμεταβολίτης του tipranavir. Στα ούρα, το αμετάβλητο tipranavir βρέθηκε σε ίχνη (0.5% της ραδιενέργειας στα ούρα). Ο πλέον άφθονος μεταβολίτης του στα ούρα, με 11% της ραδιενέργειας (0.5% της δόσης) ήταν ένα σύζευγμα γλυκουρονίδιου του

tipranavir.

#### Αποβολή

Η χορήγηση του <sup>14</sup>C- tipranavir σε ασθενείς (n = 8) που ελάμβαναν δόση 500 mg tipranavir με 200 mg ριτοναβίρη δύο φορές την ημέρα έδειξε σε κατάσταση ισορροπίας ότι το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας (κατά μέσο όρο 82.3%) απεκκρίνονταν στα κόπρανα, ενώ μόνο ένα κατά μέσο όρο 4.4% της χορηγούμενης δόσης της ραδιενέργειας βρισκόταν στα ούρα. Επίσης, το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενέργειας (56%) απομακρυνόταν μεταξύ 24 και 96 ωρών μετά τη χορήγηση. Η δραστική μέση ζωή κάθαρσης του tipranavir με ριτοναβίρη σε υγιείς εθελοντές (n = 67) και ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HIV (n = 120) ήταν περίπου 4.8 και 6.0 ώρες, αντίστοιχα, στην κατάσταση ισορροπίας μετά τη χορήγηση δόσης 500 mg/200 mg δύο φορές ημερησίως με ελαφρύ γεύμα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Παρόλο που τα διαθέσιμα δεδομένα στην παρούσα φάση είναι περιορισμένα ώστε να επιτρέψουν μια οριστική ανάλυση, εμφανίζεται ότι το φαρμακοκινητικό προφίλ είναι αμετάβλητο στους ηλικιωμένους και συγκρίσιμο ανάμεσα στις φυλές. Αντιθέτως, εκτίμηση των κατωτέρων συγκεντρώσεων πλάσματος του tipranavir στη σταθεροποιημένη κατάσταση στις 10-14 ώρες μετά τη χορήγηση, από τις μελέτες RESIST-1 και RESIST-2 δείχνουν ότι οι γυναίκες είχαν γενικά υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος από ότι οι άνδρες. Μετά από τέσσερις εβδομάδες Artivus 500 mg με 200 mg ριτοναβίρη (δύο φορές την ημέρα) οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις πλάσματος του tipranavir ήταν 43.9 μΜ για τις γυναίκες και 31.1 μΜ για τους άνδρες. Η διαφορά στις συγκεντρώσεις δεν δικαιολογεί ρύθμιση της δόσης.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του tipranavir δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Παρόλα αυτά, εφόσον η νεφρική κάθαρση του tipranavir είναι αμελητέα, δεν αναμένεται μείωση της συνολικής σωματικής κάθαρσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε μελέτη που συγκρίνονταν 9 ασθενείς με ήπια (Κατηγορία Α κατά *Child-Pugh*) ηπατική ανεπάρκεια με 9 φυσιολογικούς για έλεγχο, η φαρμακοκινητική κατανομή μίας και πολλαπλών δόσεων του tipranavir και ριτοναβίρης αυξήθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία αλλά και πάλι εντός του εύρους που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια αλλά οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η επίδραση της μέτριας ηπατικής ανεπάρκειας (Κατηγορία Β κατά *Child-Pugh*) ή της σοβαρής (Κατηγορία C κατά *Child-Pugh*) στην φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων είτε του tipranavir ή της ριτοναβίρης δεν έχει διερευνηθεί μέχρι τώρα.

Το tipranavir αντενδείκνυται σε μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Έχει δείχθει ότι το πόσιμο διάλυμα έχει μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από ότι η φαρμακοτεχνική μορφή του μαλακού καψακίου.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα διεξήχθησαν αποκλειστικά με το tipranavir σε μύες, επίμυες και σκύλους και συγχρηγούμενου με τη ριτοναβίρη (με αναλογία 3.75:1 β/β) σε επίμυες και σκύλους. Οι μελέτες με τη συγχρηγώση του tipranavir και της ριτοναβίρης δεν αποκάλυψαν κάποιες επιπρόσθετες τοξικολογικές δράσεις όταν συγκρίνονταν με αυτές που παρατηρήθηκαν όταν το tipranavir χορηγούνταν μόνο του σε τοξικολογικές μελέτες.

Οι κυριότερες επιδράσεις μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση του tipranavir σε όλα τα είδη που εξετάστηκαν τοξικολογικά βρέθηκαν στο γαστρεντερικό σωλήνα (έμετος, μαλακά κόπρανα και

διάρροια) και στο ήπαρ (υπερτροφία). Οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της αγωγής. Επιπλέον μεταβολές περιλάμβαναν αιμορραγία σε επίμυες σε υψηλές δόσεις (ειδική των τρωκτικών). Η αιμορραγία που παρατηρήθηκε στους επίμυες σχετίζεται με τον παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης (PT), με τον ενεργοποιημένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) και με μείωση σε ορισμένους παράγοντες που εξαρτώνται από την βιταμίνη Κ. Η συγχορήγηση του tirpanavir με βιταμίνη Ε στη μορφή του TPGS (ηλεκτρικός εστέρας πολυαιθυλενογλυκόλης 1.000 – d-αλφατοκοφερόλης) από 2,322 IU/m<sup>2</sup> και άνω σε επίμυες είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση στην επίδραση στις παραμέτρους της πήξης, στα αιμορραγικά επεισόδια και στο θάνατο. Σε προκλινικές μελέτες του tirpanavir σε σκύλους, δεν διαπιστώθηκε επίδραση στις παραμέτρους της πήξης. Η συγχορήγηση του tirpanavir και της βιταμίνης Ε δεν έχει μελετηθεί σε σκύλους.

Η πλειονότητα των επιδράσεων σε μελέτες επαναλαμβανόμενης τοξικότητας εμφανίζεται σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης τα οποία είναι ισοδύναμα ή ακόμα κατώτερα των επιπέδων έκθεσης του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Σε *in vitro* μελέτες, βρέθηκε ότι το tirpanavir αναστέλλει τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων όταν χρησιμοποιούνται ανθρώπινα αιμοπετάλια (βλ. παράγραφο 4.4) και τη σύζευξη της θρομβοξάνης A2 σε *in vitro* κυταρικό μοντέλο σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα με αυτά που παρατηρούνταν σε ασθενείς που λαμβάνουν Artivus με ritonavir. Οι κλινικές συνέπειες αυτών των παρατηρήσεων δεν είναι γνωστές.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε επίμυες με tirpanavir σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης (AUC) ισοδύναμα με την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο ζευγάρωμα ή στη γονιμότητα. Σε δόσεις για τη μητέρα, οι οποίες προκαλούσαν συστηματικά επίπεδα έκθεσης παρόμοια με ή μικρότερα αυτών στη συνιστώμενη κλινική δόση, το tirpanavir δεν είχε τερατογόνες επιδράσεις. Σε έκθεση επίμυων στο tirpanavir κατά 0.8 φορές της ανθρώπινης έκθεσης στη κλινική δόση, παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα (μειωμένη οστεοποίηση στερνιδίων και μειωμένο σωματικό βάρος). Σε μελέτες προ- και μετά- γενετικής ανάπτυξης με tirpanavir σε επίμυες, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης των νέων ατόμων σε μητροτοξικές δόσεις περίπου 0.8 φορές της ανθρώπινης έκθεσης.

Μελέτες καρκινογένεσης με tirpanavir σε μύες και επίμυες αποκάλυψαν δυνατότητα ογκογένεσης ειδικά για αυτά τα είδη, οι οποίες δεν θεωρείται ότι έχουν κλινική σχέση. Το tirpanavir δεν έδειξε στοιχεία γενετικής τοξικότητας σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* ελέγχων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Βιταμίνη Ε-πολυαιθυλενογλυκόλη ηλεκτρική  
Κεκαθαρμένο ύδωρ  
Προπυλενογλυκόλη  
Μονο/ διγλυκερίδια καπρυλικού/ καπρικού οξέος  
Σουκραλόζη  
Βούτυρο μέντας (βελτιωτικό γεύσης)  
Καραμέλα βουτύρου (βελτιωτικό γεύσης)  
Ασκορβικό οξύ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

Φύλαξη κατά τη χρήση: 60 ημέρες, μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης. Συνιστάται στον ασθενή να σημειώνει την ημερομηνία που ανοίγει την φιάλη στην επισήμανση και/ ή στο κουτί.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 15 °C. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από σκουρόχρωμο γυαλί, με πλαστικό πώμα ασφαλείας για παιδιά με δύο μέρη (εξωτερικό στρώμα από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE), εσωτερικό στρώμα από ρητίνη πολυπροπυλενίου με αφρώδη διαστρωματική επικάλυψη από πολυαιθυλένιο. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιάλη με πόσιμο διάλυμα 95 ml και διατίθεται με διαυγή από του στόματος σύριγγα από πολυπροπυλένιο των 5 ml, κάλυμμα της σύριγγας από HDPE και διαυγή προσαρμογέα φιάλης-σύριγγας από LDPE.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί

