

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aptivus 250 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 250 mg tipranaviiria.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi pehmeä kapseli sisältää 100,0 mg etanolia, 455,0 mg makrogoliglyserolirisiiniolaattia ja 12,6 mg sorbitolia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

Vaaleanpunaisia, pitkänomaisia, pehmeitä liivatekapseleita, joihin on painettu mustalla ”TPV 250”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aptivus-valmiste yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa on tarkoitettu HIV-1-infektion antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon aiemmin monia lääkehoitoja saaneille aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joiden kehon pinta-ala on $\geq 1,3 \text{ m}^2$ tai paino $\geq 36 \text{ kg}$ ja joilla on useille proteaasineistäjille resistentti virus. Aptivus-valmistetta täytyy käyttää ainoastaan osana aktiivista antiretroviraaliyhdistelmähoitoa potilaille, joilla ei ole muita terapeuttisia vaihtoehtoja.

Päätettäessä Aptivus-hoidon aloittamisesta pieniannoksisen ritonaviirin kanssa tulee potilaan yksilölliseen hoitotaustaan ja eri lääkeaineisiin liittyviin mutaatiomalleihin kiinnittää erityistä huomiota. Genotyypin tai fenotyypin testauksen (mikäli mahdollista) ja hoitohistorian tulisi ohjata Aptivus-hoitoa. Hoitoa aloitettaessa tulee huomioida mutaatioyhdistelmät, jotka voivat vaikuttaa haitallisesti Aptivus-hoidon virologiseen vasteeseen yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Aptivus-valmistetta on aina annettava farmakokineettisenä tehostimena pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ja muihin antiretroviruslääkkeisiin yhdistettynä. Ritonaviirin valmisteyhteenvedoon onkin sen vuoksi perehdyttävä ennen Aptivus-hoidon aloittamista (erityisesti vasta-aiheisiin, varoituksiin ja haittavaikutuksiin).

Aptivus-valmistetta saa määrätä lääkäri, joka on perehtynyt HIV-1-infektion hoitoon.

Annostus

Aikuiset ja nuoret (12–18-vuotiaat, joiden kehon pinta-ala on $\geq 1,3 \text{ m}^2$ tai paino $\geq 36 \text{ kg}$)

Aptivus-valmisteen suositusannos on 500 mg yhdessä 200 mg:n ritonaviiriannoksen (pieniannoksinen ritonaviiri) kanssa kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.4 koskien varotoimia nuorilla potilailla).

Kehon pinta-ala lasketaan seuraavasti:

$$\begin{aligned} & \textit{Mostellerin kaava: Kehon pinta – ala (m)}^2 \\ & = \sqrt{\frac{\textit{Pituus (cm)} \times \textit{paino (kg)}}{3\,600}} \end{aligned}$$

Alle 200 mg:n ritonaviiriannoksia kahdesti vuorokaudessa ei pidä käyttää, koska ne voivat muuttaa yhdistelmän tehokkuusprofiilia.

Koska tällä hetkellä on vain rajoitetusti tietoa tehosta ja turvallisuudesta nuorille (ks. kohta 5.1) virologista vastetta ja siedettävyyttä on seurattava erityisen tarkasti tässä potilasryhmässä.

Unohtunut annos

Potilaille on kerrottava, miten tärkeää on, että Aptivus-valmiste ja ritonaviiri otetaan joka päivä kuten lääkäri on määrännyt. Jos annoksen otto viivästyy yli 5 tuntia, potilasta on neuvottava odottamaan ja ottamaan seuraava Aptivus- ja ritonaviiriannos tavanomaiseen aikaan. Jos annoksen otto viivästyy alle 5 tuntia, potilasta on neuvottava ottamaan myöhästynyt annos välittömästi ja ottamaan tämän jälkeen seuraava Aptivus- ja ritonaviiriannos tavanomaiseen aikaan.

Iäkkäät

Aptivus-valmisteella tehtyihin klinisiin tutkimuksiin ei osallistunut riittävästi 65-vuotiaita tai vanhempia henkilöitä, jotta voitaisiin päätellä, vastaavatko he hoitoon eri tavalla kuin nuoremmat henkilöt (ks. kohta 5.2).

Yleisesti ottaen Aptivus-valmisteen annossa ja hoidon seurannassa tulee noudattaa varovaisuutta vanhemmilla ihmisillä, sillä heillä on useammin maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoimintaa, muita samanaikaisia sairauksia tai samanaikaisia hoitoja. (ks. kohta 4.4)

Maksan vajaatoiminta

Tipranaviiri metaboloituu maksassa. Siksi maksan vajaatoiminta voi lisätä tipranaviirialtistusta ja vähentää turvallisuutta. Siksi Aptivus-valmistetta tulee käyttää varoen ja tiheästi seuraten potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka A). Aptivus on vasta-aiheista potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea (Child-Pugh luokka B tai C) maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Heikentynyt munuaistoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Aptivus-kapseleiden turvallisuutta ja tehoa 2–12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Aptivus-kapseleilla ei myöskään saada sopivaa annosta alle 12-vuotiaille lapsille.

Aptivus-kapseleita ei pidä käyttää alle 12 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoitoon, sillä klinisiä tietoja, jotka tukisivat kapselien käyttöä näille pediatrisille potilaille, ei ole.

Antotapa

Suun kautta.

Aptivus pehmeät kapselit yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Aptivus pehmeät kapselit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä saa avata tai pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea (Child-Pugh B tai C) maksan vajaatoiminta.

Rifampisiini yhdessä Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet, sillä plasman tipranaviiripitoisuudet voivat pienentyä ja tipranaviirin kliiniset vaikutukset heikentyä (ks. kohta 4.5).

Aptivus-valmiste yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, joiden puhdistuma riippuu suuresta määrin CYP3A-entsyymistä ja joiden pitoisuuksien nousu plasmassa voi aiheuttaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia tapahtumia. Näitä lääkeaineita ovat esimerkiksi rytmihäiriölääkkeet (kuten amiodaroni, bepridiili, kinidiini), antihistamiinit (kuten astemitsoli, terfenadiini), ergotjohdokset (kuten dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini), ruoansulatuskanavan motiliteettiin vaikuttavat lääkkeet (kuten sisapridi), antipsykootit (kuten pimotsidi, sertindoli, ketiapiini, lurasidoni), rauhoittavat lääkkeet/unilääkkeet (kuten suun kautta otettava midatsolaami ja triatsolaami) ja HMG-CoA-reduktaasin estäjät (kuten simvastatiini ja lovastatiini) (ks. kohta 4.5). Myös alfa-1 adrenoreseptoriantagonistin alfutsosiinin käyttö, samoin sildenafilin kun sitä käytetään kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon. Lisäksi Aptivus-valmiste yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma riippuu suuresta määrin CYP2D6-entsyymistä, kuten rytmihäiriölääkkeet flekainidi, propafenoni ja sydämen vajaatoiminnassa annettava metoprololi (ks. kohta 4.5).

Kolkisiini yhdessä Aptivus-valmisteen/ritonaviirin kanssa potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aptivus on otettava pieniannoksisen ritonaviirin kanssa sen terapeuttisen vaikutuksen varmistamiseksi (ks. kohta 4.2). Jos tipranaviiria ei oteta asianmukaisesti ritonaviirin kanssa, tipranaviirin pitoisuudet plasmassa jäävät niin pieniksi, että toivottu antiviraalinen vaikutus voi jäädä saavuttamatta. Potilaille tulee kertoa tästä.

Aptivus ei paranna HIV-1-infektiota eikä AIDS:ia. Aptivus-valmistetta tai mitä tahansa muuta antiretroviraalista hoitoa saaville potilaille voi edelleen kehittyä opportunistisia infektioita ja muita HIV-1-infektion komplikaatioita.

