

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aptivus 250 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga pehmekapsel sisaldab 250 mg tipranaviiri.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga pehmekapsel sisaldab 100,0 mg etanooli, 455,0 mg makrogoolglütseroolritsinoleaati ja 12,6 mg sorbitooli

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel.

Roosad piklikud želatiin-pehmekapslid, millele on musta tindiga trükitud „TPV 250“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aptivus on näidustatud HIV-1 infektsiooni kombineeritud retroviirusevastaseks raviks koos ritonaviiri väikeste annustega täiskasvanutele ja vähemalt 12-aastastele noorukitele, kes on juba eelnevalt saanud tugevat ravi ning kellel on välja kujunenud viiruse resistentsus mitmete proteaasi inhibiitorite suhtes. Aptivus't tuleb kasutada kombineeritud retroviirusevastase ravi ühe osana patsientidel, kel puuduvad muud ravivalikud.

Aptivus'e ravi määramisel tuleb hoolikalt arvestada patsiendi eelnevat ravi ja erinevate ainetega seotud mutatsioonide mudeleid. Aptivus'e kasutamisel tuleb juhinduda genotüübi ja fenotüübi määramisest (kui võimalik) ja eelnevatest raviskeemidest. Ravi alustamisel tuleb arvesse võtta mutatsioonide kombinatsioone, mis võivad negatiivselt mõjutada viroloogilist vastust Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste kombinatsioonile (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Aptivus't tuleb alati manustada koos madala doosi ritonaviiriga, mis on farmakokineetiline võimendi ning kombinatsioonis koos teiste retroviirusvastaste ravimitega. Seega tuleb enne Aptivus'e ravi alustamist hoolikalt uurida ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet (eelkõige lõike, mis puudutavad vastunäidustusi, hoiatusi ja kahjulikke kõrvaltoimeid).

Aptivus't tohiks välja kirjutada arst, kellel on HIV-1 infektsiooni ravis kogemusi.

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid (alates 12-18 aastast)

Aptivus'e soovitatav annus on 500 mg, koos 200 mg ritonaviiriga (ritonaviiri väikese annusega) kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4 ettevaatusabinõud noorukitel).

Ritonaviiri annuseid alla 200 mg kaks korda ööpäevas ei tohi kasutada, kuna need võivad muuta kombinatsiooni efektiivsusprofili.

Kuna käesolevalt on vaid piiratud koguses andmed efektiivsuse ja ohutuse kohta noorukitel (vt lõik 5.1), siis on selle populatsiooni puhul eriti õigustatud viroloogilise vastuse ja taluvuse tähelepanelik jälgimine.

Vahelejäänud annus

Patsientidele tuleb öelda, et Aptivust ja ritonaviiri tuleb võtta iga päev selleks ettenähtud ajal. Kui annustamiseks ettenähtud ajast on möödunud üle 5 tunni, tuleb oodata järgmise annuse plaanipärase ajani ning võtta siis Aptivuse ja ritonaviiri annus. Kui annustamiseks ettenähtud ajast on möödunud alla 5 tunni, tuleb vahelejäänud annus manustada otsekohe ning seejärel võtta järgmine Aptivuse ja ritonaviiri annus plaanipärasel ajal.

Eakad

Aptivus' e kliinilised uuringud ei hõlmanud piisavat arvu vähemalt 65-aastaseid inimesi, otsustamaks, kas nende ravivastus erineb nooremate inimeste omast (vt lõik 5.2).

Üldiselt tuleb Aptivus't manustada eakatele patsientidele ettevaatlikult ja neid kontrollida eriti tähelepanelikult, kuna sel populatsioonil esineb sagedamini maksa-, neeru- või südamefunktsiooni kahjustusi ning kaasuvaid haigusi või ravikuure (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Tipranaviir metaboliseerub maksa. Seetõttu võib maksapuudulikkus põhjustada tipranaviiri mõjuaja pikenemist ning selle ohutusprofiili halvenemist. Seega tuleb kerge maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh klass A) kasutada tipranaviiri ettevaatlikkusega ning suurendada jälgimise sagedust. Tipranaviir on vastunäidustatud mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh' B või C klass) patsientidele. (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole doseerimist vaja muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Aptivus kapslite ohutust ja efektiivsust 2...12-aastastel lastel ei ole tõestatud. Käesolevalt olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 5.1 ja 5.2, kuid annustamise kohta ei saa anda mingeid soovitusi.

Samuti ei ole Aptivus kapslitega võimalik saavutada alla 12-aasta vanustele lastele sobivat annust. Lastele vanuses 2...12 aastat on saadaval Aptivus suukaudne lahus (lisadetailide osas vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet).

Aptivus' e ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Kättesaadavad andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Aptivus' e pehmekapsleid koos ritonaviiri väikeste annustega tuleb manustada söögi ajal (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Keskmise või raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass B või C) patsiendid.

Rifampitsiini kombinatsioon Aptivus' e ja samaaegselt manustatava väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed ravimid, kuna selle tagajärjel võib väheneda tipranaviiri kontsentratsioon plasmas ning tema kliinilised toimed (vt lõik 4.5).

Aptivus[®] e ja ritonaviiri väikeste annuste manustamine koos selliste toimeainetega, mille kliirens oleneb suurel määral CYP3A-st ja mille suurenenud kontsentratsioon plasmas võib põhjustada raskeid ja eluohtlikke seisundeid. Sellisteks toimeaineteks on arütmiavastased ained (nagu amiodaroon, bepridiil, kinidiin), antihistamiinid (nagu astemisool, terfenadiin), tungaltera alkaloidid (nagu dihidroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin), seedetrakti motoorikat parandavad ained (nagu tsisapriid), antipsühhootikumid (nagu pimosiid, sertindool, kvetiapiin, lurasidoon), rahustid/uinutid (nagu suukaudselt manustatud midasolaam ja triasolaam ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (nagu simvastatiin ja lovastatiin) (vt lõik 4.5). Samuti α -1-adrenoretseptori antagonist alfusosiini kasutamine, ning kopsuarteri hüpertensiooni ravi näidustusel kasutatava sildenafili kasutamine. Lisaks Aptivus[®] e manustamine koos ritonaviiri väikeste annustega ja selliste ravimitega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP2D6-st, nagu arütmiavastased preparaadid flekainiid, propafenoon ja südamepuudulikkuse puhul kasutatav metoprolol (vt lõik 4.5).

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel samaaegne kolhitsiini ja Aptivus[®] e/ritonaviiri manustamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Aptivus[®] t tuleb manustada koos ritonaviiri madalate annustega, sest see tagab ravitoime (vt lõik 4.2). Ilma ritonaviiritäppa tipranaviiri manustamise tagajärjeks on tipranaviiri taseme langus plasmas, millest võib tuleneda puudulik viirusevastane toime. Seda tuleb patsientidele selgitada.

Aptivus[®] ega ei saavutata lõplikku paranemist HIV-1 infektsioonist ega AIDSist. Aptivus[®] t või mõnda muud retroviirusevastast ravimit kasutataval patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-1 infektsiooni komplikatsioonid.

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Aptivus kapslitelt suukaudsele lahusele üleviimine

Aptivus kapslid ei ole suukaudse lahusega vahetatavad. Kapslitega võrreldes on tsirkuleeriva tipranaviiri kogus suurem, kui on manustatud samasugune annus suukaudse lahusega. Samuti erineb suukaudse lahuse koostis kapslite koostisest, sisaldades suure koguse E-vitamiini, mis on eriti märkimisväärne. Need mõlemad faktorid võivad soodustada kõrvaltoimete riski suurenemist (tüüpi, esinemissagedust ja/või raskusastet). Seetõttu ei tohi patsiente Aptivus kapslitelt Aptivus suukaudsele lahusele üle viia (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Aptivus suukaudselt lahusest kapslitele üleviimine

Aptivus suukaudne lahus ei ole kapslitega vahetatav. Suukaudse lahusega võrreldes on tsirkuleeriva tipranaviiri kogus väikesem, kui on manustatud samasugune annus kapslitena. Sellegipoolest tuleb lapsed, keda on eelnevalt ravitud Aptivus suukaudse lahusega ja kes on saanud 12-aastaseks, üle viia kapslitele – eriti seepärast, et kapslitel on soodsam ohutuse profiil. Tuleb märkida, et üleviimisega suukaudselt lahusest Aptivus[®] e kapsli vormile võib kaasnedä tsirkuleeriva ravimi koguse vähenemine. Seega on soovitatav, et patsiente, kes viiakse 12-aastaselt üle Aptivus suukaudselt lahusest kapslitele, jälgitaks tähelepanelikult nende retroviirusevastase raviskeemi viroloogilise vastuse osas (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Maksahaigus

Aptivus on vastunäidustatud keskmise või raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass B või C) patsientidele. Käesoleval hetkel ei ole piisavalt andmeid Aptivus[®] e ja madala annuse ritonaviiri üheaegse kasutamise kohta B või C hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel. Kroonilist B- või C-hepatiiti põdevad patsiendid, keda on ravitud retroviirusevastaste ravimite kombinatsiooniga, on enim ohustatud raskete maksaga seotud kõrvaltoimete poolt, mis võivad lõppeda surmaga. Sellisel patsientide populatsioonil võib Aptivus[®] t kasutada vaid juhul, kui loodetav kasu kaalub üles võimaliku riski ning sellisel juhul tuleb suurendada kliinilist ja laboratoorset jälgimist. Juhul kui samaaegselt

toimub B- või C-hepatiidiga seotud viirusevastane ravi, palun lugege ka nende ainete Ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kerge maksapuudulikkusega patsiente (Child-Pugh' A klass) tuleb hoolikalt jälgida.

Eelneva maksafunktsiooni häirega, sh kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kõrvalekaldeid, mistõttu neid tuleb kontrollida vastavalt kehtivatele tavadele. Aptivus/ritonaviir tuleb ära jätta, kui kaasuva maksahaigusega patsiendil tekivad maksafunktsiooni halvenemise sümptomid.

Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste kombinatsiooni manustamisega on kaasnenum kliinilist hepatiiti ja maksa dekompensatsiooni, sh mõned surmajuhtumid. Need on tavaliselt esinenud kaugelearenenud HIV infektsiooniga patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mitut ravimit. Aptivus'e/ritonaviiri ordineerimisel maksa ensümaatiliste kõrvalekalletega või hepatiidi anamneesiga patsientidele tuleb olla eriti ettevaatlik. Sellistel patsientidel tuleb arvestada ALT/AST sagedasema monitooringu vajadusega.

Aptivus'e ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on eelneva ravi toimet ASAT või ALAT kõrgemad kui 5 korda üle ülemise normaalkäärtuse (ULN – Upper Normal Limit), enne kui ASAT/ALAT põhiväärtus on stabiliseerunud väärtuste juures, mis on madalam kui 5X ULN, välja arvatud juhud, kus potentsiaalne kasu kaalub üles võimaliku ohu.

Aptivus'e ravi tuleb lõpetada patsientidel, kellel ASAT või ALAT väärtused on suuremad kui 10X ULN, või kellel tekivad ravi käigus kliinilise hepatiidi sümptomid. Kui on välja selgitatud teine põhjus (nt äge A-, B- või C-hepatiit, sapipõie haigus, muud ravimid), võib pärast ASAT/ALAT taastumist esialgsete väärtusteni kaaluda Aptivus-ravi jätkamist.

Maksa jälgimine

Maksafunktsiooni analüüse tuleb teostada enne ravi alustamist, kahe, nelja ja seejärel iga nelja nädala möödumisel kuni 24 nädalani ning seejärel iga kaheksa või kaheteistkümne nädala tagant. Sagedasemad uuringud (st enne ravi alustamist, esimese ravi kuu jooksul iga kahe nädala tagant, seejärel kord kuus kuni 48 nädalani ja edaspidi iga kaheksa või kaheteistkümne nädala tagant) on vajalik juhtudel kui Aptivus't ja ritonaviiri madalaid doose manustatakse patsientidele, kellel on tuvastatud ALT või AST aktiivsuse tõus, kerge maksapuudulikkus või kes põevad kroonilist B või C hepatiiti või teisi maksahaigusi.

Eelnevalt ravimata patsiendid

Uuringus, mis viidi läbi varasemat retroviirusevastast ravi mitte saanud täiskasvanud patsientidega, selgus, et tipranaviir 500 mg koos ritonaviiri 200 mg annuste manustamisega kaks korda ööpäevas kaasnes liialt suur transaminaasi taseme olulise tõusu (3. ja 4. astme) esinemissagedus, võrrelduna lopinaviiri/ritonaviiriga, kusjuures efektiivsuse osas ei täheldatud mingit paremust (trend madalama efektiivsuse suunas). Uuring lõpetati ennetähtaegselt, 60 nädala pärast. Seetõttu ei tohi tipranaviiri koos ritonaviiriga kasutada varasemat ravi mitte saanud patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerupuudulikkus

Kuna tipranaviiri renaalne kliirens on tühine, siis neerukahjustusega patsientidel aine plasmakontsentratsiooni tõusu arvatavasti ei teki.

Hemofiilia

On teateid, et proteaasi inhibiitoritega ravitud ja A- või B-tüüpi hemofiiliat põdevatel patsientidel on esinenud intensiivsemat veritsemist, sh spontaanseid naha hematoome ja hemartroosi. Mõningatele patsientidele manustati täiendavat VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati sellise ravikuuri ajal või pärast seda ka ravi proteaasi inhibiitoritega. Põhjusliku seose olemasolus ollakse kindlad, kuid toimemehhanismi ei ole olnud võimalik selgitada. Hemofiilia patsiente tuleb veritsuse suurenemise ohust informeerida.

Veritsus

RESIST uuringus osalejatel, kes said Aptivus't koos ritonaviiriga, oli suurem risk veritsuste tekkimiseks; 24. nädalal oli suhteline risk 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). 48. nädalal suhteline risk langes 1.27 (95% CI=0.76, 2.12). Veritsusjuhtudel ei olnud sarnast mustrit ning koagulatsiooni parameetrites ei olnud erinevust kontrollgrupi ja ravi saava grupi vahel. Selle nähtuse olulisust tuleb veel jälgida.

Aptivus't kasutataval patsientidel on täheldatud letaalset ja mitteletaalset intrakraniaalset hemorraagiat (IKH). Neist patsientidest paljudel esines kaasuvaid haigusi või said samaaegselt teisi ravimeid, mis võisid põhjustada või soodustada seda komplikatsiooni. Siiski mõningatel juhtudel ei saa välistada Aptivus'e rolli. Enne IKH teket ega üldiselt ei ole patsientidel täheldatud mingit ebanormaalselt vere ega hüübivuse parameetrite mudelit. Seetõttu ei ole Aptivus-ravi saavatel patsientidel senistel andmetel rutiinne hüübivuse parameetrite mõõtmine näidustatud.

Seni on suurenenud IKH riski täheldatud kaugelearenenud HIV-haiguse/AIDS-iga patsientidel – nagu neil, keda raviti Aptivus'e kliinilistes uuringutes.

In vitro katsed näitasid, et tipranaviir pärsib Aptivus'e/ritonaviiri terapeutiliste kontsentratsioonide puhul inimesel trombotsüütide agregatsiooni.

Rottidel suurendas E-vitamiiniga koosmanustamine tipranaviiri toimeid veritsusele (vt lõik 5.3).

Aptivus't koos ritonaviiri väikeste annustega tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kel võib kaasneda traumajärgse, postoperatiivse või teistest haigustest tingitud verejooksude suurenenud risk, või kes saavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt suurendavad verejooksude ohtu – nt trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid ja antikoagulante või kes võtavad täiendavat E-vitamiini. Kliiniliste uuringute jälgimisest saadud tsirkuleeriva ravimi hulga piiridel põhinevalt ei soovitata patsientidele samaaegselt manustada rohkem kui 1200 TÜ E-vitamiini ööpäevas.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse tõus. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Kliinilistes uuringutes tipranaviiri/ritonaviiriga on ilmnenud vere lipiididesalduse kõrgem tõus kui võrdlusravimil (teised proteaasi inhibiitorid). Vere lipiidide- ja glükoosisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Immuunsuse reaktivatsiooni sündroom

HIV infektsiooni ja raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi (CART) alustamisel tekkida põletikureaktsioon haigust mittetekitavatele (*asymptomatic*) või residuaalsetele oportunistlikele mikroobide vastu (*residual opportunistic pathogens*) ning põhjustada raskeid kliinilisi seisundeid või sümptomite halvenemist. Tavaliselt on sellised reaktsioonid esinenud CART esimestel nädalatel või kuudel. Nende olulisemateks näideteks on tsütomegaloviirus-retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid, ning *Pneumocystis pneumonia*. Põletikusümptomeid tuleb hinnata ning vajadusel alustada ravi. Peale selle on kliinilistes uuringutes, kus on kasutatud Aptivus't koos ritonaviiri madalate doosidega täheldatud viiruste *Herpes simplex* ja *Herpes zoster* reaktivatsiooni.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit). Ometi aeg nende häirete alguseni võib olla varieeruv ning need juhud võivad esineda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Lööve

Patsientidel, kes on saanud Aptivus't koos ritonaviiri madalate doosidega on täheldatud kerge ja keskmise raskusega lööbe tekkimist, kaasa arvatud nõgestõbi, makulopapulaarne lööve ning ka valgustundlikkuse esinemist. 3. faasi uuringutes täheldati, 48 nädala pärast 15,5%-l meestest ja 20,5%-l naistest, kes said Aptivus't koos ritonaviiri väikeste annustega, erinevat tüüpi lööbeid. Lisaks sellele,

ühes koosmõju uuringus, kus tervetele vabatahtlikele naistele manustati peale ühekordset etinüülöstradioli doosi Aptivus't koos ritonaviiri madala doosiga, tekkis 33%-l indiviididel lööve. Lööbega kaasnevat liigesevalu või kangust, kurgupitsitust või üldist kihelust täheldati nii meestel kui naistel, kellele manustati Aptivus't koos ritonaviiri madala doosiga. Lastega läbi viidud kliinilistes uuringutes täheldati, et lööbe (kõik astmed, kõik kausaalsused) esinemissagedus 48 ravinädala jooksul oli kõrgem kui täiskasvanud patsientidel.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesevalu, -jäikus või liikumiskõhased.

Koostoimed

Tipranaviiri koostoimeprofiil, manustatuna koos ritonaviiri madala doosiga on keeruline. Tipranaviiri koostoime profiili mehhanismide ja võimalike mehhanismide kirjeldusta vt lõik 4.5.

Abakaviir ja zidovudiin

Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste koosmanustamine koos zidovudiini või abakaviiriga põhjustab nende mitte-nukleosiidsete pöörd-transkriptaasi inhibiitorite (NRTI-de) plasmakontsentratsiooni tugeva tõusu. Seega ei ole zidovudiini ja abakaviiri samaaegne kasutamine koos Aptivus'e ja madala annuse ritonaviiriga soovitatav, välja arvatud juhul kui teisi NRTI-sid ei ole patsiendi raviks võimalik kasutada (vt lõik 4.5).

Proteaasi inhibiitorid

Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste koosmanustamine koos proteaasi inhibiitoritega nagu amprenaviir, lopinaviir või sakvinaaviir (kõiki manustatakse koos ritonaviiri madala annusega) põhjustab nende proteaasi inhibiitorite plasmakontsentratsiooni tugeva vähenemise. Aptivus'e ja väikese annuse ritonaviiri samaaegsel manustamisel atasanaviiriga täheldati atasanaviiri plasmakontsentratsiooni olulist langust ning tipranaviiri ja ritonaviiri kontsentratsiooni märkimisväärset tõusu (vt lõik 4.5). Seni puuduvad andmed tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste koostoimetest muude proteaasi inhibiitoritega kui ülal nimetatud. Seega ei ole proteaasi inhibiitorite samaaegne kasutamine koos tipranaviiri ja madala annuse ritonaviiriga soovitatav.

Suukaudsed kontratseptiivid ja östrogeenid

Kuna Aptivus kombinatsioonis ritonaviiri väikeste annustega põhjustab etinüülöstradioli taseme langust vereplasmas, ei soovitata Aptivus'e/ritonaviiri kombinatsiooni nende ravimitega samaaegselt kasutada. Samaaegselt östrogeenipõhiseid kontratseptiive kasutavad naised peavad kasutama alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid (vt lõik 4.5). Hormoonasendusravi raames östrogeene kasutavaid patsiente tuleb kliiniliselt jälgida östrogeeni defitsiitsuse sümptomite suhtes. Östrogeene kasutavatel naistel on suurem oht kerge nahalööbe tekkeks.

Krambivastased ravimid

Karbamasepiini, fenobarbitaali ja fenütoiini ordineerimisel tuleb olla ettevaatlik. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel võib tipranaviiri kontsentratsioon plasmas langeda ning Aptivus'e efektiivsus väheneda.

Halofantriin, lumefrantiin

Halofantriini ja lumefrantiini üheaegne manustamine koos Aptivus'e ja madala doosi ritonaviiriga ei ole soovitatav tänu nende metaboolsele profiilile ning *torsades de pointes* tekkimise riskile.

Disulfiraam/metronidasool

Tipranaviir pehmekapslid sisaldavad alkoholi (7% etanooli, st 100 mg ühe kapsli kohta või kuni 200 mg annuse kohta), seega võib tekkida antabusreaktsioon, kui Tipranaviir't manustada koos disulfiraami või teiste seda reaktsiooni põhjustavate ravimitega (nt metronidasooliga).

Flutikasoon

Tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste üheaegne manustamine koos flutikasooni või teiste glükokortikoididega, mida metaboliseeritakse CYP3A4 kaudu ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu kaalub üles võimaliku süsteemse kortkosteroiddefekti tekkimise riski, kaasa arvatud Cushing'i sündroom ning adrenaalne supressioon (vt lõik 4.5).

Atorvastatiin

Tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste üheaegne manustamine tõstab atorvastatiini plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5). Selline kombinatsioon ei ole soovitatav. Kaaluda tuleks teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite nagu pravastatiini, fluvastatiini või rosuvastatiini kasutamist (vt lõik 4.5). Siiski kui patsiendi raviks on spetsiifiliselt vajalik atorvastatiin, tuleb seda alustada kõige väiksema annusega, ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida.

Omeprasool ja teised prootonpumba inhibiitorid

Aptivus'e ja ritonaviiri samaaegne kasutamine omeprasooli, esomeprasooli või teiste prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kolhitsiin

Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel soovitatakse koosmanustamise puhul kolhitsiini annuse vähendamist või kolhitsiinravi katkestamist (vt lõik 4.5).

Salmeterool

Salmeterooli kasutamist koos Aptivus'e ja väikeste ritonaviiri annustega ei soovitata (vt lõik 4.5).

Bosentaan

Kuna bosentaanil esineb märkimisväärne hepatotoksilisus ning Aptivus'e ja väikeste annuste ritonaviiriga võib kaasnedada maksatoksilisuse tõus, ei soovitata sellist kombinatsiooni kasutada.

Teatavate abiainetega seotud hoiatused

Kuna Aptivus sisaldab väikeses koguses sorbitooli, ei tohi harvaesineva päriliku fruktoositalumatusesega patsiendid seda ravimit kasutada.

Aptivus sisaldab makrogoolglütserool-ritsinoleaati, mis võib põhjustada mao häireid ja kõhulahtisust.

See ravimpreparaat sisaldab 7 mahuprotsenti etanooli (alkoholi), st kuni 400 mg ööpäevase annuse kohta, mis võrdub 8 ml õllega või vähem kui 4 ml veiniga.

See on kahjulik alkohoolikutele.

Seda tuleb arvesse võtta rasedatel ja imetavatel naistel, lastel ning kõrge riski rühmadel nagu näiteks maksahaiguse või epilepsia patsiendid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aptivus'e ja madala doosiga ritonaviiri koosmanustamisel on nende koostoimeprofiil teiste ravimitega keeruline ja vajab erilist tähelepanu, eelkõige teiste retroviirusvastaste ainete kasutamise korral.

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Tipranaviiri metaboolne profiil

Tipranaviir on tsütokroom P450 CYP3A substraat, induktor ja inhibiitor. Manustatuna koos ritonaviiriga soovitatavas annuses (vt lõik 4.2), toimub P450 CYP3A summaarne pärssimine. Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste manustamine koos peamiselt CYP3A abil metaboliseeruvate ravimitega võib esile kutsuda tipranaviiri või teise ravimi plasmakontsentratsiooni muutust, mis võib mõjutada ravitoimet või põhjustada soovimatuid toimeid (vt nende ainete loetelu ja omadusi allpool). Ravimid, mis on vastunäidustatud spetsiaalselt seoses tõenäoliste koostoimete raskusega ja raskete kõrvaltoimete võimalusega, on üksikasjalikult kirjeldatud käesolevas lõigus ja loetletud lõigus 4.3.

16 terve vabatahtlikuga, kellele manustati kaks korda ööpäevas tipranaviir 500 mg koos ritonaviiri 200 mg kapslitega 10 päeva jooksul, viidi läbi kombineeritud uuring, hindamaks lõpptoimet maksaensüümide CYP 1A2 (kofeiin), 2C9 (varfariin), 2D6 (dekstrometorfaan), nii soole kui maksa CYP 3A4 (midasolaam) ja P-glükoproteiini (P-gp) (digoksiin) aktiivsusele.

Tasakaalukontsentratsioonide korral esines märkimisväärne CYP 1A2 indutseerimine ja vähene CYP 2C9 indutseerimine. Täheldati tugevat CYP 2D6 ja nii maksa kui soole CYP 3A4 aktiivsuste inhibeerimist. P-gp aktiivsust inhibeerib oluliselt esimene annus, kuid tasakaalu seisundis täheldati kerget indutseerimist. Allpool on esitatud sellest uuringust saadud praktilised soovitusel.

Inimese maksa mikrosoomide uuringud näitasid, et tipranaviir on CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 ja CYP 2D6 inhibiitor. Tipranaviir koos ritonaviiriga lõplik mõju on CYP 2D6 inhibitsioon, kuna ritonaviir on ka CYP 2D6 inhibiitor. Nagu üks esialgne uuring tipranaviir koos ritonaviiriga *in vivo* lõpptoimest isoensüümidele CYP 1A2, CYP 2C9 ja CYP 2C19 näitas, avaldab tipranaviir koos ritonaviiriga pärast mitmepäevast ravi indutseerivat potentsiaali CYP 1A2 ning – vähemal määral – CYP 2C9 ja P-gp suhtes. Ei ole andmeid, kas tipranaviir inhibeerib või indutseerib glükuronosüültransferaase.

In vitro uuringud on näidanud, et tipranaviir on P-gp substraat, kuid ka inhibiitor.

Keeruline on ennustada Aptivus' e ja väikese annuse ritonaviiri koosmanustamise lõplikku mõju selliste ainete biosaadavusele ja plasmakontsentratsioonidele, mis on korraga nii CYP3A ja P-gp substraatideks. Lõplik mõju võib olla muutuv ning sõltuda koosmanustatud ainete suhtelisest afiinsusest CYP3A ja P-gp suhtes ning esmasest lagundamisest ja väljavoolust soolestikus.

Aptivus' e ja CYP3A ja/või P-gp-d indutseerivate ainete koosmanustamisel võib väheneda tipranaviiri kontsentratsioon ning selle terapeutiline mõju (vt allpool vastavate ainete nimekirja ja täpsemat informatsiooni). Aptivus' e ja P-gp-d inhibeerivate ainete koosmanustamisel võib suureneda tipranaviiri plasmakontsentratsioon.

Alljärgnevas tabelis on loetletud teada olevad ja teoreetilised koostoimed valikuliste retroviirusevastaste ja mitte-retroviirusevastaste ravimitega.

Kõrvaltoimete tabel

Alljärgnevas tabelis on loetletud koostoimed Aptivus' e ja samaaegselt manustatud ravimite vahel (toime tugevnemist tähistab “↑”, toime nõrgenemist tähistab “↓”, muutusi ei esine tähistatakse “↔”, ükskord ööpäevas tähistatakse “QD”, kaks korda ööpäevas tähistatakse “BID”).

Kui ei ole teisiti märgitud, siis uuringud, mille detailid on allpool esitatud, on teostatud Aptivus/r soovituslike annustega (st 500/200 mg BID). Siiski mõned farmakokineetiliste koostoimete uuringud ei ole läbi viidud selle soovitusliku annusega. Sellele vaatamata võib neist koostoime uuringutest paljude tulemusi laiendada soovituslikule annusele, kuna kasutatud annused (nt TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) väljendasid maksaensüümide indutseerimise ja inhibeerimise äärmusi ning on mainitud sulgudes Aptivus/r soovitusliku annusega.

Ravimid vastavalt ravivaldkonnale	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitus
Infektsioonivastased ravimid		
Retroviirusevastased ravimid		
Nukleosiidide ja nukleotiidide pöördranskriptaasi inhibiitorid (NRTIs)		
Kuna nukleosiidide ja nukleotiidide analoogidel puudub oluline mõju P450 ensüümsüsteemile, ei ole vaja Aptivus [®] e annust nende ravimitega koosmanustamisel kohandada.		
Abakaviir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abakaviiri C _{max} ↓ 46% Abakaviiri AUC ↓ 36% Selle vähenemise kliiniline tähtsus ei ole teada, kuid see võib vähendada abakaviiri efektiivsust. Mehhanism ei ole teada.	Aptivus [®] e ja väikeseannuselise ritonaviiri kombinatsiooni kasutamist koos abakaviiriga ei soovitata, välja arvatud juhul kui ei ole saadaval teisi patsiendi raviks sobivaid NRTIsid. Sellistel juhtudel ei saa soovitada mingeid abakaviiri annuse kohandamisi (vt lõik 4.4).
Didanosiin 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) - 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanosiooni C _{max} ↓ 43% Didanosiooni AUC ↓ 33% Didanosiooni C _{max} ↓ 24% Didanosiooni AUC ↔ Didanosiooni kontsentratsiooni sellise languse kliinilist tähendust ei ole tõestatud. Mehhanism ei ole teada.	Aptivus pehmekapslite koos väikeseannuselise ritonaviiriga samaaegsel kasutamisel maohappekindla kattega didanosiiniga peab manustamiste vahele jääma vähemalt 2 tundi, vältimaks koostistevahelist sobimatust.
Emtritsitabiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Potentsiaalseid koostoimeid renaalsete transportvalkudega ei saa täielikult välistada.	Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Enne emtritsitabiini ja Aptivus [®] e/ritonaviiri samaaegse kasutamise algust tuleb hinnata neerufunktsiooni.
Lamivudiin 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Mingeid kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Stavudiin 40 mg BID ≥ 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Mingeid kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Zidovudiin 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudiini C _{max} ↓ 49% Zidovudiini AUC ↓ 36% Selle vähenemise kliinilist tähtsust ei ole tõestatud, kuid see võib vähendada zidovudiini efektiivsust. Mehhanism ei ole teada.	Aptivus [®] e ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamist koos zidovudiiniga ei soovitata, välja arvatud juhul kui pole saadaval ühtki teist patsiendi raviks sobivat NRTI-d. Sellistel juhtudel ei saa soovitada mingit zidovudiini annuse korrigeerimist (vt lõik 4.4).
Tenofoviir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Mingeid kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Mittenuklesiidid pöördranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)		
Efavirens 600 mg QD	Mingeid kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

<p>Etraviriin</p>	<p>Etraviriini C_{max} ↓ 71% Etraviriini AUC ↓ 76% Etraviriini C_{min} ↓ 82%</p> <p>Samaaegne kasutamine Aptivus'e/ritonaviiriga põhjustas tsirkuleeriva etraviriini koguse vähenemist, mis võib oluliselt mõjutada viroloogilist vastust etraviriinile.</p>	<p>Etraviriini samaaegne kasutamine Aptivus'e/ritonaviiriga ei ole soovitatav.</p>
<p>Nevirapiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>HIV infitseeritud patsientidega läbiviidud IIa faasi uuringutest saadud piiratud andmed näitavad, et nevirapiini ja TPV/r vahel ei ole oodata mingit olulist koostoimet. Lisaks ei näidanud TPV/r ja teise NNRTIga (efivarensiga) läbiviidud uuring mingit kliiniliselt olulist koostoimet (vt eespool).</p>	<p>Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.</p>
<p>Rilpiviriin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Rilpiviriini samaaegne kasutamine mõnede ritonaviiri abil võimendatud proteaasi inhibiitoritega on näidanud rilpiviriini plasmakontsentratsioonide tõusu.</p>	<p>Rilpiviriini samaaegsel kasutamisel Aptivus'e/ritonaviiriga soovitatakse hoolikat jälgimist rilpiviriini toksilisuse sümptomite osas ja kaalutleda ka võimalikku rilpiviriini annuse kohandamist.</p>
<p>Proteaasi inhibiitorid (PI)</p>		
<p>Vastavalt kehtivatele ravijuhistele ei ole kaksikravi proteaasi inhibiitoritega tavaliselt soovitatav.</p>		
<p>Amprenaviir/ritonaviir 600/100 mg BID</p>	<p>Amprenaviiri C_{max} ↓ 39% Amprenaviiri AUC ↓ 44% Amprenaviiri C_{min} ↓ 55%</p> <p>Amprenaviiri kontsentratsiooni sellise languse kliinilist tähtsust ei ole tõestatud.</p> <p>Mehhanism ei ole teada.</p>	<p>Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamist samaaegselt amprenaviiri/ritonaviiriga ei soovitata. Kui sellist kombinatsiooni peetakse siiski vajalikuks, soovitatakse kindlasti amprenaviiri taseme jälgimist plasmast (vt lõik 4.4).</p>
<p>Atasnaviir/ritonaviir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)</p>	<p>Atasnaviiri C_{max} ↓ 57% Atasnaviiri AUC ↓ 68% Atasnaviiri C_{min} ↓ 81%</p> <p>Mehhanism on teadmata.</p> <p>Tipranaviiri C_{max} ↑ 8% Tipranaviiri AUC ↑ 20% Tipranaviiri C_{min} ↑ 75%</p> <p>CYP 3A4 inhibeerimine atasnaviiri/ritonaviiri ja tipranaviir/r induktsiooni poolt.</p>	<p>Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiri manustamist koos atasnaviiri/ritonaviiriga ei soovitata. Kui sellise kombinatsiooni kasutamist peetakse siiski vajalikuks, soovitatakse tingimata hoolikalt jälgida tipranaviiri ohutust ja atasnaviiri kontsentratsiooni plasmast (vt lõik 4.4).</p>
<p>Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID</p>	<p>Lopinaviiri C_{max} ↓ 47% Lopinaviiri AUC ↓ 55% Lopinaviiri C_{min} ↓ 70%</p> <p>Lopinaviiri kontsentratsiooni sellise languse kliiniline tähtsus ei ole teada.</p>	<p>Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiri manustamist koos lopinaviiri/ritonaviiriga ei soovitata. Kui sellise kombinatsiooni kasutamist peetakse siiski vajalikuks, soovitatakse tingimata jälgida lopinaviiri taset plasmast (vt lõik 4.4).</p>