Προτού πάρετε το Artivus θα πρέπει να ελέγξετε εάν το πόσιμο διάλυμα είναι διαυγές και εάν υπάρχουν κρύσταλλοι ή άλλα σωματίδια στη βάση της φιάλης. Μπορεί να παρατηρηθεί στη φιάλη μια ποσότητα κρυστάλλων, η οποία δεν επηρεάζει τη δραστηριότητα ή την ασφάλεια του προϊόντος. Εάν παρατηρηθούν, συνήθως οι κρύσταλλοι εμφανίζονται σαν ένα πολύ λεπτό στρώμα στη βάση της φιάλης, όταν η φιάλη είναι σε όρθια θέση. Η χορήγηση της δόσης με χρήση της δοσιμετρικής συσκευής παραμένει ακριβής ακόμα και όταν παρατηρηθούν κρύσταλλοι. Εάν υπάρχει κάτι περισσότερο από ένα πολύ λεπτό στρώμα κρυστάλλων στη βάση της φιάλης ή αβεβαιότητα σχετικά με την ποσότητα των παρατηρούμενων κρυστάλλων, η φιάλη θα πρέπει να επιστραφεί για αντικατάσταση το συντομότερο δυνατό. Μέχρι να αντικατασταθεί η φιάλη, ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει να παίρνει τις συνήθεις δόσεις του πόσιμου διαλύματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν ώστε να παρατηρούν προσεκτικά για κρυστάλλους.

Η ακριβής δόση θα πρέπει να υπολογίζεται με χρήση της παρεχόμενης σύριγγας και του προσαρμογέα, ως εξής:

1. Ανοίξτε τη φιάλη πιέζοντας το πώμα προς τα κάτω και στρίβοντας με φορά αντίθετη από αυτή των δεικτών του ρολογιού.
2. Αφαιρέστε το κάλυμμα της σύριγγας που καλύπτει το άκρο της από του στόματος σύριγγας (το κάλυμμα δεν θα προσαρμοστεί εάν είναι η πρώτη φορά που χρησιμοποιείτε την από του στόματος σύριγγα) και εισάγετε την από του στόματος σύριγγα στον προσαρμογέα που είναι τοποθετημένος στο λαιμό της φιάλης. Βεβαιωθείτε ότι η από του στόματος σύριγγα έχει προσαρμόσει πλήρως.
3. Αναποδογυρίστε τη φιάλη και αφαιρέστε αργά την απαιτούμενη ποσότητα πόσιμου διαλύματος Artivus.
4. Χορηγήστε το πόσιμο διάλυμα Artivus αμέσως. Ο μέγιστος όγκος που μπορεί να αφαιρεθεί με μία φορά είναι 5 ml (που αντιστοιχούν σε 500 mg tirpanavir), που είναι η μέγιστη μονή δόση για ένα παιδί με επιφάνεια σώματος > 1.33 m<sup>2</sup>.
5. Αφού χρησιμοποιήσετε την από του στόματος σύριγγα, ξαναποθετήστε το κάλυμμα της σύριγγας.

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις απόρριψης.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/315/002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Οκτωβρίου 2005  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Ιουνίου 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Artivus 250 mg μαλακά καψάκια  
tipranavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 250 mg tipranavir

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει ρικινολεϊκή μακρογλυκερόλη, σορβιτόλη και αιθανόλη (δείτε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες)

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

120 μαλακά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Φύλαξη κατά την χρήση: 60 ημέρες (σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C) μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

Ημερομηνία πρώτου ανοίγματος της φιάλης:

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/315/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Aptivus 250 mg

**17. - (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC: {αριθμός} [κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΦΙΑΛΗ/ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Artivus 250 mg μαλακά καψάκια  
tipranavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Καθε μαλακό καψάκιο περιέχει 250 mg tipranavir

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει ρικινολεϊκή μακρογλυκερόλη, σορβιτόλη και αιθανόλη (δείτε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες)

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

120 μαλακά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φύλαξη κατά την χρήση: 60 ημέρες (σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C) μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

Ημερομηνία πρώτου ανοίγματος της φιάλης:

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/315/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

17. - (2D)

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Artivus 100 mg/ml πόσιμο διάλυμα  
tipranavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml περιέχει 100 mg tipranavir

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πόσιμο διάλυμα 95 ml (1 φιάλη)  
Από του στόματος σύριγγα

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία κάτω των 15 °C. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.  
Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης, το προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 60 ημέρες.  
Ημερομηνία πρώτου ανοίγματος της φιάλης:

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/315/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Aptivus 100 mg/ml

**17. – (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC: {αριθμός} [κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΦΙΑΛΗ/ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Artivus 100 mg/ml πόσιμο διάλυμα  
tipranavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml περιέχει 100 mg tipranavir

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

95 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία κάτω των 15 °C. Μη ψύχετε ή καταψύχετε.  
Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης, το προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 60 ημέρες.  
Ημερομηνία πρώτου ανοίγματος:



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/315/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. - (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Artivus 250 mg μαλακά καψάκια tipranavir

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Artivus και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Artivus
3. Πώς να πάρετε το Artivus
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Artivus
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**Εάν το Artivus συνταγογραφήθηκε για το παιδί σας, όλες οι πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών απευθύνονται στο παιδί σας (σε αυτή την περίπτωση το δεύτερο πρόσωπο που χρησιμοποιείται στο κείμενο αφορά το παιδί σας).**

#### **1. Τι είναι το Artivus και ποια είναι η χρήση του**

Το Artivus περιέχει τη δραστική ουσία tipranavir. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς πρωτεάσης και χρησιμοποιούνται στην αγωγή της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV). Αναστέλλει τη δράση ενός ενζύμου που ονομάζεται πρωτεάση και συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό του HIV. Όταν η δράση του ενζύμου αναστέλλεται, ο ιός δεν πολλαπλασιάζεται κανονικά, γεγονός που επιβραδύνει τη λοίμωξη. Θα πρέπει να παίρνετε το Artivus μαζί με:

- ριτοναβίρη χαμηλής δόσης (η οποία βοηθάει το Artivus να φτάνει σε αρκετά υψηλά επίπεδα στο αίμα σας)
- άλλα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας, μαζί με εσάς, θα αποφασίσει ποια άλλα φάρμακα θα πρέπει να πάρετε. Αυτό εξαρτάται από παράγοντες όπως:
  - ποια άλλα φάρμακα έχετε ήδη πάρει για τον HIV
  - σε ποια φάρμακα ο HIV σας είναι ανθεκτικός. Αν ο HIV σας είναι ανθεκτικός σε μερικά φάρμακα για τον HIV, αυτό σημαίνει ότι αυτό το φάρμακο δε θα δράσει τόσο καλά ή καθόλου.

Το Artivus χρησιμοποιείται ειδικά για την αγωγή του HIV, ο οποίος είναι ανθεκτικός στους περισσότερους άλλους αναστολείς πρωτεάσης. Πριν αρχίσετε την αγωγή, ο γιατρός σας θα έχει πάρει δείγματα αίματος για να ελέγξει την αντοχή του HIV σας. Αυτοί οι έλεγχοι θα έχουν επιβεβαιώσει ότι ο HIV στο αίμα σας είναι ανθεκτικός στους περισσότερους άλλους αναστολείς πρωτεάσης. Η αγωγή με Artivus είναι επομένως κατάλληλη για εσάς. Δε θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Artivus εάν δεν έχετε λάβει ποτέ αντιρετροϊκή αγωγή ή υπάρχουν διαθέσιμες άλλες επιλογές αντιρετροϊκών.