Maksasairaus

Aptivus-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea (Child-Pugh luokka B tai C) maksan toimintahäiriö. Tällä hetkellä on rajoitetusti tietoa Aptivus-valmisteen käytöstä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa potilailla, joilla on myös B- tai C-hepatiitti. Potilailla, joilla on krooninen B- tai C-hepatiitti ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa, on suurentunut vaikean ja mahdollisesti fataalin maksaan kohdistuvan haittavaikutuksen riski. Aptivus-valmistetta tulee käyttää tässä potilasryhmässä vain jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi, ja kliinistä ja laboratorioarvojen seurantaa on lisättävä. Jos potilas saa samanaikaisesti viruslääkitystä B- tai C-hepatiittiin, ks. myös näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Potilaita, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka A), tulee seurata tarkasti.

Potilailla, joilla on entuudestaan maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy yhdistelmähoiton aikana useammin poikkeavaa maksan toimintaa, joten heitä tulee seurata tavanomaisen käytännön mukaisesti. Aptivus-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmähoito tulisi lopettaa,

jos entuudestaan maksasairaudesta kärsivälle potilaalle tulee merkkejä maksan toiminnan huononemisesta.

Aptivus-valmisteseen yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa on ilmoitettu liittyneen kliinistä hepatiittia ja maksan dekompensoitua mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia. Näitä on yleensä esiintynyt HIV-potilailla, joilla oli pitkälle edennyt tauti ja jotka saivat monia lääkevalmisteita samanaikaisesti. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Aptivus-valmistetta potilaille, joilla on poikkeavat maksaentsyymiarvot tai aikaisempi hepatiitti. Näiden potilaiden ALAT- ja ASAT-arvojen tavallista tiiviimpää seurantaan tulee harkita.

Aptivus-hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joiden ASAT- tai ALAT-arvo on ennen hoitoa yli viisinkertainen normaalin ylärajaan (UNL) nähden, ennen kuin lähtötason ASAT/ALAT vakiintuu alle 5 x UNL, ellei mahdollinen hyöty oikeuta mahdollisen riskin ottamista.

Aptivus-hoito tulee lopettaa jos potilaan ASAT tai ALAT kohoaa yli 10-kertaiseksi normaalin ylärajaan nähden, tai hoidon aikana kehittyy kliinisen hepatiitin merkkejä tai oireita. –Jos muu syy löydetään (esimerkiksi akuutti A-, B- tai C-hepatiitti, sappirakkosairaus, muut lääkevalmisteet), Aptivus-hoidon uudelleen aloittamista voidaan harkita, kun ASAT/ALAT ovat palautuneet lähtötasolle.

Maksa-arvojen seuranta

Maksan toimintakokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista, kahden ja neljän viikon kuluttua, sitten neljän viikon välein 24. viikkoon saakka ja sen jälkeen aina 8-12 viikon välein. Tiheämpi seuranta (eli ennen hoidon aloitusta, kahden viikon välein ensimmäiset kolme kuukautta, sitten kuukausittain 48. viikkoon asti ja sen jälkeen 8-12 viikon välein) on tarpeen kun Aptivus-valmistetta ja pieniannoksista ritonaviiria annetaan potilaille, joiden ASAT- ja ALAT-arvot ovat koholla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, krooninen B- tai C-hepatiitti tai jokin maksan perussairaus.

Potilaat, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet lääkettä

Tutkimuksessa, joka tehtiin sellaisille aikuispotilaille, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä, tipranaviiri 500 mg:n ja ritonaviiri 200 mg:n yhdistelmähoitoon kahdesti päivässä liittyi useammin merkittäviä (asteen 3 ja 4) transaminaasiarvojen nousua ilman hyötyä tehokkuuden kannalta (trendi alempaan tehokkuuteen) verrattuna lopinaviiri/ritonaviiri hoitoon. Tutkimus keskeytettiin ennen aikaisesta 60 viikon jälkeen.

Tämän vuoksi tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoitoa ei pidä käyttää potilaille, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet lääkettä. (ks. kohta 4.2)

Heikentynyt munuaistoiminta

Tipranaviiriin munuaispuhdistuma on mitättömän pieni, joten plasman tipranaviiripitoisuuden nousua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Hemofilia

Proteasainestäjiä saavilla A- tai B-hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuotojen lisääntymistä, esim. spontaaneja iohematoomia ja hemartrooseja. Joillekin potilaille annettiin ylimääräisesti hyytymistekijä VIII:aa. Yli puolessa ilmoitetuista tapauksista proteasainestäjähoitoa jatkettiin tai se aloitettiin keskeyttämisen jälkeen uudelleen. Syy-yhteys on osoitettu, vaikka vaikutusmekanismia ei tunneta. Siksi hemofiliapotilaille tulee kertoa lisääntyneestä verenvuodon mahdollisuudesta.

Verenvuoto

RESIST-tutkimuspotilailla, jotka olivat Aptivus-valmisteen ja ritonaviiriin yhdistelmähoitoryhmässä vaikuttanut suurentunut vuototaipumus. Viikon 24 kohdalla suhteellinen riski oli 1,98 (95 % CI =1,03, 3,80). Viikolla 48 suhteellinen riski laski 1,27:ään (95 % CI=0,76, 2,12). Vuototapahtumat eivät noudattaneet mitään kaavaa eikä hoitoryhmien kesken ollut eroa hyytymisparametreissa. Tämän havainnon merkitystä selvitetään edelleen.

Kuolemaan johtaneita ja ei-kuolemaan johtaneita kallonsisäisiä verenvuotoja (ICH) on raportoitu Aptivus-hoitoa saaneilla potilailla, joista monilla oli muu sairaus tai jotka saivat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka ovat saattaneet aiheuttaa tai olla osallisena näihin tapahtumiin. Kuitenkaan Aptivus-valmisteen osuutta joihinkin tapauksiin ei voida poissulkea. Hematologiset tai hyytymisparametrit eivät ole noudattaneet mitään kaavaa ICH:n kehittymistä edeltävästi kuten eivät muutenkaan. Sen vuoksi Aptivus-potilaiden hyytymisparametrien rutiiniseurantaa ei tällä hetkellä pidetä tarpeellisena.

Aiemmin on havaittu suurentunut ICH-riski potilailla, joilla on edennyt HIV-sairaus/AIDS, kuten Aptivus-valmisteen tutkimuksissa hoidetut potilaat.

In vitro kokeissa tripanaviirin todettiin estävän ihmisen verihytaleiden aggregaatiota samanlaisilla pitoisuuksilla kuin Aptivus-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on todettu.

Rotilla samanaikainen E-vitamiinin anto lisäsi tipranaviirin verenvuotovaikutusta (ks. kohta 5.3).

Aptivus-valmistetta yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa tulee käyttää varoen potilailla, joilla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski vamman, leikkauksen tai muun sairauden vuoksi tai potilailla, jotka saavat lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän verenvuotoriskiä, kuten verihytaleiden toimintaan vaikuttavat ja veren hyytymistä ehkäisevät lääkkeet tai potilailla, jotka käyttävät E-vitamiinilisää. Kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen altistumisrajoja koskevien havaintojen perusteella suositellaan, että potilaat eivät käyttäisi samanaikaisesti yli 1200 IU:n E-vitamiiniannosta päivässä.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Kliinisissä kokeissa todettiin suurempaa veren lipidiarvojen nousua tipranaviirin/ritonaviirin kanssa verrattuna muihin proteaasinestäjiin. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektoituneille potilaille voi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa puhjeta tulehdusreaktio oireettomille tai piileville opportunistisille patogeeneille. Seurauksena voi olla vakava kliininen sairaus tai oireiden paheneminen. Tyypillisesti reaktioita on havaittu yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä reaktioista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleinen ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja pneumocystis-keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Lisäksi herpes simplexin ja herpes zosterin uudelleenaktivoitumista on havaittu kliinisissä tutkimuksissa, joissa Aptivus-valmistetta annettiin yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihapatiitti). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Ihottuma

Lievää tai kohtalaista ihottumaa kuten nokkosihottumaa, makulopapulaarista ihottumaa ja valoyliherkkyyttä on ilmoitettu henkilöillä, jotka ovat saaneet Aptivus-valmistetta yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa. Viikolla 48 vaiheen III tutkimuksissa erityyppistä ihottumaa todettiin 15,5 prosentilla miehistä ja 20,5 prosentilla naisista, jotka saivat Aptivus-valmistetta yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa. Lisäksi yhdessä yhteisvaikutuksia tutkineessa kliinisessä tutkimuksessa terveet naispuoliset vapaaehtoiset saivat kerta-annoksena etinyyliestradiolia ja sen jälkeen Aptivus-valmistetta yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, ja 33 prosentille ilmaantui ihottumaa. Ihottumaan liittyvää nivelkipua tai jäykkyyttä, kurkun karheutta tai yleistä kutinaa on

raportoitu sekä miehillä että naisilla, jotka saavat Aptivus-valmistetta yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa. Kliinisessä tutkimuksessa lapsipotilaille ihottumaa (kaikki vaikeusasteet, kaikki syy-yhteydet) esiintyi 48 viikon hoidon aikana yleisemmin kuin aikuispotilailla.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Yhteisvaikutukset

Yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annetun tipranaviirin yhteisvaikutukset ovat moninaiset. Yhteisvaikutusmekanismit ja tipranaviirin yhteisvaikutuksiin mahdollisesti myötävaikuttavat mekanismit on kuvattu, (ks. kohta 4.5).