	Mehhanism ei ole teada.	
Sakvinaaviir/ritonaviir 600/100 mg QD	Sakvinaaviiri C_{max} ↓ 70% Sakvinaaviiri AUC ↓ 76% Sakvinaaviiri C_{min} ↓ 82% Sakvinaaviiri kontsentratsiooni sellise languse kliiniline tähtsus ei ole teada. Mehhanism ei ole teada.	Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiri manustamist koos sakvinaaviiri/ritonaviiriga ei soovitata. Kui sellise kombinatsiooni kasutamist peetakse siiski vajalikuks, soovitatakse tingimata jälgida sakvinaaviiri taset plasmas (vt lõik 4.4).
Eespool nimetatata proteaasi inhibiitorid	Käesolevalt puuduvad andmed koostoimete kohta tipranaviiri ja väikeseannuselise ritonaviiri ning eespool nimetatata proteaasi inhibiitorite vahel.	Nende ravimite kombinatsiooni Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiriga ei soovitata (vt lõik 4.4)
Sünteesi inhibiitorid		
Enfuvirtiid Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Uuringutes, kus tipranaviiri koos ritonaviiri väikeste annustega kasutati kas koos enfuvirtiidiga või ilma, täheldati, et enfuvirtiidi saanud patsientidel esines 45% võrra kõrgem tipranaviiri minimaalne kontsentratsioon plasmas tasakaalu seisundis, kui neil patsientidel, kes ei saanud enfuvirtiidi. Parameetrite AUC ja C_{max} kohta teave puudub. Farmakokineetilist koostoimet pole mehaaniliselt oodata ning kontrollitud koostoime uuringud pole kinnitanud koostoimeid.	Tuvastatud andmete kliiniline mõju – eriti, mis puutub tipranaviiri koos ritonaviiriga ohutuse profiili – on seni teadmata. Siiski kliinilised andmed, mis on saadud RESIST uuringutest, ei osuta mingile olulisele tipranaviiri/ritonaviiri ohutuse profiili muutusele, kui neid on kasutatud kombinatsioonis enfuvirtiidiga, võrreldes patsientidega, keda raviti tipranaviiri/ritonaviiriga ilma enfuvirtiidita.
Integraasi ahela ülekande inhibiitorid		
Raltegraviir 400 mg 2 x ööpäevas	Raltegraviir C_{max} ↔ Raltegraviir AUC 0...12 ↔ Raltegraviir C12: ↓ 45% Vaatomata C12 langusele peaaegu poole võrra, ei kinnitanud eelnevad kliinilised uuringud selle kombinatsiooniga lõpptulemuse halvenemist. Toimemehhanismiks on arvatavasti glükuron süültransferaasi indutseerimine tipranaviiri/ritonaviiri poolt.	Mingit erilist annuse kohandamist ei soovitata.
Farmakokineetika soodustaja		
Kobitsistaat ja kobitsistaati sisaldavad preparaadid	Samaaegsel manustamisel on tsirkuleerivad tipranaviiri ja kobitsistaadi kogused märkimisväärselt väiksemad,	Aptivus't/ritonaviiri ei tohi kasutada samaaegselt kobitsistaadi või kobitsistaati sisaldavate preparaatidega.

	võrreldes ainult ritonaviiri väikeste annustega võimendatud tipranaviiri manustamisega.	
C-hepatiidi viiruse vastased ained		
Botsepreviir Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Tervete vabatahtlikega läbiviidud farmakokineetika uuringus vähendas botsepreviir tsirkuleeriva ritonaviiri ja mõne ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori kogust. Tsirkuleeriva botsepreviiri kogus vähenes samaaegsel ritonaviiriga võimendatud lopinaviiri või ritonaviiriga võimendatud darunaviiri manustamisel. Need ravimkoostoimed võivad samaaegsel manustamisel vähendada HIV proteaasi inhibiitorite ja/või botsepreviiri tõhusust.	Botsepreviiri ja Aptivus'e/ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Telapreviir Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Telapreviir metaboliseerub maksas CYP3A abil ning on P-glükoproteiini (P-gp) substraat, kuid metabolismi võivad olla kaasatud ka teised ensüümid. Aptivus'e/ritonaviiri samaaegsel manustamisel telapreviiriga võib oodata tsirkuleeriva telapreviiri koguse vähenemist või suurenemist. Telapreviir avaldab ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitorite plasmatasemetele heterogeenset toimet, olenevalt proteaasi inhibiitorist. Seega ei saa välistada Aptivus'e kontsentratsiooni muutust.	Telapreviiri ja Aptivus'e/ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Seentevastased preparaadid		
Flukonasool 200 mg QD (1. päev) seejärel 100 mg QD	Flukonasool ↔ Tipranaviiri C_{max} ↑ 32% Tipranaviiri AUC ↑ 50% Tipranaviiri C_{min} ↑ 69% Mehhanism ei ole teada.	Annuse korrigeerimist ei soovitata. Flukonasooli annuseid >200 mg/ööpäevas ei soovitata.
Itrakonasool Ketokonasool Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab tipranaviir koos väikeseannuselise ritonaviiriga oodatavasti itrakonasooli või ketokonasooli kontsentratsioone. Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt võivad kombinatsioonis itrakonasooli või ketokonasooliga tõusta tipranaviiri või ritonaviiri kontsentratsioonid.	Itrakonasooli või ketokonasooli tuleb kasutada ettevaatlikult (annuseid >200 mg/ööpäevas ei soovitata).
Vorikonasool	Seoses sellega, et vorikonasooli	Teada oleval vorikonasooli ja

Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	metabolismis osalevad mitmed CYP isoensüümide süsteemid, on raske ennustada koostoimet tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste kombinatsiooniga.	ritonaviiri väikeste annuste koostoimel põhinevalt (vt vorikonasooli ravimi omaduste kokkuvõtet) tuleb vältida tipranaviir/r ja vorikonasooli samaaegset manustamist, välja arvatud juhul kui kasu/riski suhe patsiendi jaoks õigustab vorikonasooli kasutamist.
Podagravastased ravimid		
Kolhitsiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt võivad kolhitsiini kontsentratsioonid koos tipranaviiri ja väikeste annuste ritonaviiriga koosmanustamisel tõusta, mis on tingitud tipranaviiri/ritonaviiri CYP3A ja P-gp inhibeerivast toimest. Ometi ei saa välistada kolhitsiini kontsentratsiooni langust, kuna nii tipranaviir kui ritonaviir omavad CYP3A ja P-gp indutseerimise potentsiaali. Kolhitsiin on CYP3A4 ja P-gp (soolestiku efluks transportvalgu) substraat.	Aptivus/ritonaviir-ravi vajadusel soovitatakse normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel kolhitsiini annust vähendada või kolhitsiinravi lõpetada (vt lõik 4.4). Aptivus/ritonaviir-ravi saavatele neeru- või maksakahjustusega patsientidele on samaaegne kolhitsiini manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Antibiootikumid		
Klaritromütsiin 500 mg BID	Klaritromütsiini C_{max} ↔ Klaritromütsiini AUC ↑ 19% Klaritromütsiini C_{min} ↑ 68% 14-OH-klaritromütsiini C_{max} ↓ 97% 14-OH-klaritromütsiini AUC ↓ 97% 14-OH-klaritromütsiini C_{min} ↓ 95% Tipranaviiri C_{max} ↑ 40% Tipranaviiri AUC ↑ 66% Tipranaviiri C_{min} ↑ 100% Tipranaviir/r inhibeerivad CYP 3A4 ja klaritromütsiin inhibeerib P-gp (soolestiku transportvalku).	Samas kui klaritromütsiini parameetrite muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks, tuleb <i>Haemophilus influenzae</i> poolt põhjustatud infektsioonide ravimisel arvesse võtta metaboliit 14-OH AUC vähenemist, kuna sel juhul on 14-OH metaboliit kõige aktiivsem. Tipranaviiri C_{min} tõus võib olla kliiniliselt oluline. Patsiente, kes kasutavad klaritromütsiini annustena, mis on suuremad kui 500 mg kaks korda ööpäevas, tuleb klaritromütsiini ja tipranaviiri toksilisuse sümptomite osas hoolikalt jälgida. Neerupuudulikkusega patsientide puhul tuleb kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist (vt klaritromütsiini ja ritonaviiri tooteinformatsiooni).
Rifabutiin 150 mg QD	Rifabutiini C_{max} ↑ 70% Rifabutiini AUC ↑ 190% Rifabutiini C_{min} ↑ 114% 25-O-desatsetüülrifabutiini C_{max} ↑ 3,2 kokku 25-O-desatsetüülrifabutiini AUC ↑ 21 kokku 25-O-desatsetüülrifabutiini C_{min} ↑	Rifabutiini annuseid soovitatakse vähendada vähemalt 75% võrra tavalisest 300 mg/ööpäevas (st 150 mg ülepäeviti või kolm korda nädalas). Patsiente, kes saavad samaaegselt Aptivus'e ja väikesaannuselise ritonaviiriga rifabutiini, tuleb hoolikalt jälgida rifabutiinraviga seotud kõrvaltoimete esile kerkimise osas. Vajalikuks võib osutada täiendav

	<p>7,8 kokku</p> <p>CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt</p> <p>Tipranaviiri farmakokineetilistes parameetrites ei täheldatud mingit kliiniliselt olulist muutust.</p>	annuse vähendamine.
Rifampitsiin	<p>Proteaasi inhibiitorite ja rifampitsiini samaaegne kasutamine vähendab olulisel määral proteaasi inhibiitori kontsentratsiooni. Juhul kui tipranaviiri ja ritonaviiri väikeseid annuseid kasutatakse samaaegselt rifampitsiiniga, on oodatavaks tulemuseks tipranaviiri suboptimaalsed kontsentratsioonid, mille tagajärjel võib saabuda viroloogilise vastuse kadumine ning resistentsus tipranaviiri suhtes.</p>	Aptivus [®] ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamine samaaegselt rifampitsiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Tuleb kaalutleda alternatiivse mükobakteritevastase ravimi – nt rifabutiini – kasutamist.
Malaariavastased ained		
<p>Halofantriin Lumefantriin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt võib tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste samaaegne manustamine põhjustada halofantriini ja lumefantriini kontsentratsioonide tõuse.</p> <p>CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt</p>	Aptivus [®] ja samaaegselt manustatava ritonaviiri väikese annuse metaboolsest profiilist ja neile iseloomulikust riskist põhjustada <i>torsade de pointes</i> 'i ei ole soovitatav neid koos halofantriini ega lumefantriiniga kasutada (vt lõik 4.4).
Krambivastased ained		
Karbamasepiin 200 mg BID	<p>Karbamasepiini üldine* C_{max} ↑ 13%</p> <p>Karbamasepiini üldine* AUC ↑ 16%</p> <p>Karbamasepiini üldine* C_{min} ↑ 23%</p> <p>*Karbamasepiini üldine = karbamasepiini ja epoksükarbamasepiini (mõlemad on farmakoloogiliselt toimivad ühendid) andmed kokku.</p> <p>Karbamasepiini üldiste farmakokineetiliste parameetrite tõus ei kutsu esile arvatavasti kliinilisi tagajärgi.</p> <p>Tipranaviiri C_{min} ↓ 61% (võrreldes võrdlusgrupi andmetega)</p> <p>Tipranaviiri kontsentratsiooni langus võib põhjustada</p>	<p>Karbamasepiini kombinatsioonis Aptivus[®] ja väikeseannuselise ritonaviiriga tuleb kasutada ettevaatusega.</p> <p>Karbamasepiini suuremad annused (> 200 mg) võivad põhjustada isegi suuremaid langusi tipranaviiri plasmakontsentratsioonis (vt lõik 4.4).</p>

	efektiivsuse vähenemist. Karbamasepiin indutseerib ensüümi CYP3A4.	
Fenobarbitaal Fenütoin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Fenobarbitaal ja fenütoin indutseerivad ensüümi CYP3A4.	Fenobarbitaali ja fenütoini tuleb kombinatsioonis Aptivus' e ja väikeseannuselise ritonaviiriga kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).
Spasmolüütikumid		
Tolterodiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt võib tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste samaaegne manustamine põhjustada tolterodiini kontsentratsiooni tõusu. CYP 3A4 ja CYP 2D6 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Samaaegset kasutamist ei soovitata
Endoteeliinireseptorite antagonistid		
Bosentaan	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt võivad bosentaani kontsentratsioonid koos tipranaviiri ja väikeste annuste ritonaviiriga koosmanustamisel tõusta. CYP 3A4 inhibeeriminetipranaviiri/ritonaviiri poolt	Bosentaani ei soovitata samaaegselt manustada Aptivus' e ja väikeste annuste ritonaviiriga (vt lõik 4.4).
HMG CoA reduktaasi inhibiitorid		
Atorvastatiin 10 mg QD	Atorvastatiini C_{max} ↑ 8,6 kokku Atorvastatiini AUC ↑ 9,4 kokku Atorvastatiini C_{min} ↑ 5,2 kokku Tipranaviir ↔ CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus' e ja väikeste annuste ritonaviiri manustamine koos atorvastatiiniga ei ole soovitatav. Tuleb kaalutleda teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamist nagu pravastatiin, fluvastatiin või rosuvastatiin (vt ka lõik 4.4 ning rosuvastatiini ja pravastatiini soovitusi). Juhtudel, kus on vajalik samaaegne manustamine, ei tohi ületada atorvastatiini annust 10 mg ööpäevas. Ravi soovitatakse alustada kõige väikese annusega ning vajalik on hoolikas kliiniline jälgimine (vt lõik 4.4).
Rosuvastatiin 10 mg QD	Rosuvastatiini C_{max} ↑ 123% Rosuvastatiini AUC ↑ 37% Rosuvastatiini C_{min} ↑ 6% Tipranaviir ↔ Mehhanism on teadmata.	Aptivus' e ja väikeseannuselise ritonaviiri manustamist koos rosuvastatiiniga tuleb alustada rosuvastatiini väikseima annusega (5 mg/ööpäevas), mis tiitritakse ravivastuseni ja millega kaasneb hoolikas kliiniline jälgimine rosuvastatiiniga seotud sümptomite osas, mis on kirjeldatud rosuvastatiini infolehel.

<p>Pravastatiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Pravastatiini ja rosuvastatiini eliminatsiooni sarnasustel põhinevalt arvatakse, et TPV/r võib tõsta pravastatiini kontsentratsioone plasmas.</p> <p>Mehhanism ei ole teada.</p>	<p>Aptivus[®] e ja väikeseannuselise ritonaviiri manustamist koos pravastatiiniga tuleb alustada pravastatiini väikseima annusega (10 mg/ööpäevas), mis tiitritakse ravivastuseni ja millega kaasneb hoolikas kliiniline jälgimine pravastatiiniga seotud sümptomite osas, mis on kirjeldatud pravastatiini infolehel.</p>
<p>Simvastatiin Lovastatiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite simvastatiini ja lovastatiini metabolism sõltub suurel määral ensüümist CYP3A.</p>	<p>Aptivus[®] e ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamine samaaegselt simvastatiini või lovastatiiniga on vastunäidustatud, kuna esineb müopaatia, sh rabdomüolüüsi suurenenud risk (vt lõik 4.3).</p>
<p>TAIMSED PREPARAADID</p>		
<p>Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Tipranaviiri kontsentratsioon plasmas võib taimse preparaadi naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) samaaegse kasutamise korral langeda. See on tingitud ravimeid metaboliseerivate ensüümide indutseerimisest naistepuna poolt.</p>	<p>Taimseid preparaate, mis sisaldavad naistepuna, ei tohi kasutada kombinatsioonis Aptivus[®] e ja väikeseannuselise ritonaviiriga. Aptivus[®] e/ritonaviiri kasutamine kombinatsioonis naistepunaga alandab arvatavasti märkimisväärselt tipranaviiri ja ritonaviiri kontsentratsioone, mille tulemuseks võivad olla tipranaviiri suboptimaalsed kontsentratsioonid, mis omakorda põhjustavad viroloogilise vastuse kadumist ja võimalikku resistentsust tipranaviiri suhtes.</p>
<p>Inhaleeritavad β-agonistid</p>		
<p>Salmeterool</p>	<p>Tipranaviiri ja väikeste annuste ritonaviiri samaaegne manustamine salmeterooliga võib suurendada salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete, sh QT pikendamise, südamepekslemise ja siinustahhükardia riski.</p> <p>CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviiri/ritonaviiri poolt.</p>	<p>Aptivus[®] t ja ritonaviiri väikeseid annuseid ei soovitata samaaegselt salmeterooliga kasutada.</p>
<p>Suukaudsed kontratseptiivid / Östrogeenid</p>		
<p>Etinüülöstradiool 0,035 mg / Noretisteroon 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)</p>	<p>Etinüülöstradiooli C_{max} ↓ 52% Etinüülöstradiooli AUC ↓ 43%</p> <p>Mehhanism ei ole teada.</p> <p>Noretisterooni C_{max} ↔ Noretisterooni AUC ↑ 27%</p> <p>Tipranaviir ↔</p>	<p>Aptivus[®] e ja väikeseannuselise ritonaviiriga samaaegset kasutamist ei soovitata. Kui östrogeenidel põhinevaid suukaudseid kontratseptiive manustatakse samaaegselt Aptivus[®] e ja väikeseannuselise ritonaviiriga, tuleb rakendada alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Patsiente, kes kasutavad östrogeene hormoonasendusravina,</p>

		tuleb kliiniliselt jälgida östrogeenpuudulikkuse sümptomite osas (vt lõike 4.4 ja 4.6).
Fosfodiesterasaas 5 (PDE5) inhibiitorid		
Sildenafil Vardenafiil Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Tipranaviiri ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamine samaaegselt PDE5 inhibiitoritega tõstab oodatavasti oluliselt PDE5 kontsentratsiooni, mille tulemuseks võib olla PDE5 inhibiitoriga seotud kõrvaltoimete – sh hüpotensiooni, nägemishäirete ja priapismi – sagenemine. CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviiri/ritonaviiri poolt.	Aptivus't ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutatavatele patsientidele fosfodiesterasaasi (PDE5) inhibiitorite sildenafili ja vardenafiili ordineerimisel peab olema eriti ettevaatlik. Ohutut ja efektiivset annust ei ole kindlaks tehtud, kasutades koos Aptivus'e ja väikese annuse ritonaviiriga. Esineb suurem võimalus PDE-5 inhibiitoritega seotud kõrvaltoimeteks, milleks on nägemishäired, hüpotensioon, pikaajaline erektsioon ja süngoop. Aptivus'e/ritonaviiri manustamine koos sildenafiliga, kui seda kasutatakse kopsuarteri hüpertensiooni raviks, on vastunäidustatud.
Tadalafiil 10 mg QD	Tadalafiili esmakordse annuse C_{max} ↓ 22% Tadalafiili esmakordse annuse AUC ↑ 133% CYP 3A4 inhibeerimine ja induktsioon tipranaviir/r poolt Tadalafiili tasakaaluseisundi C_{max} ↓ 30% Tadalafiili tasakaaluseisundi AUC ↔ Tipranaviiri farmakokineetilistes parameetrites ei ole täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi muutusi.	Tadalafiili soovitatakse ordineerida alles vähemalt 7 päeva pärast Aptivus'e/ritonaviiri annustamist. Ohutut ja efektiivset annust ei ole kindlaks tehtud, kasutades koos Aptivus'e ja väikese annuse ritonaviiriga. Esineb suurem võimalus PDE-5 inhibiitoritega seotud kõrvaltoimeteks, milleks on nägemishäired, hüpotensioon, pikaajaline erektsioon ja süngoop.
Narkootilised analgeetikumid		
Metadoon 5 mg QD	Metadooni C_{max} ↓ 55% Metadooni AUC ↓ 53% Metadooni C_{min} ↓ 50% R-metadooni C_{max} ↓ 46% R-metadooni AUC ↓ 48% S-metadooni C_{max} ↓ 62% S-metadooni AUC ↓ 63% Mehhanism ei ole teada.	Patsiente tuleb jälgida opiaatide võõrutussündroomi osas. Metadooni annus võib vajada suurendamist.
Meperidiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Tipranaviir koos väikeseannuselise ritonaviiriga vähendab oodatavasti meperidiini kontsentratsiooni ja suurendab metaboliit normeperidiini kontsentratsiooni.	Meperidiini annuse suurendamine ja pikaajaline kasutamine kombinatsioonis Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiriga ei ole soovitatav, kuna tõuseb metaboliit normeperidiini kontsentratsioon,

		millel on nii analgeetiline omadus kui ka KNS stimuleeriv toime (nt krambivalmidus).
Buprenorfiin/naloksoon	Buprenorfiin ↔ Norbuprenorfiini AUC ↓ 79% Norbuprenorfiini C _{max} ↓ 80% Norbuprenorfiini C _{min} ↓ 80%	Kuna aktiivse metaboliidi norbuprenorfiini tasemed langevad, võib Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste samaaegne manustamine koos buprenorfiini/naloksooniga põhjustada buprenorfiini kliinilise efektiivsuse vähenemist. Seetõttu tuleb patsiente jälgida opiaadi võõrutussündroomi osas.
Immunosupressandid		
Tsüklosporiin Takroliimus Siroliimus Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Tsüklosporiini, takroliimuse ja siroliimuse kontsentratsioone ei ole võimalik ennustada samaaegse tipranaviiri ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamise puhul, kuna tipranaviir koos väikeseannuselise ritonaviiriga avaldavad ensüümidele CYP 3A ja P-gp vastandlikku toimet.	Kuni kontsentratsioonide stabiliseerumiseni veres soovitatakse nende ravimpreparaatide kontsentratsioone sagedamini jälgida.
Trombolüütikumid		
Varfariin 10 mg QD	Tipranaviir/r esmakordse annuse puhul: S-varfariini C _{max} ↔ S-varfariini AUC ↑ 18% Tipranaviir/r tasakaaluseisundi puhul: S-varfariini C _{max} ↓ 17% S-varfariini AUC ↓ 12% CYP 2C9 inhibeerimine esmakordse tipranaviir/r annusega, seejärel CYP 2C9 indutseerimine tipranaviir/r tasakaalukontsentratsiooniga.	Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamine kombinatsioonis varfariiniga võib kaasa tuua muutusi protrombiini aktiivsuse (INR) väärtustes ning kahjustada antikoagulatiivset toimet (trombogeenne toime) või suurendada verejooksude riski. Tipranaviiri ja varfariini kombineerimisel soovitatakse hoolikat kliinilist ja bioloogilist (INR mõõtmine) jälgimist.
Antatsiidid		
alumiiniumi- ja magneesiumipõhised antatsiidid QD	Tipranaviiri C _{max} ↓ 25% Tipranaviiri AUC ↓ 27% Mehhanism ei ole teada.	Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiri manustamise ja antatsiidide manustamise vahele peab jääma vähemalt 2-tunnine intervall.
Prootonpumba inhibiitorid (PPI-d)		
Omeprasool 40 mg QD	Omeprasooli C _{max} ↓ 73% Omeprasooli AUC ↓ 70% Samasuguseid toimeid täheldati S-enantiomeeri esomoprasooli suhtes. CYP 2C19 indutseerimine Tipranaviir/r poolt Tipranaviir ↔	Aptivus't ja väikeseannuselise ritonaviiri ei soovitata kasutada kombinatsioonis omeprasooli ega esomeprasooliga (vt lõik 4.4). Kui omeprasooli või esomeprasooli kasutamine on möödapääsmatu, võib kaalutleda nende ravimite annuste ülespoole korrigeerimist, mis peab põhinema kliinilisel ravivastusel. Puuduvad andmed, mis näitaksid, et omeprasooli ja esomeprasooli annuste kohandamised ületavad täheldatud farmakokineetilist kõrvaltoimet.

		Soovitused omeprasooli või esomeprasooli maksimaalsete annuste kohta on olemas vastava ravimi omaduste kokkuvõttes. Tipranaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
Lansoprasool Pantoprasool Rabeprasool Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Tipranaviir'i/r ja prootonpumba inhibiitorite metaboolsetel profiilidel põhinevalt võib oodata koostoimet. Kuna tipranaviir/r inhibeerivad CYP3A4 ja indutseerivad CYP2C19, on raske lansoprasooli ja pantoprasooli kontsentratsioon plasmas ennustada. Rabeprasooli kontsentratsioon plasmas võib langeda CYP2C19 indutseerimise tulemusena tipranaviiri/r poolt.	Aptivus't ja ritonaviiri väikeseid annuseid ei soovitata kasutada kombinatsioonis prootonpumba inhibiitoritega (vt lõik 4.4). Kui sellist kombinatsiooni hinnatakse vältimatuks, peab sellega kaasnema tähelepanelik kliiniline jälgimine.
H2-retseptori antagonistid		
Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	H2-retseptori antagonistide kombinatsioonis manustamise kohta tipranaviiri ja väikeseannuselise ritonaviiriga andmed puuduvad.	Mao pH tõus, mis võib tuleneda ravist H2-retseptori antagonistidega, ei mõjusta arvatavasti tipranaviiri kontsentratsiooni plasmas.
Arütmiavastased ained		
Amiodaroon Bepridiil Kinidiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab tipranaviir koos ritonaviiri väikeste annustega manustatuna oodatavasti amiodarooni, bepridiili ja kinidiini kontsentratsioone. CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste samaaegne kasutamine amiodarooni, bepridiili või kinidiiniga on vastunäidustatud, kuna võivad esineda rasked ja/või eluohtlikud tagajärjed (vt lõik 4.3).
Flekainiid Propafenoon Metoprolool (südamepuudulikkuse puhul) Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab tipranaviir koos ritonaviiri väikeste annustega manustatuna oodatavasti flekainiidi, propafenooni ja metoprolooli kontsentratsioone. CYP 2D6 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste samaaegne kasutamine koos flekainiidi, propafenooni või metoprolooliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Antihistamiinid		
Astemisool Terfenadiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab tipranaviir koos ritonaviiri väikeste annustega manustatuna oodatavasti astemisooli ja terfenadiini kontsentratsioone. CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste kasutamine koos astemisooli või terfenadiiniga on vastunäidustatud, kuna võivad esineda rasked ja/või eluohtlikud tagajärjed (vt lõik 4.3).

Tungaltera alkaloidid		
Dihüdroergotamiin Ergonoviin Ergotamiin Metüülergusonoviin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab tipranaviir koos ritonaviiri väikeste annustega manustatuna oodatavasti dihüdroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini ja metüülergusonoviini kontsentratsioone. CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste kasutamine koos dihüdroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini või metüülergusonoviiniga on vastunäidustatud, kuna võivad esineda rasked ja/või eluohtlikud tagajärjed (vt lõik 4.3).
Seedetrakti motoorikat mõjutavad ained		
Tsisapriid Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab tipranaviir koos ritonaviiri väikeste annustega manustatuna oodatavasti tsisapriidi kontsentratsiooni. CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste kasutamine koos tsisapriidiga on vastunäidustatud, kuna võivad esineda rasked ja/või eluohtlikud tagajärjed (vt lõik 4.3).
Antipsühhootikumid		
Pimosiid Sertindool Kvetiapiin Lurasidoon Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab tipranaviir koos ritonaviiri väikeste annustega manustatuna oodatavasti pimosiidi, sertindooli, kvetiapiini ja lurasidooni kontsentratsioone. CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste kasutamine koos pimosiidi, sertindooli, kvetiapiini või lurasidooniga on vastunäidustatud, kuna võivad esineda rasked ja/või eluohtlikud tagajärjed, sealhulgas kooma (vt lõik 4.3)
Sedatiivsed ained/uinutid		
Midasolaam 2 mg üks kord ööpäevas (iv)	Tipranaviir/r esimene annus: Midasolaami C_{max} ↔ Midasolaami AUC ↑ 5,1-kordselt Tipranaviir/r tasakaalukontsentratsioon: Midasolaami C_{max} ↓ 13% Midasolaami AUC ↑ 181%	Aptivus'e ja samaaegselt manustatud ritonaviiri väikeste annuste kasutamine koos suukaudse midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui Aptivus't/ritonaviiri manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb alustada tähelepanelikku kliinilist jälgimist respiratoorse depressiooni ja/või pikenenud sedatsiooni osas ning kaalutleda annuse kohandamise vajadust.
Midasolaam 5 mg üks kord ööpäevas (po)	Tipranaviir/r esimene annus: Midasolaami C_{max} ↑ 5,0-kordselt Midasolaami AUC ↑ 27-kordselt Tipranaviir/r tasakaalukontsentratsioon: Midasolaami C_{max} ↑ 3,7-kordselt Midasolaami AUC ↑ 9,8-kordselt Ritonaviir on tugev CYP3A4 inhibiitor ja mõjutab seetõttu selle ensüümi abil metaboliseeruvaid ravimeid.	

Triasolaam Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab Tipranaviir manustatuna koos ritonaviiri väikeste annustega oodatavasti triasolaami kontsentratsiooni. CYP 3A4 inhibeerimine Tipranaviir/r poolt	Aptivus'e ja samaaegselt manustatud ritonaviiri väikeste annuste kasutamine koos triasolaamiga on vastunäidustatud, kuna võivad esineda rasked ja/või eluohtlikud tagajärjed (vt lõik 4.3).
DNA polümeraasi inhibiitorite nukleosiid-analoog		
Valatsükloviir 500 mg üksikannus	Valatsükloviiri, tipranaviiri ja väikese annuse ritonaviiri samaaegse manustamisega ei kaasnenud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi toimeid. Tipranaviir: ↔ Valatsükloviir: ↔	Valatsükloviiri ja Aptivus't koos ritonaviiri väikeste annustega võib samaaegselt manustada ilma annust kohandamata.
α-1-adrenoretseptori antagonistid		
Alfusosiin	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tuleneb tipranaviiri, ritonaviiri väikeste annuste ja alfusosiini samaaegsest manustamisest alfusosiini kontsentratsiooni tõus, mille tagajärjeks võib olla hüpotensioon. CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviiri/ritonaviiri poolt.	Aptivus'e ja väikese annuse ritonaviiri samaaegne kasutamine alfusosiiniga on vastunäidustatud.
Muud		
Teofülliin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Ühe kombineeritud uuringu andmeil põhinevalt, milles kofeiini (CYP1A2 substraat) AUC vähenes 43% võrra, on oodata, et tipranaviir/ritonaviir vähendavad teofüllini kontsentratsiooni. CYP 1A2 indutseerimine tipranaviir/r poolt	Kombinatsioonis Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiriga manustamise esimese kahe nädala jooksul tuleb teofüllini kontsentratsiooni plasmas jälgida ning vajadusel teofüllini annust suurendada.
Desipramiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud	Tipranaviir koos väikeseannuselise ritonaviiriga tõstab arvatavasti desipramiini kontsentratsiooni. CYP 2D6 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Soovitav on desipramiini kontsentratsiooni jälgida ja annust vähendada.
Digoksiin 0,25 mg QD iv	Esmakordne tipranaviir/r annus: Digoksiini C _{max} ↔ Digoksiini AUC ↔ Tasakaaluseisundi tipranaviir/r Digoksiini C _{max} ↓ 20% Digoksiini AUC ↔	Kuni tasakaalukontsentratsiooni

<p>Digoksiin 0,25 mg QD po</p>	<p>Esmakordne tipranaviir/r annus: Digoksiini C_{max} ↑ 93% Digoksiini AUC ↑ 91%% P-gp mööduv inhibeerimine tipranaviir/r poolt, millele järgneb P-gp indutseerimine tipranaviir/r poolt tasakaaluseisundis.</p> <p>Tasakaaluseisundi tipranaviir/r: Digoksiini C_{max} ↓ 38% Digoksiini AUC ↔</p>	<p>saavutamiseni on soovitatav digoksiini kontsentratsiooni seerumis jälgida.</p>
<p>Trasodoon Koostoimete uuring on läbi viidud ainult ritonaviiriga.</p>	<p>Tervete vabatahtlikega läbiviidud farmakokineetika uuringutes põhjustas ritonaviiri väikese annuse (200 mg kaks korda ööpäevas) kasutamine samaaegselt trasodooni ühekordse annusega trasodooni kontsentratsiooni tõusu plasmal (AUC suurenes 2,4-kordselt). Selles uuringus täheldati pärast trasodooni ja ritonaviiri samaaegset manustamist selliseid kõrvaltoimeid nagu iiveldus, pearinglus, hüpotensioon ja süngoop. Ometi pole teada, kas tipranaviiri/ritonaviiri kombinatsioon võib põhjustada tsirkuleeriva trasodooni hulga veelgi olulisemat suurenemist.</p>	<p>Sellist kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega ning peab kaalutlema trasodooni annuse vähendamise vajadust.</p>
<p>Bupropioon 150 mg BID</p>	<p>Bupropiooni C_{max} ↓ 51% Bupropiooni AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranaviir ↔</p> <p>Bupropiooni kontsentratsiooni vähenemine plasmal on tingitud tõenäoliselt CYP2B6 ja UGT aktiivsuse indutseerimisest RTV poolt.</p>	<p>Kui arst otsustab, et samaaegne bupropiooni kasutamine on möödapääsmatu, tuleb seda teha bupropiooni kliinilist efektiivsust hoolikalt jälgides ja soovituslikku annust ületamata, vaatamata täheldatud ensüümindutseerivale toimele.</p>
<p>Loperamiid 16 mg QD</p>	<p>Loperamiidi C_{max} ↓ 61% Loperamiidi AUC ↓ 51%</p> <p>Mehhanism ei ole teada.</p> <p>Tipranaviiri C_{max} ↔ Tipranaviiri AUC ↔ Tipranaviiri C_{min} ↓ 26%</p>	<p>Tervete vabatahtlikega läbiviidud farmakodünaamilise koostoime uuringud näitasid, et loperamiidi manustamine koos Aptivus'ega ja väikeseannuselise ritonaviiriga ei põhjusta mingit kliiniliselt märkimisväärset muutust respiratoorses vastuses süsihappegaasile. Loperamiidi plasmakontsentratsiooni languse kliiniline tähtsus ei ole teada.</p>
<p>Flutikasoonpropionaat Koostoimete uuring on läbi viidud ainult ritonaviiriga.</p>	<p>Kliinilistes uuringutes, milles manustati ritonaviiri 100 mg kapsleid BID koos 50 µg ninasise flutikasoonpropionaadiga (4 korda ööpäevas) 7 päeva jooksul</p>	<p>Aptivus'ega ja väikeseannuselise ritonaviiri ning nende glükokortikoidide samaaegne manustamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui loodetakse kasu ravist</p>

	<p>tervetele inimestele, tõsis oluliselt flutikasoonpropionaadi kontsentratsioon plasmas, kusjuures kehaomased kortisooli kontsentratsioonid langesid ligikaudu 86% võrra (90% usaldusintervall 82-89%). Tugevamaid toimeid võib oodata flutikasoonpropionaadi inhaleerimisel. Patsientidel, kes on saanud ritonaviiri ja ninasiseselt või inhalatsiooni teel manustatud flutikasoonpropionaati, on täheldatud süsteemseid glükokortikoididest tingitud toimeid, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste koore supressiooni. See võib juhtuda ka teiste glükokortikoidide puhul, mis metaboliseeruvad P450 3A metabolismirajal, nagu näiteks budesoniid. Seni on teadmata, kas tipranaviiri/ritonaviiri kombinatsioon võib põhjustada tsirkuleeriva flutikasooni suuremat tõusu.</p>	<p>ületab süsteemsete glükokortikoididest tingitud toimete riski (vt lõik 4.4). Tuleb kaalutleda glükokortikoidi annuse vähendamist, samas lokaalseid ja süsteemseid toimeid hoolikalt jälgides, või üleviimist sellisele glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt. beklometasoon). Lisaks võib glükokortikoidide ärajätmise korral vajalikuks osutada nende annuste järk-järguline vähendamine pikema perioodi jooksul. Süsteemselt tsirkuleeriva flutikasooni koguse toimed ritonaviiri plasmakontsentratsioonile on seni veel teadmata.</p>
--	---	--

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Tipranaviiril ja suukaudsetel kontratseptiividel esineb ebasoodsaid koostoimeid, mistõttu tuleb tipranaviir-ravi ajal kasutada muud efektiivset ja ohutut kontratseptsiooni meetodit (vt lõik 4.5).

Rasedus

Tipranaviiri kasutamisest rasedatel on andmeid ebapiisavalt. Loomadega teostatud uuringud on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimraseduse korral ei ole teada. Tipranaviiri tohib kasutada raseduse ajal ainult sel juhul, kui loodetav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Seoses soovituselga, et HIV-infektsiooniga emad mitte mingil juhul ei imetaks lapsi postnataalse HIV ülekandumise vältimiseks, peavad emad Aptivus-ravi ajaks imetamise lõpetama.

Fertiilsus

Tipranaviiri kohta puuduvad kliinilised andmed viljakuse suhtes. Tipranaviiriga läbiviidud prekliinilised uuringud ei näidanud mingeid kõrvaltoimeid viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõnel patsiendil on täheldatud pearinglust, unisust ja väsimust, mistõttu autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel soovitatakse olla ettevaatlik. Patsiendid, kes tunnevad väsimust, pearinglust või unisust, peavad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Seoses Aptivus'ega registreeritud kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks olid seedetrakti kaebused nagu kõhulahtisus, iiveldus ja hüperlipideemia. Kõige raskemateks kõrvaltoimeteks on maksakahjustus ja maksatoksilisus. Intrakraniaalset hemorraagiat (IKH) täheldati ainult turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).

Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste kombineeritud ravi on seostatud tugeva toksilisusega maksa suhtes. RESIST uuringute III faasis oli tipranaviiril koos ritonaviiriga grupis transaminaaside tõusu sagedus oluliselt suurem kui võrdlusgrupis. Seega on vajalik Aptivus'e ja ritonaviiri madala annuse kombineeritud ravi saavate patsientide hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

Hetkel on saadaval vähe andmeid Aptivus'e ja ritonaviiri madalate dooside kombineeritud ravi kohta patsientidel, kellel on hepatiit B või C koinfektsioon. Seega tuleb Aptivus't hepatiit B või C koinfektsiooniga patsientidel kasutada ettevaatlikkusega. Aptivus't tohib sellel patsientide populatsioonil kasutada vaid siis, kui saadav kasu kaalub üles võimaliku riski ning kindlasti koos suurema kliinilise ja laboratoorse jälgimisega.

Kõrvaltoimed tabelina

Kõrvaltoimete hinnang HIV-1 kliinilise uuringu andmetest põhineb kogemusel, mis saadi kõigist II ja III faasi uuringutest täiskasvanutega, keda raviti 500 mg tipranaviiri ja 200 mg ritonaviiri annusega kaks korda ööpäevas (n=1 397), ning kõrvaltoimed on allpool loetletud vastavalt organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel vastavalt järgmistele kategooriatele:

Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100 \dots < 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000 \dots < 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000 \dots < 1/1\ 000$)

Aptivus'ega seotud kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina, mis põhineb kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgsel kogemusel:

Vere ja lümfisüsteemi häired	
aeg-ajalt	neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
aeg-ajalt	ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
sage	hüpertriglütserideemia, hüperlipideemia
aeg-ajalt	isutus, söögiisu vähenemine, kehakaalu langus, hüperamüloseemia, hüperkolesteroleemia, suhkurtõbi, hüperglükeemia
harv	dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	
aeg-ajalt	unetus, unehäired
Närvisüsteemi häired	
sage	peavalu
aeg-ajalt	pearinglus, perifeerne neuropaatia, unisus
harv	intrakraniaalne hemorraagia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
aeg-ajalt	düspnoe
Seedetrakti häired	
väga sage	kõhulahtisus, iiveldus
sage	oksendamine, kõhupuhitus, kõhuvalu, kõhusisese rõhu tõus, düspepsia
aeg-ajalt	gastroösofagaalne reflukshaigus, pankreatiit
harv	lipaasi taseme tõus

Maksa ja sapiteede häired	
aeg-ajalt	maksaensüümide (ALAT, ASAT) taseme tõus, tsütolüütiline hepatiit, ebanormaalsed maksafunktsiooni testid (ALAT, ASAT), toksiline hepatiit
harv	maksapuudulikkus (sh letaalse lõppega), hepatiit, rasvmaks, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
sage	lööve
aeg-ajalt	sügelus, eksanteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
aeg-ajalt	lihaskrambid, lihasspasmid
Neerude ja kuseteede häired	
aeg-ajalt	neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
sage	väsimus
aeg-ajalt	palavik, gripisarnane haigus, halb enesetunne

* vt lisainfo loiguga Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus alalõigust „Veritsus“

Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevaid kliinilise ohutuse tunnuseid (maksatoksilisus, hüperlipideemia, veritsused, lööve) esines RESIST uuringutes suurema sagedusega tipranaviiri koos ritonaviiriga ravitud patsientidel võrreldes kontrollgrupiga, või on neid täheldatud tipranaviiri manustamisel koos ritonaviiriga. Nende kliinilist olulisust ei ole veel täielikult uuritud.

Maksatoksilisus

Pärast 48 nädalast jälgimist oli tasemel 3 või 4 ALAT ja/või ASAT kõrvaltoimete sagedus suurem tipranaviir/ritonaviiri ravi saavatel patsientidel võrreldes kontrollgrupiga (vastavalt 10% ja 3,4%). Mitme muutujaga analüüs näitas ALAT või ASAT baasväärtust kõrgemal kui DAIDS tase 1 ning hepatiit B või C koinfektsioon oli sellise tõusu riskifaktoriks. Suurem osa patsientidest olid võimelised jätkama tipranaviiri ravi koos ritonaviiriga.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Hüperlipideemia

Triglütseriidide tõus tasemele 3 või 4 esines sagedamini tipranaviiri ravi koos ritonaviiriga saavatel patsientidel võrreldes kontrollgrupiga. 48 nädala pärast oli tase 25,2% tipranaviir/ritonaviiri ravi saavatel patsientidel ja 15,6% kontrollgrupis.

Veritsus

Seda kõrvaltoimet täheldati turuletulekujärgse jälgimise käigus, kuid mitte randomiseeritud, kontrollitud kliinilistes uuringutes (n=6300).

RESIST uuringus osalejatel, kes said tipranaviiri ravi koos ritonaviiriga, oli suurem risk veritsuste tekkimiseks; 24. nädalal oli suhteline risk 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). 48. nädalal suhteline risk langes 1,27 (95% CI=0,76, 2,12). Veritsusjuhtudel ei olnud sarnast mustrit ning koagulatsiooni parameetrites ei olnud erinevust kontrollgrupi ja ravi saava grupi vahel. Selle nähtuse olulisust tuleb veel jälgida.

Tipranaviiri kasutataval patsientidel on täheldatud letaalsed ja mitteletaalsed intrakraniaalsed hemorraagiad (IKH). Neist patsientidest paljudel esines kaasuvaid haigusi või said samaaegselt teisi ravimeid, mis võisid põhjustada või soodustada seda komplikatsiooni. Siiski mõningatel juhtudel ei saa välistada tipranaviiri rolli. Enne IKH teket ega üldiselt ei ole patsientidel täheldatud mingit ebanormaalselt vere ega hüübivuse parameetrite mudelit. Seetõttu ei ole Aptivus-ravi saavatel patsientidel senistel andmetel rutiinne hüübivuse parameetrite mõõtmine näidustatud.

Seni on suurenenud IKH riski täheldatud kaugelarenenud HIV-haiguse/AIDS-iga patsientidel – nagu neil, keda raviti Aptivus'e kliinilistes uuringutes.

Lööve

Koosmõju uuringus täheldati tipranaviiri ja madala doosiga ritonaviiri samaaegsel manustamisel koos etinüülöstradioli/noretindrooniga naistel kergete löövete suurt esinemissagedust. RESIST uuringutes oli lööbe tekkimise sagedus tipranaviir/ritonaviiri ja kontrollgruppides sarnane (vastavalt 16.3% vs. 12.5%; vt lõik 4.4). Tipranaviiri kliiniliste uuringute programmides ei ole esinenud ühtegi Stevens-Johnson'i sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtu.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Olulisemad kliiniliste laboratoorsete uuringute kõrvalekallete (3. või 4. aste) esinemissagedused, mida täheldati vähemalt 2%-l patsientidest III faasi kliinilistes uuringutes (RESIST-1 ja RESIST-2) pärast 48 nädalat olid ASAT tõus (6,1%); ALAT tõus (9,7%); amülaasi tõus (6,0%); kolesterooli tõus (4,2%); triglütseriidide tõus (24,9%) ja valgete vereliblede hulga langus (5,7%).

Samuti on proteaasi inhibiitoritega täheldatud kreatiniinfosfokinaasi taseme tõusu, lihasvalu, lihastepõletikku ning harva ka rabdomüolüüsi, eriti kasutamisel koos nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega.

Raske immuunpuudulikkusega HIV-patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi (CART) alustamisel tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele (*asymptomatic*) või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit) on täheldatud. Ometi aeg nende häirete alguseni võib olla varieeruv ning need juhud võivad esineda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4). RESIST uuringutes täheldati *herpes simplex* ja *herpes zoster* viirusinfektsioonide reaktiveerumist.

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt. lõik 4.4).

Lapsed

Avatud, randomiseeritud kliinilises uuringus, milles võrreldi tipranaviiri ja ritonaviiri kombineeritud annuseid (uuring 1182.14), osales 28 last, kes olid vähemalt 12-aastased ja kes said Aptivus kapsleid. Üldiselt olid ravimi kõrvaltoimed samasugused nagu täiskasvanuil täheldatud, välja arvatud asjaolu, et oksendamine, lööve ja palavik esinesid sagedamini lastel kui täiskasvanuil. Kõige sagedamini registreeritud mõõdukad või rasked kõrvaltoimed 48 nädala analüüsis on märgitud allpool.

Kõige sagedamini registreeritud mõõdukateks või rasketeks kõrvaltoimeteks 12...18-aastastel pediaatrilistel patsientidel, kes võtsid Aptivus kapsleid (täheldati vähemalt 2 lapsel, uuring 1182.14, 48. nädala analüüsid, Full Analysis Set)

Ravitud patsiente kokku (nr)	28
Kõrvaltoimed [nr(%)]	
Oksendamine/öökimine	3 (10,7)
İiveldus	2 (7,1)
Kõhuvalu ¹	2 (7,1)
Lööve ²	3 (10,7)
Unetus	2 (7,1)
ALAT taseme tõus	4 (14,3)

¹ Hõlmab kõhuvalu (N=1) ja düspepsiat (N=1).

² Mõiste "lööve" sisaldab üht või enam eelistatud terminit: lööve, ravimlööve, makulaarne lööve, papulaarne lööve, erüteem, makulo-papulaarne lööve, sügelev lööve ja urtikaaria.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused tipranaviiri üleannustamisega inimesel on väga piiratud. Mingeid spetsiifilisi üleannuse sümptomeid ei ole teada. Tavaliselt võivad üleannustamisest tuleneda kõrvaltoimete suurem esinemissagedus ja raskusaste.

Antidooti tipranaviirile ei ole teada. Üleannuse ravi peab sisaldama üldisi toetavaid meetmeid, sh eluliste funktsioonide jälgimist ja patsiendi kliinilise seisundi hindamist. Vajadusel võib imendumata tipranaviiri elimineerimiseks kutsuda esile oksendamist või teha maoloputust. Samuti võib imendumata toimeaine eemaldamisel olla abi aktiveeritud söe manustamisest. Kuna tipranaviir seondub suures ulatuses valkudega, siis dialüüsis tema eemaldamisel arvatavasti olulist abi ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05A E09

Toimemehhanism

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) koodi kuulub aspartüülproteas, mis omab olulist tähtsust viiruse proteiinide prekursorite lõhustumises ja küpsemises. Tipranaviir on mittepeptiidne HIV-1 proteaasi inhibiitor, mis pärsib viiruse replikatsiooni, vältides viiruseosakeste küpsemist.

Viirusevastane toime *in vitro*

Tipranaviir pärsib HIV-1 laboratoorsete tüvede ja ägedalt infitseeritud T-lümfotsüütide kliiniliste isolaatide replikatsiooni, kusjuures 50% ja 90% efektiivne kontsentratsioon (EC₅₀ ja EC₉₀) on vastavalt 0,03...0,07 µM (18...42 ng/ml) ja 0,07...0,18 µM (42...108 ng/ml). *In vitro* on tipranaviiril täheldatud viirusevastast toimet suure kogumi HIV-1 B-alatüübi mitte M-klaadi kuuluvate isolaatide vastu (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). O-alatüübi ja HIV-2 isolaatidel on täheldatud *in vitro* vähenenud tundlikkust tipranaviiri suhtes, kusjuures EC₅₀ väärtused on vahemikus vastavalt 0,164...1 µM ja 0,233...0,522 µM.

Valguga seonduvuse uuringud on näidanud, et tipranaviiri viirusevastane aktiivsus väheneb keskmiselt 3,75-kordselt inimseerumi keskkonnas.

Resistentsus

In vitro resistentsuse areng tipranaviirile on aeglane ja keerukas. Ühes üksikus *in vitro* resistentsuskatses valiti 9 kuu pärast HIV-1 isolaat, mille tundlikkus tipranaviiri suhtes oli 87 korda langenud, ning selgitati välja, et see sisaldas kümme proteaasi mutatsiooni: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V ning mutatsiooni *gag* polüproteini CA/P2 lahknemiskohas. Pöörduvad geneetilised katsed näitasid, et 6 mutatsiooni olemasolu proteaasis (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) oli vajalik rohkem kui 10-kordse resistentsuse saavutamiseks tipranaviiri suhtes, kusjuures kõigi 10 mutatsiooniga genotüübiga kaasnes 69-kordne tundlikkuse langus tipranaviiri suhtes. *In vitro* katsetes ilmnes vastupidine korrelatsioon tipranaviiriresistentsuse astme ja viiruse replikatsioonivõime vahel. Rekombinantsed viirused, mille tipranaviiritundlikkus on vähemalt 3 korda langenud, kasvavad kiirusega, mis on vähem kui 1% metsikutel HIV-1 tüvedel avastatud kasvu kiirusest samades tingimustes. Tipranaviiri suhtes resistentsedel viirustel, mis on *in vitro* saadud metsikutest HIV-1 tüvedest, on tundlikkus vähenenud proteaasi inhibiitorite amprenaviiri, atazanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri ja ritonaviiri suhtes, kuid tundlikkus sakvinaviiri suhtes on säilinud.

Mitmekordse astmelise regressiooni analüüside seerias, milles uuriti esialgseid ja kõigis kliinilistes uuringute ravitud genotüüpe, avastati, et 16 aminohapet olid seotud tipranaviiri suhtes tundlikkuse vähenemise ja/või viiruse koguse vähenemisega 48. nädalal. Nendeks olid 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D ja 84V. Kliinilised isolaadid, millel esines tipranaviiritundlikkuse ≥ 10-kordne vähenemine, kandsid 8 või rohkem tipranaviiriga seotud mutatsiooni. 2. ja 3. faasi kliinilistes uuringutes tõestati 276-l ravitud genotüüpidega patsiendil, et

tipranaviir-raviga tekkivateks mutatsioonideks on valdavalt L33F/I/V, V82T/L ja I84V. Tundlikkuse vähenemiseks on tavaliselt vaja kõigi nende kolme kombinatsiooni. Positsioonil 82 tekivad mutatsioonid kahel teel: esiteks – eelneva mutatsiooni 82A seleksioon 82T-le; teiseks – 82V metsiktüübi seleksioon 82L-le.

Ristresistentsus

Tipranaviiril säilib olulisel määral viirusevastane toime (vähem kui 4-kordne tundlikkuse langus) enamuse HIV-1 kliiniliste isolaatide suhtes, mille tundlikkus on ravi käigus langenud tänapäeval heakskiidetud proteaasi inhibiitoritele nagu amprenaviir, atazanaviir, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, nelfinaviir ja sakvinaaviir. Viirustel, mis on saadud ohtralt ravitud patsientidelt, kes on saanud mitmeid peptiidse proteaasi inhibiitoreid, on üle 10-kordne tundlikkuse langus tipranaviiri suhtes on ebaharilik (< 2,5% testitud isolaatidest).

EKG hindamine

Tipranaviiri ja väikese annuse ritonaviiri toimet QTcF intervallile mõõdeti uuringus, millesse oli kaasatud 81 tervet inimest, kes said kaks korda ööpäevas 2,5 päeva jooksul järgmist ravi: tipranaviir/ritonaviir (500/200 mg), tipranaviir/ritonaviir supratherapeutilises annuses (750/200 mg) ja platseebo/ritonaviir (-/200 mg). Pärast algväärtust ja platseebole kohandamist oli maksimaalne keskmine QTcF muutus 3,2 msec (1-poolne 95% ülemine CI: 5,6 msec) 500/200 mg annuse puhul ja 8,3 msec (1-poolne 95% ülemine CI: 10,8 msec) supratherapeutilise annuse 750/200 mg puhul. Seega tipranaviiri terapeutilised annused koos ritonaviiri väikeste annustega ei pikendanud QTc intervalli, kuid see võib juhtuda supratherapeutiliste annuste puhul.

Kliinilise farmakodünaamika andmed

See näidustus põhineb rohkem eelnevat ravi saanud ja proteaasi inhibiitorite suhtes resistentse viirusega täiskasvanud patsientidega (eelnevate retroviirusevastaste ainete mediaanarv 12) läbiviidud kahe III faasi uuringu tulemustel ja ühe enamuses ravi saanud 12...18-aastaste teismelistega läbiviidud Aptivuse farmakokineetika, ohutuse ja efektiivsuse II faasi uuringu tulemustel.

Järgmised kliinilised andmed on saadud käimasolevate uuringute (RESIST-1 ja RESIST-2), milles mõõdetakse toimeid plasma HIV RNA tasemele ja CD4 rakkude arvule, 48 nädala andmete analüüsist. RESIST-1 ja RESIST-2 on käimasolevad, randomiseeritud, avatud, multitsentrilised uuringud, mis hõlmavad HIV-positiivseid, kolmekordset ravi saanud patsiente ning milles hinnatakse 500 mg tipranaviir-ravi koos ritonaviiri väikeste annustega (200 mg 2 x ööpäevas), millele on lisatud optimaalne foonravi (OFR), mis on igale patsiendile individuaalselt määratud, lähtuvalt tema genotüübi resistentsuse testist ja haigusloost. Võrdlusravi sisaldas ritonaviiri abil võimendatud proteaasi inhibiitorit (samuti individuaalselt määratud) ja OFR-i. Ritonaviiri poolt võimendatud PI valiti sakvinaaviiri, amprenaviiri, indinaviiri või lopinaviiri/ritonaviiri seast.

Kõik patsiendid olid saanud vähemalt kaht PI-l põhinevat retroviirusevastast ravi ning uuringusse lülitumise hetkeks oli PI-põhine ravi ebaõnnestunud. Uuringusse lülitumisel pidi olema vähemalt üks primaarsetest proteaasi geenmutatsioonidest järgmistest seast: 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V või 90M. Samas ei tohtinud olla üle kahe mutatsiooni koodonites 33, 82, 84 ja 90.

Pärast 8. nädalat oli kontrollgrupi patsientidel, kellel esines vastavalt protokollis defineeritud kriteeriumi järgi algne viroloogilise vastuse puudus, võimalus lõpetada ravi ning minna üle tipranaviir/ritonaviiri ravile teises käimasolevas uuringus.

Primaarses analüüsis hõlmatud 1 483 patsiendi keskmine vanus oli 43 aastat (vahemikus 17...80), 86% olid mehed, 75% valged, 13% mustanahalised ja 1% Aasia päritoluga. Ravi alustamisel oli keskmine CD4 rakkude arv tipranaviiri grupis ja võrdlusgrupis vastavalt 158 ja 166 rakku/mm³ (vahemikes 1...1 1893 ja 1...1 184 rakku/mm³) ning keskmine HIV1 RNA kogus plasmas oli tipranaviiri grupis 4,79 log₁₀ koopiat/ml (vahemikus 2,34...6,52 log₁₀ koopiat/ml) ja võrdlusgrupis 4,80 log₁₀ koopiat/ml (vahemikus 2,01...6,76 log₁₀ koopiat/ml).

Patsiendid olid eelnevalt kokku puutunud keskmiselt 6 NRTI, 1 NNRTI ja 4 PI-ga. Mõlemates uuringutes oli kokku 67%-l patsientidel viirus resistentne ning 22%-l oli viirus tõenäoliselt resistentne eelnevalt valitud võrdlus-PI-de suhtes. Kokku 10% patsientidest oli eelnevalt kasutanud enfuvirtiidi. Patsientidel oli algselt HIV-1 tüved, millel oli keskmiselt 16 HIV-1 proteaasi geeni mutatsiooni, sh keskmiselt 3 primaarset proteaasi geeni mutatsiooni D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V ja L90M. Mis puutus mutatsioonidesse koodonites 33, 82, 84 ja 90, siis umbes 4%-l polnud mutatsioone, 24%-l oli mutatsioonid koodonites 82 (vähem kui 1%-l oli mutatsioon V82L) ja 90, 18%-l oli mutatsioonid koodonites 84 ja 90 ning 53%-l oli vähemalt üks võtmemutatsioon koodonis 90. Ühel patsiendil tipranaviir-grupis oli neli mutatsiooni. Lisaks sellele oli suuremal osal uuringus osalejatel mutatsioonid, mis on seotud nii NRTI kui ka NNRTI resistentsusega. Algset fenotüübilist tundlikkust hinnati 454-l esmasel patsiendiproovil. Keskmiselt oli tundlikkuse langus 2-kordne võrreldes metsiktüübiga (wild type ehk WT) tipranaviiri suhtes, 12 x WT amprenaviiri, 55 x WT atazanaviiri suhtes, 41 x WT indinaviiri, 87 x WT lopinaviiri, 41 x WT nelfinaviiri, 195 x WT ritonaviiri ja 20 x WT sakvinaaviiri suhtes.

Kombineeritud 48 nädalane ravitulemus (liidetud lõpppunkt on defineeritud kui patsient, kellel on algse väärtusega võrreldes RNA langus ≥ 1 log võrra ning puuduvad ilmingud ravi ebaõnnestumise kohta) mõlema uuringu kohta oli 34% tipranaviir/ritonaviiri grupis ning 15% kontrollgrupis. Ravitulemused on toodud allpool tabelis kogu populatsiooni kohta (toodud enfuvirtiidi kasutamise järgi) ning esitatud PI kihtidena genotüübiliselt resistentsete tüvedega patsientide alamgruppide järgi.

Ravitulemus* 48. nädalal (RESIST-1 ja RESIST-2 uuringutes osalenud patsientide ühendatud tulemused)

RESIST uuring	Tipranaviir/RTV		CPI/RTV**		p-väärtus
	n (%)	N	n (%)	N	
Kogu populatsioon					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- koos ENF-iga (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
- ilma ENF-ita (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotüüpne resistentsus					
LPV/rtv					
FAS	66 (28,9)	228	23 (9,5)	242	<0,0001
PP	47 (32,2)	146	13 (9,1)	143	<0,0001
APV/rtv					
FAS	50 (33,3)	150	22 (14,9)	148	<0,0001
PP	38 (39,2)	97	17 (18,3)	93	0,0010
SQV/rtv					
FAS	22 (30,6)	72	5 (7,0)	71	<0,0001
PP	11 (28,2)	39	2 (5,7)	35	0,0650
IDV/rtv					
FAS	6 (46,2)	13	1 (5,3)	19	0,0026
PP	3 (50,0)	6	1 (7,1)	14	0,0650

* Lõpp-punktina (*composite endpoint*) käsitleti patsientide arvu, kellel kinnitati RNA vähenemist 1 log võrra, võrreldes algusega, ning kel ei ilmnenud ravi ebaõnnestumist.

** Võrdlusgrupp PI/RTV: LPV/r 400mg /100 mg kaks korda ööpäevas (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg kaks korda ööpäevas või 800 mg/200 mg kaks korda ööpäevas (n=162), APV/r 600 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (n=194)

ENF – enfuvirtiidi; FAS – kogu analüüside komplekt; PP – protokolliga; APV/rtv – amprenaviir/ritonaviir; IDV/rtv – indinaviir/ritonaviir; LPV/rtv – lopinaviir/ritonaviir; SQV/rtv – sakvinaaviir/ritonaviir

Mõlemas uuringus oli 48 nädala kombineeritud keskmine aeg ravi ebaõnnestumiseni 115 päeva tipranaviiri/ritonaviiri harus ja 0 päeva võrdlusharus (0 päevaks ei esinenud mingit ravivastust).

48 ravinädala pärast oli patsientide hulk, kellel oli HIV-1 RNA hulk < 400 koopiat/ml tipranaviir/ritonaviiri grupis võrreldes PI/ritonaviiri kontrollgrupiga vastavalt 30% ja 14%, ning HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml esines vastavalt 23% ja 10%. Randomiseeritud ja ravitud patsientide seas oli

keskmine HIV-1 RNA muutus algväärtusega võrreldes viimasel analüüsil 48. nädalal $-0,64 \log_{10}$ koopiat/ml patsientidel, kes said tipranaviir/ritonaviiri ravi versus $-0,22 \log_{10}$ koopiat/ml PI/ritonaviiri kontrollgrupis.

Kõikide randomiseeritud ja ravitud patsientide seas oli keskmine CD4+ rakkude hulga muutus algväärtusega võrreldes viimasel analüüsil 48. nädalal $+23$ rakku/mm³ patsientidel, kes said tipranaviir/ritonaviiri ravi (N=740) versus $+4$ rakku/mm³ PI/ritonaviiri kontrollgrupis (N=727).

Tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste kombinatsiooni paremust võrreldes proteaasi inhibiitori ja ritonaviiri rühma suhtes täheldati kõigi efektiivsusparameetrite osas 48. nädalal. Ei ole näidatud, kas Tipranaviir on üle ka sellistest võimendavatest proteaasi inhibiitoritest, millede suhtes patsientide viirustüved on tundlikud. RESIST uuringute andmed näitavad ka seda, et Tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste kombinatsioon annab paremat ravivastust 48 nädala pärast siis, kui OFR sisaldab genotüübile toimivaid retroviirusevastaseid ravimeid (nt enfuvirtiid).

Käesolevalt puuduvad kontrollitud uuringute tulemused tipranaviiri toimest HIV kliinilisele progresseerumisele.

Lapsed

Randomiseeritud, avatud, multitsentrilise uuringusse (1182.14) kaasati HIV-positiivsed, 2...18-aastased pediatrilised patsiendid, kel oli nõutav HIV-1 RNA kontsentratsioon enne uuringu algust vähemalt 1 500 koopiat/ml. Patsiendid grupeeriti vastavalt vanusele (2...5-aastased, 6...11-aastased ja 12...18-aastased) ning randomiseeriti, saamaks üht kahest tipranaviiri/ritonaviiri annustamisrežiimist: 375 mg/m²/150 mg/m² annust või 290 mg/m²/115 mg/m² annust, lisaks taustravi vähemalt kahe mitte proteaasi inhibiitorite rühma kuuluva retroviirusevastase ravimiga, optimeerituna ravi alguse genotüübilise resistentsuse testimise alusel. Kõik patsiendid said algul Aptivus suukaudset lahust. Pediatrilised patsiendid, kes olid vähemalt 12-aastased ja said maksimaalset annust 500 mg/200 mg kaks korda ööpäevas, võisid uuringu 28. päeval üle minna Aptivus kapslitele. Uuringus hinnati farmakokineetikat, ohutust ja taluvust, kuid ka viroloogilist ja immunoloogilist vastust 48 nädala jooksul.

Alla 12-aastaste lastega puuduvad seni andmed Aptivus kapslite efektiivsuse ja ohutuse kohta. Kuna Aptivus kapslid ja suukaudne lahus ei ole bioekvivalentsed, ei tohi suukaudse lahusega saadud järeldusi laiendada kapslitele (vt ka lõik 5.2). Patsientidel kehapindalaga alla 1,33 m² ei saa annust kapsli ravimvormiga adekvaatselt korrigeerida.

Aptivus kapsleid saavate pediatriliste patsientide parameetrid enne ravi ja põhilised efektiivsustulemused 48 nädala pärast on esitatud alljärgnevas tabelites. On esitatud andmed 29 patsiendi kohta, kes võtsid kapsleid või viidi nendele üle esimese 48 nädala jooksul. Uuringu kava piirangute tõttu (nt mitterandomiseeritud üleviimine oli lubatud vastavalt patsiendi/raviarsti otsusele) ei ole mingid võrdlused kapsleid või suukaudset lahust saanud patsientide vahel tähendusrikkad.

Kapsleid võtvate 12...18-aastaste patsientide parameetrid enne ravi

Muutuja		Väärtus
Patsientide arv		29
Vanuse keskmine (aastad)		15,1
Sugu	% mees	48,3%
Rass	% valge	69,0%
	% must	31,0%
	% aasia	0,0%
HIV-1 RNA ravi algul (log ₁₀ koopiat/ml)	Keskmine (min...max)	4,6 (3,0...6,8)
	% viiruse kogusega > 100 000 koopiat/ml	27,6%
CD4+ ravi algul (rakku/mm ³)	Keskmine (min...max)	330 (12...593)
	% ≤ 200	27,6%

CD4+ rakkude % ravi algul	Keskmine (min...max)	18,5% (3,1%...37,4%)
Eelnev ADI*	% C kategooriaga	29,2%
Ravi anamnees	% suvalise ARV-ga	96,6%
	Keskmiselt # eelnevad NRTId	5
	Keskmiselt # eelnevad NNRTId	1
	Keskmiselt # eelnevad PId	3

*AIDS'i määratlev haigus

Põhilised efektiivsustulemused 48. nädalal 12...18-aastastel, kes on kasutanud kapsleid

Tulemusnäitaja	Tulemus
Patsientide arv	29
Primaarne efektiivsuse tulemusnäitaja: % viiruse koguse < 400	31,0%
Mediaan muutus algväärtusest väljendatuna log10 HIV-1 RNA (koopiat/ml)	-0,79
Mediaan muutus algväärtusest väljendatuna CD4+ rakkude arvuna (rakku/mm3)	39
Mediaan muutus algväärtusest väljendatuna CD4+ rakkude %-na	3%

Tipranaviir-resistentsuse analüüsid varem ravitud patsientidel

RESIST uuringutes hinnati vastuse määrasid tipranaviirile/ritonaviirile patsiendi esialgse tipranaviir-geenotüübi ja –fenotüübi alusel. Hinnati seoseid esialgse fenotüübilise tipranaviirtundlikkuse, primaarsete PI mutatsioonide, koodonites 33, 82, 84 ja 90 toimunud proteaasi mutatsioonide, mutatsioonidega seotud tipranaviir-resistentsuse ja tipranaviiri/ritonaviiri ravivastuse vahel.

Märkimisväärne oli see, et RESIST uuringutes osalenud patsientidel esinesid uuringu alguses spetsiifilised mutatsioonimudelid koodonites 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V või 90M vähemalt ühe primaarse proteaasi geenmutatsiooni näol ja mitte üle kahe mutatsiooni koodonites 33, 82, 84 või 90.

Täheldati järgnevat:

- *Primaarsed PI mutatsioonid*

Teostati analüüsid, milles hinnati viroloogilist lõpptulemust uuringu alguses esinenud primaarsete PI mutatsioonide (suvalised muutused proteaasi koodonites 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 ja 90) arvu järgi. Ravivastuse määrad olid suuremad tipranaviiri/ritonaviiri patsientidel kui neil, kes said ritonaviiriga võimendatud võrdlus-PI-t nii uue enfuvirtiidi rühmas kui ilma uue enfuvirtiidita. Ometi ilma uue enfuvirtiidita patsientide rühmas hakkas mõnel patsiendil 4. ja 8. ravinädala vahemikus viirusevastane toime vähenema.

- *Mutatsioonid proteaasi koodonites 33, 82, 84 ja 90*

Patsientidel, kel esinesid sellised viirusetüved, mis sisaldasid kaht või enam mutatsiooni HIV proteaasi koodonites 33, 82, 84 või 90, ning kes ei saanud uut enfuvirtiidi, täheldati viroloogilise vastuse vähenemist.

- *Tipranaviir-resistentsusega seotud mutatsioonid*

Viroloogilist vastust tipranaviiri ravile koos ritonaviiriga hinnati RESIST-1 ja RESIST-2 patsientidel esialgsel geenotüübil põhinevalt, kasutades tipranaviiriga seotud mutatsioonide skoori. Seda skoori (mis arvestab 16 aminohapet, mis on olnud seotud vähenenud tipranaviir-tundlikkuse ja/või vähenenud vastusega viiruse hulga osas: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D ja 84V) rakendati esialgsel viiruse proteaasi järjestustel. On tõestatud seos tipranaviiri mutatsioonide skoori ja tipranaviir/ritonaviir-ravivastuse vahel 48. nädalal.

See skoor määrati väljavalitud RESIST patsientide populatsioonil, kel esinesid spetsiifilised mutatsioonide välistamise kriteeriumid, mistõttu nende ekstrapolatsioon laiemale populatsioonile nõuab tähelepanu.

48 nädala pärast esines tipranaviiri koos ritonaviiriga-ravi saanud patsientidest ravivastus suuremal proportsioonil kui neil, kes said võrreldavat proteaasi inhibiitorit/ritonaviiri peaaegu kõigi genotüübilise resistentsuse võimalike kombinatsioonide puhul (vt tabelit allpool).

Patsientide osakaal, kel esines ravivastus 48. nädalal (mida kinnitas viiruse hulga $\geq 1 \log_{10}$ koochia/ml vähenemine esialgses võrreldes), vastavalt tipranaviiri esialgsete mutatsioonide skoorile ja enfuvirtiidi kasutamisele RESIST uuringu patsientidel

TPV skoori mutatsioonide arv**	Uus ENF	Ilma uue ENF*-ta
	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Kõik patsiendid	61%	29%

* Hõlmab patsiente, kes ei saanud ENF-i ja neid, keda oli eelnevalt ravitud ning kelle ravi jätkus ENF-iga.

** Mutatsioonid HIV proteaasi positsioonidel L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D või I84V.

ENF – enfuvirtiidi; TPV/r – tipranaviir/ritonaviir.

Pidevat HIV-1 RNA vähenemist kuni 48 nädala jooksul täheldati peamiselt neil patsientidel, kes said tipranaviiri/ritonaviiri ja uut enfuvirtiidi. Kui patsiendid ei saanud tipranaviiri/ritonaviiri koos uue enfuvirtiidiga, täheldati 48 nädala pärast vähenenud ravivastuseid, võrreldes uue enfuvirtiidi kasutamisega (vt tabelit allpool).

Keskmine viiruse hulga vähenemine alates uuringu algusest kuni 48. nädalani, vastavalt tipranaviiri esialgsele mutatsioonide skoorile ja enfuvirtiidi kasutamisele RESIST uuringu patsientidel

TPV skoori mutatsioonide arv**	Uus ENF	Ilma uue ENF*-ita
	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
Kõik patsiendid	-2,0	-1,0

* Hõlmab patsiente, kes ei saanud ENF-i ja neid, keda oli eelnevalt ravitud ning kelle ravi jätkus ENF-iga.

** Mutatsioonid HIV proteaasi positsioonidel L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D või I84V.

ENF – enfuvirtiidi; TPV/r – tipranaviir/ritonaviir.

- *Tipranaviiri fenotüübiline resistentsus*

Suurem isolaatide esialgne fenotüübiline kordne muutus tipranaviiri suhtes vastab virooloogilise vastuse vähenemisele. Isolaate, mille esialgne kordne muutus on > 0 kuni 3, peetakse tundlikeks; isolaatidel kordse muutusega $> 3 \dots 10$ on vähenenud tundlikkus; isolaadid, mille kordne muutus on üle 10, on resistentsed.

Erinevaid mutatsioone või mutatsioonimudeleid puudutavate järelduste olulisus muutub täiendavate andmete saamisega, mistõttu on alati soovitatav resistentsustestide tulemuste analüüsimiseks tutvuda kehtivate interpretatsioonisüsteemidega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tipranaviiri efektiivsete plasmakontsentratsioonide saavutamiseks kaks korda ööpäevas annustamisskeemi korral tuleb tipranaviiri manustada koos ritonaviiri väikeste annustega kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2). Ritonaviir pärssib maksa tsütokroomi P450 CYP3A, soolestiku P-glükoproteiini (P-gp) väljavoolu pumpa ja võib-olla ka soolestiku tsütokroomi P450 CYP3A. Nagu näitas üks annuse hindamise uuring (*dose-ranging evaluation*) 113-l HIV-negatiivsel, tervel mees- ja naisvabatahtlikul, suurendab ritonaviir tipranaviiri AUC_{0-12h} , C_{max} ja C_{min} ning vähendab tipranaviiri kliirensit. Tipranaviiri 500 mg manustamisel koos ritonaviiri väikeste annustega (200 mg; 2 x ööpäevas) kaasnes tipranaviiri annuse 500 mg 2 x ööpäevas tasakaaluseisundi hommikuse minimaalse plasmakontsentratsiooni geomeetrilise keskmise 29-kordne tõus.