Τα μαλακά καψάκια Artivus ενδείκνυνται για:

- εφήβους ηλικίας 12 ετών ή μεγαλύτερους
- ενήλικες

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Artivus

**Θα πρέπει να παίρνετε το Artivus σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό επίσης να γνωρίζετε σχετικά με αυτά τα φάρμακα. Για αυτό θα πρέπει να διαβάσετε προσεκτικά τα Φύλλα Οδηγιών της ριτοναβίρης και των άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων σας. Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη ριτοναβίρη και τα άλλα φάρμακα που σας συνταγογραφήθηκαν, παρακαλούμε ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.**

### Μην πάρετε το Artivus:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο tipranavir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που πάσχετε από μέτρια έως σοβαρά ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πάρει ένα δείγμα αίματος για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας (την ηπατική σας λειτουργία). Ανάλογα με την ηπατική σας λειτουργία μπορεί να πρέπει να καθυστερήσετε ή να διακόψετε την αγωγή με Artivus
- σε περίπτωση που λαμβάνετε προϊόντα που περιέχουν:
  - ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για την αγωγή της φυματίωσης)
  - σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για την αγωγή στομαχικών διαταραχών)
  - πιμοζίδη ή σερτινδόλη (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της σχιζοφρένειας)
  - κουετιαπίνη (χρησιμοποιείται για την αγωγή της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής)
  - λουρασιδόνη (χρησιμοποιείται για την θεραπεία της σχιζοφρένειας)
  - τριαζολάμη ή από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για την αγωγή του άγχους ή διαταραχών του ύπνου
  - παράγωγα εργοτίνης (χρησιμοποιούνται για την αγωγή της κεφαλαλγίας)
  - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία των αλλεργιών ή της αλλεργικής ρινίτιδας)
  - σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για να ελαττώσουν τη χοληστερόλη του αίματος)
  - αμιωδαρόνη, βεπριδίλη, φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη ή κινιδίνη (χρησιμοποιούνται για την αγωγή καρδιακών διαταραχών)
  - μετοπρολόλη (χρησιμοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια)
  - αλφουσοζίνη και σιλντεναφίλη (όταν χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν μία σπάνια διαταραχή των αγγείων του αίματος που χαρακτηρίζεται από αυξημένη πίεση στην πνευμονική αρτηρία)
  - κολχικίνη (όταν χρησιμοποιείται για την αγωγή των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με νόσο των νεφρών ή του ήπατος).

Μην παίρνετε φάρμακα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (ένα φυτικό φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης). Αυτό μπορεί να εμποδίσει το Artivus από το να δράσει σωστά.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Artivus

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε:

- αιμοφιλία τύπου A ή B
- διαβήτη
- νόσο του ήπατος.

Εάν έχετε:

- υψηλές τιμές δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας
- λοίμωξη ηπατίτιδας Β ή C

είστε σε υψηλό κίνδυνο για σοβαρή και δυνητικά μοιραία βλάβη του ήπατος γενικά ενώ λαμβάνετε Artivus. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη λειτουργία του ήπατός σας μέσω εξετάσεων αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με Artivus. Εάν πάσχετε από ηπατική νόσο ή ηπατίτιδα θα αποφασίσει ο γιατρός σας εάν απαιτούνται επιπλέον εξετάσεις. Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας όσο το δυνατό συντομότερα, εάν παρατηρήσετε σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας:

- πυρετό
- δυσφορία (γενικά αίσθημα αδιαθεσίας)
- ναυτία (στομαχική διαταραχή)
- έμετο
- κοιλιακό πόνο
- κόπωση
- ίκτερο (κίτρινο χρώμα του δέρματος ή των βολβών των ματιών)

#### Το Artivus δεν αποτελεί θεραπεία για την λοίμωξη HIV:

Θα πρέπει να γνωρίζετε ότι μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε λοιμώξεις και άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη νόσο του HIV. Για αυτό θα πρέπει να συνεχίσετε να έχετε συχνή επικοινωνία με τον γιατρό σας. Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

#### Εξάνθημα

Ήπιο έως μέτριο εξάνθημα, που περιλαμβάνει:

- κνίδωση
- εξάνθημα με επίπεδα ή ανώμαλης επιφάνειας κόκκινα σημάδια
- ευαισθησία στον ήλιο

έχουν αναφερθεί σε περίπου 1 στους 10 ασθενείς που λάμβαναν Artivus. Μερικοί ασθενείς που εμφάνισαν εξάνθημα είχαν επίσης:

- πόνο στις αρθρώσεις ή ακαμψία
- σφίξιμο στο λαιμό
- γενικευμένη φαγούρα

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, σημεία και συμπτώματα της φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν αμέσως μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής. Πιστεύεται ότι αυτά τα συμπτώματα οφείλονται σε μία βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης του σώματος, επιτρέποντας στο σώμα να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις οι οποίες μπορεί να ήταν παρούσες χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε κάποια συμπτώματα λοίμωξης (για παράδειγμα πυρετό, διόγκωση λεμφαδένων), παρακαλώ ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να συμβούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να σας συμβουλευτεί για την απαραίτητη αγωγή.

Πείτε στον γιατρό σας εάν σας συμβεί λιποθυμία ή μία αίσθηση μη φυσιολογικών χτύπων της καρδιάς. Το Artivus σε συνδυασμό με χαμηλής δόσης ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό και στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να φανούν στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα).

**Προβλήματα οστών:** Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

## **Παιδιά**

Το Artivus μαλακά καψάκια δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από παιδιά κάτω των 12 ετών.

## **Ηλικιωμένοι**

Εάν είστε μεγαλύτερος/η από 65 ετών ο γιατρός σας θα σας συστήσει προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Artivus μαλακά καψάκια και θα παρακολουθεί στενά τη θεραπεία σας. Το ritonavir έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών ηλικίας 65 ετών ή άνω.

## **Άλλα φάρμακα και Artivus**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά για τα οποία χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Αυτό είναι **πολύ σημαντικό**. Εάν παίρνετε άλλα φάρμακα ταυτόχρονα με το Artivus και τη ριτοναβίρη, αυτό μπορεί να ενδυναμώσει ή να εξασθενίσει την επίδραση των φαρμάκων. Αυτές οι επιδράσεις ονομάζονται αλληλεπιδράσεις και μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή να εμποδίσουν τον κατάλληλο έλεγχο άλλων καταστάσεων τις οποίες μπορεί να έχετε.

## **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα για τον HIV**

- etranavirine ανήκει σε μια τάξη HIV φαρμάκων που ονομάζονται μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs). Η λήψη Artivus με etranavirine δε συνιστάται.
- abacavir και zidovudine. Αυτά ανήκουν σε μια κατηγορία των φαρμάκων για το HIV τα οποία ονομάζονται νουκλεοσιδικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTIs). Ο γιατρός θα σας συνταγογραφήσει abacavir και zidovudine εάν δεν μπορείτε να πάρετε άλλους NRTIs.
- didanosine: εάν παίρνετε εντεροδιαλυτά δισκία didanosine, θα πρέπει να τα παίρνετε τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή μετά το Artivus.
- εμτρισιταβίνη: εάν παίρνετε εμτρισιταβίνη η νεφρική σας λειτουργία θα πρέπει να ελεγχθεί πριν την έναρξη του Artivus.
- rilpivirine: εάν λαμβάνετε rilpivirine, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά.
- Αναστολείς πρωτεάσης (PIs): η λήψη του Artivus μπορεί να προκαλέσει μεγάλες μειώσεις στα επίπεδα των άλλων αναστολέων της πρωτεάσης του HIV στο αίμα σας. Για παράδειγμα οι αναστολείς πρωτεάσης amprenavir, atazanavir, lopinavir and saquinavir θα μειωθούν. Η λήψη Artivus, μαζί με atazanavir, μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του Artivus στο αίμα και της ριτοναβίρης κατά πολύ. Ο γιατρός θα εξετάσει προσεκτικά εάν θα πρέπει να λάβετε συνδυασμό Artivus και αναστολέων πρωτεάσης.

Άλλα φάρμακα με τα οποία το Artivus μπορεί να αλληλεπιδρά περιλαμβάνουν:

- από του στόματος αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης: Εάν παίρνετε αντισυλληπτικό χάπι για αποφυγή της κύησης, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε μια πρόσθετη ή διαφορετική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. αντισύλληψη με φραγμό όπως το προφυλακτικό).

Γενικά, δε συνιστάται να παίρνετε Artivus, μαζί με ριτοναβίρη, μαζί με από του στόματος αντισυλληπτικά ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT). Θα πρέπει να το ελέγξετε με τον γιατρό σας εάν επιθυμείτε να συνεχίσετε να παίρνετε από του στόματος αντισυλληπτικά ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Εάν χρησιμοποιείτε από του στόματος αντισυλληπτικά ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, έχετε αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξετε εξάνθημα στο δέρμα σας, ενώ παίρνετε το Artivus. Αν εμφανιστεί εξάνθημα, είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας, καθώς μπορεί να χρειαστεί να διακόψετε προσωρινά είτε το Artivus είτε τα από του στόματος αντισυλληπτικά ή τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη (χρησιμοποιούνται στην αγωγή της επιληψίας). Αυτά μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Artivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να επιτύχουν και να διατηρήσουν τη στύση). Οι επιδράσεις της sildenafil και της vardenafil είναι πιθανό να είναι αυξημένες εάν τις πάρετε μαζί με το Artivus. Δεν θα πρέπει να σας συνταγογραφηθεί tadalafil έως ότου συμπληρώσετε 7 ή περισσότερες μέρες λήψης Artivus.
- omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole (αναστολείς αντλίας πρωτονίων) που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της παραγωγής γαστρικού οξέος.
- μετρονιδαζόλη (χρησιμοποιείται για την αγωγή των λοιμώξεων)
- δισουλφιράμη (χρησιμοποιείται για την αγωγή της εξάρτησης από το αλκοόλ)
- βουπρενορφίνη/ναλοξόνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του έντονου πόνου)
- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων (για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος))
- βαρφαρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την πρόληψη της θρόμβωσης)
- διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των καρδιακών αρρυθμιών και της καρδιακής ανεπάρκειας)
- αντιμυκητιασικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης της φλουκοναζόλης, της ιτρακοναζόλης, της κετοκοναζόλης ή της βορικοναζόλης