Abakaviiri ja tsidovudiini

Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annetun Aptivus-valmisteen samanaikainen käyttö tsidovudiinin tai abakaviirin kanssa aiheuttaa näiden nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTIs) pitoisuuden huomattavaa alenemista plasmassa. Siksi tsidovudiinin tai abakaviirin samanaikaista käyttöä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan Aptivus-valmisteen kanssa ei suositella, paitsi jos potilaan hoitoon ole mitään muuta sopivaa NRTI-valmistetta (ks. kohta 4.5).

Proteaasimestäjät

Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttö samanaikaisesti proteaasimestäjien amprenaviirin, lopinaviirin tai sakinaviirin (kukin pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytettynä) kanssa kaksoistehostetussa hoidossa aiheuttaa näiden proteaasimestäjien pitoisuuksien merkitsevää pienenemistä plasmassa. Atatsanaviirin pitoisuuksien merkitsevää pienenemistä plasmassa ja tipranaviirin ja ritonaviirin pitoisuuksien selvää nousua havaittiin, kun Aptivus-valmistetta ja pieniannoksista ritonaviiria käytettiin yhtä aikaa atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.5). Tällä hetkellä tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhteisvaikutuksista muiden kuin yllämainittujen proteaasimestäjien kanssa ei ole tietoa. Siksi ei suositella pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan tipranaviirin samanaikaista antoa proteaasimestäjien kanssa.

Ehkäisytabletit ja estrogeenit

Etinyyliestradiolin pitoisuudet pienenevät, joten Aptivus/ritonaviiri-yhdistelmän samanaikaista käyttöä ei suositella. Vaihtoehtoisia ehkäisyä tai lisäehkäisyä tulee käyttää, jos estrogeenipohjaisia ehkäisytabletteja käytetään samanaikaisesti Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. (ks. kohta 4.5). Estrogeeneja hormonikorvaushoitona käyttävien potilaiden kliininen seuranta on tarpeen estrogeeninpuutoksen merkkien varalta. Estrogeeneja käyttävillä naisilla voi olla suurentunut lievän ihottuman riski.

Antikonvulsantit

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä karbamatsepiinia, fenobarbitaalia ja fenytoiinia. Aptivus-valmisteen teho saattaa heikentyä plasman pienentyneiden tipranaviiripitoisuuksien vuoksi potilailla, jotka käyttävät näitä lääkkeitä yhtä aikaa (ks. kohta 4.5).

Halofantriini, lumefantriini

Halofantriinin ja lumefantriinin käyttöä yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan Aptivus-valmisteen kanssa ei suositella johtuen niiden metabolisesta profiilista ja niihin liittyvästä riskistä saada kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.5).

Disulfiraami/metronidatsoli

Aptivus pehmeät kapselit sisältävät alkoholia (7 % etanolia eli 100 mg kapselia tai jopa 200 mg annosta kohti), joka voi aiheuttaa disulfiraamin kaltaisia reaktioita, jos samanaikaisesti käytetään disulfiraamia tai muita tällaisia reaktioita aiheuttavia lääkkeitä (esim. metronidatsoli).

Flutikasoni

Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan tipranaviirin antamista samanaikaisesti flutikasonin tai muiden CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvien glukokortikoidien kanssa ei suositella, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten kuten Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaisen suppression riski (ks. kohta 4.5).

Atorvastatiini

Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettava tipranaviiri suurentaa atorvastatiinin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5). Samanaikaista käyttöä ei suositella. Muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä kuten pravastatiinia, fluvastatiinia tai rosuvastatiinia tulee harkita (ks. kohta 4.5). Jos potilaan hoito kuitenkin vaatii nimenomaan atorvastatiinia, se pitää aloittaa pienimmällä annoksella ja huolellinen seuranta on tarpeen.

Omepratsoli ja muut protonipumpun estäjät

Aptivus-valmisteeseen ja ritonaviirin samanaikaista käyttöä omepratsolin, esomepratsolin tai muiden protonipumpun estäjien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Kolkisiini

Potilaille, joiden munuaisten ja maksan toiminta on normaali, suositellaan yhteiskäytössä kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä.

Salmeteroli

Salmeterolin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan Aptivus-valmisteeseen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Bosentaani

Bosentaanin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan Aptivus-valmisteeseen samanaikaista käyttöä ei suositella bosentaanin merkittävän maksatoksisuuden vuoksi sekä sen vuoksi, että bosentaani saattaa lisätä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavaan Aptivus-valmisteeseen liittyvää maksatoksisuutta.

Tiettyihin apuaineisiin liittyvät varoitukset

Aptivus sisältää makrogoliglyserolirisiiniioleaatia, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 100 mg alkoholia (etanolia) per kapseli. Alkoholimäärä 250 mg:ssa tätä lääkevalmistetta (eli yhdessä kapselissa) vastaa alle 3 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteeseen sisältyvä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan Aptivus-valmisteeseen yhteisvaikutusprofiili on moninainen ja vaatii erityishuomiota etenkin, jos se yhdistetään muihin antiretroviraalisiin lääkeaineisiin.

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Tipranaviirin metabolinen profiili

Tipranaviiri on sytokromi P450 CYP3A:n substraatti, induktori ja estäjä. Annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa suositusannoksina (ks. kohta 4.2) se on P450 CYP3A:n estäjä. Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän ja ensisijaisesti CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa tipranaviirin tai muiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa puolestaan aiheuttaa muutoksia lääkeaineiden terapeuttisissa vaikutuksissa ja haittavaikutuksissa (ks. ko. lääkeaineiden lista ja tarkemmat tiedot alla). Lääkeaineet, joiden käyttö on erityisesti vasta-aiheista yhteisvaikutusten odotettavissa olevan voimakkuuden ja vakavien haittavaikutusten mahdollisuuden takia, on esitetty yksityiskohtaisesti tässä kohdassa ja lueteltu kohdassa 4.3.

Yhdistelmä tutkimus (cocktail study) tehtiin 16 terveellä vapaaehtoisella ja heille annettiin kahdesti vuorokaudessa yhdistelmähoitona tipranaviiria 500 mg- ja ritonaviiria 200 mg-kapseleina 10 vuorokauden ajan, jotta voitiin arvioida nettovaikutusta maksan CYP 1A2:n (kofeiini), 2C9:n (varfariini), 2D6:n (dekstrometorfaani), sekä suolen että maksan CYP 3A4:n (midatsolaami) ja P-glykoproteiinin (P-gp) (digoksiini) aktiivisuuteen. Vakaassa tilassa CYP 1A2:n induktio oli merkittävä ja CYP 2C9:n vähäinen. CYP 2D6:n ja sekä maksan että suolen CYP 3A4:n voimakasta estoa havaittiin. P-gp:n aktiivisuus estyi merkittävästi ensimmäisen annoksen jälkeen, mutta vakaassa tilassa tapahtui vähäinen induktio. Tästä tutkimuksesta saadut käytännön suositukset on esitetty alla.