Imendumine

Tipranaviiri imendumine inimesel on piiratud, ehkki imendumise absoluutne hulk ei ole teada. Tipranaviir on P-gp substraat, nõrk P-gp inhibiitor ja näib olevat ka tõhus P-gp indutseerija. Andmed näitavad, et kuigi ritonaviir on P-gp inhibiitor on Aptivus' e ja väikese annuse ritonaviiri koosmanustamise lõplikuks mõjaks ettenähtud doseerimise ja tasakaaluolekus P-gp induksioon. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 1...5 tundi pärast manustamist, olenevalt annuse suuruselt. Korduva manustamise puhul on tipranaviiri kontsentratsioon plasmas madalam, kui võiks eeldada ühekordse annuse farmakokineetikast, mis on arvatavasti tingitud maksaensüümide induksioonist. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse enamusel inimestest pärast 7-päevast manustamist. Tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste kombinatsioonile on tasakaaluseisundis omane lineaarne farmakokineetika.

500 mg Aptivus' e kapslite manustamine kaks korda ööpäevas koos 200 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas 2...4 nädala vältel ja ilma toidu piiranguta kutsus esile tipranaviiri keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) naispatsientidel $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ ($n=14$) ja meestel $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ ($n=106$), mis saabus ligikaudu 3 tundi pärast manustamist. Keskmise minimaalne kontsentratsioon tasakaalu seisundis enne hommikust annust oli naistel $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ ja meestel $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$. Tipranaviiri AUC oli 12-tunnise annustevahelise intervalli kestel naistel keskmiselt $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1,15 \text{ l/h}$) ja meestel $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1,27 \text{ l/h}$). Poolväärtusaeg on keskmiselt 5,5 (naistel) kuni 6,0 (meestel).

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Toit parandab tipranaviir/ritonaviiri taluvust. Seega tuleb Aptivus pehmekapsleid koos ritonaviiriga manustada söögi ajal.

Tipranaviiri, manustatuna koos väikese annuse ritonaviiriga, imendumine väheneb antatsiidide juuresolekul (vt lõik 4.5).

Jaotumine

Tipranaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega (> 99,9%). Kliinilistes proovides, mis võeti tervetelt vabatahtlikelt ja HIV-1-positiivsetelt patsientidelt, kes said tipranaviiri ilma ritonaviirita, oli mõlemas populatsioonis keskmine plasmaseondumata tipranaviiri proportsioon sarnane (tervetel vabatahtlikel 0,015% \pm 0,006%; HIV-positiivsetel 0,019% \pm 0,076%). Tipranaviiri üldkontsentratsioon plasmas ulatus neis proovides 9...82 μM . Tipranaviiri sidumata fraktsioon näis mitte sõltuvat üldkontsentratsioonist selles kontsentratsioonivahemikus.

Tipranaviiri jaotumist inimese tserebrospinaal- või seemnevedelikku vaatlevaid uuringuid ei ole läbi viidud.

Biotransformatsioon

In vitro metabolismi uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et CYP3A4 on peamine CYP isovorm, mis osaleb tipranaviiri metabolismis.

Tipranaviiri suukaudse annuse kliirens vähenes pärast ritonaviiri lisamist, mis võib näidata aine esmase passaaži kliirensi vähenemist seedetraktis ja maksas.

Tipranaviiri metabolismi ritonaviiri väikese annuse juuresolekul on minimaalne. ¹⁴C-märgistatud tipranaviiriga teostatud uuringud inimestel (500 mg ¹⁴C-tipranaviir koos 200 mg ritonaviiriga 2 x ööpäevas) näitasid, et domineeris esialgne tipranaviir, mis moodustas vähemalt 98,4% vereplasma üldradioaktiivsusest ja mis ringles veres 3, 8 või 12 tundi pärast manustamist. Plasmas avastati ainult paar metaboliiti, mis kõik esinesid väga väikeses koguses (plasma radioaktiivsusest maksimaalselt 0,2%). Väljaheites oli enamus radioaktiivsusest (79,9% väljaheite radioaktiivsusest) seotud esialgse tipranaviiriga. Väljaheites kõige suuremas koguses leitud metaboliit, mis moodustas 4,9% väljaheite radioaktiivsusest (3,2% annusest), oli tipranaviiri hüdroksüülmetaboliit. Uriinis avastati esialgset tipranaviiri väga väikestes kogustes (0,5% uriini radioaktiivsusest). Uriinis kõige suuremas koguses avastatud metaboliidiks, mis moodustas 11,0% uriini radioaktiivsusest (0,5% annusest), oli tipranaviiri glükuroniid-konjugaat.

Eritumine

¹⁴C-märgistusega tipranaviiri manustamisel inimestele (n = 8), kes said 500 mg tipranaviiri koos 200 mg ritonaviiriga 2 x ööpäevas kuni tasakaalukontsentratsiooni saamiseni, ilmnes, et enamus radioaktiivsusest (keskmiselt 82,3%) eritus väljaheitega, samas kui ainult keskmiselt 4,4% manustatud radioaktiivsusest annusest avastati uriinis. Lisaks tuvastati, et enamus radioaktiivsusest (56%) eritus 24...96 tundi pärast manustamist. Tervetel vabatahtlikel (n = 67) ja HIV-nakkusega täiskasvanuil (n = 120) oli tasakaaluseisundis pärast annuse 500 mg/200 mg manustamist koos kerge einega 2 x ööpäevas tipranaviiri/ritonaviiri keskmine tegelik (*effective*) eliminatsiooni poolväärtusaeg vastavalt ligikaudu 4,8 ja 6,0 tundi.

Eripopulatsioonid

Kuigi antud faasis on lõplike järelduste tegemiseks veel vähe andmeid, näitavad need, et farmakokineetiline profiil ei muutu vanematel inimestel ja on erinevate rasside vahel võrreldav. Sellele vastupidiselt, tipranaviiri tasakaaluoleku plasmakontsentratsioonide hindamine 10 – 14 tundi pärast manustamist RESIST-1 ja RESIST-2 uuringutes näitas, et naistel on üldiselt kõrgem tipranaviiri plasmakontsentratsioon kui meestel. Pärast 4 nädalat 500 mg Aptivus' e koos 200 mg ritonaviiri (kaks korda päevas) ravi oli keskmine tipranaviiri plasmakontsentratsioon naistel 43,9 µM ja 31,1 µM meestel. Selline erinevus ei ole põhjuseks doseerimise muutmiseks.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole tipranaviiri farmakokineetikat uuritud, aga kuna tipranaviiri renaalne kliirens on väga väike, siis neerupuudulikkusega patsientidel ei esine tõenäoliselt totaalse kliirensi vähenemist.

Maksakahjustus

Uuringus, milles võrreldi üheksat kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' A klass) patsienti 9 kontrollisikuga, tuvastati, et maksakahjustusega patsientidel esines tipranaviiri ja ritonaviiri üksikannuse ja korduvannuse farmakokineetilise paigutuse (*disposition*) suurenemine, kuid see jäi siiski kliinilistes uuringutes täheldatud piiridesse. Kerge maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada kuid neid tuleb hoolikamalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Mõõduka (Child-Pugh' klass B) või raske (Child-Pugh' klass C) maksapuudulikkuse mõju tipranaviiri või ritonaviiri farmakokineetikale ei ole siiani veel uuritud. Tipranaviir on keskmise ja raske maksapuudulikkuse korral vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Lapsed

On kindlaks tehtud, et suukaudsel lahusel on suurem biosaadavus kui pehmekapsli koostisel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilised uuringud loomadel on ainult tipranaviiriga läbi viidud hiirtel, rottidel ja koertel ning kombinatsioonis ritonaviiriga (3,75:1 w/w suhe) rottidel ja koertel. Tipranaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni uuringutest ei ilmnenu mingeid täiendavaid toksikoloogilisi toimeid, võrreldes tipranaviiri monoteraapia uuringutega.

Tipranaviiri korduva manustamise peamisteks kõrvaltoimeteks kõigi toksikoloogiliselt testitud liikide lõikes olid seedetrakti (oksendamine, pehme iste, kõhulahtisus) ja maksa (hüpertroofia) kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed olid pärast ravi lõpetamist mööduvad. Muudeks muutusteks olid veritsused rottidel suurte annuste korral (spetsiifiline närilistele). Rottidel täheldatud veritsustega kaasnesid protrombiiniaja (PT), aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja (APTT) pikenemine ja mõnede K-vitamiinist olenevate faktorite vähenemine. Tipranaviiri ja E-vitamiini samaaegne manustamine TPGS (d-alfatokoferoolpolüetüleenglükool 1000 suksinaadi) kujul annusena üle 2 322 TÛ/m² rottidele põhjustas oluliselt tugevamaid toimeid verehüübivusparameetritele, verejooksudele ja suremusele. Koertega läbiviidud tipranaviiri prekliinilistes uuringutes ei täheldatud toimet hüübivusparameetritele. Tipranaviiri ja E-vitamiini samaaegset kasutamist koertel ei ole uuritud.

Korduva doosiga toksilisuse uuringutes ilmnisid suurem osa efekte süsteemse ekspositsiooni korral tasemete juures, mis on võrdsed või isegi allpool soovitatavat kliinilist ekspositsiooni taset inimestel.

In vitro uuringutes avastati, et tipranaviir inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni, kasutades inimese trombotsüüte (vt lõik 4.4), ja tromboksaan A2 seondumist sellistes *in vitro* rakumudelites, kus tasemed vastavad Aptivus[®]/ritonaviiri saavatel patsientidel täheldatud ravimi ekspositsioonile. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Rottidega läbi viidud uuringus, kus uuriti tipranaviiri ekspositsiooni taset (AUC) samal tasemel, mis on inimestel soovitatav kliiniline ekspositsiooni tase, ei ilmnenu mingeid kahjulikke kõrvaltoimeid paaritumisele ja viljakusele. Tiinetel emasloomadel ei põhjustanud tipranaviiri inimesele soovitatava kliinilise tasemega võrdne või madalam doos teratogeenset efekti. Rottidel täheldati 0,8 kordse inimdoosile vastava doosi korral toksilisust lootele (vähenenud *sternebrae* luustumine ja kehakaal). Pre- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel täheldati poegade kasvu pidurdumist, kui emarotile manustati 0,8 kordsele inimdoosile vastav annus.

Hiirte ja rottidega läbiviidud tipranaviiri kartsinogeensusuuringud näitasid neile liikidele spetsiifilist tumorigeenset potentsiaali, millele ei omistata kliinilist tähtsust. *In vitro* ja *in vivo* testidest koosnevas seerias ei avastatud tipranaviiril geneetilist toksilisust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Makrogoolglütseroolritsinoleaat

Etanool

Kaprüül/kapriinhappe mono/diglütseriidid

Propüleenglükool

Puhastatud vesi

Trometamool

Propüülgallaat

Kapsli kest

Želatiin

Punane raudoksiid (E172)

Propüleenglükool

Puhastatud vesi

“Sorbitooli ja eriglütseriini segu” (d-sorbitool, 1,4-sorbitaan, mannitool ja glütseriin)
Titaandioksiid (E171)

Must farmatseutiline tint

Propüleenglükool

Must raudoksiid (E172)

Polüvinüülatsetaatftalaat

Makrogool

Ammooniumhüdrokksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Kasutusele võetud ravimi säilitamine: 60 päeva (temperatuuril alla 25 °C) pärast pudeli esmakordset avamist. On soovitatav, et patsient kirjutaks pudeli avamise kuupäeva sildile ja/või karbile.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C – 8 °C).

Avatud pakendi säilitamine: pärast pudeli esmakordset avamist 60 päeva (alla 25 °C). Patsiendil on soovitatav kirjutada pudeli avamise kuupäev etiketile ja/või karbile.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid kahest osast koosneva lapsekindla sulguriga (välis- ja sisekest polüpropüleen, vooderdatud pressitud paberplaadist (pulpboard)/alumiiniumist kihiga). Igas pudelis sisaldub 120 pehmekapslit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/315/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. oktoober 2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. juuni 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aptivus 100 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml suukaudset lahust sisaldab 100 mg tipranaviiri.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge kollane viskoosne vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aptivus koos ritonaviiri väikeste annustega on näidustatud HIV-1 infektsiooni kombineeritud retroviirusevastaseks raviks rohket eelnevat ravi saanud 2...12-aastastele lastele, kel esineb mitme proteaasi inhibiitori suhtes resistentne viirus. Aptivus't tuleb kasutada kombineeritud retroviirusevastase ravi ühe osana patsientidel, kel puuduvad muud ravivalikud (vt lõik 4.4 ja 5.1).

Aptivus'e ravi määramisel tuleb hoolikalt arvestada patsiendi eelnevat ravi ja erinevate ainetega seotud mutatsioonide mudeleid. Aptivus'e kasutamisel tuleb juhinduda genotüübi ja fenotüübi määramisest (kui võimalik) ja eelnevatest raviskeemidest. Ravi alustamisel tuleb arvesse võtta mutatsioonide kombinatsioone, mis võivad negatiivselt mõjutada virooloogilist vastust Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste kombinatsioonile (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Aptivus't tuleb alati manustada koos madala doosi ritonaviiriga, mis on farmakokineetiline võimendi ning kombinatsioonis koos teiste retroviirusvastaste ravimitega. Seega tuleb enne Aptivus'e ravi alustamist hoolikalt uurida ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõtet (eelkõige lõike, mis puudutavad vastunäidustusi, hoiatusi ja kahjulikke kõrvaltoimeid).

Aptivus't tohiks välja kirjutada arst, kellel on HIV-1 infektsiooni ravis kogemusi.

Aptivus't/ritonaviiri ei tohi kasutada eelnevalt ravimata patsientidel.

Annustamine

Soovitatav annus lastele (2...12-aastastele) on 375 mg/m² Aptivus't koos 150 mg/m² ritonaviiriga kaks korda ööpäevas. Laste annus ei tohi olla suurem kui 500 mg/200 mg.

Aptivus'e/ritonaviiri annus (375 mg/m² Aptivus't + 150 mg/m² ritonaviiri)				
Kehapindala vahemik (m²)	Aptivus'e annus (mg)	Aptivus'e ruumala (ml)	Ritonaviiri annus (mg)	Ritonaviiri ruumala (ml)
0,37 ... 0,42	140	1,4	56	0,7
0,43 ... 0,47	160	1,6	63	0,8
0,48 ... 0,52	180	1,8	71	0,9
0,53 ... 0,58	200	2	79	1
0,59 ... 0,63	220	2,2	87	1,1
0,64 ... 0,68	240	2,4	95	1,2
0,69 ... 0,74	260	2,6	103	1,3
0,75 ... 0,79	280	2,8	111	1,4
0,80 ... 0,84	300	3	119	1,5
0,85 ... 0,90	320	3,2	127	1,6
0,91 ... 0,95	340	3,4	135	1,7
0,96 ... 1,00	360	3,6	143	1,8
1,01 ... 1,06	380	3,8	151	1,9
1,07 ... 1,11	400	4	159	2
1,12 ... 1,16	420	4,2	167	2,1
1,17 ... 1,22	440	4,4	174	2,2
1,23 ... 1,27	460	4,6	182	2,3
1,28 ... 1,32	480	4,8	190	2,4
> 1,33	500	5	200	2,5

Ritonaviiri annuseid alla 150 mg/m² kaks korda ööpäevas ei tohi kasutada, kuna need võivad muuta kombinatsiooni ohutuse profiili.

Täiskasvanutele ja noorukitele alates 12-eluaastast on tipranaviir saadaval ka pehmekapslitena (lisadetailide osas vt vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet). Patsiente keda ravitakse tipranaviirE'ga tuleb nende 12-aastaseks saamisel ümber lülitada kapslite ravile (vt lõik 4.4 ja 5.1).

Vahelejäänud annus

Patsientidele tuleb öelda, et Aptivust ja ritonaviiri tuleb võtta iga päev selleks ettenähtud ajal. Kui annustamiseks ettenähtud ajast on möödunud üle 5 tunni, tuleb oodata järgmise annuse plaanipärase ajani ning võtta siis Aptivuse ja ritonaviiri annus. Kui annustamiseks ettenähtud ajast on möödunud alla 5 tunni, tuleb vahelejäänud annus manustada otsekohe ning seejärel võtta järgmine Aptivuse ja ritonaviiri annus plaanipärasel ajal.

Maksakahjustus Tipranaviir metaboliseerub maksa. Seetõttu võib maksapuudulikkus põhjustada tipranaviiri mõjuaja pikenemist ning selle ohutusprofiili halvenemist. Seega tuleb kerge maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh klass A) kasutada Aptivus't ettevaatlikkusega ning suurendada jälgimise sagedust. Aptivus on vastunäidustatud mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh' B või C klass) patsientidele. (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole doseerimist vaja muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Aptivus'e ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Aptivus suukaudset lahust koos ritonaviiri suukaudse lahuse väikese annusega tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2)

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

Keskmise või raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass B või C) patsiendid.

Rifampitsiini kombinatsioon Aptivus'ega ja samaaegselt manustatava väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed ravimid, kuna selle tagajärjel võib väheneda tipranaviiri kontsentratsioon plasmas ning tema kliinilised toimed (vt lõik 4.5).

Aptivus'ega ja ritonaviiri väikeste annuste manustamine koos selliste toimeainetega, mille kliirens oleneb suurel määral CYP3A-st ja mille suurenenud kontsentratsioon plasmas võib põhjustada raskeid ja eluohtlikke seisundeid. Sellisteks toimeaineteks on arütmiavastased ained (nagu amiodaroon, bepridiil, kinidiin), antihistamiinid (nagu astemisool, terfenadiin), tungaltera alkaloidid (nagu dihidroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüül-ergonoviin), seedetrakti motoorikat parandavad ained (nagu tsisapriid), antipsühhootikumid (nagu pimosiid, sertindool, kvetiapiin, lurasidoon), rahustid/uinutid (nagu suukaudselt manustatud midasolaam ja triasolaam ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid (nagu simvastatiin ja lovastatiin) (vt lõik 4.5). Samuti α -1-adrenoretseptori antagonist alfusosiini kasutamine, ning kopsuarteri hüpertensiooni ravi näidustusel kasutatava sildenafili kasutamine. Lisaks Aptivus'ega ja ritonaviiri väikeste annuste manustamine koos selliste ravimitega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP2D6-st, nagu arütmiavastased preparaadid flekainiid, propafenoon ja südamepuudulikkuse puhul kasutatav metoprolol (vt lõik 4.5).

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel samaaegne kolhitsiini ja Aptivus'ega/ritonaviiri manustamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Aptivus't tuleb manustada koos ritonaviiri madalate annustega, sest see tagab Aptivus'ega ravitoime (vt lõik 4.2). Ilma ritonaviirita tipranaviiri manustamise tagajärjeks on tipranaviiri taseme langus plasmas, millest võib tuleneda puudulik viirusevastane toime. Seda tuleb patsientidele selgitada.

Aptivus'ega ei saavutata lõplikku paranemist HIV-1 infektsioonist ega AIDSist. Aptivus't või mõnda muud retroviirusevastast ravimit kasutavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-1 infektsiooni komplikatsioonid.

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Aptivus kapslitelt suukaudsele lahusele üleviimine

Aptivus kapslid ei ole suukaudse lahusega vahetatavad. Kapslitega võrreldes on tsirkuleeriva tipranaviiri kogus suurem, kui on manustatud samasugune annus suukaudse lahusega. Samuti erineb suukaudse lahuse koostis kapslite koostisest, sisaldades suure koguse E-vitamiini, mis on eriti märkimisväärne. Need mõlemad faktorid võivad soodustada kõrvaltoimete riski suurenemist (tüüpi, esinemissagedust ja/või raskusastet). Seetõttu ei tohi patsiente tipranaviir kapslitelt tipranaviir suukaudsele lahusele üle viia (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Tipranaviir suukaudselt lahusest kapslitele üleviimine

Tipranaviir suukaudne lahus ei ole kapslitega vahetatav. Suukaudse lahusega võrreldes on tsirkuleeriva tipranaviiri kogus väikesem, kui on manustatud samasugune annus kapslitena. Sellegipoolest tuleb lapsed, keda on eelnevalt ravitud tipranaviir suukaudse lahusega ja kes on saanud 12-aastaseks, üle viia kapslitele – eriti seepärast, et kapslitel on soodsam ohutuse profiil. Tuleb märkida, et üleviimisega suukaudselt lahusest tipranaviiri kapsli vormile võib kaasneda tsirkuleeriva ravimi koguse vähenemine. Seega on soovitatav, et patsiente, kes viiakse 12-aastaselt üle tipranaviir

suukaudselt lahuseks kapslitele, jälgitaks tähelepanelikult nende retroviirusevastase raviskeemi viroloogilise vastuse osas (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Maksahaigus

Aptivus on vastunäidustatud keskmise või raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass B või C) patsientidele. Käesoleval hetkel ei ole piisavalt andmeid Aptivus' e ja madala annuse ritonaviiri üheaegse kasutamise kohta B või C hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel. Kroonilist B- või C-hepatiiti põdevad patsiendid, keda on ravitud retroviirusevastaste ravimite kombinatsiooniga, on enim ohustatud raskete maksaga seotud kõrvaltoimete poolt, mis võivad lõppeda surmaga. Sellisel patsientide populatsioonil võib Aptivus't kasutada vaid juhul, kui loodetav kasu kaalub üles võimaliku riski ning sellisel juhul tuleb suurendada kliinilist ja laboratoorset jälgimist. Juhul kui samaaegselt toimub B- või C-hepatiidiga seotud viirusevastane ravi, palun lugege ka nende ainete Ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kerge maksapuudulikkusega patsiente (Child-Pugh' A klass) tuleb hoolikalt jälgida.

Eelneva maksafunktsiooni häirega, sh kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kõrvalekaldeid, mistõttu neid tuleb kontrollida vastavalt kehtivatele tavadele. Aptivus/ritonaviir tuleb ära jätta, kui kaasuva maksahaigusega patsiendil tekivad maksafunktsiooni halvenemise sümptomid.

Aptivus' e ja ritonaviiri väikeste annuste kombinatsiooni manustamisega on kaasnenud kliinilist hepatiiti ja maksa dekompensatsiooni, sh mõned surmajuhtumid. Need on tavaliselt esinenud kaugelearenenud HIV infektsiooniga patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mitut ravimit. Aptivus' e ordineerimisel koos ritonaviiriga maksa ensümaatiliste kõrvalekalletega või hepatiidi anamneesiga patsientidele tuleb olla eriti ettevaatlik. Sellistel patsientidel tuleb arvestada ALT/AST sagedasema monitooringu vajadusega.

Aptivus' e ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on eelneva ravi toimel ASAT või ALAT kõrgemad kui 5 korda üle ülemise normaalkäärtuse (ULN – Upper Normal Limit), enne kui ASAT/ALAT põhiväärtus on stabiliseerunud väärtuste juures, mis on madalam kui 5X ULN, välja arvatud juhul, kus potentsiaalne kasu kaalub üles võimaliku ohu.

Aptivus' e ravi tuleb lõpetada patsientidel, kellel ASAT või ALAT väärtused on suuremad kui 10X ULN, või kellel tekivad ravi käigus kliinilise hepatiidi sümptomid. Kui on välja selgitatud teine põhjus (nt äge A-, B- või C-hepatiit, sapipõie haigus, muud ravimid), võib pärast ASAT/ALAT taastumist esialgsete väärtusteni kaaluda Aptivus-ravi jätkamist.

Maksa jälgimine

Maksafunktsiooni analüüse tuleb teostada enne ravi alustamist, kahe, nelja ja seejärel iga nelja nädala möödumisel kuni 24 nädalani ning seejärel iga kaheksa või kaheteistkümnepäevase nädala tagant. Sagedasemad uuringud (st enne ravi alustamist, esimese ravi kuu jooksul iga kahe nädala tagant, seejärel kord kuus kuni 48 nädalani ja edaspidi iga kaheksa või kaheteistkümnepäevase nädala tagant) on vajalik juhtudel kui Aptivus't ja ritonaviiri madalaid doose manustatakse patsientidele, kellel on tuvastatud ALT või AST aktiivsuse tõus, kerge maksapuudulikkus või kes põevad kroonilist B või C hepatiiti või teisi maksahaigusi.

Eelnevalt ravimata patsiendid

Uuringus, mis viidi läbi varasemat retroviirusevastast ravi mitte saanud täiskasvanud patsientidega, selgus, et 500 mg tipranaviiri manustamisega koos 200 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas kaasnes liialt suur transaminaasi taseme olulise tõusu (3. ja 4. astme) esinemissagedus, võrrelduna lopinaviiri/ritonaviiriga, kusjuures efektiivsuse osas ei täheldatud mingit paremust (trend madalama efektiivsuse suunas). See uuring lõpetati ennetähtaegselt, 60 nädala pärast. Seetõttu ei tohi tipranaviiri koos ritonaviiriga kasutada varasemat ravi mitte saanud patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerupuudulikkus

Kuna tipranaviiri renaalne kliirens on tühine, siis neerukahjustusega patsientidel aine plasmakontsentratsiooni tõusu arvatavasti ei teki.

Hemofiilia

On teateid, et proteaasi inhibiitoritega ravitud ja A- või B-tüüpi hemofiiliat põdevatel patsientidel on esinenud intensiivsemat veritsemist, sh spontaanseid naha hematoome ja hemartroosi. Mõningatele patsientidele manustati täiendavat VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati sellise ravikuuri ajal või pärast seda ka ravi proteaasi inhibiitoritega. Põhjusliku seose olemasolus ollakse kindlad, kuid toimemehhanismi ei ole olnud võimalik selgitada. Hemofiilia patsiente tuleb veritsuse suurenemise ohust informeerida.

Veritsus

RESIST uuringus osalejatel, kes said Aptivus' e ravi koos ritonaviiriga, oli suurem risk veritsuste tekkimiseks; 24. nädalal oli suhteline risk 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). 48. nädalal suhteline risk langes 1.27 (95% CI=0.76, 2.12). Veritsusjuhtudel ei olnud sarnast mustrit ning koagulatsiooni parameetrites ei olnud erinevust kontrollgrupi ja ravi saava grupi vahel. Selle nähtuse olulisust tuleb veel jälgida.

Aptivus't kasutavatel patsientidel on täheldatud letaalsel ja mitteletaalsel intrakraniaalsel hemorraagiat (IKH). Neist patsientidest paljudel esines kaasuvaid haigusi või said samaaegselt teisi ravimeid, mis võisid põhjustada või soodustada seda komplikatsiooni. Siiski mõningatel juhtudel ei saa välistada Aptivus' e rolli. Enne IKH teket ega üldiselt ei ole patsientidel täheldatud mingit ebanormaalsel vere ega hüübivuse parameetrite mudelit. Seetõttu ei ole Aptivus-ravi saavatel patsientidel senistel andmetel rutiinne hüübivuse parameetrite mõõtmine näidustatud.

Seni on suurenenud IKH riski täheldatud kaugelearenenud HIV-haiguse/AIDS-iga patsientidel – nagu neil, keda raviti Aptivus' e kliinilistes uuringutes.

In vitro katsed näitasid, et tipranaviir pärsib Aptivus' e/ritonaviiri terapeutiliste kontsentratsioonide puhul inimesel trombotsüütide agregatsiooni.

Rottidel suurendas E-vitamiiniga koosmanustamine tipranaviiri toimeid veritsusele (vt lõik 5.3 Prekliinilised ohutusandmed).

Aptivus't koos ritonaviiri väikeste annustega tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kel võib kaasneda traumajärgse, postoperatiivse või teistest haigustest tingitud verejooksude suurenenud risk, või kes saavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt suurendavad verejooksude ohtu – nt trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoreid ja antikoagulante või kes võtavad täiendavat E-vitamiini. Aptivus suukaudset lahust kasutavatele patsientidele tuleb soovitada täiendavat E-vitamiini mitte võtta.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse tõus. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Kliinilistes uuringutes tipranaviiri/ritonaviiriga on ilmnenud vere lipiididesalduse kõrgem tõus kui võrdlusravimil (teised proteaasi inhibiitorid). Vere lipiidide- ja glükoosisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Immuunsuse reaktivatsiooni sündroom

HIV infektsiooni ja raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi (CART) alustamisel tekkida põletikureaktsioon haigust mitteteketavatele (*asymptomatic*) või residuaalsetele oportunistlikele mikroobide vastu (*residual opportunistic pathogens*) ning põhjustada raskeid kliinilisi seisundeid või sümptomite halvenemist. Tavaliselt on sellised reaktsioonid esinenud CART esimestel nädalatel või kuudel. Nende olulisemateks näideteks on tsütomegaloviirus-retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid, ning *Pneumocystis pneumonia*.

Põletikusümptomeid tuleb hinnata ning vajadusel alustada ravi. Peale selle on kliinilistes uuringutes, kus on kasutatud Aptivus't koos ritonaviiri madalate doosidega täheldatud viiruste *Herpes simplex* ja *Herpes zoster* reaktivatsiooni.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit). Ometi aeg nende häirete alguseni võib olla varieeruv ning need juhud võivad esineda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Lööve

patsientidel, kes on saanud Aptivus't koos ritonaviiri madalate doosidega on täheldatud kerge ja keskmise raskusega lööbe tekkimist, kaasa arvatud nõgestõbi, makulopapulaarne lööve ning ka valgustundlikkuse esinemist. 3. faasi uuringutes täheldati 48 nädala pärast 15,5%-l meestest ja 20,5%-l naistest, kes said Aptivus't koos ritonaviiri väikeste annustega, erinevat tüüpi lööbeid. Lisaks sellele, ühes koosmõju uuringus, kus tervetele vabatahtlikele naistele manustati peale ühekordset etinüülöstradioli doosi Aptivus't koos ritonaviiri madala doosiga, tekkis 33%-l indiviididel lööve. Lööbega kaasnevat liigesevalu või kurgupitsitust või üldist kihelust täheldati nii meestel kui naistel, kellele manustati Aptivus't koos ritonaviiri madala doosiga. Laste kliinilistes uuringutes täheldati, et lööbe (kõik astmed, kõik kausaalsused) esinemissagedus 48 ravinädala jooksul oli kõrgem kui täiskasvanud patsientidel.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskasvused.

Koostoimed

Tipranaviiri koostoimeprofiil, manustatuna koos ritonaviiri madala doosiga on keeruline. Tipranaviiri koostoime profiili mehhanismide ja võimalike mehhanismide kirjeldust vt lõik 4.5.

Abakaviir ja zidovudiin

Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste koosmanustamine koos zidovudiini või abakaviiriga põhjustab nende mitte-nukleosiidsete pöörd-transkriptaasi inhibiitorite (NRTI-de) plasmakontsentratsiooni tugeva tõusu. Seega ei ole zidovudiini ja abakaviiri samaaegne kasutamine koos Aptivus'e ja madala annuse ritonaviiriga soovitatav, välja arvatud juhul kui teisi NRTI-sid ei ole patsiendi raviks võimalik kasutada (vt lõik 4.5).

Proteaasi inhibiitorid

Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste koosmanustamine koos proteaasi inhibiitoritega nagu amprenaviir, lopinaviir või sakvinaaviir (kõiki manustatakse koos ritonaviiri madala annusega) põhjustab nende proteaasi inhibiitorite plasmakontsentratsiooni tugeva vähenemise. Aptivus'e ja väikese annuse ritonaviiri samaaegsel manustamisel atasanaviiriga täheldati atasanaviiri plasmakontsentratsiooni olulist langust ning tipranaviiri ja ritonaviiri kontsentratsiooni märkimisväärset tõusu (vt lõik 4.5). Seni puuduvad andmed tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste koostoimetest muude proteaasi inhibiitoritega kui ülal nimetatud. Seega ei ole proteaasi inhibiitorite samaaegne kasutamine koos tipranaviiri ja madala annuse ritonaviiriga soovitatav.

Suukaudsed kontratseptiivid ja östrogeenid

Kuna Aptivus kombinatsioonis ritonaviiri väikeste annustega põhjustab etinüülöstradioli taseme langust vereplasmas, ei soovitata Aptivus'e/ritonaviiri kombinatsiooni nende ravimitega samaaegselt kasutada. Samaaegselt östrogeenipõhiseid kontratseptiive kasutavad naised peavad kasutama alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid (vt lõik 4.5). Hormoonasendusravi raames östrogeene kasutavaid patsiente tuleb kliiniliselt jälgida östrogeeni defitsiitsuse sümptomite suhtes. Östrogeene kasutavatel naistel on suurem oht kerge nahalööbe tekkeks.

Krambivastased ravimid

Karbamasepiini, fenobarbitaali ja fenütoini ordineerimisel tuleb olla ettevaatlik. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel võib tipranaviiri kontsentratsioon plasmas langeda ning Aptivus'e efektiivsus väheneda.

Halofantriin, lumefrantiin

Halofantriini ja lumefrantiini üheaegne manustamine koos Aptivus'e ja madala doosi ritonaviiriga ei ole soovitatav tänu nende metaboolsele profiilile ning *torsades de pointes* tekkimise riskile.

Flutikasoon

Tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste üheaegne manustamine koos flutikasooni või teiste glükokortikoididega, mida metaboliseeritakse CYP3A4 kaudu ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu kaalub üles võimaliku süsteemse kortkosteroiddefekti tekkimise riski, kaasa arvatud Cushing'i sündroom ning adrenaalne supressioon (vt lõik 4.5).

Atorvastatiin

Tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste üheaegne manustamine tõstab atorvastatiini plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5). Selline kombinatsioon ei ole soovitatav. Kaaluda tuleks teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite nagu pravastatiini, fluvastatiini või rosuvastatiini kasutamist (vt lõik 4.5). Siiski kui patsiendi raviks on spetsiifiliselt vajalik atorvastatiin, tuleb seda alustada kõige väiksema annusega, ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida.

Omeprasool ja teised prootonpumba inhibiitorid

Aptivus'e/ritonaviiri samaaegne kasutamine omeprasooli, esomeprasooli või prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Kolhitsiin

Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel soovitatakse koosmanustamise puhul kolhitsiini annuse vähendamist või kolhitsiinravi katkestamist (vt lõik 4.5).

Salmeterool

Salmeterooli kasutamist koos Aptivus'e ja väikeste ritonaviiri annustega ei soovitata (vt lõik 4.5).

Bosentaan

Kuna bosentaanil esineb märkimisväärne hepatotoksilisus ning Aptivus'e ja väikeste annuste ritonaviiriga võib kaasneda maksatoksilisuse tõus, ei soovitata sellist kombinatsiooni kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aptivus'e ja madala doosiga ritonaviiri koosmanustamisel on nende koostoimeprofiil teiste ravimitega keeruline ja vajab erilist tähelepanu, eelkõige teiste retroviirusvastaste ainete kasutamise korral.

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Tipranaviiri metaboolne profiil

Tipranaviir on tsütokroom P450 CYP3A substraat, induktor ja inhibiitor. Manustatuna koos ritonaviiriga soovitavas annuses (vt lõik 4.2), toimub P450 CYP3A summaarne pärssimine. Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste manustamine koos peamiselt CYP3A abil metaboliseeruvate ravimitega võib esile kutsuda tipranaviiri või teise ravimi plasmakontsentratsiooni muutust, mis võib mõjutada ravitoimet või põhjustada soovimatuid toimeid (vt nende ainete loetelu ja omadusi allpool). Ravimid, mis on vastunäidustatud spetsiaalselt seoses tõenäoliste koostoimete raskusega ja raskete kõrvaltoimete võimalusega, on üksikasjalikult kirjeldatud käesolevas lõigus ja loetletud lõigus 4.3.

16 terve vabatahtlikuga, kellele manustati kaks korda ööpäevas 500 mg tipranaviiri koos 200 mg ritonaviiri kapslitega 10 päeva jooksul, viidi läbi kombineeritud uuring, hindamaks lõpptoimet maksaensüümide CYP 1A2 (kofeiin), 2C9 (varfariin), 2D6 (dekstrometorfaan), nii soole kui maksa CYP 3A4 (midasolaam) ja P-glükoproteiini (P-gp) (digoksiin) aktiivsusele.