Τα παρακάτω φάρμακα δε συνιστώνται:

- φλουτικαζόνη (χρησιμοποιείται για την αγωγή του άσθματος)
- ατορβαστατίνη (χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος).
- σαλμετερόλη (χρησιμοποιείται για την επίτευξη μακροχρόνιου ελέγχου του άσθματος, πρόληψη βρογχόσπασμου με ΧΑΠ).
- bosentan (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης)
- αλοφαντρίνη ή λουμεφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- τολτεροδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερδραστικής ουροδόχου κύστης (με συμπτώματα συχνουρίας, επιτακτικότητας, ή επιτακτικής ακράτειας))
- bocoprevir και telaprevir (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- cobicistat και προϊόντα που περιέχουν cobicistat (χρησιμοποιούνται για την αύξηση της αποτελεσματικότητας των αντιικών φαρμάκων).

Το Artivus μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας ορισμένων φαρμάκων, περιλαμβανομένων:

- μεθαδόνη, μεπεριδίνη (πεθιδίνη), τα οποία χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατα της μορφίνης

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αυξήσει ή να μειώσει τη δόση άλλων φαρμάκων τα οποία παίρνετε μαζί με το Artivus. Για παράδειγμα τα παρακάτω:

- ριφαμπουτίνη και κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικά)
- θεοφυλλίνη (χρησιμοποιείται για την αγωγή του άσθματος)
- δεσιπραμίνη, τραζοδόνη και βουπροπιόνη (χρησιμοποιούνται για την αγωγή της κατάθλιψης, η βουπροπιόνη χρησιμοποιείται επίσης για τη διακοπή του καπνίσματος)
- μιδαζολάμη (όταν χορηγείται με ένεση): η μιδαζολάμη είναι ένα ηρεμιστικό που χρησιμοποιείται για την αγωγή του άγχους και να σας βοηθάει να κοιμηθείτε.
- ροσουβαστατίνη ή πραβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα)

- κολχικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία).

Εάν πάρετε αντιόξινα με βάση το αργίλιο και το μαγνήσιο (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της δυσπεψίας/γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης), το χρονικό διάστημα μεταξύ Artivus και αντιόξινων θα πρέπει να είναι τουλάχιστον δύο ώρες.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα όπως παράγοντες που αραιώνουν το αίμα ή εάν παίρνετε βιταμίνη Ε. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο γιατρός σας ενδέχεται να λάβει συγκεκριμένα μέτρα προφύλαξης.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν είναι γνωστό εάν το Artivus μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια κατά την εγκυμοσύνη. Δε θα πρέπει να θηλάζετε το παιδί σας επειδή είναι πιθανό το παιδί σας να μολυνθεί από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος. Βλ. επίσης παράγραφο 2, «από του στόματος αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT)».

Το Artivus περιέχει πολύ μικρή ποσότητα αλκοόλης (δείτε *Τα καψάκια Artivus περιέχουν αιθανόλη*).

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Artivus μπορεί να σας επηρεάσουν στην ικανότητα οδήγησης ή στο χειρισμό μηχανημάτων (π.χ. ζάλη και υπνηλία). Εάν επηρεαστείτε, δεν θα πρέπει να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

### **Τα καψάκια Artivus περιέχουν αιθανόλη, ρικινολεϊκή μακρογλυκερόλη και σορβιτόλη (E420)**

Το Artivus περιέχει 7 % αιθανόλη (αλκοόλη), δηλ. πάνω από 400 mg ανά ημέρα, ισοδύναμο με 8 ml μύρα, ή λιγότερο από 4 ml κρασιού. Επιζήμιο για αυτούς που πάσχουν από αλκοολισμό. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως ασθενείς με ηπατική νόσο, ή επιληψία.

Το Artivus επίσης περιέχει ρικινολεϊκή μακρογλυκερόλη η οποία μπορεί να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές και διάρροια.

Αυτό το φάρμακο περιέχει σορβιτόλη. Αν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **3. Πώς να πάρετε το Artivus**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Θα πρέπει να λαμβάνετε το Artivus μαζί με ριτοναβίρη.

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες ή εφήβους άνω των 12 ετών είναι:

- 500 mg (δύο καψάκια των 250 mg) Artivus, μαζί με
- 200 mg (δύο καψάκια των 100 mg) ριτοναβίρης

δύο φορές την ημέρα με το φαγητό.

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Θα πρέπει να ακολουθείτε τις οδηγίες του παρεχόμενου Φύλλου Οδηγιών Χρήσης αυτών των φαρμάκων.

Από του στόματος χρήση.

Τα καψάκια Artivus θα πρέπει να λαμβάνονται με το φαγητό.

Θα πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε το Artivus για όσο διάστημα σας υποδείξει ο γιατρός σας.



### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Artivus από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Artivus από αυτή που σας συνταγογραφήθηκε ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Artivus**

Εάν παραλείψετε μια δόση του Artivus ή της ριτοναβίρης για περισσότερο από 5 ώρες, περιμένετε και λάβετε την επόμενη δόση του Artivus και της ριτοναβίρης στην προγραμματισμένη ώρα. Εάν παραλείψετε μια δόση του Artivus και/ή της ριτοναβίρης για λιγότερο από 5 ώρες, λάβετε τη δόση που παραλείψατε αμέσως. Έπειτα λάβετε την επόμενη δόση του Artivus και της ριτοναβίρης στην προγραμματισμένη ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Artivus**

Έχει δειχθεί ότι αν λαμβάνετε όλες τις δόσεις στους κατάλληλους χρόνους:

- αυξάνεται πολύ η δραστηριότητα του αντιρετροϊκού σας συνδυασμού φαρμάκων
- μειώνονται οι πιθανότητες της ανάπτυξης ανοχής του HIV ιού σας στα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Οπότε, είναι σημαντικό να συνεχίσετε να λαμβάνετε το Artivus σωστά, όπως περιγράφηκε παραπάνω. ΜΗΝ σταματήσετε να παίρνετε το Artivus, παρά μόνο εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Μπορεί να είναι δύσκολο να διακρίνετε τις διαφορές ανάμεσα:

- στις ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στο Artivus,
- στις ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στα άλλα φάρμακα που επίσης λαμβάνετε
- στις επιπλοκές της λοίμωξης HIV.

Για αυτό το λόγο είναι πολύ σημαντικό να αναφέρετε στον γιατρό σας οποιοσδήποτε μεταβολές στην υγεία σας.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Artivus:**

- Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
  - Ηπατίτιδα και λιπώδης διήθηση ήπατος
  - Ηπατική ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.
  - Αυξημένα επίπεδα στο αίμα της χολερυθρίνης (ενός προϊόντος αποδόμησης της αιμοσφαιρίνης)

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε:

- Απώλεια όρεξης
- Ναυτία (στομαχική διαταραχή)
- Έμετο και/ή ίκτερο

τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων.

- Αιμορραγία
  - \*Αιμορραγία στον εγκέφαλο. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη αναπηρία ή θάνατο και έχει εμφανιστεί σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν Artivus σε κλινικές μελέτες. Στην πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων η αιμορραγία μπορεί να είχε άλλες αιτίες. Για παράδειγμα άλλες ιατρικές καταστάσεις ή λήψη άλλων φαρμάκων που μπορεί να προκάλεσαν την αιμορραγία.