Ihmisen maksan mikrosomitutkimuksissa on todettu, että tipranaviiri on CYP1A2:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP2D6:n estäjä. Tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoiton mahdollinen nettovaikutus on CYP2D6:n on esto, koska ritonaviiri on myös CYP2D6-inhibiittori. Tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoiton nettovaikutusta CYP1A2:een, CYP2C9:ään ja CYP2C19:ään *in vivo* osoittaa alustavan tutkimuksen perusteella tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoiton indusoivan CYP1A2:ta ja vähäisemmässä määrin CYP2C9:ää ja P-gp:tä usean päivän hoidon jälkeen. Ei tiedetä, estääkö vai indusoiko tipranaviiri glukuronosyyli transferaaseja.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että tipranaviiri on P-gp:n substraatti ja myös P-gp:n estäjä.

On vaikea ennustaa pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan Aptivus-valmisteeseen nettovaikutusta sellaisten aineiden oraaliseen hyötyosuuteen ja pitoisuuteen plasmassa, jotka ovat CYP3A:n ja P-gp:n kaksoissubstraatteja. Nettovaikutus vaihtelee riippuen samaan aikaan annettavien lääkeaineiden suhteellisesta affiniteetista CYP3A:han ja P-gp:hen sekä ensikierron metabolian/effluksin laajuudesta suolistossa.

Aptivus-valmisteeseen ja CYP3A:n ja/tai P-gp:n induktorien samanaikainen käyttö saattaa pienentää tipranaviirin pitoisuuksia ja heikentää sen terapeutista vaikutusta (ks. ko. lääkeaineiden luettelo ja tarkemmat tiedot jäljempänä). Aptivus-valmisteeseen ja P-gp:tä estävien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi suurentaa tipranaviirin pitoisuutta plasmassa.

Tunnetut ja teoreettiset yhteisvaikutukset tiettyjen antiretroviraalilääkkeiden ja muiden lääkkeiden kanssa luetellaan alla olevassa taulukossa.

Yhteisvaikutustaulukko

Aptivus-valmisteeseen ja samanaikaisesti sen kanssa käytettävien lääkevalmisteiden väliset yhteisvaikutukset luetellaan alla olevassa taulukossa (jossa suureneminen on merkitty “↑”, pieneneminen “↓”, ei muutosta “↔”, kerran vuorokaudessa “x 1”, kahdesti vuorokaudessa “x 2”, pitoisuus annostusvälin lopussa ”C_t”).

Ellei toisin mainita, taulukossa mainittavissa tutkimuksissa on käytetty Aptivus-valmisteeseen ja ritonaviirin yhdistelmän suositusannostusta (500/200 mg x 2). Tietyissä farmakokineettisten yhteisvaikutusten tutkimuksissa ei kuitenkaan käytetty tätä suositusannostusta. Monissa tapauksissa näiden yhteisvaikutustutkimusten tulokset voidaan kuitenkin ekstrapoloida suositusannostuksia vastaaviksi, sillä käytetyt annokset (esim. TPV/r [tipranaviiri/ritonaviiri] 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) edustivat maksaentsyymien induktion ja inhibition ääripäitä, ja suositeltava Aptivus-/ritonaviiriannostus sijoittui niiden välille.

Lääkkeet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)	Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset
Infektiolääkkeet		
Antiretroviraalilääkkeet		
Nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)		

<p>Nukleosidi- ja nukleotidianalogit eivät vaikuta merkittävästi P450-entsyymijärjestelmän toimintaan, joten Aptivus-valmisteen annostusta ei tarvitse muuttaa, kun Aptivus-hoitoa käytetään yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.</p>		
<p>Abakaviiri 300 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)</p>	<p>Abakaviirin C_{max} ↓ 46 % Abakaviirin AUC ↓ 36 %</p> <p>Pitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta se saattaa heikentää abakaviirin tehoa.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttöä yhdessä abakaviirin kanssa ei suositella muulloin kuin tilanteissa, joissa muita potilaan hoitoon soveltuvia NRTI-lääkkeitä ei ole saatavilla. Näissä tapauksissa ei voida suositella mitään tiettyä abakaviiriannostuksen muutosta (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Didanosiiini ≥ 60 kg: 200 mg x 2; (TPV/r 250/200 mg x 2) < 60 kg: 125 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)</p>	<p>Didanosiiinin C_{max} ↓ 43 % Didanosiiinin AUC ↓ 33 %</p> <p>Didanosiiinin C_{max} ↓ 24 % Didanosiiinin AUC ↔</p> <p>Didanosiiinipitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>Enteropäällysteiset didanosiiinivalmisteet sekä pehmeiden Aptivus-kapseleiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä tulee ottaa niin, että niiden välille jää vähintään 2 tunnin tauko, jotta valmisteiden yhteensopimattomuuden aiheuttamilta vaikutuksilta vältyttäisiin.</p>
<p>Emtrisitabiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Mahdollisia yhteisvaikutuksia munuaisten kuljettajaproteiinien kanssa ei voida täysin poissulkea.</p>	<p>Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali. Jos emtrisitabiinia ja Aptivus-valmistetta/ritonaviiria annetaan samanaikaisesti, munuaisten toiminta pitää arvioida ennen samanaikaisen annostelun aloittamista.</p>
<p>Lamivudiini 150 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)</p>	<p>Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.</p>	<p>Annostusta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p>Stavudiini ≥ 60 kg: 40 mg x 2 < 60 kg: 30 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)</p>	<p>Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.</p>	<p>Annostusta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p>Tsidovudiini 300 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)</p>	<p>Tsidovudiinin C_{max} ↓ 49 % Tsidovudiinin AUC ↓ 36 %</p> <p>Pitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta se saattaa heikentää tsidovudiinin tehoa.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttöä yhdessä tsidovudiinin kanssa ei suositella muulloin kuin tilanteissa, joissa muita potilaan hoitoon soveltuvia NRTI-lääkkeitä ei ole saatavilla. Näissä tapauksissa ei voida suositella mitään tiettyä tsidovudiiniannostuksen muutosta (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Tenofoviiri 300 mg x 1 (TPV/r 750/200 mg x 2)</p>	<p>Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.</p>	<p>Annostusta ei tarvitse muuttaa.</p>

Muut kuin nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)		
Efavirentsi 600 mg x 1	Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
Etraviriini	Etraviriini C _{max} ↓ 71% Etraviriini AUC ↓ 76% Etraviriini C _{min} ↓ 82% Aptivus-valmisteeseen/ritonaviiriin samanaikainen käyttö vähensi etraviriiniin altistusta. Tämä voi merkittävästi heikentää virologista vastetta etraviriinille.	Etraviriinin ja Aptivus-valmisteeseen/ritonaviiriin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Nevirapiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	HIV-positiivisilla potilailla tehdystä vaiheen IIa tutkimuksesta saadut rajalliset tiedot viittaavat siihen, että nevirapiinin ja TPV/r-yhdistelmän välillä ei todennäköisesti ole merkitseviä yhteisvaikutuksia. TPV/r-yhdistelmällä ja toisella NNRTI-lääkkeellä (efavirentsi) tehdyssä tutkimuksessa ei myöskään havaittu kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia (ks. edellä).	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
Rilpiviriini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Rilpiviriinin käyttö yhdessä joidenkin ritonaviiriin tehostettujen proteaasinestäjien kanssa nosti rilpiviriinin pitoisuutta plasmassa.	Rilpiviriinin toksisuuden merkkien tarkkaa seurantaa ja mahdollisesti myös annoksen muuttamista suositellaan, kun rilpiviriiniä annetaan samanaikaisesti Aptivus-valmisteeseen/ritonaviiriin kanssa.
Proteaasinestäjät		
Nykyisten hoito-ohjeiden mukaan kahden proteaasinestäjän käyttöä ei yleisesti suositella.		
Amprenaviiri/ritonaviiri 600/100 mg x 2	Amprenaviiriin C _{max} ↓ 39 % Amprenaviiriin AUC ↓ 44 % Amprenaviiriin C _{min} ↓ 55 % Amprenaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Mekanismi ei tiedossa.	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmän käyttöä amprenaviiriin/ritonaviiriin kanssa ei suositella. Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, plasman amprenaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).
Atatsanaviiri/ritonaviiri 300/100 mg x 1 (TPV/r 500/100 mg x 2)	Atatsanaviiriin C _{max} ↓ 57 % Atatsanaviiriin AUC ↓ 68 % Atatsanaviiriin C _{min} ↓ 81 % Mekanismi ei tiedossa. Tipranaviiriin C _{max} ↑ 8 % Tipranaviiriin AUC ↑ 20 % Tipranaviiriin C _{min} ↑ 75 %	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmän käyttöä atatsanaviiriin/ritonaviiriin kanssa ei suositella. Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, tipranaviiriin hoidon turvallisuuden ja plasman atatsanaviiripitoisuuksien

	Atatsanaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa ja tipranaviiri/ritonaviiri indusoi sitä.	seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).
Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg x 2	Lopinaviirin C_{max} ↓ 47 % Lopinaviirin AUC ↓ 55 % Lopinaviirin C_{min} ↓ 70 % Lopinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Mekanismi ei tiedossa.	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella. Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, plasman lopinaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).
Sakinaviiri/ritonaviiri 600/100 mg x 1	Sakinaviirin C_{max} ↓ 70 % Sakinaviirin AUC ↓ 76 % Sakinaviirin C_{min} ↓ 82 % Sakinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Mekanismi ei tiedossa.	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä sakinaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella. Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, plasman sakinaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).
Muut kuin edellä luetellut proteaasinestäjät	Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän yhteisvaikutuksista muiden kuin edellä lueteltujen proteaasinestäjien kanssa ei tällä hetkellä ole tietoa.	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä näiden lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
Fuusionestäjät		
Enfuvirtidi Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Tutkimuksissa, joissa tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytettiin joko yhdessä enfuvirtidin kanssa tai ilman, todettiin, että tipranaviirin vakaan tilan minimipitoisuus plasmassa oli enfuvirtidia käyttävillä 45 % suurempi kuin potilailla, jotka eivät käyttäneet enfuvirtidia. AUC- ja C_{max} -arvoista ei ole tietoa. Farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat mekanismien perusteella epätodennäköisiä, eikä yhteisvaikutuksen olemassaoloa ole vahvistettu kontrolloiduissa yhteisvaikutustutkimuksissa.	Havaintojen ja etenkin tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon turvallisuusprofiilia koskevien tietojen merkitystä ei tunneta. RESIST-tutkimuksista saadut kliiniset tiedot eivät kuitenkaan viittaa siihen, että tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon turvallisuusprofiili muuttuisi merkittävästi, kun valmistetta käytetään enfuvirtidin kanssa.
Integraasin estäjät		
Raltegraviiri 400 mg x 2	Raltegraviiri C_{max} ↔ Raltegraviiri AUC 0-12 ↔ Raltegraviiri C12: ↓ 45 %	Erityistä annostuksen muuttamista ei suositella, kun Aptivus-valmistetta/ritonaviiria käytetään samanaikaisesti

	<p>Huolimatta C12:n lähes 50 % pienemisestä aiemmat kliiniset tutkimukset tämän yhdistelmän kanssa eivät viitanneet huonontuneeseen hoitotulokseen.</p> <p>Vaikutusmekanismin ajatellaan olevan tipranaviiri/ritonaviirin glukuronosyyli transferaasin induktio.</p>	<p>raltegraviirin 400 mg kahdesti vuorokaudessa kanssa.</p> <p>Muut raltegraviiriannokset, ks. raltegraviirin asianmukainen valmisteyhteenveto.</p>
Dolutegraviiri 50 mg x 1	<p>Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % C_τ ↓ 76 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)</p>	<p>Suosittelun dolutegraviiriannos aikuisille on 50 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä tipranaviirin/ritonaviirin kanssa. Jos integraasineestäjäresistenssiä esiintyy, tätä yhdistelmää on vältettävä (ks. dolutegraviirin valmisteyhteenveto).</p>
Farmakokineettiset tehostajat		
Kobisistaatti ja kobisistaattia sisältävät valmisteet	<p>Samanaikaisesti annosteltuna tipranaviiri- ja kobisistaattialtistukset ovat merkittävästi pienempiä kuin annettaessa tipranaviiria tehostettuna pieniannoksisella ritonaviirilla.</p>	<p>Aptivus-valmistetta/ritonaviiria ei pidä käyttää samanaikaisesti kobisistaatin tai kobisistaattia sisältävien valmisteiden kanssa.</p>
Sienilääkkeet		
Flukonatsoli 200 mg x 1 (päivä 1), sitten 100 mg x 1	<p>Flukonatsoli ↔</p> <p>Tipranaviirin C_{max} ↑ 32 % Tipranaviirin AUC ↑ 50 % Tipranaviirin C_{min} ↑ 69 %</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>Annostuksen muuttamista ei suositella. Flukonatsoliannosten > 200 mg/vrk käyttöä ei suositella.</p>
Itrakonatsoli Ketokonatsoli Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö suurentaa itrakonatsoli- ja ketokonatsolipitoisuuksia.</p> <p>Teoreettisesti ajatellen on mahdollista, että itrakonatsolin tai ketokonatsolin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tipranaviiri- tai ritonaviiripitoisuuksia.</p>	<p>Itrakonatsolin ja ketokonatsolin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta (> 200 mg/vrk annosten käyttöä ei suositella).</p>
Vorikonatsoli Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	<p>Vorikonatsolin metaboliaan osallistuu useita eri CYP-isoentsyymijärjestelmiä, joten mahdollisia yhteisvaikutuksia tipranaviirin ja pieniannoksisen</p>	<p>Vorikonatsolilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia pieniannoksisen ritonaviirin kanssa (ks. vorikonatsolin valmisteyhteenveto). Tästä syystä tipranaviirin/ritonaviirin</p>

	ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vaikea ennustaa.	käyttöä samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa tulee välttää, ellei vorikonatsolin käyttö ole potilaskohtaisen hyöty-riskiarvioinnin perusteella oikeutettua.
Kihti­lääk­keet		
Kolkisiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on mahdollista, että kolkisiinipitoisuudet nousevat annettaessa samanaikaisesti tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa johtuen tipranaviirin/ritonaviirin CYP3A:n ja P-gp:n estosta. Kolkisiinipitoisuuksien laskua ei kuitenkaan voida poissulkea, sillä sekä tipranaviirilla että ritonaviirilla on havaittu myös CYP3A:ta ja P-gp:tä indusoivia ominaisuuksia. Kolkisiini on CYP3A4:n ja P-gp:n (suoliston effluksitransportteri) substraatti.	Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä suositellaan potilailla, joiden munuaisten ja maksan toiminta on normaali, jos hoito Aptivus-valmisteella/ritonaviirilla on tarpeellinen (ks. kohta 4.4). Potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, Aptivus-valmisteen/ritonaviirin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Antibiootit		
Klaritromysiini 500 mg x 2	Klaritromysiinin C_{max} ↔ Klaritromysiinin AUC ↑ 19 % Klaritromysiinin C_{min} ↑ 68 % 14-OH-klaritromysiinin C_{max} ↓ 97 % 14-OH-klaritromysiinin AUC ↓ 97 % 14-OH-klaritromysiinin C_{min} ↓ 95 % Tipranaviirin C_{max} ↑ 40 % Tipranaviirin AUC ↑ 66 % Tipranaviirin C_{min} ↑ 100 % Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa ja klaritromysiini estää P-gp:n (suoliston effluksitransportteri) toimintaa.	Klaritromysiiniarvoissa tapahtuvia muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä. Lääkkeen 14-OH-metaboliitin AUC-arvon pieneneminen tulee kuitenkin ottaa huomioon <i>Haemophilus influenzae</i> -infektioita hoidettaessa, sillä näiden infektioiden kohdalla 14-OH-metaboliitin teho on suurin. Tipranaviirin C_{min} -arvon suureneminen voi olla kliinisesti merkityksellistä. Jos potilas käyttää klaritromysiiniä yli 500 mg x 2 suuruisina annoksina, häntä tulee seurata tarkoin klaritromysiini- ja tipranaviiritoksisuuden varalta. Munuaisten vajaatoimintapotilailla klaritromysiiniannoksen pienentämistä on harkittava (ks. klaritromysiinin ja ritonaviirin valmisteyhteenvedot).
Rifabutiini 150 mg x 1	Rifabutiinin C_{max} ↑ 70 % Rifabutiinin AUC ↑ 190 % Rifabutiinin C_{min} ↑ 114 %	On suositeltavaa pienentää rifabutiiniannostusta vähintään 75 % tavanomaisesta