Tasakaalukontsentratsioonide korral esines märkimisväärne CYP 1A2 indutseerimine ja vähene CYP 2C9 indutseerimine. Tähelepanuväärne CYP 2D6 ja nii maksa kui soole CYP 3A4 aktiivsuste inhibeerimist. P-gp aktiivsust inhibeerib oluliselt esimene annus, kuid tasakaalu seisundis täheldati kerget indutseerimist. Allpool on esitatud sellest uuringust saadud praktilised soovitusel. Samas uuringus ilmnis, et Aptivus suukaudne lahus/ritonaviir 500 mg/200 mg avaldasid samasugust CYP P450 ja P-gp vastastikut toimet nagu Aptivus kapslid/ritonaviir 500 mg/200 mg. Sellele uuringule tuginedes võib eeldada, et Aptivus suukaudsel lahusel on samsugune vastastikuse toime profiil kui kapslidel. Samas uuringus ilmnis, et Aptivus suukaudne lahus koosmanustatuna ritonaviir suukaudse lahusega (500 mg/200 mg) oli samasuguse toimega kui Aptivus kapslid koosmanustatuna ritonaviir kapslitega (500 mg/200 mg).

Inimese maksa mikroosomide uuringud näitasid, et tipranaviir on CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 ja CYP 2D6 inhibiitor. Tipranaviir koos ritonaviiriga lõplik mõju on CYP 2D6 inhibitsioon, kuna ritonaviir on ka CYP 2D6 inhibiitor. Nagu üks esialgne uuring tipranaviiri/ritonaviiri *in vivo* lõpptoimest isoensüümidele CYP 1A2, CYP 2C9 ja CYP 2C19 näitas, avaldab tipranaviir koos ritonaviiriga pärast mitmepäevast ravi indutseerivat potentsiaali CYP 1A2 ning – vähemal määral – CYP 2C9 ja P-gp suhtes. Ei ole andmeid, kas tipranaviir inhibeerib või indutseerib glükuronosüültransferaase.

In vitro uuringud on näidanud, et tipranaviir on P-gp substraat, kuid ka inhibiitor.

Keeruline on ennustada Aptivus' e ja väikese annuse ritonaviiri koosmanustamise lõplikku mõju selliste ainete biosaadavusele ja plasmakontsentratsioonidele, mis on korruga nii CYP3A ja P-gp substraatideks. Lõplik mõju võib olla muutuv ning sõltuda koosmanustatud ainete suhtelisest afiinsusest CYP3A ja P-gp suhtes ning esmasest lagundamisest ja väljavoolust soolestikus.

Aptivus' e ja CYP3A ja/või P-gp-d indutseerivate ainete koosmanustamisel võib väheneda tipranaviiri kontsentratsioon ning selle terapeutiline mõju (vt allpool vastavate ainete nimekirja ja täpsemat informatsiooni). Aptivus' e ja P-gp-d inhibeerivate ainete koosmanustamisel võib suurendada tipranaviiri plasmakontsentratsioon.

Alljärgnevas tabelis on loetletud teada olevad ja teoreetilised koostoimed valikuliste retroviirusevastaste ja mitte-retroviirusevastaste ravimitega.

Kõrvaltoimete tabel

Alljärgnevas tabelis on loetletud koostoimed Aptivus' e ja samaaegselt manustatud ravimite vahel (toime tugevnemist tähistab “↑”, toime nõrgenemist tähistab “↓”, muutusi ei esine tähistatakse “↔”, ükskord ööpäevas tähistatakse “QD”, kaks korda ööpäevas tähistatakse “BID”).

Kui ei ole teisiti märgitud, siis uuringud, mille detailid on allpool esitatud, on teostatud Aptivus/r soovituslike annustega (st 500/200 mg BID). Siiski mõned farmakokineetiliste koostoimete uuringud ei ole läbi viidud selle soovitusliku annusega. Sellele vaatamata võib neist koostoime uuringutest paljude tulemusi laiendada soovituslikule annusele, kuna kasutatud annused (nt TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) väljendasid maksaensüümide indutseerimise ja inhibeerimise äärmusi ning on mainitud sulgudes koos Aptivus/r soovitusliku annusega.

Ravimid vastavalt ravivaldkonnale	Koostoime Geomeetrilise keskmise muutus (%)	Samaaegset manustamist puudutavad soovitused
Infektsioonivastased ravimid		
Retroviirusevastased ravimid		
Nukleosiidide ja nukleotiidide pöördranskriptaasi inhibiitorid (NRTIs)		
Kuna nukleosiidide ja nukleotiidide analoogidel puudub oluline mõju P450 ensüümsüsteemile, ei ole vaja Aptivus [®] e annust nende ravimitega koosmanustamisel kohandada.		
Abakaviir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abakaviiri C _{max} ↓ 46% Abakaviiri AUC ↓ 36% Selle vähenemise kliiniline tähtsus ei ole teada, kuid see võib vähendada abakaviiri efektiivsust. Mehhanism ei ole teada.	Aptivus [®] e ja väikeseannuselise ritonaviiri kombinatsiooni kasutamist koos abakaviiriga ei soovitata, välja arvatud juhul kui ei ole saadaval teisi patsiendi raviks sobivaid NRTIsid. Sellistel juhtudel ei saa soovitada mingeid abakaviiri annuse kohandamisi (vt lõik 4.4).
Didanosiin 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) - 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanosiooni C _{max} ↓ 43% Didanosiooni AUC ↓ 33% Didanosiooni C _{max} ↓ 24% Didanosiooni AUC ↔ Didanosiooni kontsentratsiooni sellise languse kliinilist tähendust ei ole tõestatud. Mehhanism ei ole teada.	Aptivus pehmekapslite koos väikeseannuselise ritonaviiriga samaaegsel kasutamisel maohappekindla kattega didanosiiniga peab manustamiste vahele jääma vähemalt 2 tundi, vältimaks koostistevahelist sobimatust.
Emtritsitabiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Potentsiaalseid koostoimeid renaalsete transportvalkudega ei saa täielikult välistada.	Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Enne emtritsitabiini ja Aptivus [®] e/ritonaviiri samaaegse kasutamise algust tuleb hinnata neerufunktsiooni.
Lamivudiin 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Mingeid kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Stavudiin 40 mg BID ≥ 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Mingeid kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Zidovudiin 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudiini C _{max} ↓ 49% Zidovudiini AUC ↓ 36% Selle vähenemise kliinilist tähtsust ei ole tõestatud, kuid see võib vähendada zidovudiini efektiivsust. Mehhanism ei ole teada.	Aptivus [®] e ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamist koos zidovudiiniga ei soovitata, välja arvatud juhul kui pole saadaval ühtki teist patsiendi raviks sobivat NRTI-d. Sellistel juhtudel ei saa soovitada mingit zidovudiini annuse korrigeerimist (vt lõik 4.4).
Tenofoviir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Mingeid kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Mittenukleosiidsed pöördranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)		
Efavirens 600 mg QD	Mingeid kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

Etraviriin	<p>Etraviriini C_{max} ↓ 71%</p> <p>Etraviriini AUC ↓ 76%</p> <p>Etraviriini C_{min} ↓ 82%</p> <p>Samaaegne kasutamine Aptivus'e/ritonaviiriga põhjustas tsirkuleeriva etraviriini koguse vähenemist, mis võib oluliselt mõjutada viroloogilist vastust etraviriinile.</p>	Etraviriini samaaegne kasutamine Aptivus'e/ritonaviiriga ei ole soovitatav.
Nevirapiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	HIV infitseeritud patsientidega läbiviidud IIa faasi uuringutest saadud piiratud andmed näitavad, et nevirapiini ja TPV/r vahel ei ole oodata mingit olulist koostoimet. Lisaks ei näidanud TPV/r ja teise NNRTIga (efivarensiga) läbiviidud uuring mingit kliiniliselt olulist koostoimet (vt eespool).	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Rilpiviriin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Rilpiviriini samaaegne kasutamine mõnede ritonaviiri abil võimendatud proteaasi inhibiitoritega on näidanud rilpiviriini plasmakontsentratsioonide tõusu.	Rilpiviriini samaaegsel kasutamisel Aptivus'e/ritonaviiriga soovitatakse hoolikat jälgimist rilpiviriini toksilisuse sümptomite osas ja kaalutleda ka võimalikku rilpiviriini annuse kohandamist.
Proteaasi inhibiitorid (PI)		
Vastavalt kehtivatele ravijuhistele ei ole kaksikravi proteaasi inhibiitoritega tavaliselt soovitatav.		
Amprenaviir/ritonaviir 600/100 mg BID	<p>Amprenaviiri C_{max} ↓ 39%</p> <p>Amprenaviiri AUC ↓ 44%</p> <p>Amprenaviiri C_{min} ↓ 55%</p> <p>Amprenaviiri kontsentratsiooni sellise languse kliinilist tähtsust ei ole tõestatud.</p> <p>Mehhanism ei ole teada.</p>	Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamist samaaegselt amprenaviiri/ritonaviiriga ei soovitata. Kui sellist kombinatsiooni peetakse siiski vajalikuks, soovitatakse kindlasti amprenaviiri taseme jälgimist plasmas (vt lõik 4.4).
Atasnaviir/ritonaviir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	<p>Atasnaviiri C_{max} ↓ 57%</p> <p>Atasnaviiri AUC ↓ 68%</p> <p>Atasnaviiri C_{min} ↓ 81%</p> <p>Mehhanism on teadmata.</p> <p>Tipranaviiri C_{max} ↑ 8%</p> <p>Tipranaviiri AUC ↑ 20%</p> <p>Tipranaviiri C_{min} ↑ 75%</p> <p>CYP 3A4 inhibeerimine atasnaviiri/ritonaviiri ja tipranaviir/r induktsiooni poolt.</p>	Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiri manustamist koos atasnaviiri/ritonaviiriga ei soovitata. Kui sellise kombinatsiooni kasutamist peetakse siiski vajalikuks, soovitatakse tingimata hoolikalt jälgida tipranaviiri ohutust ja atasnaviiri kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.4).
Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID	<p>Lopinaviiri C_{max} ↓ 47%</p> <p>Lopinaviiri AUC ↓ 55%</p> <p>Lopinaviiri C_{min} ↓ 70%</p> <p>Lopinaviiri kontsentratsiooni sellise languse kliiniline tähtsus ei ole teada.</p>	Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiri manustamist koos lopinaviiri/ritonaviiriga ei soovitata. Kui sellise kombinatsiooni kasutamist peetakse siiski vajalikuks, soovitatakse tingimata jälgida lopinaviiri taset plasmas (vt lõik 4.4).

	Mehhanism ei ole teada.	
Sakvinaaviir/ritonaviir 600/100 mg QD	Sakvinaaviiri C_{max} ↓ 70% Sakvinaaviiri AUC ↓ 76% Sakvinaaviiri C_{min} ↓ 82% Sakvinaaviiri kontsentratsiooni sellise languse kliiniline tähtsus ei ole teada. Mehhanism ei ole teada.	Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiri manustamist koos sakvinaaviiri/ritonaviiriga ei soovitata. Kui sellise kombinatsiooni kasutamist peetakse siiski vajalikuks, soovitatakse tingimata jälgida sakvinaaviiri taset plasmas (vt lõik 4.4).
Eespool nimetatamata proteaasi inhibiitorid	Käesolevalt puuduvad andmed koostoimete kohta tipranaviiri ja väikeseannuselise ritonaviiri ning eespool nimetatamata proteaasi inhibiitorite vahel.	Nende ravimite kombinatsiooni Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiriga ei soovitata (vt lõik 4.4)
Sünteesi inhibiitorid		
Enfuvirtiid Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Uuringutes, kus tipranaviiri koos ritonaviiri väikeste annustega kasutati kas koos enfuvirtiidiga või ilma, täheldati, et enfuvirtiidi saanud patsientidel esines 45% võrra kõrgem tipranaviiri minimaalne kontsentratsioon plasmas tasakaalu seisundis, kui neil patsientidel, kes ei saanud enfuvirtiidi. Parameetrite AUC ja C_{max} kohta teave puudub. Farmakokineetilist koostoimet pole mehaaniliselt oodata ning kontrollitud koostoime uuringud pole kinnitanud koostoimeid.	Tuvastatud andmete kliiniline mõju – eriti, mis puutub tipranaviiri/ritonaviiri ohutuse profiili – on seni teadmata. Siiski kliinilised andmed, mis on saadud RESIST uuringutest, ei osuta mingile olulisele tipranaviiri/ritonaviiri ohutuse profiili muutusele, kui neid on kasutatud kombinatsioonis enfuvirtiidiga, võrreldes patsientidega, keda raviti tipranaviiri/ritonaviiriga ilma enfuvirtiidita.
Integraasi ahela ülekande inhibiitorid		
Raltegraviir 400 mg 2 x ööpäevas	Raltegraviir C_{max} ↔ Raltegraviir AUC 0...12 ↔ Raltegraviir C12: ↓ 45% Vaatamata C12 langusele peaaegu poole võrra, ei kinnitanud eelnevad kliinilised uuringud selle kombinatsiooniga lõpptulemuse halvenemist. Toimemehhanismiks on arvatavasti glükuron süültransferaasi indutseerimine tipranaviiri/ritonaviiri poolt.	Mingit erilist annuse kohandamist ei soovitata.
Farmakokineetika soodustaja		
Kobitsistaat ja kobitsistaati sisaldavad preparaadid	Samaaegsel manustamisel on tsirkuleerivad tipranaviiri ja kobitsistaadi kogused märkimisväärselt väiksemad, võrreldes ainult ritonaviiri väikeste annustega võimendatud tipranaviiri	Aptivus't/ritonaviiri ei tohi kasutada samaaegselt kobitsistaadi või kobitsistaati sisaldavate preparaatidega.

	manustamisega.	
C-hepatiidi viiruse vastased ained		
Botsepreviir Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Tervete vabatahtlikega läbiviidud farmakokineetika uuringus vähendas botsepreviir tsirkuleeriva ritonaviiri ja mõne ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitori kogust. Tsirkuleeriva botsepreviiri kogus vähenes samaaegsel ritonaviiriga võimendatud lopinaviiri või ritonaviiriga võimendatud darunaviiri manustamisel. Need ravimkoostoimed võivad samaaegsel manustamisel vähendada HIV proteaasi inhibiitorite ja/või botsepreviiri tõhusust.	Botsepreviiri ja Aptivus'e/ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Telapreviir Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Telapreviir metaboliseerub maksas CYP3A abil ning on P-glükoproteiini (P-gp) substraat, kuid metabolismi võivad olla kaasatud ka teised ensüümid. Aptivus'e/ritonaviiri samaaegsel manustamisel telapreviiriga võib oodata tsirkuleeriva telapreviiri koguse vähenemist või suurenemist. Telapreviir avaldab ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitorite plasmatasemetele heterogeenset toimet, olenevalt proteaasi inhibiitorist. Seega ei saa välistada Aptivus'e kontsentratsiooni muutust.	Telapreviiri ja Aptivus'e/ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Seentevastased preparaadid		
Flukonasool 200 mg QD (1. päev) seejärel 100 mg QD	Flukonasool ↔ Tipranaviiri C_{max} ↑ 32% Tipranaviiri AUC ↑ 50% Tipranaviiri C_{min} ↑ 69% Mehhanism ei ole teada.	Annuse korrigeerimist ei soovitata. Flukonasooli annuseid >200 mg/ööpäevas ei soovitata.
Itrakonasool Ketokonasool Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab tipranaviir koos väikeseannuselise ritonaviiriga oodatavasti itrakonasooli või ketokonasooli kontsentratsioone. Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt võivad kombinatsioonis itrakonasooli või ketokonasooliga tõusta tipranaviiri või ritonaviiri kontsentratsioonid.	Itrakonasooli või ketokonasooli tuleb kasutada ettevaatlikult (annuseid >200 mg/ööpäevas ei soovitata).
Vorikonasool Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Seoses sellega, et vorikonasooli metabolismis osalevad mitmed CYP isoensüümide süsteemid, on raske ennustada koostoimet tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste kombinatsiooniga.	Teada oleval vorikonasooli ja ritonaviiri väikeste annuste koostoimel põhinevalt (vt vorikonasooli ravimi omaduste kokkuvõtet) tuleb vältida tipranaviir/r ja vorikonasooli samaaegset manustamist, välja

		arvatud juhul kui kasu/riski suhe patsiendi jaoks õigustab vorikonasooli kasutamist.
Podagravastased ravimid		
Kolhitsiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt võivad kolhitsiini kontsentratsioonid koos tipranaviiri ja väikeste annuste ritonaviiriga koosmanustamisel tõusta, mis on tingitud tipranaviiri/ritonaviiri CYP3A ja P-gp inhibeerivast toimest. Ometi ei saa välistada kolhitsiini kontsentratsiooni langust, kuna nii tipranaviir kui ritonaviir omavad CYP3A ja P-gp indutseerimise potentsiaali. Kolhitsiin on CYP3A4 ja P-gp (soolestiku efluks transportvalgu) substraat.	Aptivus/ritonaviir-ravi vajadusel soovitatakse normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel kolhitsiini annust vähendada või kolhitsiinravi lõpetada (vt lõik 4.4). Aptivus/ritonaviir-ravi saavatele neeru- või maksakahjustusega patsientidele on samaaegne kolhitsiini manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Antibiootikumid		
Klaritromütsiin 500 mg BID	Klaritromütsiini C_{max} ↔ Klaritromütsiini AUC ↑ 19% Klaritromütsiini C_{min} ↑ 68% 14-OH-klaritromütsiini C_{max} ↓ 97% 14-OH-klaritromütsiini AUC ↓ 97% 14-OH-klaritromütsiini C_{min} ↓ 95% Tipranaviiri C_{max} ↑ 40% Tipranaviiri AUC ↑ 66% Tipranaviiri C_{min} ↑ 100% Tipranaviir/r inhibeerivad CYP 3A4 ja klaritromütsiin inhibeerib P-gp (soolestiku transportvalku).	Samas kui klaritromütsiini parameetrite muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks, tuleb <i>Haemophilus influenzae</i> poolt põhjustatud infektsioonide ravimisel arvesse võtta metaboliit 14-OH AUC vähenemist, kuna sel juhul on 14-OH metaboliit kõige aktiivsem. Tipranaviiri C_{min} tõus võib olla kliiniliselt oluline. Patsiente, kes kasutavad klaritromütsiini annustena, mis on suuremad kui 500 mg kaks korda ööpäevas, tuleb klaritromütsiini ja tipranaviiri toksilisuse sümptomite osas hoolikalt jälgida. Neerupuudulikkusega patsientide puhul tuleb kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist (vt klaritromütsiini ja ritonaviiri tooteinformatsiooni).
Rifabutiin 150 mg QD	Rifabutiini C_{max} ↑ 70% Rifabutiini AUC ↑ 190% Rifabutiini C_{min} ↑ 114% 25-O-desatsetüülrifabutiini C_{max} ↑ 3,2 kokku 25-O-desatsetüülrifabutiini AUC ↑ 21 kokku 25-O-desatsetüülrifabutiini C_{min} ↑ 7,8 kokku CYP 3A4 inhibeerimine Tipranaviir/r poolt Tipranaviiri farmakokineetilistes parameetrites ei täheldatud mingit	Rifabutiini annuseid soovitatakse vähendada vähemalt 75% võrra tavalisest 300 mg/ööpäevas (st 150 mg ülepäeviti või kolm korda nädalas). Patsiente, kes saavad samaaegselt Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiriga rifabutiini, tuleb hoolikalt jälgida rifabutiinraviga seotud kõrvaltoimete esile kerkimise osas. Vajalikuks võib osutada täiendav annuse vähendamise.

	kliiniliselt olulist muutust.	
Rifampitsiin	Proteaasi inhibiitorite ja rifampitsiini samaaegne kasutamine vähendab olulisel määral proteaasi inhibiitori kontsentratsiooni. Juhul kui tipranaviiri ja ritonaviiri väikeseid annuseid kasutatakse samaaegselt rifampitsiiniga, on oodatavaks tulemuseks tipranaviiri suboptimaalsed kontsentratsioonid, mille tagajärjel võib saabuda virooloogilise vastuse kadumine ning resistentsus tipranaviiri suhtes.	Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamine samaaegselt rifampitsiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Tuleb kaalutleda alternatiivse mükobakteritevastase ravimi – nt rifabutiini – kasutamist.
Malaariavastased ained		
Halofantriin Lumefantriin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt võib tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste samaaegne manustamine põhjustada halofantriini ja lumefantriini kontsentratsioonide tõuse. CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus'e ja samaaegselt manustatava ritonaviiri väikese annuse metaboolsest profiilist ja neile iseloomulikust riskist põhjustada <i>torsade de pointes</i> 'i ei ole soovitatav neid koos halofantriini ega lumefantriiniga kasutada (vt lõik 4.4).
Krambivastased ained		
Karbamasepiin 200 mg BID	Karbamasepiini üldine* C _{max} ↑ 13% Karbamasepiini üldine* AUC ↑ 16% Karbamasepiini üldine* C _{min} ↑ 23% *Karbamasepiini üldine = karbamasepiini ja epoksükarbamasepiini (mõlemad on farmakoloogiliselt toimivad ühendid) andmed kokku. Karbamasepiini üldiste farmakokineetiliste parameetrite tõus ei kutsu esile arvatavasti kliinilisi tagajärgi. Tipranaviiri C _{min} ↓ 61% (võrreldes võrdlusgrupi andmetega) Tipranaviiri kontsentratsiooni langus võib põhjustada efektiivsuse vähenemist. Karbamasepiin indutseerib ensüümi CYP3A4.	Karbamasepiini kombinatsioonis Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiriga tuleb kasutada ettevaatusega. Karbamasepiini suuremad annused (> 200 mg) võivad põhjustada isegi suuremaid langusi tipranaviiri plasmakontsentratsioonis (vt lõik 4.4).
Fenobarbitaal Fenütoiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Fenobarbitaal ja fenütoiin indutseerivad ensüümi CYP3A4.	Fenobarbitaali ja fenütoiini tuleb kombinatsioonis Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiriga kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).
Spasmolüütikumid		
Tolterodiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt võib tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste samaaegne manustamine põhjustada tolterodiini	Samaaegset kasutamist ei soovitata

	konsentratsiooni tõusu. CYP 3A4 ja CYP 2D6 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	
Endoteliinireseptorite antagonistid		
Bosentaan	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt võivad bosentaani kontsentratsioonid koos tipranaviiri ja väikeste annuste ritonaviiriga koosmanustamisel tõusta. CYP 3A4 inhibeeriminetipranaviiri/ritonaviiri poolt	Bosentaani ei soovitata samaaegselt manustada Aptivus' e ja väikeste annuste ritonaviiriga (vt lõik 4.4).
HMG CoA reduktaasi inhibiitorid		
Atorvastatiin 10 mg QD	Atorvastatiini C_{max} ↑ 8,6 kokku Atorvastatiini AUC ↑ 9,4 kokku Atorvastatiini C_{min} ↑ 5,2 kokku Tipranaviir ↔ CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus' e ja väikeste annuste ritonaviiri manustamine koos atorvastatiiniga ei ole soovitatav. Tuleb kaalutleda teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamist nagu pravastatiin, fluvastatiin või rosuvastatiin (vt ka lõik 4.4 ning rosuvastatiini ja pravastatiini soovitusi). Juhtudel, kus on vajalik samaaegne manustamine, ei tohi ületada atorvastatiini annust 10 mg ööpäevas. Ravi soovitatakse alustada kõige väikesema annusega ning vajalik on hoolikas kliiniline jälgimine (vt lõik 4.4).
Rosuvastatiin 10 mg QD	Rosuvastatiini C_{max} ↑ 123% Rosuvastatiini AUC ↑ 37% Rosuvastatiini C_{min} ↑ 6% Tipranaviir ↔ Mehhanism on teadmata.	Aptivus' e ja väikeseannuselise ritonaviiri manustamist koos rosuvastatiiniga tuleb alustada rosuvastatiini väikseima annusega (5 mg/ööpäevas), mis tiitritakse ravivastuseni ja millega kaasneb hoolikas kliiniline jälgimine rosuvastatiiniga seotud sümptomite osas, mis on kirjeldatud rosuvastatiini infolehel.
Pravastatiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Pravastatiini ja rosuvastatiini eliminatsiooni sarnasustel põhinevalt arvatakse, et TPV/r võib tõsta pravastatiini kontsentratsioone plasmas. Mehhanism ei ole teada.	Aptivus' e ja väikeseannuselise ritonaviiri manustamist koos pravastatiiniga tuleb alustada pravastatiini väikseima annusega (10 mg/ööpäevas), mis tiitritakse ravivastuseni ja millega kaasneb hoolikas kliiniline jälgimine pravastatiiniga seotud sümptomite osas, mis on kirjeldatud pravastatiini infolehel.
Simvastatiin Lovastatiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite simvastatiini ja lovastatiini metabolism sõltub suurel määral ensüümist CYP3A.	Aptivus' e ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamine samaaegselt simvastatiini või lovastatiiniga on vastunäidustatud, kuna esineb müopaatia, sh rabdomüolüüsi suurenenud risk (vt lõik 4.3).

TAIMSED PREPARAADID		
<p>Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Tipranaviiri kontsentratsioon plasmas võib taimse preparaadi naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) samaaegse kasutamise korral langeda. See on tingitud ravimeid metaboliseerivate ensüümide indutseerimisest naistepuna poolt.</p>	<p>Taimseid preparaate, mis sisaldavad naistepuna, ei tohi kasutada kombinatsioonis Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiriga. Aptivus'e/ritonaviiri kasutamine kombinatsioonis naistepunaga alandab arvatavasti märkimisväärselt tipranaviiri ja ritonaviiri kontsentratsioone, mille tulemuseks võivad olla tipranaviiri suboptimaalsed kontsentratsioonid, mis omakorda põhjustavad viroloogilise vastuse kadumist ja võimalikku resistentsust tipranaviiri suhtes.</p>
Inhaleeritavad β-agonistid		
<p>Salmeterool</p>	<p>Tipranaviiri ja väikeste annuste ritonaviiri samaaegne manustamine salmeterooliga võib suurendada salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete, sh QT pikenemise, südamepekslemise ja siinustahhükardia riski.</p> <p>CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviiri/ritonaviiri poolt.</p>	<p>Aptivus't ja ritonaviiri väikeseid annuseid ei soovitata samaaegselt salmeterooliga kasutada.</p>
Suukaudsed kontratseptiivid / Östrogeenid		
<p>Etinüülöstradiool 0,035 mg / Noretisteroon 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)</p>	<p>Etinüülöstradiooli C_{max} ↓ 52% Etinüülöstradiooli AUC ↓ 43%</p> <p>Mehhanism ei ole teada.</p> <p>Noretisterooni C_{max} ↔ Noretisterooni AUC ↑ 27%</p> <p>Tipranaviir ↔</p>	<p>Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiriga samaaegset kasutamist ei soovitata. Kui östrogeenidel põhinevaid suukaudseid kontratseptiive manustatakse samaaegselt Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiriga, tuleb rakendada alternatiivseid või täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Patsiente, kes kasutavad östrogeene hormoonasendusravina, tuleb kliiniliselt jälgida östrogeenpuudulikkuse sümptomite osas (vt lõike 4.4 ja 4.6).</p>
Fosfodiesteras 5 (PDE5) inhibiitorid		
<p>Sildenafil Vardenafiil Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Tipranaviiri ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamine samaaegselt PDE5 inhibiitoritega tõstab oodatavasti oluliselt PDE5 kontsentratsiooni, mille tulemuseks võib olla PDE5 inhibiitoriga seotud kõrvaltoimete – sh hüpotensiooni, nägemishäirete ja priapismi – sagenemine.</p> <p>CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviiri/ritonaviiri poolt.</p>	<p>Aptivus't ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutavatele patsientidele fosfodiesteras 5 (PDE5) inhibiitorite sildenafili ja vardenafiili ordineerimisel peab olema eriti ettevaatlik.</p> <p>Ohutut ja efektiivset annust ei ole kindlaks tehtud, kasutades koos Aptivus'e ja väikese annuse ritonaviiriga. Esineb suurem võimalus PDE-5 inhibiitoritega</p>

		seotud kõrvaltoimeteks, milleks on nägemishäired, hüpotensioon, pikaajaline erektsioon ja süngoop. Aptivus'e/ritonaviiri manustamine koos sildenafiliga, kui seda kasutatakse kopsuarteri hüpertensiooni raviks, on vastunäidustatud.
Tadalafiil 10 mg QD	<p>Tadalafiili esmakordse annuse C_{max} ↓ 22%</p> <p>Tadalafiili esmakordse annuse AUC ↑ 133%</p> <p>CYP 3A4 inhibeerimine ja induksioon tipranaviir/r poolt</p> <p>Tadalafiili tasakaaluseisundi C_{max} ↓ 30%</p> <p>Tadalafiili tasakaaluseisundi AUC ↔</p> <p>Tipranaviiri farmakokineetilistes parameetrites ei ole täheldatud mingeid kliiniliselt olulisi muutusi.</p>	<p>Tadalafiili soovitatakse ordineerida alles vähemalt 7 päeva pärast Aptivus'e/ritonaviiri annustamist.</p> <p>Ohutut ja efektiivset annust ei ole kindlaks tehtud, kasutades koos Aptivus'e ja väikese annuse ritonaviiriga. Esineb suurem võimalus PDE-5 inhibiitoritega seotud kõrvaltoimeteks, milleks on nägemishäired, hüpotensioon, pikaajaline erektsioon ja süngoop.</p>
Narkootilised analgeetikumid		
Metadoon 5 mg QD	<p>Metadooni C_{max} ↓ 55%</p> <p>Metadooni AUC ↓ 53%</p> <p>Metadooni C_{min} ↓ 50%</p> <p>R-metadooni C_{max} ↓ 46%</p> <p>R-metadooni AUC ↓ 48%</p> <p>S-metadooni C_{max} ↓ 62%</p> <p>S-metadooni AUC ↓ 63%</p> <p>Mehhanism ei ole teada.</p>	<p>Patsiente tuleb jälgida opiaatide võõrutussündroomi osas.</p> <p>Metadooni annus võib vajada suurendamist.</p>
Meperidiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	<p>Tipranaviir koos väikeseannuselise ritonaviiriga vähendab oodatavasti meperidiini kontsentratsiooni ja suurendab metaboliit normeperidiini kontsentratsiooni.</p>	<p>Meperidiini annuse suurendamine ja pikaajaline kasutamine kombinatsioonis Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiriga ei ole soovitatav, kuna tõuseb metaboliit normeperidiini kontsentratsioon, millel on nii analgeetiline omadus kui ka KNS stimuleeriv toime (nt krambivalmidus).</p>
Buprenorfiin/naloksoon	<p>Buprenorfiin ↔</p> <p>Norbuprenorfiini AUC ↓ 79%</p> <p>Norbuprenorfiini C_{max} ↓ 80%</p> <p>Norbuprenorfiini C_{min} ↓ 80%</p>	<p>Kuna aktiivse metaboliidi norbuprenorfiini tasemed langevad, võib Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste samaaegne manustamine koos buprenorfiini/naloksooniga põhjustada buprenorfiini kliinilise efektiivsuse vähenemist. Seetõttu tuleb patsiente jälgida opiaadi võõrutussündroomi osas.</p>

Immunosupressandid		
Tsüklosporiin Takroliimus Siroliimus Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Tsüklosporiini, takroliimuse ja siroliimuse kontsentratsioonide ei ole võimalik ennustada samaaegse tipranaviiri ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamise puhul, kuna tipranaviir koos väikeseannuselise ritonaviiriga avaldavad ensüümidele CYP 3A ja P-gp vastandlikku toimet.	Kuni kontsentratsioonide stabiliseerumiseni veres soovitatakse nende ravimpreparaatide kontsentratsioone sagedamini jälgida.
Trombolüütikumid		
Varfariin 10 mg QD	Tipranaviir/r esmakordse annuse puhul: S-varfariini C_{max} ↔ S-varfariini AUC ↑ 18% Tipranaviir/r tasakaaluseisundi puhul: S-varfariini C_{max} ↓ 17% S-varfariini AUC ↓ 12% CYP 2C9 inhibeerimine esmakordse tipranaviir/r annusega, seejärel CYP 2C9 indutseerimine tipranaviir/r tasakaalukontsentratsiooniga.	Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamise kombinatsioonis varfariiniga võib kaasa tuua muutusi protrombiini aktiivsuse (INR) väärtustes ning kahjustada antikoagulaatiivset toimet (trombogeenne toime) või suurendada verejooksude riski. Tipranaviiri ja varfariini kombineerimisel soovitatakse hoolikat kliinilist ja bioloogilist (INR mõõtmine) jälgimist.
Antatsiidid		
alumiiniumi- ja magneesiumipõhised antatsiidid QD	Tipranaviiri C_{max} ↓ 25% Tipranaviiri AUC ↓ 27% Mehhanism ei ole teada.	Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiri manustamise ja antatsiidide manustamise vahele peab jääma vähemalt 2-tunnine intervall.
Prootonpumba inhibiitorid (PPI-d)		
Omeprasool 40 mg QD	Omeprasooli C_{max} ↓ 73% Omeprasooli AUC ↓ 70% Samasuguseid toimeid täheldati S-enantiomeeri esomeprasooli suhtes. CYP 2C19 indutseerimine tipranaviir/r poolt Tipranaviir ↔	Aptivus't ja väikeseannuselise ritonaviiri ei soovitata kasutada kombinatsioonis omeprasooli ega esomeprasooliga (vt lõik 4.4). Kui omeprasooli või esomeprasooli kasutamine on möödapääsmatu, võib kaalutleda nende ravimite annuste ülespoole korrigeerimist, mis peab põhinema kliinilisel ravivastusel. Puuduvad andmed, mis näitaksid, et omeprasooli ja esomeprasooli annuste kohandamised ületavad täheldatud farmakokineetilist kõrvaltoimet. Soovitused omeprasooli või esomeprasooli maksimaalsete annuste kohta on olemas vastava ravimi omaduste kokkuvõttes. Tipranaviiri/ritonaviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
Lansoprasool Pantoprasool Rabeprasool Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Tipranaviiri/r ja prootonpumba inhibiitorite metaboolsetel profiilidel põhinevalt võib oodata koostoimet. Kuna tipranaviir/r inhibeerivad CYP3A4 ja indutseerivad CYP2C19, on raske lansoprasooli ja	Aptivus't ja ritonaviiri väikeseid annuseid ei soovitata kasutada kombinatsioonis prootonpumba inhibiitoritega (vt lõik 4.4). Kui sellist kombinatsiooni hinnatakse vältimatuks, peab sellega kaasnema

	pantoprasooli kontsentratsioone plasmas ennustada. Rabeprasooli kontsentratsioon plasmas võib langeda CYP2C19 indutseerimise tulemusena tipranaviiri/r poolt.	tähelepanelik kliiniline jälgimine.
H2-retseptori antagonistid		
Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	H2-retseptori antagonistide kombinatsioonis manustamise kohta tipranaviiri ja väikeseannuselise ritonaviiriga andmed puuduvad.	Mao pH tõus, mis võib tuleneda ravist H2-retseptori antagonistidega, ei mõjusta arvatavasti tipranaviiri kontsentratsiooni plasmas.
Arütmiavastased ained		
Amiodaroon Bepridiil Kinidiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab tipranaviir koos ritonaviiri väikeste annustega manustatuna oodatavasti amiodarooni, bepridiili ja kinidiini kontsentratsioone. CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste samaaegne kasutamine amiodarooni, bepridiili või kinidiiniga on vastunäidustatud, kuna võivad esineda rasked ja/või eluohtlikud tagajärjed (vt lõik 4.3).
Flekainiid Propafenoon Metoprolol (südamepuudulikkuse puhul) Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab tipranaviir koos ritonaviiri väikeste annustega manustatuna oodatavasti flekainiidi, propafenooni ja metoprololi kontsentratsioone. CYP 2D6 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste samaaegne kasutamine koos flekainiidi, propafenooni või metoprolooliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Antihistamiinid		
Astemisool Terfenadiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab tipranaviir koos ritonaviiri väikeste annustega manustatuna oodatavasti astemisooli ja terfenadiini kontsentratsioone. CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste kasutamine koos astemisooli või terfenadiiniga on vastunäidustatud, kuna võivad esineda rasked ja/või eluohtlikud tagajärjed (vt lõik 4.3).
Tungaltera alkaloidid		
Dihüdroergotamiin Ergonoviin Ergotamiin Metüülergonoviin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab tipranaviir koos ritonaviiri väikeste annustega manustatuna oodatavasti dihüdroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini ja metüülergonoviini kontsentratsioone. CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste kasutamine koos dihüdroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini või metüülergonoviiniga on vastunäidustatud, kuna võivad esineda rasked ja/või eluohtlikud tagajärjed (vt lõik 4.3).
Seedetrakti motoorikat mõjutavad ained		
Tsisapriid Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.	Teoreetilistel kaalutlustel põhinevalt tõstab tipranaviir koos ritonaviiri väikeste annustega manustatuna oodatavasti tsisapriidi kontsentratsiooni. CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviir/r poolt	Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste kasutamine koos tsisapriidiga on vastunäidustatud, kuna võivad esineda rasked ja/või eluohtlikud tagajärjed (vt lõik 4.3).