### **Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

#### Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- Διάρροια
- Ναυτία (στομαχική διαταραχή)

#### Συχνές: μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- Έμετος
- Επιγαστραλγία (πόνος στην κοιλιά)
- Μετεωρισμός (όταν αερίζεστε συχνότερα)
- Κόπωση
- Πονοκέφαλος
- Ήπια εξανθήματα π.χ. με σπυράκια ή με επίπεδες ή ανώμαλες κόκκινες κηλίδες
- Αυξήσεις στα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα
- Δυσπεψία

#### Μη συχνές: μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- Μείωση στα ερυθρά και λευκά κύτταρα του αίματος
- Μείωση στα αιμοπετάλια
- Αλλεργικές αντιδράσεις (αντίδραση υπερευαισθησίας)
- Μειωμένη όρεξη
- Διαβήτης
- Αυξημένο σάκχαρο αίματος
- Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα
- Αϋπνία και άλλες διαταραχές του ύπνου
- Υπνηλία
- Ζάλη
- Μούδιασμα και/ή φαγούρα και/ή πόνος στα πέλματα ή στα χέρια
- Δυσκολίες στην αναπνοή
- Καούρα
- Φλεγμονή στο πάγκρεας
- Φλεγμονή στο δέρμα
- Κνησμός
- Μυϊκές κράμπες
- Μυϊκός πόνος
- Ασθένεια των νεφρών
- Γριπώδης συνδρομή (αίσθημα αδιαθεσίας)
- Πυρετός
- Απώλεια βάρους
- Αυξημένα επίπεδα του παγκρεατικού ενζύμου αμυλάση στο αίμα
- Αυξήσεις της δραστηριότητας των ηπατικών ενζύμων
- Ηπατίτιδα με βλάβη των ηπατικών κυττάρων λόγω επίδρασης μιας τοξίνης

#### Σπάνιες: μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους

- Ηπατική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης)
- Ηπατίτιδα
- Λιπώδης διήθηση του ήπατος
- Αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα (ένα προϊόν διάσπασης της αιμοσφαιρίνης)
- Αφυδάτωση (όταν το σώμα σας δεν έχει αρκετό νερό)

- Αδυνατίσµα του προσώπου
- Αιµορραγία στον εγκέφαλο\* (δείτε παραπάνω)
- Αυξηµένα επίπεδα του παγκρεατικού ενζύµου λιπάση

### **Περαιτέρω πληροφορίες για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή:**

- Αιµορραγία
  - Αυξηµένη αιµορραγία. Εάν έχετε αιμορροφιλία τύπου Α και Β, µπορεί να εμφανίσετε αυξηµένη αιµορραγία, η οποία µπορεί να εντοπίζεται στο δέρµα ή στις αρθρώσεις. Εάν υποφέρεται από αυξηµένη αιµορραγία θα πρέπει να ενηµερώσετε τον γιατρό σας αµέσως.

#### **Διαταραχές των μυών**

Έχουν υπάρξει αναφορές μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναµίας. Αυτές εμφανίζονται κυρίως όταν το Artivus ή άλλοι αναστολείς πρωτεάσης λαµβάνονται µαζί µε νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σπανίως αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές, συµπεριλαµβάνοντας και αποδόµηση του μυϊκού ιστού (ραβδοµυόλυση).

### **Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους**

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά παρόμοιες µε αυτές που περιγράφηκαν για τους ενήλικες. Ο έµετος, το εξάνθηµα και ο πυρετός εµφανίστηκαν πιο συχνά στα παιδιά από ότι στους ενήλικες.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενηµερώστε τον γιατρό ή τον φαρµακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, µέσω του εθνικού συστήµατος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτηµα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών µπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά µε την ασφάλεια του παρόντος φαρµάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Artivus**

Το φάρµακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε µέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να µη χρησιµοποιείτε αυτό το φάρµακο µετά την ηµεροµηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη µετά την «ΛΗΞΗ». Η ηµεροµηνία λήξης είναι η τελευταία ηµέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Όταν η φιάλη ανοιχτεί το περιεχόµενό της πρέπει να χρησιµοποιείται εντός 60 ηµερών (φυλασσόµενη σε θεµοκρασία µικρότερη των 25 °C). Θα πρέπει να γράψετε την ηµεροµηνία που ανοίξατε τη φιάλη στην επισήµανση και/ή στο εξωτερικό κουτί.

Μην πετάτε φάρµακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίµµατα. Ρωτήστε τον φαρµακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρµακα που δεν χρησιµοποιείτε πια. Αυτά τα µέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Artivus**

- Η δραστική ουσία είναι το tipranavir. Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg tipranavir.
- Τα άλλα συστατικά είναι ρικινολεϊκή µακρογλυκερόλη, αιθανόλη (αλκοόλη), µονο/διγλυκερίδια του καπρυλικού/ καπροϊκού οξέως, προπυλενογλυκόλη, κεκαθαρµένο ύδωρ, τροµεταµόλη και γαλλικός προπυλεστερας. Το κέλυφος του καψακίου περιέχει ζελατίνη, κόκκινο οξειδίο του σιδήρου, προπυλενο-γλυκόλη, κεκαθαρµένο ύδωρ, «µείγµα σορβιτόλης

ειδικής γλυκερίνης» (d-σορβιτόλη, 1,4 σορβιτάνη, μαννιτόλη και γλυκερίνη) και διοξείδιο του τιτανίου. Το μαύρο εκτυπωτικό μελάνι περιέχει προπυλενο-γλυκόλη, μαύρο οξείδιο του σιδήρου, οξείκος – φθαλικός πολυβινυλεστερας, πολυαιθυλενογλυκόλη και υδροξείδιο του αμμωνίου.

#### **Εμφάνιση του Artivus και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα μαλακά καψάκια Artivus είναι χρώματος ροζ, επιμήκη μαλακά καψάκια ζελατίνης με εκτυπωμένο με μαύρο χρώμα το 'TPV 250'. Κάθε καψάκιο Artivus περιέχει 250 mg της δραστικής ουσίας tipranavir. Το Artivus παρέχεται σε φιάλες που περιέχουν 120 καψάκια.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

#### **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**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

**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

**Slovenská republika**

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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Artivus 100 mg/ml πόσιμο διάλυμα tipranavir

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για το παιδί σας.**

- \* Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- \* Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με αυτά του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρηθεί στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Artivus και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Artivus
3. Πώς να πάρετε το Artivus
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Artivus
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Artivus και ποια είναι η χρήση του

Το Artivus περιέχει τη δραστική ουσία tipranavir. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς πρωτεάσης και χρησιμοποιούνται στην αγωγή της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV). Αναστέλλει τη δράση ενός ενζύμου που ονομάζεται πρωτεάση και συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό του HIV. Όταν η δράση του ενζύμου αναστέλλεται, ο ιός δεν πολλαπλασιάζεται κανονικά, γεγονός που επιβραδύνει τη λοίμωξη. Το παιδί σας θα πρέπει να παίρνει το Artivus μαζί με:

- ριτοναβίρη χαμηλής δόσης (η οποία βοηθάει το Artivus να φτάνει σε αρκετά υψηλά επίπεδα στο αίμα του παιδιού σας)
- άλλα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός του παιδιού σας, μαζί με εσάς, θα αποφασίσει ποια άλλα φάρμακα θα πρέπει να πάρει. Αυτό εξαρτάται από παράγοντες όπως:
  - ποια άλλα φάρμακα έχει ήδη πάρει το παιδί σας για τον HIV
  - σε ποια φάρμακα ο HIV του παιδιού σας είναι ανθεκτικός. Αν ο HIV του παιδιού σας είναι ανθεκτικός σε μερικά φάρμακα για τον HIV, αυτό σημαίνει ότι αυτό το φάρμακο δε θα δράσει τόσο καλά ή καθόλου.

Το Artivus χρησιμοποιείται ειδικά για την αγωγή του HIV, ο οποίος είναι ανθεκτικός στους περισσότερους άλλους αναστολείς πρωτεάσης. Πριν αρχίσετε την αγωγή, ο γιατρός του παιδιού σας θα έχει πάρει δείγματα αίματος για να ελέγξει την αντοχή του HIV του παιδιού σας. Αυτοί οι έλεγχοι θα έχουν επιβεβαιώσει ότι ο HIV στο αίμα του παιδιού σας είναι ανθεκτικός στους περισσότερους άλλους αναστολείς πρωτεάσης. Τότε η αγωγή με Artivus είναι κατάλληλη για το παιδί σας. Το παιδί σας δε θα πρέπει να χρησιμοποιήσει το Artivus εάν δεν έχει λάβει ποτέ αντιρετροϊκή αγωγή ή υπάρχουν διαθέσιμες άλλες επιλογές αντιρετροϊκών.