	<p>25-O-desasetyylirifabutiinin C_{max} ↑ 3,2-kertaiseksi 25-O- desasetyylirifabutiinin AUC ↑ 21-kertaiseksi 25-O- desasetyylirifabutiinin C_{min} ↑ 7.8-kertaiseksi</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa.</p> <p>Tipranaviirin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä muutoksia.</p>	<p>300 mg/vrk annostuksesta (ts. tasolle 150 mg joka toinen päivä tai kolmesti viikossa). Jos potilas käyttää rifabutiinia yhdessä Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, hänen vointiaan tulee seurata tarkoin rifabutiinihoitoon liittyvien haittavaikutusten varalta. Annostusta tulee ehkä pienentää edelleen.</p>
Rifampisiini	<p>Rifampisiinin ja proteaasineestäjien samanaikainen käyttö pienentää proteaasineestäjien pitoisuuksia huomattavasti. Jos tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä rifampisiinin kanssa, tipranaviiripitoisuudet saattavat jäädä riittämättömiksi, jolloin virologinen teho saattaa heiketä ja tipranaviiri-resistenssi voi päästä kehittymään.</p>	<p>Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttö yhdessä rifampisiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Muiden mykobakteerilääkkeiden kuten rifabutiinin käyttöä rifampisiinin sijasta tulee harkita.</p>
Malarialääkkeet		
<p>Halofantriini Lumefantriini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää halofantriinin ja lumefantriinin pitoisuuksia.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP 3A4-toimintaa</p>	<p>Halofantriinin ja lumefantriinin käyttöä yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan Aptivus-valmisteeseen kanssa ei suositella johtuen niiden metabolisesta profiilista ja niihin liittyvästä riskistä saada kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4).</p>
Epilepsialääkkeet		
<p>Karbamatsepiini 200 mg x 2</p>	<p>Kokonaiskarbamatsepiinin* C_{max} ↑ 13 % Kokonaiskarbamatsepiinin* AUC ↑ 16 % Kokonaiskarbamatsepiinin* C_{min} ↑ 23 %</p> <p>* Kokonaiskarbamatsepiini = karbamatsepiinin ja epoksikarbamatsepiinin summa (molemmat ovat farmakologisesti aktiivisia).</p> <p>Kokonaiskarbamatsepiinin farmakokineettisten arvojen suurenemisella ei</p>	<p>Karbamatsepiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää. Suuremmat karbamatsepiiniannokset (> 200 mg) saattavat pienentää plasman tipranaviiripitoisuuksia tätäkin enemmän (ks. kohta 4.4).</p>

	<p>todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.</p> <p>Tipranaviirin C_{min} ↓ 61 % (verrattuna historiallisiin tietoihin)</p> <p>Tipranaviiripitoisuuksien pieneneminen voi johtaa tehon heikkenemiseen.</p> <p>Karbamatsepiini indusoi CYP3A4-toimintaa.</p>	
<p>Fenobarbitaali Fenytioini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	Fenobarbitaali ja fenytioini indusoivat CYP3A4-toimintaa.	Fenobarbitaalin ja fenytioinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää Aptivus-valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).
Kouristuslääkkeet		
<p>Tolterodiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa lisää tolterodiinin pitoisuuksia.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4 ja CYP2D6 -toimintaa</p>	Yhdistelmän käyttöä ei suositella.
Endoteliinireseptorin antagonistit		
<p>Bosentaani</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on mahdollista, että bosentaanipitoisuudet nousevat annettaessa samanaikaisesti tipranaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin kanssa.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa.</p>	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä bosentaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
<p>Atorvastatiini 10 mg x 1</p>	<p>Atorvastatiinin C_{max} ↑ 8,6-kertaiseksi Atorvastatiinin AUC ↑ 9,4-kertaiseksi Atorvastatiinin C_{min} ↑ 5,2-kertaiseksi</p> <p>Tipranaviiri ↔</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa.</p>	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä atorvastatiinin kanssa ei suositella. Sen sijaan tulee harkita muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien kuten pravastatiinin, fluvastatiinin tai rosuvastatiinin käyttöä (ks. myös kohta 4.4 ja rosuvastatiinia ja pravastatiinia koskevat suositukset). Jos samanaikainen annostelu on välttämätöntä, atorvastatiinin vuorokausiannos saa olla korkeintaan 10 mg. On

		suositeltavaa aloittaa hoito pienimmällä annoksella. Huolellinen kliininen seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.4).
Rosuvastatiini 10 mg x 1	Rosuvastatiinin C _{max} ↑ 123 % Rosuvastatiinin AUC ↑ 37 % Rosuvastatiinin C _{min} ↑ 6 % Tipranaviiri ↔ Mekanismi ei tiedossa.	Jos Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä rosuvastatiinin kanssa, rosuvastatiinihoito tulee aloittaa pienimmällä annoksella (5 mg/vrk) ja annos tulee titrata tämän jälkeen hoitovasteen mukaan. Huolellinen kliininen seuranta rosuvastatiinin aiheuttamien oireiden varalta on tarpeen, ks. rosuvastatiinin valmisteyhteenveto.
Pravastatiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Pravastatiinin ja rosuvastatiinin eliminaatioprofiilit ovat samankaltaiset, joten TPV/r saattaa suurentaa plasman pravastatiinipitoisuuksia. Mekanismi ei tiedossa.	Jos Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä pravastatiinin kanssa, pravastatiinihoito tulee aloittaa pienimmällä annoksella (10 mg/vrk) ja annos tulee titrata tämän jälkeen hoitovasteen mukaan. Huolellinen kliininen seuranta pravastatiinin aiheuttamien oireiden varalta on tarpeen, ks. pravastatiinin valmisteyhteenveto.
Simvastatiini Lovastatiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	HMG-CoA-reduktaasin estäjien simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia riippuu suuresti CYP3A-toiminnasta.	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa on vasta-aiheista suurentuneen myopatia- ja rabdomyolyytiriskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
ROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>) Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Rohdosvalmiste mäkikuisman (<i>Hypericum perforatum</i>) samanaikainen käyttö saattaa pienentää plasman tipranaviiripitoisuuksia. Tämä johtuu mäkikuisman lääkeainemetabolialla indusoivasta vaikutuksesta.	Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Aptivus-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmähoidon käyttö yhdessä mäkikuisman kanssa pienentää todennäköisesti huomattavasti tipranaviirin ja ritonaviirin pitoisuuksia. Tällöin tipranaviiripitoisuudet saattavat jäädä riittämättömiksi, jolloin virologinen teho saattaa heiketä ja tipranaviiri-resistenssi voi päästä kehittymään.