	<p>alfusosiini kontsentratsiooni tõus, mille tagajärjeks võib olla hüpotensioon.</p> <p>CYP 3A4 inhibeerimine tipranaviiri/ritonaviiri poolt.</p>	
Muud		
<p>Teofülliin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Ühe kombineeritud uuringu andmeil põhinevalt, milles kofeiini (CYP1A2 substraat) AUC vähenes 43% võrra, on oodata, et tipranaviir/ritonaviir vähendavad teofülliooni kontsentratsiooni.</p> <p>CYP 1A2 indutseerimine tipranaviir/r poolt</p>	<p>Kombinatsioonis Aptivus'e ja väikeseannuselise ritonaviiriga manustamise esimese kahe nädala jooksul tuleb teofülliooni kontsentratsiooni plasmas jälgida ning vajadusel teofülliooni annust suurendada.</p>
<p>Desipramiin Koostoime uuringuid ei ole läbi viidud</p>	<p>Tipranaviir koos väikeseannuselise ritonaviiriga tõstab arvatavasti desipramiini kontsentratsiooni.</p> <p>CYP 2D6 inhibeerimine tipranaviir/r poolt</p>	<p>Soovitav on desipramiini kontsentratsiooni jälgida ja annust vähendada.</p>
<p>Midasolaam 2 mg QD (iv)</p> <p>Midasolaam 5 mg QD (po)</p>	<p>Esmakordne tipranaviir/r annus: Midasolaami C_{max} ↑ 1,08 Midasolaami AUC ↑ 5,07</p> <p>Tasakaaluseisundis tipranaviir/r: Midasolaami C_{max} ↑ 0,87 Midasolaami AUC ↑ 2,81</p> <p>Esmakordne tipranaviir/r annus: Midasolaami C_{max} ↑ 5,04 Midasolaami AUC ↑ 26,57</p> <p>Tasakaaluseisundis tipranaviir/r: Midasolaami C_{max} ↑ 3,68 Midasolaami AUC ↑ 9,75</p> <p>Ritonaviir on tugev CYP3A4 inhibiitor ja seetõttu mõjustab selle ensüümi poolt metaboliseeritavate ravimite metabolismi.</p>	<p>Tipranaviiri ja väikeseannuselise ritonaviiri kasutamine koos suukaudse midasolaamiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui tipranaviiri/ritonaviiri manustatakse samaaegselt parenteraalse midasolaamiga, tuleb alustada tähelepanelikku kliinilist jälgimist respiratoorse depressiooni ja/või pikenenud sedatsiooni osas ning kaalutleda annuse vähendamise vajadust.</p>
<p>Digoksiin 0,25 mg QD iv</p> <p>Digoksiin 0,25 mg QD po</p>	<p>Esmakordne tipranaviir/r annus: Digoksiini C_{max} ↔ Digoksiini AUC ↔</p> <p>Tasakaaluseisundi tipranaviir/r Digoksiini C_{max} ↓ 20% Digoksiini AUC ↔</p> <p>Esmakordne tipranaviir/r annus: Digoksiini C_{max} ↑ 93% Digoksiini AUC ↑ 91%% P-gp mõõduv inhibeerimine tipranaviir/r poolt, millele järgneb P-</p>	<p>Kuni tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseni on soovitatav digoksiini kontsentratsiooni seerumis jälgida.</p>

	<p>gp indutseerimine tipranaviir/r poolt tasakaaluseisundis.</p> <p>Tasakaaluseisundi tipranaviir/r: Digoksiini C_{max} ↓ 38% Digoksiini AUC ↔</p>	
<p>Trasodoon Koostoimete uuring on läbi viidud ainult ritonaviiriga.</p>	<p>Tervete vabatahtlikega läbiviidud farmakokineetika uuringutes põhjustas ritonaviiri väikese annuse (200 mg kaks korda ööpäevas) kasutamine samaaegselt trasodooni ühekordse annusega trasodooni kontsentratsiooni tõusu plasmal (AUC suurenes 2,4-kordselt). Selles uuringus täheldati pärast trasodooni ja ritonaviiri samaaegset manustamist selliseid kõrvaltoimeid nagu iiveldus, pearinglus, hüpotensioon ja süngoop. Ometi pole teada, kas tipranaviiri/ritonaviiri kombinatsioon võib põhjustada tsirkuleeriva trasodooni hulga veelgi olulisemat suurenemist.</p>	<p>Sellist kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega ning peab kaalutlema trasodooni annuse vähendamise vajadust.</p>
<p>Bupropioon 150 mg BID</p>	<p>Bupropiooni C_{max} ↓ 51% Bupropiooni AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranaviir ↔</p> <p>Bupropiooni kontsentratsiooni vähenemine plasmal on tingitud tõenäoliselt CYP2B6 ja UGT aktiivsuse indutseerimisest RTV poolt.</p>	<p>Kui arst otsustab, et samaaegne bupropiooni kasutamine on möödapääsmatu, tuleb seda teha bupropiooni kliinilist efektiivsust hoolikalt jälgides ja soovituslikku annust ületamata, vaatamata täheldatud ensüümindutseerivale toimele.</p>
<p>Loperamiid 16 mg QD</p>	<p>Loperamiidi C_{max} ↓ 61% Loperamiidi AUC ↓ 51%</p> <p>Mehhanism ei ole teada.</p> <p>Tipranaviiri C_{max} ↔ Tipranaviiri AUC ↔ Tipranaviiri C_{min} ↓ 26%</p>	<p>Tervete vabatahtlikega läbiviidud farmakodünaamilise koostoime uuringud näitasid, et loperamiidi manustamine koos Aptivus'ega ja väikeseannuselise ritonaviiriga ei põhjusta mingit kliiniliselt märkimisväärset muutust respiratoorses vastuses süsihappegaasile. Loperamiidi plasmakontsentratsiooni languse kliiniline tähtsus ei ole teada.</p>

<p>Flutikasoonpropionaat Koostoimete uuring on läbi viidud ainult ritonaviiriga.</p>	<p>Kliinilistes uuringutes, milles manustati ritonaviiri 100 mg kapsleid BID koos 50 µg ninasisesse flutikasoonpropionaadiga (4 korda ööpäevas) 7 päeva jooksul tervetele inimestele, tõusis oluliselt flutikasoonpropionaadi kontsentratsioon plasmas, kusjuures kehaomased kortisooli kontsentratsioonid langesid ligikaudu 86% võrra (90% usaldusintervall 82-89%). Tugevamaid toimeid võib oodata flutikasoonpropionaadi inhaleerimisel. Patsientidel, kes on saanud ritonaviiri ja ninasiseselt või inhalatsiooni teel manustatud flutikasoonpropionaati, on täheldatud süsteemseid glükokortikoididest tingitud toimeid, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste koore supressiooni. See võib juhtuda ka teiste glükokortikoidide puhul, mis metaboliseeruvad P450 3A metaboliisimirajal, nagu näiteks budesoniid. Seni on teadmata, kas tipranaviiri/ritonaviiri kombinatsioon võib põhjustada tsirkuleeriva flutikasooni suuremat tõusu.</p>	<p>Aptivus[®] e ja väikeseannuselise ritonaviiri ning nende glükokortikoidide samaaegne manustamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui loodetakas ravist ületab süsteemsete glükokortikoididest tingitud toimete riski (vt lõik 4.4). Tuleb kaalutleda glükokortikoidi annuse vähendamist, samas lokaalseid ja süsteemseid toimeid hoolikalt jälgides, või üleviimist sellisele glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt. beklometasoon). Lisaks võib glükokortikoidide ärajätmise korral vajalikuks osutuda nende annuste järk-järguline vähendamine pikema perioodi jooksul. Süsteemselt tsirkuleeriva flutikasooni koguse toimed ritonaviiri plasmakontsentratsioonile on seni veel teadmata.</p>
---	---	--

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Tipranaviiril ja suukaudsetel kontratseptiividel esineb ebasoodsaid koostoimeid, mistõttu tuleb tipranaviir-ravi ajal kasutada muud efektiivset ja ohutut kontratseptsiooni meetodit (vt lõik 4.5).

Rasedus

Tipranaviiri kasutamisest rasedatel on andmeid ebapiisavalt. Loomadega teostatud uuringud on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimraseduse korral ei ole teada. Tipranaviiri tohib kasutada raseduse ajal ainult sel juhul, kui loodetakas emale ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Seoses soovituselga, et HIV-infektsiooniga emad mitte mingil juhul ei imetaks lapsi postnataalse HIV ülekandumise vältimiseks, peavad emad Aptivus-ravi ajaks imetamise lõpetama.

Fertiilsus

Tipranaviiri kohta puuduvad kliinilised andmed viljakuse suhtes. Tipranaviiriga läbiviidud prekliinilised uuringud ei näidanud mingeid kõrvaltoimeid viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõnel patsiendil on täheldatud pearinglust, unisust ja väsimust, mistõttu autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel soovitatakse olla ettevaatlik. Patsiendid, kes tunnevad väsimust, pearinglust või unisust, peavad vältima potentsiaalselt ohtlikke tegevusi nagu autojuhtimine või masinate käsitlemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Seoses Aptivus'ega registreeritud kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks olid seedetrakti kaebused nagu kõhulahtisus, iiveldus ja hüperlipideemia. Kõige raskemateks kõrvaltoimeteks on maksakahjustus ja maksatoksilisus. Intrakraniaalset hemorraagiat (IKH) täheldati ainult turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).

Aptivus'e ja ritonaviiri väikeste annuste kombineeritud ravi on seostatud tugeva toksilisusega maksa suhtes. RESIST uuringute III faasis oli tipranaviir/ritonaviiri grupis transaminaaside tõusu sagedus oluliselt suurem kui võrdlusgrupis. Seega on vajalik Aptivus'e ja ritonaviiri madala annuse kombineeritud ravi saavate patsientide hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

Hetkel on saadaval vähe andmeid Aptivus'e ja ritonaviiri madalate dooside kombineeritud ravi kohta patsientidel, kellel on hepatiit B või C koinfektsioon. Seega tuleb Aptivus't hepatiit B või C koinfektsiooniga patsientidel kasutada ettevaatlikkusega. Aptivus't tohib sellel patsientide populatsioonil kasutada vaid siis, kui saadav kasu kaalub üles võimaliku riski ning kindlasti koos suurema kliinilise ja laboratoorse jälgimisega.

Kõrvaltoimed tabelina

Kõrvaltoimete hinnang HIV-1 kliinilise uuringu andmetest põhineb kogemusel, mis saadi kõigist II ja III faasi uuringutest täiskasvanutega, keda raviti 500 mg tipranaviiri ja 200 mg ritonaviiri annusega kaks korda ööpäevas (n=1 397), ning kõrvaltoimed on allpool loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel vastavalt järgmistele kategooriatele:

Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100 \dots < 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000 \dots < 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000 \dots < 1/1\ 000$)

Aptivus'ega seotud kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina, mis põhineb kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgsel kogemusel:

Vere ja lümfisüsteemi häired	
aeg-ajalt	neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	
aeg-ajalt	ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
sage	hüpertriglütserideemia, hüperlipideemia
aeg-ajalt	isutus, söögiisu vähenemine, kehakaalu langus, hüperamülaseemia, hüperkolesteroleemia, suhkurtõbi, hüperglükeemia
harv	dehüdratsioon
Psühhiaatrilised häired	
aeg-ajalt	unetus, unehäired
Närvisüsteemi häired	
sage	peavalu
aeg-ajalt	pearinglus, perifeerne neuropaatia, unisus
harv	intrakraniaalne hemorraagia*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
aeg-ajalt	düspnoe
Seedetrakti häired	
väga sage	kõhulahtisus, iiveldus
sage	oksendamine, kõhupuhitus, kõhuvalu, kõhusisese rõhu tõus, düspepsia
aeg-ajalt	gastroösofagaalne reflukshaigus, pankreatiit
harv	lipaasi taseme tõus

Maksa ja sapiteede häired	
aeg-ajalt	maksaensüümide (ALAT, ASAT) taseme tõus, tsütolüütiline hepatiit, ebanormaalsed maksafunktsiooni testid (ALAT, ASAT), toksiline hepatiit
harv	maksapuudulikkus (sh letaalse lõppega), hepatiit, rasvmaks, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
sage	lööve
aeg-ajalt	sügelus, eksanteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
aeg-ajalt	lihaskrambid, lihasspasmid
Neerude ja kuseteede häired	
aeg-ajalt	neerupuudulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
sage	väsimus
aeg-ajalt	palavik, gripisarnane haigus, halb enesetunne

* vt lisainfo loiguga Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus alalõigust „Veritsus“

Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus

Järgnevaid kliinilise ohutuse tunnuseid (maksatoksilisus, hüperlipideemia, veritsused, lööve) esines RESIST uuringutes suurema sagedusega tipranaviir/ritonaviiriga ravitud patsientidel võrreldes kontrollgrupiga, või on neid täheldatud tipranaviir/ritonaviiri manustamisel. Nende kliinilist olulisust ei ole veel täielikult uuritud.

Maksatoksilisus

Pärast 48 nädalast jälgimist oli tasemel 3 või 4 ALAT ja/või ASAT kõrvaltoimete sagedus suurem tipranaviir/ritonaviiri ravi saavatel patsientidel võrreldes kontrollgrupiga (vastavalt 10% ja 3,4%). Mitme muutujaga analüüs näitas ALAT või ASAT baasväärtust kõrgemal kui DAIDS tase 1 ning hepatiit B või C koinfektsioon oli sellise tõusu riskifaktoriks. Suurem osa patsientidest olid võimelised jätkama tipranaviiri ravi koos ritonaviiriga.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Hüperlipideemia

Triglütseriidide tõus tasemele 3 või 4 esines sagedamini tipranaviir/ritonaviiri ravi saavatel patsientidel võrreldes kontrollgrupiga. 48 nädala pärast oli tase 25,2% tipranaviir/ritonaviiri ravi saavatel patsientidel ja 15,6% kontrollgrupis.

Veritsus

Seda kõrvaltoimet täheldati turuletulekujärgse jälgimise käigus, kuid mitte randomiseeritud, kontrollitud kliinilistes uuringutes (n=6300). RESIST uuringus osalejatel, kes said tipranaviir/ritonaviiri ravi, oli suurem risk veritsuste tekkimiseks; 24. nädalal oli suhteline risk 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). 48. nädalal suhteline risk langes 1.27 (95% CI=0.76, 2.12). Veritsusjuhtudel ei olnud sarnast mustrit ning koagulatsiooni parameetrites ei olnud erinevust kontrollgrupi ja ravi saava grupi vahel. Selle nähtuse olulisust tuleb veel jälgida.

Tipranaviiri kasutataval patsientidel on täheldatud letaalsed ja mitteletaalsed intrakraniaalsed hemorraagiad (IKH). Neist patsientidest paljudel esines kaasuvaid haigusi või said samaaegselt teisi ravimeid, mis võisid põhjustada või soodustada seda komplikatsiooni. Siiski mõningatel juhtudel ei saa välistada tipranaviiri rolli. Enne IKH teket ega üldiselt ei ole patsientidel täheldatud mingit ebanormaalselt vere ega hüübivuse parameetrite mudelit. Seetõttu ei ole Aptivus-ravi saavatel patsientidel senistel andmetel rutiinne hüübivuse parameetrite mõõtmine näidustatud.

Seni on suurenenud IKH riski täheldatud kauglearenenud HIV-haiguse/AIDS-iga patsientidel – nagu neil, keda raviti Aptivus'e kliinilistes uuringutes.

Lööve

Koosmõju uuringus täheldati tipranaviir¹e ja madala doosiga ritonaviiri samaaegsel manustamisel koos etinüülöstradiooli/noretindrooniga naistel kergete löövete suurt esinemissagedust. RESIST uuringutes oli lööbe tekkimise sagedus tipranaviir/ritonaviiri ja kontrollgruppides sarnane (vastavalt 16.3% vs. 12.5%; vt lõik 4.4). Tipranaviir¹e kliiniliste uuringute programmides ei ole esinenud ühtegi Stevens-Johnson'i sündroomi või toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhtu.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Olulisemad kliiniliste laboratoorsete uuringute kõrvalekallete (3. või 4. aste) esinemissagedused, mida täheldati vähemalt 2%-l patsientidest III faasi kliinilistes uuringutes (RESIST-1 ja RESIST-2) pärast 48 nädalat olid ASAT tõus (6,1%); ALAT tõus (9,7%); amülaasi tõus (6,0%); kolesterooli tõus (4,2%); triglütseriidide tõus (24,9%) ja valgete vereliblede hulga langus (5,7%).

Samuti on proteaasi inhibiitoritega täheldatud kreatiniinfosfokinaasi taseme tõusu, lihasvalu, lihastepõletikku ning harva ka rabdomüolüüsi, eriti kasutamisel koos nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega.

Raske immuunpuudulikkusega HIV-patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi (CART) alustamisel tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele (*asymptomatic*) või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit) on täheldatud. Ometi aeg nende häirete alguseni võib olla varieeruv ning need juhud võivad esineda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4). RESIST uuringutes täheldati *herpes simplex* ja *herpes zoster* viirusinfektsioonide reaktiveerumist.

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Kõrvaltoimete esinemise sagedus pole teada (vt. lõik 4.4).

Lapsed

Avatud, randomiseeritud kliinilises uuringus, milles võrreldi tipranaviiri ja ritonaviiri kombineeritud annuseid (uuring 1182.14), osales 62 last, kes olid 2...12 aastat vanad ja kes said Aptivus suukaudset lahust. Üldiselt olid ravimi kõrvaltoimed samasugused nagu täiskasvanuil täheldatud, välja arvatud asjaolu, et oksendamine, lööve ja palavik esinesid sagedamini lastel kui täiskasvanuil. Kõige sagedamini registreeritud mõõdukad või rasked kõrvaltoimed 48 nädala analüüsis on märgitud allpool.

Kõige sagedamini registreeritud mõõdukateks või rasketeks kõrvaltoimeteks kahe kuni alla 12-aastastel pediaatrilistel patsientidel, olid (täheldati vähemalt 2 lapsel, uuring 1182.14, 48. nädala analüüsid, *Full Analysis Set*)

Ravitud patsiente kokku (nr)	62
Kõrvaltoimed [nr(%)]	
Kõhulahtisus	4 (6,5)
Oksendamine	3 (4,8)
Iiveldus	3 (4,8)
Kõhuvalu ¹	3 (4,8)
Palavik	4 (6,5)
Lööve ²	4 (6,5)
gamma GT tõus	4 (6,5)
ALAT tõus	2 (3,2)
Aneemia	2 (3,2)

¹ Hõlmab kõhuvalu (N=1), düsfaagiat (N=1) ja ebamugavustunnet epigastriumis (N=1).

² Mõiste "lööve" sisaldab üht või enam eelistatud terminit: lööve, ravimlööve, makulaarne lööve, papulaarne lööve, erüteem, makulo-papulaarne lööve, sügelev lööve ja urtikaaria.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused tipranaviiri üleannustamisega inimesel on väga piiratud. Mingeid spetsiifilisi üleannuse sümptomeid ei ole teada. Tavaliselt võivad üleannustamisest tuleneda kõrvaltoimete suurem esinemissagedus ja raskusaste.

Antidooti tipranaviirile ei ole teada. Üleannuse ravi peab sisaldama üldisi toetavaid meetmeid, sh eluliste funktsioonide jälgimist ja patsiendi kliinilise seisundi hindamist. Vajadusel võib imendumata tipranaviiri elimineerimiseks kutsuda esile oksendamine või teha maoloputust. Samuti võib imendumata aine eelmaldamisel olla abi aktiveeritud söe manustamisest. Kuna tipranaviir seondub suures ulatuses valkudega, siis dialüüsist tema eemaldamisel arvatavasti olulist abi ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitor, ATC-kood: J05A E09

Toimemehhanism

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) koodi kuulub aspartüülproteaaas, mis omab olulist tähtsust viiruse proteiinide prekursorite lõhustumises ja küpsemises. Tipranaviir on mittepeptiidne HIV-1 proteaasi inhibiitor, mis pärsib viiruse replikatsiooni, vältides viiruseosakeste küpsemist.

Viirusevastane toime *in vitro*

Tipranaviir pärsib HIV-1 laboratoorsete tüvede ja ägedalt infitseeritud T-lümfotsüütide kliiniliste isolaatide replikatsiooni, kusjuures 50% ja 90% efektiivne kontsentratsioon (EC₅₀ ja EC₉₀) on vastavalt 0,03...0,07 µM (18...42 ng/ml) ja 0,07...0,18 µM (42...108 ng/ml). *In vitro* on tipranaviiril täheldatud viirusevastast toimet suure kogumi HIV-1 B-alatüübi mitte M-klaadi kuuluvate isolaatide vastu (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). O-alatüübi ja HIV-2 isolaatidel on täheldatud *in vitro* vähenenud tundlikkust tipranaviiri suhtes, kusjuures EC₅₀ väärtused on vahemikus vastavalt 0,164...1 µm ja 0,233...0,522 µm.

Valguga seonduvuse uuringud on näidanud, et tipranaviiri viirusevastane aktiivsus väheneb keskmiselt 3,75-kordselt inimseerumi keskkonnas.

Resistentsus

In vitro resistentsuse areng tipranaviirile on aeglane ja keerukas. Ühes üksikus *in vitro* resistentsuskatses valiti 9 kuu pärast HIV-1 isolaat, mille tundlikkus tipranaviiri suhtes oli 87 korda langenud, ning selgitati välja, et see sisaldas kümme proteaasi mutatsiooni: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V ning mutatsiooni *gag* polüproteiini CA/P2 lahknemiskohas. Pöörduvad geneetilised katsed näitasid, et 6 mutatsiooni olemasolu proteaasis (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) oli vajalik rohkem kui 10-kordse resistentsuse saavutamiseks tipranaviiri suhtes, kusjuures kõigi 10 mutatsiooniga genotüübiga kaasnes 69-kordne tundlikkuse langus tipranaviiri suhtes. *In vitro* katsetes ilmnes vastupidine korrelatsioon tipranaviiriresistentsuse astme ja viiruse replikatsioonivõime vahel. Rekombinantsed viirused, mille tipranaviiritundlikkus on vähemalt 3 korda langenud, kasvavad kiirusega, mis on vähem kui 1% metsikutel HIV-1 tüvedel avastatud kasvu kiirusest samades tingimustes. Tipranaviiri suhtes resistentsetel viirustel, mis on *in vitro* saadud metsikutest HIV-1 tüvedest, on tundlikkus vähenenud proteaasi inhibiitorite amprenaviiri, atazanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri ja ritonaviiri suhtes, kuid tundlikkus sakvinaviiri suhtes on säilinud.

Mitmekordse astmelise regressiooni analüüside seerias, milles uuriti esialgseid ja kõigis kliinilistes uuringute ravitud genotüüpe, avastati, et 16 aminohapet olid seotud tipranaviiri suhtes tundlikkuse vähenemise ja/või viiruse koguse vähenemisega 48. nädalal. Nendeks olid 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D ja 84V. Kliinilised isolaadid, millel esines tipranaviiritundlikkuse ≥ 10 -kordne vähenemine, kandsid 8 või rohkem tipranaviiriga seotud mutatsiooni. 2. ja 3. faasi kliinilistes uuringutes tõestati 276-l ravitud genotüüpidega patsiendil, et tipranaviir-raviga tekkivateks mutatsioonideks on valdavalt L33F/I/V, V82T/L ja I84V. Tundlikkuse vähenemiseks on tavaliselt vaja kõigi nende kolme kombinatsiooni. Positsioonil 82 tekivad mutatsioonid kahel teel: esiteks – eelneva mutatsiooni 82A seleksioon 82T-le; teiseks – 82V metsiktüübi seleksioon 82L-le.

Ristresistentsus

Tipranaviiril säilib olulisel määral viirusevastane toime (vähem kui 4-kordne tundlikkuse langus) enamuse HIV-1 kliiniliste isolaatide suhtes, mille tundlikkus on ravi käigus langenud tänapäeval heakskiidetud proteaasi inhibiitoritele nagu amprenaviir, atazanaviir, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, nelfinaviir ja sakvinaaviir. Viirustel, mis on saanud ohtralt ravitud patsientidelt, kes on saanud mitmeid peptiidse proteaasi inhibiitoreid, on üle 10-kordne tundlikkuse langus tipranaviiri suhtes on ebaharilik (< 2,5% testitud isolaatidest).

EKG hindamine

Tipranaviiri ja väikese annuse ritonaviiri toimet QTcF intervallile mõõdeti uuringus, millesse oli kaasatud 81 tervet inimest, kes said kaks korda ööpäevas 2,5 päeva jooksul järgmist ravi: tipranaviir/ritonaviir (500/200 mg), tipranaviir/ritonaviir supratherapeutilises annuses (750/200 mg) ja platseebo/ritonaviir (-/200 mg). Pärast algväärtust ja platseebole kohandamist oli maksimaalne keskmine QTcF muutus 3,2 msec (1-poolne 95% ülemine CI: 5,6 msec) 500/200 mg annuse puhul ja 8,3 msec (1-poolne 95% ülemine CI: 10,8 msec) supratherapeutilise annuse 750/200 mg puhul. Seega tipranaviiri terapeutilised annused koos ritonaviiri väikeste annustega ei pikendanud QTc intervalli, kuid see võib juhtuda supratherapeutiliste annuste puhul.

Kliinilise farmakodünaamika andmed

See näidustus põhineb ühe enamuses ravi saanud 2...12-aastaste lastega läbiviidud Aptivus suukaudse lahuse farmakokineetika, ohutuse ja efektiivsuse II faasi uuringu tulemustel.

Järgmised kliinilised andmed on saadud käimasolevate uuringute (RESIST-1 ja RESIST-2), milles mõõdetakse toimeid plasma HIV RNA tasemele ja CD4 rakkude arvule, 48 nädala andmete analüüsist. RESIST-1 ja RESIST-2 on käimasolevad, randomiseeritud, avatud, multitsentrilised uuringud, mis hõlmavad HIV-positiivseid, kolmekordset ravi saanud patsiente ning milles hinnatakse 500 mg tipranaviir-ravi koos ritonaviiri väikeste, 200 mg annustega (2 x ööpäevas), millele on lisatud optimaalne foonravi (OFR), mis on igale patsiendile individuaalselt määratud, lähtuvalt tema genotüübi resistentsuse testist ja haigusloost. Võrdlusravi sisaldas ritonaviiri abil võimendatud proteaasi inhibiitorit (samuti individuaalselt määratud) ja OFR-i. Ritonaviiri poolt võimendatud PI valiti sakvinaaviiri, amprenaviiri, indinaviiri või lopinaviiri/ritonaviiri seast.

Kõik patsiendid olid saanud vähemalt kaht PI-l põhinevat retroviirusevastast ravi ning uuringusse lülitumise hetkeks oli PI-põhine ravi ebaõnnestunud. Uuringusse lülitumisel pidi olemas olema vähemalt üks primaarsetest proteaasi geenmutatsioonidest järgmistest seast: 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V või 90M. Samas ei tohtinud olla üle kahe mutatsiooni koodonites 33, 82, 84 ja 90.

Pärast 8. nädalat oli kontrollgrupi patsientidel, kellel esines vastavalt protokollis defineeritud kriteeriumi järgi algne viroloogilise vastuse puudus, võimalus lõpetada ravi ning minna üle tipranaviir/ritonaviiri ravile teises käimasolevas uuringus.

Primaarses analüüsis hõlmatud 1 483 patsiendi keskmine vanus oli 43 aastat (vahemikus 17...80), 86% olid mehed, 75% valged, 13% mustanahalised ja 1% Aasia päritoluga. Ravi alustamise oli keskmine CD4 rakkude arv tipranaviiri grupis ja võrdlusgrupis vastavalt 158 ja 166 rakku/mm³ (vahemikes

1...1 1893 ja 1...1 184 rakku/mm³) ning keskmine HIV1 RNA kogus plasmas oli tipranaviiri grupis 4,79 log₁₀ koopiat/ml (vahemikus 2,34...6,52 log₁₀ koopiat/ml) ja võrdlusgrupis 4,80 log₁₀ koopiat/ml (vahemikus 2,01...6,76 log₁₀ koopiat/ml).

Patsiendid olid eelnevalt kokku puutunud keskmiselt 6 NRTI, 1 NNRTI ja 4 PI-ga. Mõlemates uuringutes oli kokku 67%-l patsientidel viirus resistentne ning 22%-l oli viirus tõenäoliselt resistentne eelnevalt valitud võrdlus-PI-de suhtes. Kokku 10% patsientidest oli eelnevalt kasutanud enfuvirtiidi. Patsientidel oli algselt HIV-1 tüved, millel oli keskmiselt 16 HIV-1 proteaasi geeni mutatsiooni, sh keskmiselt 3 primaarset proteaasi geeni mutatsiooni D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V ja L90M. Mis puutus mutatsioonidesse koodonites 33, 82, 84 ja 90, siis umbes 4%-l polnud mutatsioone, 24%-l oli mutatsioonid koodonites 82 (vähem kui 1%-l oli mutatsioon V82L) ja 90, 18%-l oli mutatsioonid koodonites 84 ja 90 ning 53%-l oli vähemalt üks võtmemutatsioon koodonis 90. Ühel patsiendil tipranaviir-grupis oli neli mutatsiooni. Lisaks sellele oli suuremal osal uuringus osalejatel mutatsioonid, mis on seotud nii NRTI kui ka NNRTI resistentsusega. Algset fenotüübilist tundlikkust hinnati 454-l esmasel patsiendiproovil. Keskmiselt oli tundlikkuse langus 2-kordne võrreldes metsiktüübiga (wild type ehk WT) tipranaviiri suhtes, 12 x WT amprenaviiri, 55 x WT atazanaviiri suhtes, 41 x WT indinaviiri, 87 x WT lopinaviiri, 41 x WT nelfinaviiri, 195 x WT ritonaviiri ja 20 x WT sakvinaaviiri suhtes.

Kombineeritud 48 nädalane ravitulemus (liidetud lõpppunkt on defineeritud kui patsient, kellel on algse väärtusega võrreldes RNA langus ≥ 1 log võrra ning puuduvad ilmingud ravi ebaõnnestumise kohta) mõlema uuringu kohta oli 34% Aptivus/ritonaviiri grupis ning 15% kontrollgrupis. Ravitulemused on toodud allpool tabelis kogu populatsiooni kohta (toodud enfuvirtiidi kasutamise järgi) ning esitatud PI kihtidena genotüübiliselt resistentsete tüvedega patsientide alamgruppide järgi.

Ravitulemus* 48. nädalal (RESIST-1 ja RESIST-2 uuringutes osalenud patsientide ühendatud tulemused)

RESIST uuring	Tipranaviir/RTV		CPI/RTV**		p-väärtus
	n (%)	N	n (%)	N	
Kogu populatsioon					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- koos ENF-iga (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
- ilma ENF-ita (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotüüpne resistentsus					
LPV/rtv					
FAS	66 (28,9)	228	23 (9,5)	242	<0,0001
PP	47 (32,2)	146	13 (9,1)	143	<0,0001
APV/rtv					
FAS	50 (33,3)	150	22 (14,9)	148	<0,0001
PP	38 (39,2)	97	17 (18,3)	93	0,0010
SQV/rtv					
FAS	22 (30,6)	72	5 (7,0)	71	<0,0001
PP	11 (28,2)	39	2 (5,7)	35	0,0650
IDV/rtv					
FAS	6 (46,2)	13	1 (5,3)	19	0,0026
PP	3 (50,0)	6	1 (7,1)	14	0,0650

* Lõpp-punktina (*composite endpoint*) käsitleti patsientide arvu, kellel kinnitati RNA vähenemist 1 log võrra, võrreldes algusega, ning kel ei ilmnunud ravi ebaõnnestumist.

** Võrdlusgrupp PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg kaks korda ööpäevas või 800 mg/200 mg kaks korda ööpäevas (n=162), APV/r 600 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (n=194)

ENF – enfuvirtiidi; FAS (full analysis set) – kogu analüüside komplekt; PP – protokolliga koht; APV/rtv – amprenaviir/ritonaviir; IDV/rtv – indinaviir/ritonaviir; LPV/rtv – lopinaviir/ritonaviir; SQV/rtv – sakvinaaviir/ritonaviir

Mõlemas uuringus oli 48 nädala kombineeritud keskmine aeg ravi ebaõnnestumiseni 115 päeva tipranaviiri/ritonaviiri harus ja 0 päeva võrdlusharus (0 päevaks ei esinenud mingit ravivastust).

48 ravinädala pärast oli patsientide hulk, kellel oli HIV-1 RNA hulk < 400 koopiat/ml tipranaviir/ritonaviiri grupis võrreldes PI/ritonaviiri kontrollgrupiga vastavalt 30% ja 14%, ning HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml esines vastavalt 23% ja 10%. Randomiseeritud ja ravitud patsientide seas oli keskmine HIV-1 RNA muutus algväärtusega võrreldes viimasel analüüsil 48. nädalal $-0,64 \log_{10}$ koopiat/ml patsientidel, kes said tipranaviir/ritonaviiri ravi versus $-0,22 \log_{10}$ koopiat/ml PI/ritonaviiri kontrollgrupis.

Kõikide randomiseeritud ja ravitud patsientide seas oli keskmine CD4+ rakkude hulga muutus algväärtusega võrreldes viimasel analüüsil 48. nädalal $+23$ rakku/mm³ patsientidel, kes said tipranaviir/ritonaviiri ravi (N=740) versus $+4$ rakku/mm³ PI/ritonaviiri kontrollgrupis (N=727).

Tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste kombinatsiooni paremust võrreldes proteaasi inhibiitori ja ritonaviiri rühma suhtes täheldati kõigi efektiivsusparameetrite osas 48. nädalal. Ei ole näidatud, kas Tipranaviir on üle ka sellistest võimendavatest proteinaasi inhibiitoritest, millede suhtes patsientide viirustüved on tundlikud. RESIST uuringute andmed näitavad ka seda, et tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste kombinatsioon annab paremat ravivastust 48 nädala pärast siis, kui OFR sisaldab genotüübile toimivaid retroviirusevastaseid ravimeid (nt enfuvirtiid).

Käesolevalt puuduvad kontrollitud uuringute tulemused tipranaviiri toimest HIV kliinilisele progresseerumisele.

Lapsed

Randomiseeritud, avatud, multitsentrilises uuringus (1182.14), millesse olid kaasatud HIV-positiivsed, 2...18-aastased pediatrilised patsiendid, kel oli nõutav HIV-1 RNA kontsentratsioon enne uuringu algust vähemalt 1 500 koopiat/ml, grupeeriti vastavalt vanusele (2...5-aastased, 6...11-aastased ja 12...18-aastased) ning randomiseeriti, saamaks üht kahest tipranaviiri/ritonaviiri annustamisrežiimist: 375 mg/m²/150 mg/m² annust või 290 mg/m²/115 mg/m² annust, lisaks taustravi vähemalt kahe mitte proteaasi inhibiitorite rühma kuuluva retroviirusevastase ravimiga, optimeerituna ravi alguse genotüübilise resistentsuse testimise alusel. Kõik patsiendid said algul Aptivus suukaudset lahust. Pediatrilised patsiendid, kes olid vähemalt 12-aastased ja said maksimaalset annust 500 mg/200 mg kaks korda ööpäevas, võisid 28. uuringu päeval üle minna Aptivus kapslitele. Uuringus hinnati farmakokineetikat, ohutust ja taluvust, kuid ka viroloogilist ja immunoloogilist vastust 48 nädala jooksul.