Το πόσιμο διάλυμα Artivus ενδείκνυται για:

- παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Artivus

**Το παιδί σας θα πρέπει να παίρνει το Artivus σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό επίσης να γνωρίζετε σχετικά με αυτά τα φάρμακα. Για αυτό θα πρέπει να διαβάσετε προσεκτικά τα Φύλλα Οδηγιών της ριτοναβίρης και των άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων σας. Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη ριτοναβίρη και τα άλλα φάρμακα που συνταγογραφήθηκαν για το παιδί σας, παρακαλούμε ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.**

### Μη δώσετε το Artivus:

- σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στο tirgranavir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που το παιδί σας πάσχει από μέτρια έως σοβαρά ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός του παιδιού σας θα πάρει ένα δείγμα αίματος για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ του παιδιού σας (την ηπατική λειτουργία). Ανάλογα με την ηπατική λειτουργία μπορεί να πρέπει να καθυστερήσει ή να διακόψει την αγωγή με Artivus.
- σε περίπτωση που το παιδί σας λαμβάνει προϊόντα που περιέχουν:
  - ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για την αγωγή της φυματίωσης)
  - σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για την αγωγή στομαχικών διαταραχών)
  - πιμοζίδη ή σερτινδόλη (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της σχιζοφρένειας)
  - κουετιαπίνη (χρησιμοποιείται για την αγωγή της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής)
  - λουρασιδόνη (χρησιμοποιείται για την θεραπεία της σχιζοφρένειας)
  - τριαζολάμη ή από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για την αγωγή του άγχους ή διαταραχών του ύπνου
  - παράγωγα εργοτίνης (χρησιμοποιούνται για την αγωγή της κεφαλαλγίας)
  - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία των αλλεργιών ή της αλλεργικής ρινίτιδας)
  - σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για να ελαττώσουν τη χοληστερόλη του αίματος)
  - αμιωδαρόνη, βεπριδύλη, φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη ή κινιδίνη (χρησιμοποιούνται για την αγωγή καρδιακών διαταραχών)
  - μετοπρολόλη (χρησιμοποιείται στην καρδιακή ανεπάρκεια).
  - αλφουσοζίνη και σιλντεναφίλη (όταν χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν μία σπάνια διαταραχή των αγγείων του αίματος που χαρακτηρίζεται από αυξημένη πίεση στην πνευμονική αρτηρία)
  - κολχικίνη (όταν χρησιμοποιείται για την αγωγή των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με νόσο των νεφρών ή του ήπατος).

Το παιδί σας δεν πρέπει να παίρνει φάρμακα που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (ένα φυτικό φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης). Αυτό μπορεί να εμποδίσει το Artivus από το να δράσει σωστά.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας πριν δώσετε το Artivus στο παιδί σας.

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν έχει:

- αιμοφιλία τύπου A ή B
- διαβήτη
- νόσο του ήπατος

Εάν το παιδί σας έχει:

- υψηλές τιμές δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας
- λοίμωξη ηπατίτιδας B ή C

το παιδί σας είναι σε υψηλό κίνδυνο για σοβαρή και δυνητικά μοιραία βλάβη του ήπατος γενικά ενώ



λαμβάνετε Artivus. Ο γιατρός του παιδιού σας θα παρακολουθεί τη λειτουργία του ήπατος μέσω εξετάσεων αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με Artivus. Εάν το παιδί σας πάσχει από ηπατική νόσο ή ηπατίτιδα θα αποφασίσει ο γιατρός του εάν απαιτούνται επιπλέον εξετάσεις. Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας όσο το δυνατό συντομότερα, εάν το παιδί σας έχει σημεία ή συμπτώματα ηπατίτιδας:

- πυρετό
- δυσφορία (γενικά αίσθημα αδιαθεσίας)
- ναυτία (στομαχική διαταραχή)
- έμετο
- κοιλιακό πόνο
- κόπωση
- ίκτερο (κίτρινο χρώμα του δέρματος ή των βολβών των ματιών)

#### Το Artivus δεν αποτελεί θεραπεία για την λοίμωξη HIV:

Θα πρέπει να γνωρίζετε ότι το παιδί σας μπορεί να συνεχίσει να αναπτύσσει λοιμώξεις και άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη νόσο του HIV. Για αυτό θα πρέπει να συνεχίσετε να έχετε συχνή επικοινωνία με τον γιατρό του παιδιού σας. Το παιδί σας εξακολουθεί να μπορεί να μεταδίδει τον ιό HIV ενώ παίρνει αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό του παιδιού σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

#### Εξάνθημα

Ήπιο έως μέτριο εξάνθημα, που περιλαμβάνει:

- κνίδωση
- εξάνθημα με επίπεδα ή ανώμαλης επιφάνειας κόκκινα σημάδια
- ευαισθησία στον ήλιο

έχουν αναφερθεί σε περίπου 1 στους 10 ασθενείς που λάμβαναν Artivus. Μερικοί ασθενείς που εμφάνισαν εξάνθημα είχαν επίσης:

- πόνο στις αρθρώσεις ή ακαμψία
- σφίξιμο στο λαιμό
- γενικευμένη φαγούρα

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, σημεία και συμπτώματα της φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν αμέσως μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής. Πιστεύεται ότι αυτά τα συμπτώματα οφείλονται σε μία βελτίωση της ανοσολογικής απόκρισης του σώματος, επιτρέποντας στο σώμα να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις οι οποίες μπορεί να ήταν παρούσες χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε κάποια συμπτώματα λοίμωξης (για παράδειγμα πυρετό, διόγκωση λεμφαδένων), παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας αμέσως.

Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να συμβούν αφού το παιδί σας αρχίσει να λαμβάνει φάρμακα για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας αμέσως για να σας συμβουλευσει για την απαραίτητη αγωγή.

Πείτε στον γιατρό του παιδιού σας εάν στο παιδί σας συμβεί λιποθυμία ή μία αίσθηση μη φυσιολογικών χτύπων της καρδιάς. Το Artivus σε συνδυασμό με χαμηλής δόσης ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό του παιδιού σας και στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας του παιδιού σας. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να φανούν στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα).

Προβλήματα οστών: Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας

μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το πόσιμο διάλυμα Artivus δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ούτε από παιδιά κάτω των 2 ετών, ούτε από εφήβους 12 ετών ή μεγαλύτερους.

Το πόσιμο διάλυμα Artivus περιέχει βιταμίνη Ε. Το παιδί σας δε θα πρέπει να παίρνει επιπρόσθετα συμπληρώματα βιταμίνης Ε.

### **Άλλα φάρμακα και Artivus**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά τα οποία χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Αυτό είναι **πολύ σημαντικό**. Εάν παίρνει άλλα φάρμακα ταυτόχρονα με το Artivus και τη ριτοναβίρη, αυτό μπορεί να ενδυναμώσει ή να εξασθενίσει την επίδραση των φαρμάκων. Αυτές οι επιδράσεις ονομάζονται αλληλεπιδράσεις και μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή να εμποδίσουν τον κατάλληλο έλεγχο άλλων καταστάσεων τις οποίες μπορεί να έχει το παιδί σας.

### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα για τον HIV

- etranavirine ανήκει σε μια τάξη HIV φαρμάκων που ονομάζονται μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs). Η λήψη Artivus με etranavirine δε συνιστάται.
- abacavir και zidovudine. Αυτά ανήκουν σε μια κατηγορία των φαρμάκων για το HIV τα οποία ονομάζονται νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs). Ο γιατρός του παιδιού σας θα συνταγογραφήσει abacavir και zidovudine εάν δεν μπορεί να πάρει άλλους NRTIs.
- didanosine: εάν παίρνει εντεροδιαλυτά δισκία didanosine, θα πρέπει να τα παίρνει τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή μετά το Artivus.
- εμτρισιταβίνη: εάν το παιδί σας παίρνει εμτρισιταβίνη η νεφρική του λειτουργία θα πρέπει να ελεγχθεί πριν την έναρξη του Artivus.
- rilpivirine: εάν λαμβάνετε rilpivirine, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά.
- Αναστολείς πρωτεάσης (PIs): η λήψη του Artivus μπορεί να προκαλέσει μεγάλες μειώσεις στα επίπεδα των άλλων αναστολέων της πρωτεάσης του HIV στο αίμα σας. Για παράδειγμα οι αναστολείς πρωτεάσης amprenavir, atazanavir, lopinavir and saquinavir θα μειωθούν. Η λήψη Artivus, μαζί με atazanavir, μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του Artivus στο αίμα και της ριτοναβίρης κατά πολύ. Ο γιατρός του παιδιού σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν θα πρέπει να λάβει συνδυασμό Artivus και αναστολέων πρωτεάσης.

Άλλα φάρμακα με τα οποία το Artivus μπορεί να αλληλεπιδρά περιλαμβάνουν:

- από του στόματος αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης: Εάν το παιδί σας παίρνει αντισυλληπτικό χάπι για αποφυγή της κύησης, θα πρέπει να χρησιμοποιήσει μια πρόσθετη ή διαφορετική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. αντισύλληψη με φραγμό όπως το προφυλακτικό). Γενικά, δε συνιστάται να παίρνει Artivus, μαζί με ριτοναβίρη, μαζί με από του