Inhaloitavat beta-agonistit		
Salmeteroli	Samanaikainen tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö saattaa lisätä salmeteroliin liittyvien kardiovaskulaaristen hättävähäikutusten riskiä mukaan lukien QT-ajan pidentyminen, palpitaatiot ja sinustakykardia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa.	Samanaikaista Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä ei suositella.
Ehkäisytabletit/estrogeenit		
Etinyyliestradioli 0,035 mg / noretindroni 1,0 mg x 1 (TPV/r 750/200 mg x 2)	Etinyyliestradiolin C_{max} ↓ 52 % Etinyyliestradiolin AUC ↓ 43 % Mekanismi ei tiedossa. Noretindronin C_{max} ↔ Noretindronin AUC ↑ 27 % Tipranaviiri ↔	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä ehkäisytablettien kanssa ei suositella. Potilaan on käytettävä jotakin vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää tai lisäehkäisyä, jos hän käyttää estrogeenipohjaisia ehkäisytabletteja yhdessä Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Jos potilas käyttää estrogeeneja hormonikorvaushoitoon, häntä tulee seurata kliinisesti estrogeenipuutoksen varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
Fosfodiesteraasi 5:n estäjät (PDE5-estäjät)		
Sildenafilii Vardenafiili Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö suurentaa todennäköisesti PDE5-estäjäpitoisuuksia huomattavasti ja saattaa lisätä niihin liittyviä hättävähäikutuksia kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa.	Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos PDE5-estäjiä sildenafilia tai vardenafiilia määrätään potilaalle, joka käyttää myös Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää. Turvallista ja tehokasta annosta ei ole määritelty käytettäessä yhdessä Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. PDE5-estäjiin liittyvät hättävähäikutukset saattavat lisääntyä (kuten näköhäiriöt, hypotensio, pitkittynyt erektio, pyörtyminen). Aptivus-valmisteeseen/ritonaviirin ja kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon käytetyn sildenafiliin

		samanaikainen annostelu on vasta-aiheista.
Tadalafiili 10 mg x 1	<p>Tadalafiilin 1. annoksen C_{max} ↓ 22 % Tadalafiilin 1. annoksen AUC ↑ 133 %</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää ja indusoi CYP3A4-toimintaa.</p> <p>Tadalafiilin vakaan tilan C_{max} ↓ 30 % Tadalafiilin vakaan tilan AUC ↔</p> <p>Tipranaviirin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä muutoksia.</p>	<p>On suositeltavaa, että tadalafiilia määrätään vasta, kun Aptivus-valmisteeseen ja ritonaviiriin yhdistelmähoitoa on käytetty vähintään 7 päivän ajan.</p> <p>Turvallista ja tehokasta annosta ei ole määritelty käytettäessä yhdessä Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmän kanssa. PDE5-estäjiin liittyvät haittavaikutukset saattavat lisääntyä (kuten näköhäiriöt, hypotensio, pitkittynyt erektio, pyörtyminen).</p>
Euforisoivat analgeetit		
Metadoni 5 mg x 1	<p>Metadonin C_{max} ↓ 55 % Metadonin AUC ↓ 53 % Metadonin C_{min} ↓ 50 %</p> <p>R-metadonin C_{max} ↓ 46 % R-metadonin AUC ↓ 48 %</p> <p>S-metadonin C_{max} ↓ 62 % S-metadonin AUC ↓ 63 %</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>Potilaita tulee seurata opiaattien vieroitusoireiden varalta. Metadoniannosta tulee ehkä suurentaa.</p>
Meperidiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	<p>Tipranaviiriin ja pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmä pienentää todennäköisesti meperidiinipitoisuuksia ja suurentaa meperidiinin metaboliitin, normeperidiinin, pitoisuuksia.</p>	<p>Jos potilas käyttää Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviiriin yhdistelmää, meperidiiniannostuksen suurentaminen tai meperidiinin pitkäaikainen käyttöä ei suositella, sillä lääkkeen metaboliitin, normeperidiinin, pitoisuudet saattavat suurentua. Normeperidiini on analgeettisesti aktiivinen ja stimuloi keskushermostoa (esim. kouristuskohtaukset).</p>

Buprenorfiini/naloksoni	Buprenorfiini ↔ Norbuprenorfiini AUC ↓ 79% Norbuprenorfiini C _{max} ↓ 80% Norbuprenorfiini C _{min} ↓ 80%	Aktiivisen metaboliitin norbuprenorfiinin alentuneesta pitoisuudesta johtuen Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviriin yhdistelmän ja buprenorfiini/naloksonin samanaikainen käyttö saattaa johtaa buprenorfiinin alentuneeseen kliiniseen tehoon. Tämän vuoksi potilaita täytyy tarkkailla opiaattivieroitusoireiden varalta.
Immunosuppressantit		
Siklosporiini Takrolimuusi Sirolimuusi Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Siklosporiinin, takrolimuusin ja sirolimuusin pitoisuuksia ei voida ennustaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti tipranaviiria ja pieniannoksista ritonaviriä. Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviriin yhdistelmällä on nimittäin ristiriitainen vaikutus CYP3A- ja P-gp-toimintaan.	Näiden lääkevalmisteiden pitoisuuksia tulee seurata tavanomaista tiheämmin, kunnes veren lääkeainepitoisuudet ovat tasaantuneet.
Antikoagulantit		
Varfariini 10 mg x 1	Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviriannos: S-varfariinin C _{max} ↔ S-varfariinin AUC ↑ 18 % Tipranaviiri-/ritonavirihoito vakaassa tilassa: S-varfariinin C _{max} ↓ 17 % S-varfariinin AUC ↓ 12 % Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviriannos estää CYP2C9-toimintaa. Vakaassa tilassa tipranaviiri-/ritonavirihoito taas indusoi CYP2C9-toimintaa.	Jos Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviriin yhdistelmää käytetään yhdessä varfariinin kanssa, potilaan INR-arvot voivat muuttua, jolloin antikoagulanttiteho voi muuttua (trombogeeninen vaikutus) tai verenvuotoriski suurentua. Huolellinen kliininen ja biologinen (INR-mittauksiin perustuva) seuranta on suositeltavaa, jos tipranaviiria ja varfariinia käytetään yhtä aikaa.
Antasidit		
Alumiini- tai magnesiumipohjaiset antasidit kerran päivässä	Tipranaviirin C _{max} ↓ 25 % Tipranaviirin AUC ↓ 27 % Mekanismi ei tiedossa	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviriin yhdistelmä tulee ottaa niin, että sen ja antasidien käytön välille jää vähintään kahden tunnin tauko.
Protonipumpun estäjät (PPI:t)		
Omepratsoli 40 mg x 1	Omepratsolin C _{max} ↓ 73 % Omepratsolin AUC ↓ 70 % S-enantiomeeri esomepratsolin kohdalla havaittiin samankaltaisia vaikutuksia.	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviriin yhdistelmän käyttöä yhdessä omepratsolin tai esomepratsolin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, omepratsoli- tai esomepratsoliannoksen

	<p>Tipranaviiri/ritonaviiri indusoi CYP2C19-toimintaa.</p> <p>Tipranaviiri ↔</p>	<p>nostamista voidaan harkita kliinisen vasteen perusteella. Saatavilla olevat tiedot eivät viittaa siihen, että havaittu farmakokineettinen yhteisvaikutus voitaisiin ohittaa omepratsoli- tai esomepratsoliannosta muuttamalla. Omepratsolin tai esomepratsolin suurimpia suositusannoksia koskevat tiedot, ks. kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto. Tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoannosta ei tarvitse muuttaa.</p>
<p>Lansopratsoli Pantopratsoli Rabepratsoli Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Yhteisvaikutus on todennäköinen johtuen tipranaviirin/ritonaviirin ja protonipumpun estäjien metabolisesta profiilista. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa ja indusoi CYP2C19-toimintaa. Sen vuoksi lansopratsolin ja pantopratsolin plasman lansopratsoli- ja pantopratsolipitoisuuksia on vaikea ennustaa. Plasman rabepratsolipitoisuudet voivat pienentyä johtuen tipranaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP2C19-toimintaa indusoivasta vaikutuksesta.</p>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhteiskäyttöä protonipumpun estäjien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttöä pidetään välttämättömänä, tarkka kliininen seuranta on tarpeen.</p>
H₂-reseptorisalpaajat		
<p>Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>H₂-reseptorisalpaajien yhteiskäytöstä tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei ole tietoja.</p>	<p>H₂-reseptorisalpaajahoidon aikaansaama mahan pH:n suureneminen ei todennäköisesti vaikuta plasman tipranaviiripitoisuuksiin.</p>
Rytmihäiriölääkkeet		
<p>Amiodaroni Bepridiili Kinidiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää amiodaronin, bepridiilin ja kinidiinin pitoisuuksia.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa</p>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä amiodaronin, bepridiilin tai kinidiinin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)</p>