Olemasolevad kliinilised andmed ei toeta Aptivus suukaudse lahuse kasutamist noorukitel ega täiskasvanuil. Kapslitega võrreldes on tsirkuleeriva tipranaviiri kogus suurem, kui on manustatud samasugune annus suukaudse lahusega (vt lõik 5.2). Seoses sellega ja suukaudses lahuses sisalduva suure E-vitamiini kogusega võib kaasneda suurem kõrvaltoimete (tüüp, esinemissagedus ja/või raskusaste) risk kui kapsli ravimvormiga. Alla 12-aastastel patsientidel on suukaudne lahus siiski ainsaks kättesaadavaks tipranaviirravi valikuks, kuna puuduvad andmed Aptivus kapslite efektiivsuse ja ohutuse kohta alla 12-aastastel lastel. Kuna Aptivus kapslid ja suukaudne lahus ei ole bioekvivalentsed, ei tohi suukaudse lahusega saadud järeldusi laiendada kapslitele (vt ka lõik 5.2). Lisaks eelnevale ei saa alla 1,33 m² kehapindalaga patsientidel kapsli ravimvormiga annust adekvaatselt korrigeerida. Nendest faktoritest võib järelduse teha, et Aptivus suukaudsest lahusest oodatav kasu ületab riskid ainult 2...12-aastastel lastel, kel puudub igasugune muu ravivalik (vt lõik 4.1).

Aptivus suukaudset lahust saavate pediatriliste patsientide parameetrid enne ravi ja põhilised efektiivsustulemused 48 nädala pärast on esitatud alljärgnevas tabelites.

Aptivus suukaudset lahust võtvate 2...< 12-aastaste patsientide parameetrid enne ravi

Muutuja	Väärtus
Patsientide arv	62
Keskmine vanus (aastad)	8,1

Sugu	Mees %	59,7%
Rass	Valgete %	71,0%
	Mustanahaliste %	25,8%
	Aasialaste %	3,2%
HIV-1 RNA enne ravi (log ₁₀ koopiat/ml)	Mediaan (Min – Max)	4,8 (3,3 - 6,0)
	Viiruse koguse % viiruse kogus > 100 000 koopiat/ml	37,1%
CD4+ (rakke/mm ³) enne ravi	Mediaan (Min – Max)	600 (24 – 2578)
	% ≤ 200	15,5%
CD4+ rakkude % enne ravi	Mediaan (Min – Max)	21,9% (1,5% - 44,0%)
Eelnev ADI*	% C kategooriaga	48,4%
Eelnev ravi	% mõne retroviirusevastase ravimiga (ARV)	96,8%
	Mediaan # eelnevad nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid	4
	Mediaan # eelnevad mittenuklesiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid	1
	Mediaan # eelnevad proteaasi inhibiitorid	1

*AIDS'i määratlev haigus

Põhilised efektiivsustulemused 48. nädalal 2...< 12-aastastel, kes on kasutanud Aptivus suukaudset lahust

Tulemusnäitaja	Tulemus
Patsientide arv	62
Primaarne efektiivsuse tulemusnäitaja: % viiruse kogusega < 400	50,0%
Keskmine muutus algväärtusest väljendatuna log ₁₀ HIV-1 RNA (koopiat/ml)	-2,06
Keskmine muutus algväärtusest väljendatuna CD4+ rakkude arvuna (rakku/mm ³)	167
Keskmine muutus algväärtusest väljendatuna CD4+ rakkude %-na	5%

Tipranaviir-resistentsuse analüüsid varem ravitud patsientidel

RESIST uuringutes hinnati vastuse määrasid tipranaviirile/ritonaviirile patsiendi esialgse tipranaviir-geenotüübi ja –fenotüübi alusel. Hinnati seoseid esialgse fenotüübilise tipranaviirtundlikkuse, primaarsete PI mutatsioonide, koodonites 33, 82, 84 ja 90 toimunud proteaasi mutatsioonide, mutatsioonidega seotud tipranaviir-resistentsuse ja tipranaviiri/ritonaviiri ravivastuse vahel.

Märkimisväärne oli see, et RESIST uuringutes osalenud patsientidel esinesid uuringu alguses spetsiifilised mutatsioonimudelid koodonites 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V või 90M vähemalt ühe primaarse proteaasi geenmutatsiooni näol ja mitte üle kahe mutatsiooni koodonites 33, 82, 84 või 90.

Täheldati järgnevat:

- Primaarsed PI mutatsioonid

Teostati analüüsid, milles hinnati virooloogilist lõpptulemust uuringu alguses esinenud primaarsete PI mutatsioonide (suvalised muutused proteaasi koodonites 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 ja 90) arvu järgi. Ravivastuse määrad olid suuremad tipranaviiri/ritonaviiri patsientidel kui neil, kes said ritonaviiriga võimendatud võrdlus-PI-t nii uue enfuvirtiidi rühmas kui ilma uue enfuvirtiidita. Ometi ilma uue enfuvirtiidita patsientide rühmas hakkas mõnel patsiendil 4. ja 8. ravinädala vahemikus viirusevastane toime vähenema.

- Mutatsioonid proteaasi koodonites 33, 82, 84 ja 90

Patsientidel, kel esinesid sellised viirusetüved, mis sisaldasid kaht või enam mutatsiooni HIV proteaasi koodonites 33, 82, 84 või 90, ning kes ei saanud uut enfuvirtiidi, täheldati virooloogilise vastuse vähenemist.

- *Tipranaviir-resistentsusega seotud mutatsioonid*

Viroloogilist vastust tipranaviir/ritonaviir-ravile hinnati RESIST-1 ja RESIST-2 patsientidel esialgsel genotüübil põhinevalt, kasutades tipranaviiriga seotud mutatsioonide skoori. Seda skoori (mis arvestab 16 aminohapet, mis on olnud seotud vähenenud tipranaviir-tundlikkuse ja/või vähenenud vastusega viiruse hulga osas: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D ja 84V) rakendati esialgsel viiruse proteaasi järjestustel. On tõestatud seos tipranaviiri mutatsioonide skoori ja tipranaviir/ritonaviir-ravivastuse vahel 48. nädalal.

See skoor määrati väljavalitud RESIST patsientide populatsioonil, kel esinesid spetsiifilised mutatsioonide välistamise kriteeriumid, mistõttu nende ekstrapolatsioon laiemale populatsioonile nõuab tähelepanu.

48 nädala pärast esines tipranaviir/ritonaviir-ravi saanud patsientidest ravivastus suuremal proportsioonil kui neil, kes said võrreldavat proteaasi inhibiitorit/ritonaviiri peaaegu kõigi genotüübilise resistentsuse võimalike kombinatsioonide puhul (vt tabelit allpool).

Patsientide osakaal, kel esines ravivastus 48. nädalal (mida kinnitas viiruse hulga $\geq 1 \log_{10}$ koopia/ml vähenemine esialgsuga võrreldes), vastavalt tipranaviiri esialgsel mutatsioonide skoorile ja enfuvirtiidi kasutamisele RESIST uuringu patsientidel

	Uus ENF	Ilma uue ENF*-ta
TPV skoori mutatsioonide arv**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Kõik patsiendid	61%	29%

* Hõlmab patsiente, kes ei saanud ENF-i ja neid, keda oli eelnevalt ravitud ning kelle ravi jätkus ENF-iga.

** Mutatsioonid HIV proteaasi positsioonidel L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D või I84V.

ENF – enfuvirtiidi; TPV/r – tipranaviir/ritonaviir.

Pidevat HIV-1 RNA vähenemist kuni 48 nädala jooksul täheldati peamiselt neil patsientidel, kes said tipranaviiri/ritonaviiri ja uut enfuvirtiidi. Kui patsiendid ei saanud tipranaviiri/ritonaviiri koos uue enfuvirtiidiga, täheldati 48 nädala pärast vähenenud ravivastuseid, võrreldes uue enfuvirtiidi kasutamisega (vt tabelit allpool).

Keskmine viiruse hulga vähenemine alates uuringu algusest kuni 48. Nädalani, vastavalt tipranaviiri esialgsel mutatsioonide skoorile ja enfuvirtiidi kasutamisele RESIST uuringu patsientidel

	Uus ENF	Ilma uue ENF*-ita
TPV skoori mutatsioonide arv**	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
Kõik patsiendid	-2,0	-1,0

* Hõlmab patsiente, kes ei saanud ENF-i ja neid, keda oli eelnevalt ravitud ning kelle ravi jätkus ENF-iga.

** Mutatsioonid HIV proteaasi positsioonidel L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D või I84V.

ENF – enfuvirtiidi; TPV/r – tipranaviir/ritonaviir.

- *Tipranaviiri fenotüübiline resistentsus*

Suurem isolaatide esialgne fenotüübiline kordne muutus tipranaviiri suhtes vastab viroloogilise vastuse vähenemisele. Isolaate, mille esialgne kordne muutus on > 0 kuni 3, peetakse tundlikeks;

isolaatidel kordse muutusega $> 3...10$ on vähenenud tundlikkus; isolaadid, mille kordne muutus on üle 10, on resistentsed.

Erinevaid mutatsioone või mutatsioonimudeleid puudutavate järelduste olulisus muutub täiendavate andmete saamisega, mistõttu on alati soovitatav resistentsustestide tulemuste analüüsimiseks tutvuda kehtivate interpretatsioonisüsteemidega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tipranaviiri efektiivsete plasmakontsentratsioonide saavutamiseks kaks korda ööpäevas annustamiskeemi korral tuleb tipranaviiri manustada koos ritonaviiri väikeste annustega kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2). Ritonaviir pärsib maksa tsütokroomi P450 CYP3A, soolestiku P-glükoproteiini (P-gp) väljavoolu pumpa ja võib-olla ka soolestiku tsütokroomi P450 CYP3A. Nagu näitas üks annuse hindamise uuring (*dose-ranging evaluation*) 113-l HIV-negatiivsel, tervel mees- ja naisvabatahtlikul, suurendab ritonaviir tipranaviiri AUC_{0-12h} , C_{max} ja C_{min} ning vähendab tipranaviiri kliirensit. 500 mg tipranaviiri manustamisel koos ritonaviiri väikeste annustega (200 mg; 2 x ööpäevas) kaasnes tipranaviiri annuse 500 mg 2 x ööpäevas tasakaaluseisundi hommikuse minimaalse plasmakontsentratsiooni geomeetrilise keskmise 29-kordne tõus.

Imendumine

Tipranaviiri imendumine inimesel on piiratud, ehkki imendumise absoluutne hulk ei ole teada. Tipranaviir on P-gp substraat, nõrk P-gp inhibiitor ja näib olevat ka tõhus P-gp indutseerija. Andmed näitavad, et kuigi ritonaviir on P-gp inhibiitor on Aptivus' e ja väikese annuse ritonaviiri koosmanustamise lõplikuks mõjukuks ettenähtud doseerimise ja tasakaaluolekus P-gp induksioon. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 1...5 tundi pärast manustamist, olenevalt annuse suurusest. Korduva manustamise puhul on tipranaviiri kontsentratsioon plasmas madalam, kui võiks eeldada ühekordse annuse farmakokineetikast, mis on arvatavasti tingitud maksaensüümide induksioonist. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse enamusel inimestest pärast 7-päevast manustamist. Tipranaviiri ja ritonaviiri väikeste annuste kombinatsioonile on tasakaaluseisundis omane lineaarne farmakokineetika.

500 mg Aptivus kapslite manustamine kaks korda ööpäevas koos 200 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas 2...4 nädala vältel ja ilma toidu piiranguta kutsus esile tipranaviiri keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) naispatsientidel $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ ($n=14$) ja meestel $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ ($n=106$), mis saabus ligikaudu 3 tundi pärast manustamist. Keskmise minimaalne kontsentratsioon tasakaalu seisundis enne hommikust annust oli naistel $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ ja meestel $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$. Tipranaviiri AUC oli 12-tunnise annustevahelise intervalli kestel naistel keskmiselt $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1,15 \text{ l/h}$) ja meestel $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1,27 \text{ l/h}$). Poolväärtusaeg on keskmiselt 5,5 (naistel) kuni 6,0 (meestel).

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Toit parandab tipranaviir/ritonaviiri taluvust. Seega tuleb Aptivus pehmekapsleid koos ritonaviiriga manustada söögi ajal.

Tipranaviiri, manustatuna koos väikese annuse ritonaviiriga, imendumine väheneb antatsiidide juuresolekul (vt lõik 4.5).

Jaotumine

Tipranaviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega ($> 99,9\%$). Kliinilistes proovides, mis võeti tervetelt vabatahtlikelt ja HIV-1-positiivsetelt patsientidelt, kes said tipranaviiri ilma ritonaviirita, oli mõlemas populatsioonis keskmine plasmaseondumata tipranaviiri proportsioon sarnane (tervetel vabatahtlikel $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV-positiivsetel $0,019\% \pm 0,076\%$). Tipranaviiri üldkontsentratsioon plasmas ulatus neis proovides 9...82 μM . Tipranaviiri sidumata fraktsioon näis mitte sõltuvat üldkontsentratsioonist selles kontsentratsioonivahemikus.

Tipranaviiri jaotumist inimese tserebrospinaal- või seemnevedelikku vaatlevaid uuringuid ei ole läbi viidud.

Biotransformatsioon

In vitro metabolismi uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et CYP3A4 on peamine CYP isovorm, mis osaleb tipranaviiri metabolismis.

Tipranaviiri suukaudse annuse kliirens vähenes pärast ritonaviiri lisamist, mis võib näidata aine esmase passaaži kliirensi vähenemist seedetraktis ja maksas.

Tipranaviiri metabolism ritonaviiri väikese annuse juuresolekul on minimaalne. ¹⁴C-märgistatud tipranaviiriga teostatud uuringud inimestel (500 mg ¹⁴C-tipranaviir koos 200 mg ritonaviiriga 2 x ööpäevas) näitasid, et domineeris esialgne tipranaviir, mis moodustas vähemalt 98,4% vereplasma üldradioaktiivsusest ja mis ringles veres 3, 8 või 12 tundi pärast manustamist. Plasmas avastati ainult paar metaboliiti, mis kõik esinesid väga väikeses koguses (plasma radioaktiivsusest maksimaalselt 0,2%). Väljaheites oli enamus radioaktiivsusest (79,9% väljaheite radioaktiivsusest) seotud esialgse tipranaviiriga. Väljaheites kõige suuremas koguses leitud metaboliit, mis moodustas 4,9% väljaheite radioaktiivsusest (3,2% annusest), oli tipranaviiri hüdroksüülmetaboliit. Uriinis avastati esialgset tipranaviiri väga väikestes kogustes (0,5% uriini radioaktiivsusest). Uriinis kõige suuremas koguses avastatud metaboliidiks, mis moodustas 11,0% uriini radioaktiivsusest (0,5% annusest), oli tipranaviiri glükuroniid-konjugaat.

Eritumine

¹⁴C-märgistusega tipranaviiri manustamisel inimestele (n = 8), kes said 500 mg tipranaviiri koos 200 mg ritonaviiriga 2 x ööpäevas kuni tasakaalukontsentratsiooni saabumiseni, ilmnes, et enamus radioaktiivsusest (keskmiselt 82,3%) eritus väljaheitega, samas kui ainult keskmiselt 4,4% manustatud radioaktiivsusest annusest avastati uriinis. Lisaks tuvastati, et enamus radioaktiivsusest (56%) eritus 24...96 tundi pärast manustamist. Tervetel vabatahtlikel (n = 67) ja HIV-nakkusega täiskasvanuil (n = 120) oli tasakaaluseisundis pärast annuse 500 mg/200 mg manustamist koos kerge einega 2 x ööpäevas tipranaviiri/ritonaviiri keskmine tegelik (*effective*) eliminatsiooni poolväärtusaeg vastavalt ligikaudu 4,8 ja 6,0 tundi.

Eripopulatsioonid

Kuigi antud faasis on lõplike järelduste tegemiseks veel vähe andmeid, näitavad need, et farmakokineetiline profiil ei muutu vanematel inimestel ja on erinevate rasside vahel võrreldav. Sellele vastupidiselt, tipranaviiri tasakaaluoleku plasmakontsentratsioonide hindamine 10 – 14 tundi pärast manustamist RESIST-1 ja RESIST-2 uuringutes näitas, et naistel on üldiselt kõrgem tipranaviiri plasmakontsentratsioon kui meestel. Pärast 4 nädalat ravi 500 mg Aptivus't koos 200 mg ritonaviiriga (kaks korda päevas) oli keskmine tipranaviiri plasmakontsentratsioon naistel 43,9 µM ja 31,1 µM meestel. Selline erinevus ei ole põhjuseks doseerimise muutmiseks.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole tipranaviiri farmakokineetikat uuritud, aga kuna tipranaviiri renaalne kliirens on väga väike, siis neerupuudulikkusega patsientidel ei esine tõenäoliselt totaalse kliirensi vähenemist.

Maksakahjustus

Uuringus, milles võrreldi üheksat kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' A klass) patsienti 9 kontrollisikuga, tuvastati, et maksakahjustusega patsientidel esines tipranaviiri ja ritonaviiri üksikannuse ja korduvannuse farmakokineetilise paigutuse (*disposition*) suurenemine, kuid see jäi siiski kliinilistes uuringutes täheldatud piiridesse. Kerge maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada kuid neid tuleb hoolikamalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Mõõduka (Child-Pugh' klass B) või raske (Child-Pugh' klass C) maksapuudulikkuse mõju tipranaviiri või ritonaviiri farmakokineetikale ei ole siiani veel uuritud. Tipranaviir on keskmise ja raske maksapuudulikkuse korral vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Lapsed

On kindlaks tehtud, et suukaudsel lahusel on suurem biosaadavus kui pehmekapsli koostisel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilised uuringud loomadel on ainult tipranaviiriga läbi viidud hiirtel, rottidel ja koertel ning kombinatsioonis ritonaviiriga (3,75:1 w/w suhe) rottidel ja koertel. Tipranaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni uuringutest ei ilmnenud mingeid täiendavaid toksikoloogilisi toimeid, võrreldes tipranaviiri monoteraapia uuringutega.

Tipranaviiri korduva manustamise peamisteks kõrvaltoimeteks kõigi toksikoloogiliselt testitud liikide lõikes olid seedetrakti (oksendamine, pehme iste, kõhulahtisus) ja maksa (hüpertroofia) kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed olid pärast ravi lõpetamist mööduvad. Muudeks muutusteks olid veritsused rottidel suurte annuste korral (spetsiifiline närilistele). Rottidel täheldatud veritsustega kaasnesid protrombiiniaja (PT), aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja (APTT) pikenemine ja mõnede K-vitamiinist olenevate faktorite vähenemine. Tipranaviiri ja E-vitamiini samaaegne manustamine TPGS (d-alfatokoferoolpolüetüleenglükool 1000 suksinaadi) kujul annusena üle 2 322 TÛ/m² rottidele põhjustas oluliselt tugevamaid toimeid verehüübivusparameetritele, verejooksudele ja suremusele. Koertega läbiviidud tipranaviiri prekliinilistes uuringutes ei täheldatud toimet hüübivusparameetritele. Tipranaviiri ja E-vitamiini samaaegset kasutamist koertel ei ole uuritud.

Korduva doosiga toksilisuse uuringutes ilmnisid suurem osa efekte süsteemse ekspositsiooni korral tasemete juures, mis on võrdsed või isegi allpool soovitatavat kliinilist ekspositsiooni taset inimestel.

In vitro uuringutes avastati, et tipranaviir inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni, kasutades inimese trombotsüüte (vt lõik 4.4), ja tromboksaan A2 seondumist sellistes *in vitro* rakumudelites, kus tasemed vastavad Aptivus[®]/ritonaviiri saavatel patsientidel täheldatud ravimi ekspositsioonile. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Rottidega läbi viidud uuringus, kus uuriti tipranaviiri ekspositsiooni taset (AUC) samal tasemel, mis on inimestel soovitatav kliiniline ekspositsiooni tase, ei ilmnenud mingeid kahjulikke kõrvaltoimeid paaritumisele ja viljakusele. Tiinetel emasloomadel ei põhjustanud tipranaviiri inimesele soovitatava kliinilise tasemega võrdne või madalam doos teratogeenset efekti. Rottidel täheldati 0,8 kordse inimdoosile vastava doosi korral toksilisust lootele (vähenenud *sternebrae* luustumine ja kehakaal). Pre- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel täheldati poegade kasvu pidurdumist, kui emarotile manustati 0,8 kordsele inimdoosile vastav annus.

Hiirte ja rottidega läbiviidud tipranaviiri kartsinogeensusuuringud näitasid neile liikidele spetsiifilist tumorigeenset potentsiaali, millele ei omistata kliinilist tähtsust. *In vitro* ja *in vivo* testidest koosnevas seerias ei avastatud tipranaviiril geneetilist toksilisust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Makrogool
Vitamiin E polüetüleenglükooli suksinaat
Puhastatud vesi
Propüleenglükool
Kaprüül/kapriinhappe mono/diglütseriidid
Sukraloos
Mündivõi (maitseaine)
Või-iiris (maitseaine)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

30 kuud.

Kasutusele võetud ravimi säilitamine: 60 päeva pärast pudeli esmakordset avamist. On soovitatav, et patsient kirjutaks pudeli avamise kuupäeva sildile ja/või karbile.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida temperatuuril alla 15 °C. Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaigu värvi klaaspudel kahest osast koosneva plastmassist lastekindla sulguriga (välimine kiht kõrgtihedusega polüetüleenist (HDPE), seesmine kiht polüpropüleenivaik koos vahustatud lamineeritud polüetüleenvoodriga. Iga pakend sisaldab 1 pudeli 95 ml suukaudse lahusega ning seda väljastatakse koos selgest polüpropüleenist 5 ml suusüstla, HDPE-st süstlakatte ja selgest LDPE-st pudeli-süstla adapteriga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Enne Aptivus'e võtmist tuleb kontrollida, et suukaudne lahus oleks selge ning kas pudeli põhjas on kristalle või muid tahkeid osakesi. Pudelis võib leiduda väike kogus kristalle, mis ei muuda preparaadi tugevust ega ohutust. Kui neid leidub, siis võib kristalle tüüpiliselt kujul näha paberõhukese kihina pudeli põhjas, kui seda on säilitatud püstises asendis. Annustamine mõõtevahendi abil on täpne isegi siis, kui te märkate kristalle. Kui te märkate kristalle pudeli põhjas rohkem kui õhuke kiht või te pole kristallide hulga osas kindel, tuleb pudel otsekohe ümbervahetamiseks tagasi viia. Niikaua kuni pudelit vahetatakse, peab patsient jätkama oma tavaliste suukaudse lahuse annuste võtmist. Patsientidele tuleb õpetada kristallide tähelepanelikku jälgimist.

Täpset annust tuleb mõõta kaasasoleva mõõtesüstla ja adapteri abil järgnevalt:

1. Avage pudel, nii et surute alla kaane ja keerate seda kellaosutile vastupidises suunas.
2. Eemaldage suusüstla kate, mis katab suusüstla otsa (kate ei ole kinnitatud, kui see on esimene kord, kui kasutate süstalt) ja pistke suusüstal adapterisse, mis paikneb pudelikaelal. Veenduge selles, et suusüstal on tihkelt sisse pistetud.
3. Keerake pudel põhjaga ülespidi ning tõmmake õrnalt süstlasse vajalik kogus Aptivus suukaudset lahust.
4. Manustage Aptivus suukaudne lahus otsekohe. Maksimaalne kogus, mida saab ühe korraga süstlasse tõmmata, on 5 ml (ekvivalentne 500 mg tipranaviirile), mis on maksimaalne üksikannus lapsele ($BSA > 1.33 \text{ m}^2$).
5. Pärast suusüstla kasutamist asetage tagasi süstla kate.

Hävitamiseks erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/315/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. oktoober 2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. juuni 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIKKARP/VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aptivus 250 mg pehmekapslid
Tipranavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pehmekapsel sisaldab 250 mg tipranaviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab makrogoolglütseroolriitsinoleaati, sorbitooli ja etanooli (lisainformatsiooni vt pakendi infolehte).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 pehmekapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Avatud pakendi säilitamine: 60 päeva (kuni 25 °C) pärast pudeli esmakordset avamist.
Pudeli esmakordse avamise kuupäev:

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/315/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Aptivus 250 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]

SN: {number} [seerianumber]

NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL/SISEPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aptivus 250 mg pehmekapslid
Tipranavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pehmekapsel sisaldab 250 mg tipranaviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab makrogoolglütseroolritsinoleaati, sorbitooli ja etanooli (lisainformatsiooni vt pakendi infolehte).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 pehmekapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Avatud pakendi säilitamine: 60 päeva (temperatuuril kuni 25 °C) pärast pudeli esmakordset avamist.
Pudeli esmakordse avamise kuupäev:

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/315/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VOLDIKKARP/VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aptivus 100 mg/ml suukaudne suspensioon
Tipranavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml sisaldab 1000 mg tipranaviiri.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

95 ml suukaudne lahus (1 pudel)
Suusüstal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida temperatuuril alla 15 °C. Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.
Ravimit võib kasutada 60 päeva pärast pudeli esmakordset avamist.
Pudeli esmakordse avamise kuupäev:

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/315/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Aptivus 100 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood

Lisatud on 2D-vöotkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]

SN: {number} [seerianumber]

NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL/SISEPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aptivus 100 mg/ml suukaudne lahus
Tipranavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml sisaldab 100 mg tipranaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

95 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida temperatuuril alla 15 °C. Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.
Ravimit võib kasutada 60 päeva pärast pudeli esmakordset avamist.
Esmakordse avamise kuupäev:

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/315/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Aptivus 250 mg pehmekapslid Tipranaviir (tipranavirum)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aptivus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aptivus'e võtmist
3. Kuidas Aptivus't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aptivus't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

Kui Aptivus on välja kirjutatud teie lapsele, siis on kogu informatsioon sellel infolehel suunatud teie lapsele (sellisel juhul lugege „teie“ asemel „teie laps“).

1. Mis ravim on Aptivus ja milleks seda kasutatakse

Aptivus sisaldab toimeainet tipranaviir. See kuulub ravimirühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks ning seda kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks. See blokeerib ensüümi nimega „proteaas“, mis osaleb HIV paljunemises. Kui see ensüüm on blokeeritud, ei paljune viirus normaalselt, mis aeglustab infektsiooni arengut. Aptivus't tuleb kasutada koos:

- ritonaviiri väikeste annustega (see aitab Aptivus'el saavutada veres küllaldaselt kõrget kontsentratsiooni)
- teiste HIV ravimitega. Teie arst otsustab koos teiega, missuguseid teisi ravimeid te peate kasutama. See oleneb näiteks sellest:
 - missuguseid teisi ravimeid te olete juba HIV raviks kasutanud
 - missuguste ravimite suhtes on teie HIV resistentne/vastupanuvõimeline. Kui teie HIV on mõne HIV ravimi suhtes resistentne, tähendab see, et see ravim ei toimi nii hästi või ei toimi üldse.

Aptivus't kasutatakse spetsiifiliselt enamuse teiste proteaasi inhibiitorite suhtes resistentsete HIV raviks. Enne ravi alustamist on arst võtnud teilt vereanalüüsid, et testida teie HIV resistentsust. Need analüüsid on kinnitanud, et teie veres asuv HIV on resistentne enamikule teistele proteaasi inhibiitoritele. Sellisel juhul on Aptivus ravi teie jaoks sobiv. Te ei tohi Aptivus't kasutada, kui te pole kunagi saanud retroviirusevastast ravi või on olemas muud retroviirusevastase ravi valikud.

Aptivus pehmekapslid on näidustatud:

- vähemalt 12-aastastele noorukitele
- täiskasvanuile

2. Mida on vaja teada enne Aptivus'e võtmist

Te peate võtma Aptivus't koos ritonaviiri väikese annusega ning teiste retroviirusvastaste ravimitega. Seetõttu on oluline, et te teaksite ka nendest ravimitest. Seega peate hoolikalt lugema ritonaviiri ja teile välja kirjutatud teiste retroviirusevastaste ravimitega kaasas olevat pakendi infolehte. Kui te soovite ritonaviiri või teiste teile välja kirjutatud ravimite kohta saada lisainformatsiooni, siis pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke Aptivus't

- kui olete tipranaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil esinevad keskmise raskusega või rasked maksa häired. Raviarst võtab teilt vereanalüüsi, et kindlaks teha, kui hästi teie maks töötab (maksafunktsiooni test). Teie maksafunktsioonist olenevalt võidakse teil Aptivus-ravi edasi lükata või lõpetada
- kui kasutate samaaegselt preparaate, mis sisaldavad:
 - rifampitsiini (kasutatakse tuberkuloosi raviks)
 - tsisapriidi (kasutatakse maohäirete korral)
 - pimosiidi või sertindooli (kasutatakse skisofreenia raviks)
 - kvetiapiini (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja raske depressiivse häire raviks)
 - lurasidoon (kasutatakse skisofreenia raviks)
 - triasolaami või midasolaami (suukaudselt manustatavat). Neid ravimeid kasutatakse ärevuse või unehäirete raviks
 - tungaltera alkaloide (kasutatakse peavalude raviks)
 - astemisooli või terfenadiini (kasutatakse allergia või heinapalaviku raviks)
 - simvastatiini või lovastatiini (kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks veres)
 - amiodarooni, bepridiili, flekainiidi, propafenooni või kinidiini (kasutatakse südamehäirete raviks)
 - metoprolool (kasutatakse südamepuudulikkuse raviks)
 - alfososiin ja sildenafiliil (kui kasutada harvaesineva veresoonkonna häire raviks, mida iseloomustab kõrgeenenud vererõhk kopsuarteris).
 - kolhitsiin (kui seda kasutatakse podagra ägenemiste raviks neeru- või maksahaigusega patsientidel).

Ärge võtke ravimeid, mis sisaldavad naistepuna (taimne ravim depressiooni vastu). See võib kahjustada Aptivus'e õiget toimet.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aptivus'e võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rääkige sellest oma arstile, kui teil esineb:

- A või B tüüpi hemofiilia
- suhkurtõbi
- maksahaigus.

Kui teil esineb:

- maksafunktsiooni testide näitude tõus
- B- või C-hepatiidi (maksapõletiku) infektsioon

esineb teil raske ja potentsiaalselt surmaga lõppeva maksakahjustuse kõrgeenenud risk, kui kasutate Aptivus't. Teie arst jälgib teie maksafunktsiooni vereanalüüside abil nii enne Aptivus-ravi kui selle ajal. Kui te põete maksahaigust või maksapõletikku, otsustab raviarst, kas te vajate täiendavat testimist. Te peate oma raviarsti otsekohe teavitama sellest, kui märkate endal maksapõletiku sümptomeid:

- palavik
- üldine haiglane enesetunne
- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu

- väsimus
- kollatõbi (naha või silmavalgete kollaseks värvumine)

Aptivus ei ravi HIV-infektsioonist terveks:

Te peate meeles pidama, et teil võib jätkuvalt areneda infektsioone ja teisi HIV-haigusega seotud haigusi. Seega peate hoidma püsivat kontakti raviarstiga. Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Lööve:

Kerge või keskmise raskusega lööve, sh:

- nõgestõbe
- löövet, mis esineb lamedate või kõrgenenud väikeste punaste laikudena
- päikesetundlikkust

on täheldatud ligikaudu 1 patsiendil 10-st Aptivus-ravi saanust. Mõnel patsiendil, kel on tekkinud lööve, on esinenud ka:

- liigesevalu või -jäikus
- pigistustunne kõris
- üldine sügelus

Mõnel kaugele arenenud HIV-infektsiooniga (AIDSiga) patsiendil, kel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad tekkida varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist eelmise infektsiooniga seotud põletiku sümptomid. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, mis võimaldab organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olemas olla ilma märgatavate sümptomiteta. Kui märkate endal infektsiooni sümptomeid (näiteks palavik, suurenenud lümfisõlmed), palun teatage sellest kiiresti arstile.

Peale oportunistlike infektsioonide võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mingeid infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe arsti, et leida vajalik ravi.

Rääkige sellest arstile, kui teil esineb minestamist või ebanormaalsete südamelöökidete tunnet. Aptivus kombinatsioonis ritonaviiri väikeste annustega võib põhjustada südamerütmi ja südame elektrilise aktiivsuse muutusi. Neid muutusi võib tuvastada EKG-s (elektrokardiogrammis).

Luuprobleemid: mõnedel kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiseraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Lapsed

Aptivus pehmekapsleid ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel.

Eakad

Kui te olete üle 65 aasta vana, määrab arst teile Aptivus pehmekapsleid ettevaatusega ning kontrollib tähelepanelikult teie ravi. Tipranaviiri on kasutatud piiratud arvul ≤ 65-aastastel patsientidel.

Muud ravimid ja Aptivus

Teatage oma arstile või apteekrile kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita hangitud ravimeid.

See on **väga oluline**, kui te võtate samal ajal Aptivus'e ja ritonviiriga teisi ravimeid kuna see võib ravimite mõju tugevdada või nõrgestada. Neid toimeid nimetatakse koostoimeteks ning need võivad põhjustada raskeid kõrvaltoimeid või takistada teil esineda võivate teiste haiguste adekvaatset ohjeldamist.

Koostoimed teiste HIV ravimitega:

- etraviriin kuulub HIV ravimite rühma, mida nimetatakse mittenukleosiidseteks pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NNRTI-deks). Aptivus't ei soovitata koos etraviriiniga kasutada.
- abakaviir ja zidovudiin. Need ravimid kuuluvad HIV ravimite rühma, mida nimetatakse nukleosiidseteks pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTI-deks). Raviarst kirjutab teile välja abakaviiri ja zidovudiini ainult sel juhul, kui te ei saa võtta teisi NRTI-sid.
- didanosiin: Kui te kasutate didanosiiini maohappekindla kattega tablette, siis peate neid võtma vähemalt kaks tundi enne või pärast Aptivus't.
- emtritsitabiin. Kui te kasutate emtritsitabiini, siis teie neerufunktsiooni tuleb kontrollida enne Aptivuse ravi.
- rilpiviriin: Kui te kasutate rilpiviriini, siis jälgib arst teid hoolikalt.
- Proteaasi inhibiitorid (PI-d): Aptivus'e võtmine võib põhjustada teiste HIV proteaasi inhibiitorite kontsentratsioonide suuri langusi veres. Näiteks proteaasi inhibiitorite amprenaviiri, atasanaviiri, lopinaviiri ja sakvinaaviiri kontsentratsioonid langevad. Aptivus'e võtmine koos atasanaviiriga võib põhjustada Aptivus'e ja ritonaviiri kontsentratsioonide suurt tõusu veres. Teie arst kaalutleb hoolikalt, kas teid tohib ravida Aptivus'e ja nende proteaasi inhibiitorite kombinatsiooniga.