στόματος αντισυλληπτικά ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT). Θα πρέπει να το ελέγξετε με τον γιατρό του παιδιού σας εάν επιθυμεί να συνεχίσει να παίρνει από του στόματος αντισυλληπτικά ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Εάν χρησιμοποιεί από του στόματος αντισυλληπτικά ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, έχει αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξει εξάνθημα στο δέρμα, ενώ παίρνει το Artivus. Αν εμφανιστεί εξάνθημα, είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό του παιδιού σας, καθώς μπορεί να χρειαστεί να διακόψει προσωρινά είτε το Artivus είτε τα από του στόματος αντισυλληπτικά ή τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαιντοϊνη (χρησιμοποιούνται στην αγωγή της επιληψίας). Αυτά μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Artivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να επιτύχουν και να διατηρήσουν τη στύση). Οι επιδράσεις της sildenafil και της vardenafil είναι πιθανό να είναι αυξημένες εάν ληφθούν μαζί με το Artivus. Δε θα πρέπει να συνταγογραφηθεί tadalafil έως ότου συμπληρωθούν 7 ή περισσότερες μέρες λήψης Artivus.
- omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole (αναστολείς αντλίας πρωτονίων) που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της παραγωγής γαστρικού οξέος.
- μετρονιδαζόλη (χρησιμοποιείται για την αγωγή των λοιμώξεων)
- δισουλφιδράμη (χρησιμοποιείται για την αγωγή της εξάρτησης από το αλκοόλ)
- βουπρενορφίνη/ναλοξόνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του έντονου πόνου)
- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων (για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος))
- βαρφαρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την πρόληψη της θρόμβωσης)
- διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των καρδιακών αρρυθμιών και της καρδιακής ανεπάρκειας)
- αντιμυκητιασικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης της φλουκοναζόλης, της ιτρακοναζόλης, της κετοκοναζόλης ή της βορικοναζόλης

Τα παρακάτω φάρμακα δε συνιστώνται:

- φλουτικαζόνη (χρησιμοποιείται για την αγωγή του άσθματος)
- ατορβαστατίνη (χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος).
- σαλμετερόλη (χρησιμοποιείται για την επίτευξη μακροχρόνιου ελέγχου του άσθματος, πρόληψη βρογχόσπασμου με ΧΑΠ).
- bosentan (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης)
- αλοφαντρίνη ή λουμεφαντρίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- τολτεροδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης (με συμπτώματα συχνουρίας, επιτακτικότητας, ή επιτακτικής ακράτειας))
- bocoprevir και telaprevir (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- cobicistat και προϊόντα που περιέχουν cobicistat (χρησιμοποιούνται για την αύξηση της αποτελεσματικότητας των αντιικών φαρμάκων).

Το Artivus μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας ορισμένων φαρμάκων, περιλαμβανομένων:

- μεθαδόνη, μεπεριδίνη (πεθιδίνη), τα οποία χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατα της μορφίνης

Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να χρειαστεί να αυξήσει ή να μειώσει τη δόση άλλων φαρμάκων τα οποία παίρνει μαζί με το Artivus. Για παράδειγμα τα παρακάτω:

- ριφαμπουτίνη και κλαριθρομυκίνη (αντιβιοτικά)
- θεοφυλλίνη (χρησιμοποιείται για την αγωγή του άσθματος)
- δεσιπραμίνη, τριαζολόνη και βουπροπιόνη (χρησιμοποιούνται για την αγωγή της κατάθλιψης, η βουπροπιόνη χρησιμοποιείται επίσης για τη διακοπή του καπνίσματος)
- μιδαζολάμη (όταν χορηγείται με ένωση). Η μιδαζολάμη είναι ένα ηρεμιστικό που χρησιμοποιείται για την αγωγή του άγχους και να βοηθάει το παιδί σας να κοιμηθεί.
- ροσουβαστατίνη ή πραβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα)
- κολχικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των εξάρσεων της ουρικής αρθρίτιδας με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία).

Εάν το παιδί σας παίρνει αντιόξινα με βάση το αργίλιο και το μαγνήσιο (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της δυσπεψίας/γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης), το χρονικό διάστημα μεταξύ Artivus και αντιόξινων θα πρέπει να είναι τουλάχιστον δύο ώρες.

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας παίρνει φάρμακα όπως παράγοντες που αραιώνουν το αίμα ή εάν το παιδί σας παίρνει βιταμίνη Ε. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο γιατρός του παιδιού σας ενδέχεται να λάβει συγκεκριμένα μέτρα προφύλαξης,

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν το παιδί σας είναι έγκυος ή θηλάζει, πιστεύετε ότι το παιδί σας μπορεί να είναι έγκυος ή σχεδιάζει να αποκτήσει παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού του παιδιού σας προτού δώσετε αυτό το φάρμακο. Δεν είναι γνωστό εάν το Artivus μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια κατά την εγκυμοσύνη. Το παιδί σας δεν πρέπει να θηλάζει το μωρό γιατί είναι πιθανό το μωρό να μολυνθεί από HIV μέσω του μητρικού γάλακτος. Βλ. επίσης παράγραφο 2, «από του στόματος αντισυλληπτικά/θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT)».

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Artivus μπορεί να επηρεάσουν το παιδί σας στην ικανότητα οδήγησης ή στο χειρισμό μηχανημάτων (π.χ. ζάλη και υπνηλία). Εάν επηρεαστεί, δε θα πρέπει να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανήματα.

## **3. Πώς να πάρετε το Artivus**

Πάντοτε να δίνετε στο παιδί σας το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις συμβουλές του γιατρού. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Το παιδί σας θα πρέπει να λαμβάνει το Artivus μαζί με ριτοναβίρη.

Το πόσιμο διάλυμα Artivus θα πρέπει να λαμβάνεται με το φαγητό.

Η δόση για παιδιά, ηλικίας 2 έως 12 ετών, θα πρέπει να υπολογιστεί από τον γιατρό. Αυτό θα βασιστεί στην επιφάνεια σώματος του παιδιού σε τετραγωνικά μέτρα. Η δόση για τα παιδιά δεν μπορεί να υπερβαίνει τα 5 ml (500 mg) δύο φορές την ημέρα με το φαγητό. Βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός του παιδιού σας έχει ενημερώσει με σαφήνεια ποια είναι η σωστή δόση για το παιδί σας. Θα πρέπει να μετράτε την ακριβή δόση χρησιμοποιώντας την παρεχόμενη σύριγγα και τον προσαρμογέα ως εξής:

1. Ελέγξτε ότι το πόσιμο διάλυμα είναι διαυγές (δείτε παρακάτω)
2. Ανοίξτε τη φιάλη πιέζοντας το πόμα προς τα κάτω και στρίβοντας το με φορά αντίθετη από αυτή των δεικτών του ρολογιού.
3. Αφαιρέστε το κάλυμμα της σύριγγας που καλύπτει το άκρο της από του στόματος σύριγγας (το κάλυμμα δε θα προσαρμοστεί εάν είναι η πρώτη φορά που χρησιμοποιείτε τη σύριγγα).
4. Εισάγετε την από του στόματος σύριγγα στον προσαρμογέα που είναι τοποθετημένος στο λαιμό της φιάλης. Βεβαιωθείτε ότι η από του στόματος σύριγγα έχει προσαρμοστεί πλήρως. Ο μέγιστος όγκος που μπορείτε να αφαιρέσετε με μία φορά είναι 5 ml (που αντιστοιχεί σε 500 mg tirpanavir), που είναι η μέγιστη μονή δόση για ένα παιδί με επιφάνεια σώματος > 1.33 m<sup>2</sup>.
5. Αναποδογυρίστε τη φιάλη και αφαιρέστε αργά την απαιτούμενη ποσότητα πόσιμου διαλύματος Artivus.
6. Αδειάστε αργά το πόσιμο διάλυμα Artivus από τη σύριγγα στο στόμα του παιδιού σας.
7. Αφού χρησιμοποιήσετε την από του στόματος σύριγγα, ξαναποτοθετήστε το κάλυμμα της σύριγγας.

Προτού δώσετε το Artivus θα πρέπει να ελέγξετε εάν το πόσιμο διάλυμα είναι διαυγές. Μπορεί να εμφανιστούν κρύσταλλοι σαν ένα πολύ λεπτό στρώμα στη βάση της φιάλης, όταν η φιάλη είναι σε όρθια θέση. Μπορεί να υπάρχουν άλλα σωματίδια στη βάση της φιάλης. Μια μικρή ποσότητα

κρυστάλλων, δεν επηρεάζει τη δραστηριότητα ή την ασφάλεια του φαρμάκου σας.

Θα πρέπει να επιστρέψετε τη φιάλη στον γιατρό του παιδιού σας για αντικατάσταση το συντομότερο δυνατό εάν:

- υπάρχει κάτι περισσότερο από ένα πολύ λεπτό στρώμα κρυστάλλων στη βάση της φιάλης ή
- δεν είστε βέβαιοι σχετικά με την ποσότητα των κρυστάλλων που βλέπετε ή
- βλέπετε οποιαδήποτε άλλα σωματίδια.

Μέχρι να αντικαταστήσετε τη φιάλη, παρακαλούμε συνεχίστε να δίνετε στο παιδί σας τις συνήθεις δόσεις του πόσιμου διαλύματος Artivus.

Το παιδί σας πάντα θα πρέπει να παίρνει το Artivus σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα. Θα πρέπει να ακολουθείτε τις οδηγίες του παρεχόμενου Φύλλου Οδηγιών Χρήσης αυτών των φαρμάκων.

Το παιδί σας θα πρέπει να συνεχίσει να λαμβάνει το Artivus για όσο διάστημα ο γιατρός του παιδιού σας του/της υποδείξει. Στην ηλικία των 12 ετών, τα παιδιά που λαμβάνουν Artivus θα πρέπει να αλλάξουν αγωγή από πόσιμο διάλυμα σε καψάκια.

#### **Εάν το παιδί σας πάρει μεγαλύτερη δόση Artivus από την κανονική**

Εάν πάρει μεγαλύτερη δόση Artivus από αυτή που συνταγογραφήθηκε ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας το συντομότερο δυνατόν.

#### **Εάν το παιδί σας ξεχάσει να πάρει το Artivus**

Εάν το παιδί σας παραλείψει μια δόση του Artivus ή της ριτοναβίρης για περισσότερο από 5 ώρες, περιμένετε και μετά χορηγήστε την επόμενη δόση του Artivus και της ριτοναβίρης στην προγραμματισμένη ώρα. Εάν το παιδί σας παραλείψει μια δόση του Artivus και/ή της ριτοναβίρης για λιγότερο από 5 ώρες, χορηγήστε τη δόση που παρέλειψε αμέσως. Έπειτα χορηγήστε την επόμενη δόση του Artivus και της ριτοναβίρης στην προγραμματισμένη ώρα.

Μην δώσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν το παιδί σας σταματήσει να παίρνει το Artivus**

Έχειδειχθεί ότι αν λαμβάνονται όλες οι δόσεις στους κατάλληλους χρόνους:

- αυξάνεται πολύ η δραστηριότητα του αντιρετροϊκού συνδυασμού φαρμάκων
- μειώνονται οι πιθανότητες της ανάπτυξης αντοχής του HIV ιού του παιδιού σας στα αντιρετροϊκά του/της φάρμακα.

Οπότε, είναι σημαντικό να συνεχίσει το παιδί σας να λαμβάνει το Artivus σωστά, όπως περιγράφηκε παραπάνω. Το παιδί σας ΔΕΝ πρέπει να σταματήσει να παίρνει το Artivus, παρά μόνο εάν το πει ο γιατρός του παιδιού σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός του παιδιού σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Μπορεί να είναι δύσκολο να διακρίνετε τις

διαφορές ανάμεσα:

- στις ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στο Artivus
- στις ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στα άλλα φάρμακα που επίσης λαμβάνει το παιδί σας
- στις επιπλοκές της λοίμωξης HIV.

Για αυτό το λόγο είναι πολύ σημαντικό να αναφέρετε στον γιατρό του παιδιού σας οποιοσδήποτε μεταβολές στην υγεία του.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Artivus:**

- Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
  - Ηπατίτιδα και λιπώδης διήθηση ήπατος
  - Ηπατική ανεπάρκεια, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο
  - Αυξημένα επίπεδα στο αίμα της χολερυθρίνης (ενός προϊόντος αποδόμησης της αιμοσφαιρίνης)

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας εάν εμφανίσει:

  - Απώλεια όρεξης
  - Ναυτία (στομαχική διαταραχή)
  - Έμετο και/ή ίκτερο

τα οποία μπορεί να είναι συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων.
- Αιμορραγία
  - \*Αιμορραγία στον εγκέφαλο. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη αναπηρία ή θάνατο και έχει εμφανιστεί σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν Artivus σε κλινικές μελέτες. Στην πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων η αιμορραγία μπορεί να είχε άλλες αιτίες. Για παράδειγμα άλλες ιατρικές καταστάσεις ή λήψη άλλων φαρμάκων που μπορεί να προκάλεσαν την αιμορραγία.

### **Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- Διάρροια
- Ναυτία (στομαχική διαταραχή)

Συχνές: μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- Έμετος
- Επιγαστραλγία (πόνος στην κοιλιά)
- Μετεωρισμός (όταν αερίζετε συχνότερα)
- Κόπωση
- Πονοκέφαλος
- Ήπια εξανθήματα π.χ. με σπυράκια ή με επίπεδες ή ανώμαλες κόκκινες κηλίδες
- Αυξήσεις στα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα
- Δυσπεψία

Μη συχνές: μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- Μείωση στα ερυθρά και λευκά κύτταρα του αίματος
- Μείωση στα αιμοπετάλια
- Αλλεργικές αντιδράσεις (αντίδραση υπερευαισθησίας)
- Μειωμένη όρεξη
- Διαβήτης
- Αυξημένο σάκχαρο αίματος
- Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα
- Αϋπνία και άλλες διαταραχές του ύπνου
- Υπνηλία
- Ζάλη
- Μούδιασμα και/ή φαγούρα και/ή πόνος στα πέλματα ή στα χέρια

- Δυσκολίες στην αναπνοή
- Καούρα
- Κάψιμο στο στήθος
- Φλεγμονή στο πάγκρεας
- Φλεγμονή στο δέρμα
- Κνησμός
- Μυϊκές κράμπες
- Μυϊκές πόνος
- Ασθένεια των νεφρών
- Γριπώδης συνδρομή (αίσθημα αδιαθεσίας)
- Πυρετός
- Απώλεια βάρους
- Αυξημένα επίπεδα του παγκρεατικού ενζύμου αμυλάση στο αίμα
- Αυξήσεις της δραστηριότητας των ηπατικών ενζύμων
- Ηπατίτιδα με βλάβη των ηπατικών κυττάρων λόγω επίδρασης μιας τοξίνης

#### Σπάνιες: μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους

- Ηπατική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης)
- Ηπατίτιδα
- Λιπώδης διήθηση του ήπατος
- Αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα (ένα προϊόν διάσπασης της αιμοσφαιρίνης)
- Αφυδάτωση (όταν το σώμα δεν έχει αρκετό νερό)
- Αδυνατίσμα του προσώπου
- Αιμορραγία στον εγκέφαλο\* (δείτε παραπάνω)
- Αυξημένα επίπεδα του παγκρεατικού ενζύμου λιπάση

#### **Περαιτέρω πληροφορίες για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή**

- Αιμορραγία
  - Αυξημένη αιμορραγία. Εάν το παιδί σας έχει αιμορροφιλία τύπου A και B, μπορεί να εμφανίσει αυξημένη αιμορραγία, η οποία μπορεί να εντοπίζεται στο δέρμα ή στις αρθρώσεις. Εάν υποφέρει από αυξημένη αιμορραγία θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας αμέσως.

#### Διαταραχές των μυών

Έχουν υπάρξει αναφορές μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας. Αυτές εμφανίζονται κυρίως όταν το Artivus ή άλλοι αναστολείς πρωτεάσης λαμβάνονται μαζί με νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σπανίως αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές, συμπεριλαμβανοντας και αποδόμηση του μυϊκού ιστού (ραβδομυόλυση).

#### Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές που περιγράφηκαν για τους ενήλικες. Ο έμετος, το εξάνθημα και ο πυρετός παρατηρήθηκαν πιο συχνά στα παιδιά από ότι στους ενήλικες.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρηθούν στο παιδί σας ανεπιθύμητες ενέργειες, παρακαλώ ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Artivus

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 15 °C. Να μην τοποθετείται στο ψυγείο ή στην κατάψυξη. Όταν η φιάλη ανοιχτεί, θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το φάρμακο μέσα σε 60 μέρες. Θα πρέπει να γράψετε την ημερομηνία που ανοίξατε τη φιάλη στην επισήμανση και/ή στο εξωτερικό κουτί. Να τοποθετείτε τη φιάλη μέσα στο εξωτερικό κουτί.

Εάν παρατηρήσετε κάτι περισσότερο από ένα λεπτό στρώμα κρυστάλλων στη βάση της φιάλης θα πρέπει:

- να δώσετε την επόμενη δόση
- να επιστρέψετε τη φιάλη στον φαρμακοποιό ή στον γιατρό το συντομότερο δυνατό για να σας δώσει μια νέα φιάλη

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό του παιδιού σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Artivus

- Η δραστική ουσία είναι το tipranavir. Κάθε ml περιέχει 100 mg tipranavir.
- Τα άλλα συστατικά είναι πολυαιθυλενογλυκόλη, βιταμίνη Ε πολυαιθυλενογλυκόλη ηλεκτρική, κεκαθαρωμένο ύδωρ, προπυλενογλυκόλη, μονο/ διγλυκερίδια καπρυλικού/ καπρικού οξέος, σουκραλόζη, ασκορβικό οξύ, βελτιωτικά γεύσης μέντας και καραμέλας βουτύρου.

### Εμφάνιση του Artivus και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το πόσιμο διάλυμα Artivus είναι ένα διαυγές κίτρινο υγρό.

Το πόσιμο διάλυμα Artivus διατίθεται σε φιάλες από σκουρόχρωμο γυαλί που περιέχουν 95 ml πόσιμο διάλυμα. Συμπεριλαμβάνεται μία από του στόματος σύριγγα των 5 ml και ένας προσαρμογέας για χορήγηση της δόσης.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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



Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.