Teisteks ravimiteks, millega Aptivus'el võib esineda koostoime, on:

- suukaudsed rasestumisvastased vahendid/hormoonasendusravi (HAR): Kui te kasutate rasestumisvastaseid pille rasestumise vältimiseks, peate rakendama täiendavat või erinevat tüüpi rasestumisvastaseid meetmeid (nt barjäärmeetmeid nagu kondoomid). Tavaliselt ei soovitata võtta Aptivus't koos ritonaviiriga koos suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ega hormoonasendusraviga (HARiga). Te peate seda täpsustama oma arstiga, kui te siiski soovite jätkata suukaudsete rasestumisvastaste vahendite või HAR kasutamist. Kui te kasutate suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid või HAR, esineb teil koos Aptivus'ega kasutamisel suurenenud võimalus nahalööbe tekkeks. Juhul kui tekib lööve, on see tavaliselt kerge või keskmise raskusega. Te peate sellest oma arstile rääkima, kuna võib tekkida vajadus kas Aptivus-ravi, suukaudsete rasestumisvastaste vahendite või HAR kasutamise ajutiseks katkestamiseks.
- karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin (kasutatakse langetõve raviks). Need võivad vähendada Aptivus'e toimivust.
- sildenafil, vardenafiil, tadalafil (ravimid, mida kasutatakse erektsiooni tekitamiseks ja püsimiseks). Sildenafilit ja vardenafiili toimed koos Aptivus'ega võtmisel tõenäoliselt tugevnevad. Kui te olete võtnud Aptivus't vähemalt 7 päeva, ei tohi teile välja kirjutada tadalafilit.
- omeprasool,esomeprasool, lansoprasool, pantoprasool, rabeprasool (prootonpumba inhibiitorid, mida kasutatakse maohappe produktsiooni vähendamiseks)
- metronidasool (kasutatakse infektsioonide raviks)
- disulfiraam (kasutatakse alkoholismi raviks)
- buprenorfiin/naloksoon (ravimid, mida kasutatakse tugeva valu raviks)
- tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus (kasutatakse organi äratõukereaktsiooni vältimiseks elundi siirdamise korral (immuunsüsteemi pärssimiseks))
- varfariin (kasutatakse tromboosi raviks ja vältimiseks)
- digoksiin (kasutatakse südamerütmi häirete ja südamepuudulikkuse raviks)

- seenevastased ravimid, sh flukonasool, itrakonasool, ketokonasool või vorikonasool

Järgnevaid ravimeid ei soovitata:

- flutikasoon (kasutatakse astma raviks)
- atorvastatiin (kasutatakse kolesterooli sisalduse vähendamiseks veres)
- salmeterool (kasutatakse pikaajaliseks astma reguleerimiseks ja KOK-ga kaasneva bronhospasmi vältimiseks)
- bosentaan (kasutatakse kopsuarteri vererõhu tõusu raviks)
- halofantriin või lumefantriin (kasutatakse malaaria raviks)
- tolterodiin (kasutatakse üliaktiivse põie raviks (mille sümptomiteks on sage urineerimine, pakiline urineerimistung või uriinipidamatus pakilise tungi ajal))
- botsepreviir ja telapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks)
- kobitsistaat ja kobitsistaati sisaldavad ravimid (kasutatakse HIV ravimite tõhususe suurendamiseks).

Aptivus võib põhjustada mõnede ravimite toimivuse kadumist, mille hulka kuuluvad:

- metadoon, meperidiin (petidiin), mida kasutatakse morfiini aseainetena.

Raviarst võib pidada vajalikuks suurendada või vähendada teiste ravimite annuseid, mida te kasutate koos Aptivus'ega. Nende näideteks on:

- rifabutiin ja klaritromütsiin (antibiootikumid)
- teofülliin (astma ravim)
- desipramiin, trasadoon ja bupropioon (kasutatakse depressiooni raviks; bupropiooni kasutatakse suitsetamisest võõrutamisel)
- midasolaam (süstetena); midasolaam on rahusti, mida kasutatakse ärevuse raviks ja une parandamiseks
- rosuvastatiin või pravastatiin (kasutatakse vere kolesteroolitaseme langetamiseks)
- kolhitsiin (kasutatakse podagra ägenemiste raviks normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel).

Kui te kasutate alumiiniumi- ja magneesiumipõhist antatsiidi (kasutatakse seedehäirete/mao- ja söögitoru reflukshaiguse raviks), peab ajaline intervall Aptivus'e ja antatsiidi manustamise vahel olema vähemalt kaks tundi.

Juhul kui te kasutate selliseid ravimeid nagu verd vedeldavad ravimid, või võtate E-vitamiini, siis teatage sellest oma arstile. Arstil võib sellistel juhtudel tekkida vajadus mõnede ettevaatusabinõude rakendamiseks.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Seni ei ole teada, kas Aptivus't tohib ohutult kasutada raseduse ajal. Te ei tohi last imetada, kuna esineb võimalus, et laps saab HIV infektsiooni rinnapiima kaudu. Vt ka lõigu 2 alajaotust "Suukaudsed rasestumisvastased vahendid/hormoonasendusravi (HAR)".

Aptivus sisaldab väga väikeses koguses alkoholi (vt "*Aptivus kapslid sisaldavad etanooli*").

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned Aptivus'e kõrvaltoimed (nt peapööritus ja unisus) võivad kahjustada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Kui teil esinevad need toimed, siis te ei tohi autot juhtida ega masinatega töötada.

Aptivus kapslid sisaldavad etanooli, makrogoolglütseroolriitsinoleaat ja sorbitooli (E420)

Aptivus sisaldab 7% etanooli (alkoholi), st kuni 400 mg ööpäevase annuse kohta, mis võrdub 8 ml õllega või vähem kui 4 ml veiniga. See on kahjulik neile, kes põevad alkoholismi. Seda tuleb arvesse võtta rasedatel või imetavatel naistel, lastel ja riskirühma, nt maksahaigust või epilepsiat põdevatel patsientidel.

Samuti sisaldab Aptivus makrogoolglütseroolritsinoleaati, mis võib põhjustada maohäireid ja kõhulahtisust.

Aptivus sisaldab sorbitooli. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Aptivus't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Oluline on, et võtaksite Aptivus't koos ritonaviiriga.

Soovitav annus täiskasvanule või vähemalt 12-aastasele noorukile on:

- 500 mg (kaks 250 mg kapslit) Aptivus't koos
 - 200 mg (kaks 100 mg kapslit) ritonaviiriga
- kaks korda päevas koos toiduga.

Suukaudne.

Aptivus kapsleid tuleb võtta söögi ajal.

Võtke Aptivus't alati kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Te peate neid ravimeid kasutades järgima nendega kaasas olevates pakendi infolehtedes sisalduvaid õpetusi.

Te peate Aptivus't võtma nii kaua, nagu arst on teile öelnud.

Kui te võtate Aptivus't rohkem kui ette nähtud

Kui olete Aptivus't manustanud väljakirjutatud annusest rohkem, siis teatage sellest arstile niipea kui võimalik.

Kui te unustate Aptivus't võtta

Kui teil on Aptivus'e või ritonaviiri annustamine edasi lükkunud rohkem kui 5 tunni võrra, siis oodake ning võtke järgmine Aptivus'e ja ritonaviiri annus plaanipärasel ajal. Kui teil on Aptivus'e ja/või ritonaviiri annustamine edasi lükkunud vähem kui 5 tunni võrra, siis võtke otsekohe vahelejäädud annus. Seejärel võtke oma järgmine Aptivus'e ja ritonaviiri annus plaanipärasel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Aptivus'e võtmise

On tõestatud, et kõigi annuste õigeaegne manustamine:

- suurendab kombineeritud retroviirusevastase ravi efektiivsust
- vähendab võimalust, et teie HIV muutub resistentseks teie retroviirusevastastele ravimitele.

Seetõttu on tähtis, et jätkate Aptivus'e korrektset võtmist, nagu eespool kirjeldatud. ÄRGE lõpetage Aptivus'e võtmist, kui arst ei käsi teil seda teha.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Vahel võib olla raske vahet teha:

- kõrvaltoimetel, mis on põhjustatud Aptivus'est

- kõrvaltoimetel, mis on põhjustatud teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest
- HIV-infektsiooni tüsistustest.

Seega on väga oluline, et räägiksite arstile kõigist oma tervise muutustest.

Aptivus'ega seotud tõsised kõrvaltoimed:

- maksafunktsiooni kõrvalekalle
 - maksapõletik ja rasvmaks
 - maksapuudulikkus. See võib lõppeda surmaga.
 - bilirubiini (hemoglobiini lõhustusprodukt) kontsentratsiooni tõus veres
 Te peate teavitama arsti, kui täheldate endal:
 - isutust
 - iiveldust
 - oksendamist ja/või kollatõbe
 mis võivad olla tundemärgid maksafunktsiooni kõrvalekalletest.
- veritsus
 - *ajuverejooks. See võib põhjustada püsivat puuet või surma ning on esinenud mõnel kliinilistes uuringutes Aptivus'ega ravitud patsiendil. Enamusel neist patsientidest võis verejooks omada teisi põhjusi. Näiteks võisid neil kaasneda teised haigused või nad said teisi ravimeid, mis võisid põhjustada verejooksu.

Võimalikud kõrvaltoimed:

Allpool loetletud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

Väga sage: esineb rohkem kui 1-l kasutajal 10-st

- kõhulahtisus
- iiveldus

Sage: esineb kuni 1-l kasutajal 10-st

- oksendamine
- kõhuvalu
- kõhupuhitus
- väsimus
- peavalu
- kerged lööbed, nt nõgestõbi või lamedad või kõrgenenud punased laigud
- lipiidide (rasvade) kontsentratsiooni tõus veres
- düspepsia

Aeg-ajalt: esineb kuni 1-l kasutajal 100-st

- vere puna- ja valgeliblede arvu vähenemine
- vereliistakute arvu vähenemine
- allergilised (ülitundlikkus) reaktsioonid
- söögiisu vähenemine
- suhkurtõbi
- veresuhkru kontsentratsiooni tõus
- veres on tõusnud kolesterooli kontsentratsioon
- unetus ja muud unehäired
- unisus
- peapööritus
- tuimus- ja/või kirvendustunne ja/või valu jalgades või kätes
- hingamisraskus
- kõrvetised
- kõhunäärmepõletik
- nahapõletik
- sügelus

- lihaskrambid
- lihasvalu
- neeruhaigus
- gripitaolised sümptomid (haiglane enesetunne)
- palavik
- kehakaalu langus
- kõhunäärme ensüümi amülaasi koguse tõus veres
- maksaensüümide aktiivsuse tõus
- hepatiit koos toksiinidest põhjustatud maksaraku kahjustusega

Harv: esineb kuni 1-l kasutajal 1 000-st

- maksapuudulikkus (sh fataalse lõppega)
- hepatiit
- rasvmaks
- bilirubiini (hemoglobiini lõhustusprodukt) kontsentratsiooni tõus veres
- veetustumine (teie organismis on vähe vett)
- näo kõhnumine
- ajuverejooks* (vt ülal)
- kõhunäärme ensüümidelipaasi koguse tõus veres

Lisainfo kombineeritud antiretroviirusevastase raviga seotud võimalike kõrvaltoimete kohta:

- veritsus
 - veritsuse suurenemine. Kui te põete A ja B tüüpi hemofiiliat, võite täheldada endal veritsuse suurenemist. Veritsused võivad esineda nahas või liigestes. Kui teil tekib veritsuse suurenemine, peate otsekohe arstiga konsulteerima.

Lihaste häired

On saadud teateid lihasvalu, -helluse või –nõrkuse kohta. Need esinevad peamiselt siis, kui Aptivus't või teisi proteaasi inhibiitoreid võetakse koos nukleosiidi analoogidega. Harva on need lihashäired olnud raskekujulised, millega on kaasnenud lihaskoe lagunemine (rabdomüolüüs).

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on üldiselt samasugused nagu täiskasvanuil. Oksendamist, löövet ja palavikku täheldati sagedasemini lastel kui täiskasvanuil.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aptivus't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Kui pudel on avatud, tuleb sisu ära kasutada 60 päeva jooksul (säilitades temperatuuril kuni 25 °C). Kirjutage pudeli avamise kuupäev etiketile ja/või välispakendile.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aptivus sisaldab

- Toimeaine on tipranaviir. Iga kapsel sisaldab 250 mg tipranaviiri.
- Teised abiained on makrogoolglütseroolriitsinoleaat, etanool (alkohol), kaprüül/kapriinhappe mono/diglütseriidid, propüleenglükool, puhastatud vesi, trometamool ja propüülgallaat. Kapsli kest sisaldab želatiini, punast raudoksiidi, propüleenglükooli, puhastatud vett, "sorbitooli ja eriglütseriini segu" (d-sorbitool, 1,4-sorbitaan, mannitool ja glütseriin) ja titaandioksiidi. Must farmatseutiline tint sisaldab propüleenglükooli, musta raudoksiidi, polüvinüülakrylaati, makrogooli ja ammooniumhüdrokksiidi.

Kuidas Aptivus välja näeb ja pakendi sisu

Aptivus kapslid on roosat värvi piklikud želatiin-pehmekapslid ning neile on musta tindiga trükitud TPV 250. Iga Aptivus kapsel sisaldab 250 mg toimeainet tipranaviiri. Aptivus't väljastatakse pudelites, milles on 120 kapslit.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Aptivus 100 mg/ml suukaudne lahus Tipranaviir (tipranavirum)

Enne kui teie laps alustab selle ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aptivus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teie laps võtab Aptivus't
3. Kuidas Aptivus't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aptivus't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aptivus ja milleks seda kasutatakse

Aptivus sisaldab toimeainet tipranaviir. See kuulub ravimirühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks ning seda kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks. See blokeerib ensüümi nimega „proteas“, mis osaleb HIV paljunemises. Kui see ensüüm on blokeeritud, ei paljune viirus normaalselt, mis aeglustab infektsiooni arengut. Teie laps peab Aptivus't võtma koos:

- ritonaviiri väikeste annustega (see aitab Aptivus'el saavutada teie lapse veres küllaldaselt kõrget kontsentratsiooni)
- teiste HIV ravimitega. Teie lapse arst otsustab koos teiega, missuguseid teisi ravimeid teie laps peab kasutama. See oleneb näiteks sellest:
 - missuguseid teisi ravimeid on teie laps juba HIV raviks kasutanud
 - missuguste ravimite suhtes on teie laps HIV resistentne/vastupanuvõimeline. Kui teie lapse HIV on mõne HIV ravimi suhtes resistentne, tähendab see, et see ravim ei toimi nii hästi või ei toimi üldse.

Aptivus't kasutatakse spetsiifiliselt enamuse teiste proteaasi inhibiitorite suhtes resistentsete HIV raviks. Enne ravi alustamist on arst võtnud teie lapselt vereanalüüsid, et testida teie HIV resistentust. Need analüüsid on kinnitanud, et teie lapse veres asuv HIV on resistentne enamikule teistele proteaasi inhibiitoritele. Seega on Aptivus-ravi teie lapsele sobiv. Teie laps ei tohi Aptivus't kasutada, kui ta pole kunagi saanud retroviirusevastast ravi või on olemas muud retroviirusevastase ravi valikud.

Aptivus suukaudne lahus on näidustatud:

- 2...12-aastastele lastele

2. Mida on vaja teada enne kui teie laps võtab Aptivus't

Teie laps peab võtma Aptivus't koos ritonaviiri väikeste annuste ja teiste retroviirusevastaste ravimitega. Seetõttu on oluline, et te teaksite ka nendest ravimitest. Seega peate tähelepanelikult lugema ritonaviiri ja teie lapsele välja kirjutatud teiste retroviirusevastaste ravimite pakendi infolehti. Kui teil tekib lisaküsimusi ritonaviiri või teiste teile välja kirjutatud ravimite kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Ärge kasutage Aptivus't

- kui teie laps on tipranaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie lapsel on keskmine kuni raske maksahaigus. Raviarst võtab teie lapselt vereanalüüsi, et kindlaks teha, kui hästi tema maks töötab (maksafunktsiooni test). Maksafunktsioonist olenevalt võidakse teie lapse Aptivus-ravi edasi lükata või lõpetada.
- kui teie laps kasutab samaaegselt preparaate, mis sisaldavad:
 - rifampitsiini (kasutatakse tuberkuloosi raviks)
 - tsisapriidi (kasutatakse maohäirete korral)
 - pimosiidi või sertindooli (kasutatakse skisofreenia raviks)
 - kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja raske depressiivse häire raviks)
 - lurasidoon (kasutatakse skisofreenia raviks)
 - triasolaami või suukaudselt manustatavat midasolaami. Neid ravimeid kasutatakse ärevuse või unehäirete raviks)
 - tungaltera alkaloide (kasutatakse peavalude raviks)
 - astemisooli või terfenadiini (kasutatakse allergia või heinapalaviku raviks)
 - simvastatiini või lovastatiini (kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks veres)
 - amiodarooni, bepridiili, flekainiidi, propafenooni või kinidiini (kasutatakse südamehäirete raviks)
 - metoprolool (kasutatakse südamepuudulikkuse raviks)
 - alfusosiin ja sildenafil (kui kasutada harvaesineva veresoonekonna häire raviks, mida iseloomustab kõrge vererõhk kopsuarteris).
 - kolhitsiin (kui seda kasutatakse podagra ägenemiste raviks neeru- või maksahaigusega patsientidel).

Ärge andke oma lapsele ravimeid, mis sisaldavad naistepuna (taimne ravim depressiooni vastu). See võib muuta Aptivus'e toimet.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aptivus'e andmist oma lapsele pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Rääkige oma lapse arstile, kui tal esineb:

- A või B tüüpi hemofiilia
- suhkurtõbi
- maksahaigus

Kui teie lapsel esineb:

- maksafunktsiooni testide näituste tõus
- B- või C-hepatiidi (maksapõletik) infektsioon

on suurem oht raskeks ja eluohtlikuks maksakahjustuseks Aptivus ravi ajal. Arst jälgib teie lapse maksafunktsiooni vereanalüüside kaudu enne Aptivus-ravi ja selle ajal. Juhul kui teie lapsel esineb maksapuudulikkus või põeb maksapõletikku, otsustab arst, kas ta vajab täiendavat testimist.

Informeerige esimesel võimalusel oma lapse arsti kui täheldate maksapõletiku sümptomeid:

- palavik
- üldine haiglane enesetunne
- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu
- väsimus
- kollatõbi (naha või silmavalgete kollaseks värvumine)

Aptivus ei ravi HIV-infektsioonist terveks

Te peate meeles pidama, et teie lapsel võib jätkuvalt areneda infektsioone ja teisi HIV-haigusega seotud haigusi. Seega peate hoidma püsivat kontakti lapse raviarstiga. Selle ravimi võtmise ajal võib teie laps siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma lapse arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Lööve:

kerget või keskmise raskusega löövet, sh:

- nõgestõbe
- löövet, mis esineb lamedate või kõrgenenud väikeste punaste laikudena
- päikesetundlikkust

on täheldatud ligikaudu 1 patsiendil 10-st Aptivus-ravi saanust. Mõnel patsiendil, kel on tekkinud lööve, on esinenud ka:

- liigesevalu või -jäikus
- pigistustunne kõris
- üldine sügelus

Mõnel kaugemale arenenud HIV-infektsiooniga (AIDSiga) patsiendil, kel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad tekkida varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist eelmise infektsiooniga seotud põletiku sümptomid. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, mis võimaldab organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olemas olla ilma märgatavate sümptomiteta. Kui märkate enda lapsel infektsiooni sümptomeid (näiteks palavik, suurenenud lümfisõlmed), palun teatage sellest kiiresti oma lapse arstile.

Peale oportunistlike infektsioonide võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui teie laps on alustanud HIV infektsiooni vastase ravimi kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate oma lapsel mingeid infektsiooni sümptomeid või muid sümptomeid nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, siis teavitage sellest otsekohe oma lapse arsti, et leida vajalik ravi.

Rääkige sellest oma lapse arstile, kui teie lapsel esineb minestamist või ebanormaalsete südamelöövide tunnet. Aptivus kombinatsioonis ritonaviiri väikeste annustega võib põhjustada teie lapsel südamerütmi ja südame elektrilise aktiivsuse muutusi. Neid muutusi võib tuvastada EKG-s (elektrokardiogrammis).

Luuprobleemid: mõnedel kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiseraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma lapse arsti.

Lapsed ja noorukid

Aptivus suukaudset lahust ei tohi kasutada alla 2-aastastel lastel ega ka 12-aastastel ja vanematel noorukitel.

Aptivus suukaudne lahus sisaldab E-vitamiini. Teie laps ei tohi kasutada täiendavaid E-vitamiini lisandeid.

Muud ravimid ja Aptivus

Teatage oma lapse arstile või apteekrile kui teie laps võtab või on hiljuti võtnud või kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita hangitud ravimid.

See on **väga oluline**, kui teie laps võtab samal ajal Aptivus'e ja ritonviiriga teisi ravimeid, kuna see võib tugevdada või nõrgendada ravimite toimet. Neid toimeid nimetatakse koostoimeteks ning need võivad põhjustada raskeid kõrvaltoimeid või takistada teie lapsel esineda võivate teiste haiguste adekvaatset ohjeldamist.

Koostoimed teiste HIV ravimitega:

- etraviriin kuulub HIV ravimite rühma, mida nimetatakse mittenukleosiidseteks pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NNRTI-deks). Aptivus't ei soovitata koos etraviriiniga kasutada.

- abakaviir ja zidovudiin. Need ravimid kuuluvad HIV ravimite rühma, mida nimetatakse nukleosiidseteks pöörtranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTIdeks). Raviarst kirjutab teie lapsele välja abakaviiri ja zidovudiini ainult sel juhul, kui teie laps ei saa võtta teisi NRTIside.
- didanosiin: Kui teie laps kasutab didanosiooni maohappekindla kattega tablette, siis ta peab neid võtma vähemalt kaks tundi enne või pärast Aptivus't.
- emtritsitabiin: Kui teie laps kasutab emtritsitabiini, siis teie lapse neerufunktsiooni tuleb kontrollida enne Aptivuse ravi.
- rilpiviriin: Kui teie laps võtab rilpiviriini, siis jälgib teie lapse arst teid hoolikalt.
- proteaasi inhibiitorid (PI): Aptivus'e võtmine võib põhjustada teiste HIV proteaasi inhibiitorite kontsentratsioonide suuri langusi veres. Näiteks proteaasi inhibiitorite amprenaviiri, atasanaviiri, lopinaviiri ja sakvinaaviiri kontsentratsioonid langevad. Aptivus'e võtmine koos atasanaviiriga võib põhjustada Aptivus'e ja ritonaviiri kontsentratsioonide suurt tõusu veres. Teie lapse arst kaalutleb hoolikalt, kas teie last tohib ravida Aptivus'e ja nende proteaasi inhibiitorite kombinatsiooniga.

Teisteks ravimiteks, millega Aptivus'el võib esineda koostoime, on:

- suukaudsed rasestumisvastased vahendid/hormoonasendusravi (HAR): Kui teie laps kasutab rasestumisvastaseid pille rasestumise vältimiseks, peab ta rakendama täiendavat või erinevat tüüpi rasestumisvastaseid meetmeid (nt barjäärmeetmeid nagu kondoomid). Tavaliselt ei soovitata võtta Aptivus't koos ritonaviiriga koos suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ega hormoonasendusraviga (HARiga). Te peate seda täpsustama oma lapse arstiga, kui teie laps siiski soovib jätkata suukaudsete rasestumisvastaste vahendite või HAR kasutamist. Kui teie laps kasutab suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid või HAR, esineb tal koos Aptivus'ega kasutamisel suurenenud võimalus nahalööbe tekkeks. Juhul kui tekib lööve, on see tavaliselt kerge või keskmise raskusega. Te peate sellest oma lapse arstile rääkima, kuna võib tekkida vajadus kas Aptivus-ravi, suukaudsete rasestumisvastaste vahendite või HAR kasutamise ajutiseks katkestamiseks.
- karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin (kasutatakse langetõve raviks). Need võivad vähendada Aptivus'e toimivust.
- sildenafiliil, vardenafiil, tadalafiil (ravimid, mida kasutatakse erektsiooni tekitamiseks ja püsimiseks). Sildenafiliili ja vardenafiili toimed koos Aptivus'ega võtmisel tõenäoliselt tugevnevad. Kui teie laps on võtnud Aptivus't vähemalt 7 päeva, ei tohi teie lapsele välja kirjutada tadalafiili.
- omeprasool, esomeprasool, lansoprasool, pantoprasool, rabeprasool (prootonpumba inhibiitorid, mida kasutatakse maohappe tootmise vähendamiseks)
- metronidasool (kasutatakse infektsioonide raviks)
- disulfiraam (kasutatakse alkoholismi raviks)
- buprenorfiin/naloksoon (ravimid, mida kasutatakse tugeva valu raviks)
- tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus (kasutatakse organi äratõukereaktsiooni vältimiseks elundi siirdamise korral (immuunsüsteemi pärssimiseks))
- varfariin (kasutatakse tromboosi raviks ja vältimiseks)
- digoksiin (kasutatakse südamerütmi häirete ja südamepuudulikkuse raviks)
- seenevastased ravimid, sh flukonasool, itrakonasoole, ketokonasoole või vorikonasoole

Järgnevaid ravimeid ei soovitata:

- flutikasoon (kasutatakse astma raviks)
- atorvastatiin (kasutatakse kolesterooli sisalduse vähendamiseks veres)
- salmeterool (kasutatakse pikaajaliseks astma reguleerimiseks ja KOK-ga kaasneva bronhospasmi vältimiseks)
- bosentaan (kasutatakse kopsuarteri vererõhu tõusu raviks)
- halofantriin või lumefantriin (kasutatakse malaaria raviks)

- tolterodiin (kasutatakse üliaktiivse põie raviks (mille sümptomiteks on sage urineerimine, pakiline urineerimistung või uriinipidamatus pakilise tungi ajal))
- botsepreviir ja telapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks)
- kobitsistaat ja kobitsistaati sisaldavad ravimid (kasutatakse HIV ravimite tõhususe suurendamiseks).

Aptivus võib põhjustada mõnede ravimite toimivuse kadumist, mille hulka kuuluvad:

- metadoon, meperidiin (petidiin), mida kasutatakse morfiini aseainetena

Raviarst võib pidada vajalikuks suurendada või vähendada teiste ravimite annuseid, mida teie laps kasutab koos Aptivus'ega. Nende näideteks on:

- rifabutiin ja klaritromütsiin (antibiootikumid)
- teofülliin (astma ravim)
- desipramiin, trasodoon ja bupropioon (kasutatakse depressiooni raviks; kasutatakse suitsetamisest võõrutamiseks)
- midasolaam (süstetena); midasolaam on rahusti, mida kasutatakse ärevuse raviks ja une parandamiseks
- rosuvastatiin või pravastatiin (kasutatakse vere kolesteroolitaseme langetamiseks)
- kolhitsiin (kasutatakse podagra ägenemiste raviks normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel).

Kui teie laps kasutab alumiiniumi- ja magneesiumipõhist antatsiidi (kasutatakse seedehäirete/mao- ja söögitoru reflukshaiguse raviks), peab ajaline intervall Aptivus'e ja antatsiidi manustamise vahel olema vähemalt kaks tundi.

Juhul kui teie laps kasutab selliseid ravimeid nagu verd vedeldavad ravimid, või võtab E-vitamiini, siis teatage sellest oma lapse arstile. Arstil võib sellistel juhtudel tekkida vajadus mõnede ettevaatusabinõude rakendamiseks.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui teie laps on rase, imetab või arwab end olevat rase või kavatseb rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma lapse arstiga. Seni ei ole teada, kas Aptivus't tohib ohutult kasutada raseduse ajal. Teie laps ei tohi last imetada, kuna esineb võimalus, et laps saab HIV infektsiooni rinnapiima kaudu. Vt ka lõigu 2 alajaotust "Suukaudsed rasestumisvastased vahendid/hormoonasendusravi (HAR)".

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõned Aptivus'e kõrvaltoimed (nt pearinglus ja unisus) võivad kahjustada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Kui teie lapsel esinevad need toimed, siis ta ei tohi autot juhtida ega masinatega töötada.

3. Kuidas Aptivus't võtta

Andke oma lapsele seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie lapse arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Aptivus't tuleb võtta koos ritonaviiriga.

Aptivus suukaudset lahust tuleb võtta söögi ajal.

2...12-aastaste laste annuse arvestab arst. See põhineb lapse kehapindalal ruutmeetrites. Laste annus ei tohi ületada 5 ml (500 mg) kaks korda ööpäevas. Veenduge, et arst teavitab teid selgelt sellest, kui suur peab teie lapse täpne annus olema. Te peate täpse annuse mõõtmiseks kasutama kaasas olevat mõõtesüstalt ja adapterit järgmiselt:

1. Kontrollige, kas suukaudne lahus on selge (vt allpool).
2. Avage pudel, vajutades selle kaant allapoole ja keerates seda kellaosuti liikumisele vastupidises suunas.

3. Eemaldage suusüstla kaas, mis katab suusüstla otsa (kaas ei ole kinnitatud, kui kasutate süstalt esmakordselt).
4. Pistke suusüstal pudeli kaelas paiknevasse adapterisse. Veenduge selles, et suusüstal on sellesse tihkelt paigutatud. Maksimaalne kogus, mida saate ühe korraga süstlasse tõmmata, on 5 ml (ekvivalentne 500 mg tipranaviirile), mis on maksimaalne üksikannus lapsele BSA (kehapindala) > 1.33 m²
5. Keerake pudel põhjaga ülespidi ning tõmmake õrnalt süstlasse vajalik kogus Aptivus' e suukaudset lahust.
6. Tühjendage õrnalt Aptivus suukaudne lahus süstlast lapsele suhu.
7. Pärast suusüstla kasutamist paigutage sellele tagasi süstla kaas.

Enne Aptivus' e andmist peate veenduma selles, et suukaudne lahus on selge. Kui pudelit hoitakse püstises asendis, võivad selle põhjas näha olla kristallid paberõhukese kihina. Pudeli põhjas võib näha olla ka teisi osakesi. Väike kogus kristalle ei muuda teie lapse ravimi tugevust ega ohutust.

Te peate pudeli oma lapse arstile otsekohe väljavahetamiseks tagastama, kui:

- pudeli põhjas on rohkem kui õhuke kiht kristalle või
- te pole kindel kristallide koguse suhtes, mida näete, või
- on nähtavad mingid muud osakesed.

Kuni pudeli vahetamiseni jätkake tavaliste Aptivus suukaudse lahuse annuste andmist oma lapsele.

Teie laps peab alati Aptivus' t kasutama kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Te peate neid ravimeid kasutades järgima nendega kaasas olevates pakendi infolehtedes sisalduvaid õpetusi.

Teie laps peab Aptivus' t kasutama nii kaua, nagu arst on teile öelnud. 12-aastaseks saades tuleb Aptivus' e suukaudset ravi saavad lapsed üle viia kapslite ravile.

Kui teie laps võtab Aptivus' t rohkem kui ette nähtud

Kui teie laps on Aptivus' t manustanud väljakirjutatud annusest rohkem, siis teatage sellest oma lapse arstile niipea kui võimalik.

Kui teie laps unustab Aptivus' t võtta

Kui teie lapse Aptivus' e või ritonaviiri annustamine on edasi lükkunud rohkem kui 5 tunni võrra, siis oodake ning andke järgmine Aptivus' e ja ritonaviiri annus plaanipärasel ajal. Kui teie lapse Aptivus' e ja/või ritonaviiri annustamine on edasi lükkunud vähem kui 5 tunni võrra, siis andke talle otsekohe vahelejäädud annus. Seejärel andke tema järgmine Aptivus' e ja ritonaviiri annus plaanipärasel ajal.

Ärge andke oma lapsele kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teie laps lõpetab Aptivus' e võtmise

On tõestatud, et kõigi annuste õigeaegne manustamine:

- suurendab olulisel määral kombineeritud retroviirusevastase ravi efektiivsust
- vähendab võimalust, et teie HIV muutub resistentseks teie retroviirusevastastele ravimitele.

Seetõttu on tähtis, et teie laps jätkab Aptivus' e korrektset kasutamist, nagu eespool kirjeldatud. Teie laps ei tohi lõpetada Aptivus' e kasutamist, kui teie lapse arst ei käsi tal seda teha.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Teie lapse arst uurib nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Vahel võib olla raske vahet teha:

- kõrvaltoimetel, mis on põhjustatud Aptivus'est
- kõrvaltoimetest, mis on põhjustatud teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest
- HIV-infektsiooni tüsistustest.

Seega on väga oluline, et räägiksite oma lapse arstile kõigist oma tervise muutustest.

Aptivus'ega seotud tõsised kõrvaltoimed:

- maksafunktsiooni kõrvalekalle
 - maksapõletik ja rasvmaks
 - maksapuudulikkus. See võib lõppeda surmaga.
 - bilirubiini (hemoglobiini lõhustusprodukt) kontsentratsiooni tõus veres
- Te peate teavitama oma lapse arsti, kui täheldate enda lapsel:
- isutust
 - iiveldust
 - oksendamist ja/või kollatõbe
- mis võivad olla maksafunktsiooni kõrvalekallete sümptomiteks.
- veritsus
 - *ajuverejooks. See võib põhjustada püsivat puuet või surma ning on esinenud mõnel kliinilistes uuringutes Aptivus'ega ravitud patsiendil. Enamusel neist patsientidest võis verejooks omada teisi põhjusi. Näiteks võisid neil kaasneda teised haigused või nad said teisi ravimeid, mis võisid põhjustada verejooksu.

Võimalikud kõrvaltoimed:

Allpool loetletud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud vastavalt järgmisele tavale:

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1-l kasutajal 10-st

- kõhulahtisus
- iiveldus

Sage: võib esineda kuni 1-l kasutajal 10-st

- oksendamine
- kõhuvalu
- kõhupuhitus
- väsimus
- peavalu
- kerged lööbed, nt nõgestõbi või lamedad või kõrgenenud punased laigud
- lipiidide (rasvade) kontsentratsiooni tõus veres
- düspepsia

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1-l kasutajal 100-st

- vere puna- ja valgeliblede arvu vähenemine
- vereliistakute arvu vähenemine
- allergilised (ülitundlikkus) reaktsioonid
- söögiisu vähenemine
- suhkurtõbi
- veresuhkru kontsentratsiooni tõus
- veres on tõusnud kolesterooli kontsentratsioon
- unetus ja muud unehäired
- unisus
- pearinglus
- tuimus- ja/või kirvendustunne ja/või valu jalgades või kätes
- hingamisraskus

- kõrvetised
- kõhunäärmepõletik
- nahapõletik
- sügelus
- lihaskrambid
- lihasvalu
- neeruhaigus
- gripitaolised sümptomid (haiglane enesetunne)
- palavik
- kehakaalu langus
- kõhunäärme ensüümi amülaasi koguse tõus veres
- maksaensüümide aktiivsuse tõus
- hepatiit koos toksiinidest põhjustatud maksaraku kahjustusega

Harv: võib esineda kuni 1-l kasutajal 1 000-st

- maksapuudulikkus (sh fataalse lõppega)
- hepatiit
- rasvmaks
- bilirubiini (hemoglobiini lõhustusprodukt) kontsentratsiooni tõus veres
- veetustumine (teie organismis on vähe vett)
- näo kõhnumine
- ajuverejooks* (vt ülal)
- kõhunäärme ensüümide lipaasi koguse tõus veres

Lisainfo kombineeritud antiretroviirusevastase raviga seotud võimalike kõrvaltoimete kohta:

- veritsus
 - veritsuse suurenemine. Kui teie laps põeb A ja B tüüpi hemofiiliat, võite täheldada veritsuse suurenemist. Veritsused võivad esineda nahas või liigestes. Kui teie lapsel tekib veritsuse suurenemine, peate otsekohe oma lapse arstiga konsulteerima.

Lihaste häired

On saadud teateid lihasvalu, -helluse või -nõrkuse kohta. Need esinevad peamiselt siis, kui Aptivus't või teisi proteaasi inhibiitoreid võetakse koos nukleosiidi analoogidega. Harva on need lihashäired olnud raskekujulised, millega on kaasnenud lihaskoe lagunemine (rabdomüolüüs).

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on üldiselt samasugused nagu täiskasvanuil. Oksendamine, lööve ja palavik esinesid sagedasemini lastel kui täiskasvanuil.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aptivus't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte hoida temperatuuril alla 15 °C. Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda. Kui pudel on avatud, tohib sellest ravimit kasutada 60 päeva jooksul. Te peate kirjutama pudeli avamise kuupäeva etiketile ja/või väliskarbile. Hoidke pudelit väliskarbis.

Kui te märkate pudeli põhjas rohkem kui õhukest kristallide kihti, siis peate:

- võtma järgmise annuse
- tagastama pudeli otsekohe apteekrile või arstile, et asendada see värske ravimiga.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aptivus sisaldab

- Toimeaine on tipranaviir. Iga ml sisaldab 100 mg tipranaviiri.
- Teised abiained on makrogool, E-vitamiin, E polüetüleenglükooli suktsinaat, puhastatud vesi, propüleenglükool, kaprüül-/kapriinhappe mono-/diglütseriidid, sukraloos, askorbiinhape, maitseained mündivõi ja või-iiris.

Kuidas Aptivus välja näeb ja pakendi sisu

Aptivus suukaudne lahus on selge kollane vedelik.

Aptivus suukaudset lahust müüakse merevaigu värvi klaaspudelites, mis sisaldavad 95 ml suukaudset lahust. Pakendisse on lisatud 5 ml suusüstal ja adapter annustamiseks.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.