<p>Flekainidi Propafenoni Metoprololi (käytetään sydämen vajaatoiminnassa) Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa lisää flekainidin, propafenonin ja metoprololin pitoisuuksia.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP2D6-toimintaa</p>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä flekainidin, propafenonin tai metoprololin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Antihistamiinit</p>		
<p>Astemitsoli Terfenadiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa lisää astemitsolin ja terfenadiinin pitoisuuksia.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa</p>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä astemitsolin tai terfenadiinin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Ergotjohdokset</p>		
<p>Dihydroergotamiini Ergonoviini Ergotamiini Metyyliergonoviini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa lisää dihydroergotamiinin, ergonoviinin, ergotamiinin ja metyyliergonoviinin pitoisuuksia</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP 3A4-toimintaa</p>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä dihydroergotamiinin, ergonoviinin, ergotamiinin ja metyyliergonoviinin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Maha-suolikanavan motiliteettiin vaikuttavat lääkeaineet</p>		
<p>Sisapridi Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa lisää sisapridin pitoisuuksia.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa</p>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä sisapridin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Antipsykootit</p>		
<p>Pimotsidi Sertindoli Ketiapiini Lurasidoni Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa lisää pimotsidin, sertindolin, ketiapiinin ja lurasidonin pitoisuuksia.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa</p>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä antipsykoottien kuten pimotsidin, sertindolin, ketiapiinin tai lurasidonin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien, kooma mukaan lukien, vuoksi (ks. kohta 4.3)</p>

Rauhoittavat lääkkeet/unilääkkeet		
<p>Midatsolaami 2 mg x 1 (i.v.)</p>	<p>Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviiriannos: Midatsolaami C_{max} ↔ Midatsolaami C_{max} ↑ 5,1-kertaiseksi</p> <p>Tipranaviiri-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa: Midatsolaami C_{max} ↓ 13% Midatsolaami AUC ↑ 181%</p>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä rauhoittavien lääkkeiden/unilääkkeiden kuten oraalisien midatsolaamin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos Aptivus-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa annostellaan yhdessä parenteraalisen midatsolaamin kanssa, tarkka kliininen seuranta on tarpeen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation varalta ja annostuksen muuttamista on harkittava.</p>
<p>Midatsolaami 5 mg x 1 (per os)</p>	<p>Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviiriannos: Midatsolaami C_{max} ↑ 5,0-kertaiseksi Midatsolaami AUC ↑ 27-kertaiseksi</p> <p>Tipranaviiri-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa: Midatsolaami C_{max} ↑ 3,7-kertaiseksi Midatsolaami AUC ↑ 9,8-kertaiseksi</p> <p>Ritonaviiri on voimakas CYP3A4-toiminnan estäjä ja vaikuttaa sen vuoksi lääkeaineisiin, joita tämä entsyymi metaboloii.</p>	
<p>Triatsolaami Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää triatsolaamin pitoisuuksia.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa</p>	
Nukleosidianalogi DNA-polymeraasin estäjät		
<p>Valasikloviiri 500 mg x 1</p>	<p>Valasikloviirin käyttöön yhdessä tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ei liittynyt kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä vaikutuksia.</p> <p>Tipranaviiri: ↔ Valasikloviiri: ↔</p>	<p>Valasikloviiria voidaan käyttää yhdessä Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ilman annoksen muuttamista.</p>

Alfa-1 adrenoreseptoriantagonistit		
Alfutsosiini	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää alfutsosiinin pitoisuuksia ja saattaa johtaa hypotensioon. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä alfutsosiinin kanssa on vasta-aiheista.
Muut		
Teofylliini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Eräässä yhteisvaikutustutkimuksessa kofeiinin (CYP1A2:n substraatti) AUC pieneni 43 %. Näiden tietojen perusteella voidaan olettaa, että tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoito pienentää teofylliinipitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri indusoi CYP1A2-toimintaa.	Jos teofylliiniä käytetään yhdessä Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, plasman teofylliinipitoisuuksia tulee seurata ensimmäisten kahden viikon ajan ja teofylliiniannosta tulee suurentaa tarpeen mukaan.
Desipramiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä suurentaa todennäköisesti desipramiinipitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP2D6-toimintaa.	On suositeltavaa pienentää desipramiiniannostusta ja seurata sen pitoisuuksia.
Digoksiini 0,25 mg x 1 i.v.	Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviiriannos: Digoksiinin C_{max} ↔ Digoksiinin AUC ↔ Tipranaviiri-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa: Digoksiinin C_{max} ↓ 20 % Digoksiinin AUC ↔	Seerumin digoksiinipitoisuuksia on suositeltavaa seurata, kunnes vakaa tila on saavutettu.
Digoksiini 0,25 mg x 1 per os	Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviiriannos: Digoksiinin C_{max} ↑ 93 % Digoksiinin AUC ↑ 91 % Tipranaviiri/ritonaviiri estää ohimenevästi P-gp-toimintaa, minkä jälkeen tipranaviiri/ritonaviiri indusoi P-gp-toimintaa vakaassa tilassa. Tipranaviiri-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa: Digoksiinin C_{max} ↓ 38 % Digoksiinin AUC ↔	

<p>Tratsodoni Yhteisvaikutustutkimuksissa on käytetty vain ritonaviiria</p>	<p>Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa pieniannoksen ritonaviirin (200 mg x 2) käyttö yhdessä tratsodonikerta-annoksen kanssa suurensi plasman tratsodonipitoisuuksia (AUC suureni 2,4-kertaiseksi). Tutkimuksessa havaittiin, että tratsodonin ja ritonaviirin yhdistelmän käytön jälkeen esiintyi pahoinvointia, huimausta, hypotensiota ja synkopeeta. Ei kuitenkaan tiedetä, suurentaako tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon käyttö tratsodonialtistusta tätä voimakkaammin.</p>	<p>Yhdistelmän käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, ja tratsodoniannoksen pienentämistä tulee harkita.</p>
<p>Bupropioni 150 mg x 2</p>	<p>Bupropionin C_{max} ↓ 51 % Bupropionin AUC ↓ 56 %</p> <p>Tipranaviiri ↔</p> <p>Plasman bupropionipitoisuuksien pieneminen johtuu todennäköisesti ritonaviirin CYP2B6- ja UGT-toimintaa indusoivasta vaikutuksesta.</p>	<p>Jos bupropionin samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, sen tehon tarkka kliininen seuranta on tarpeen. Suositusannostusta ei saa ylittää havaitusta induktiosta huolimatta.</p>
<p>Loperamidi 16 mg x 1</p>	<p>Loperamidin C_{max} ↓ 61 % Loperamidin AUC ↓ 51 %</p> <p>Mekanismi ei tiedossa</p> <p>Tipranaviirin C_{max} ↔ Tipranaviirin AUC ↔ Tipranaviirin C_{min} ↓ 26 %</p>	<p>Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakodynaamisessa yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että Aptivus-valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä loperamidin kanssa ei aiheuttanut mitään kliinisesti merkitsevää muutosta hengityksen hiilidioksidivasteeseen. Plasman loperamidipitoisuuksien pienemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.</p>
<p>Flutikasonipropionaatti Yhteisvaikutustutkimuksissa on käytetty vain ritonaviiria</p>	<p>Kliinisessä tutkimuksessa, jossa terveet henkilöt käyttivät ritonaviirikapseleita (100 mg x 2) yhdessä intranasaalisen flutikasonipropionaatin kanssa (50 mikrog x 4) 7 päivän ajan, plasman flutikasonipropionaattipitoisuudet suurensivat merkittävästi. Endogeeniset kortisolipitoisuudet taas pienenevät noin 86 % (90 %</p>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin käyttöä yhdessä näiden glukokortikoidien kanssa ei suositella, ellei hoidon mahdollinen etu ylitä systeemisten kortikosteroidivaikutusten riskejä (ks. kohta 4.4). Glukokortikoidiannoksen pienentämistä tulee harkita, ja hoidon paikallisia ja systeemisiä</p>

	<p>luottamusväli 82–89 %). Vaikutus voi olla voimakkaampi, jos flutikasonipropionaatti inhaloidaan. Ritonaviiria ja inhalaationa tai intranasaalisesti käytettyä flutikasonipropionaattia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu myös systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren toiminnan lamautumista. Samoin voi käydä myös muita P450 3A-välitteisesti metaboloituvia kortikosteroideja kuten budesonidia käytettäessä. Ei tiedetä, suurentaako tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon käyttö flutikasonialtistusta tätä voimakkaammin.</p>	<p>vaikutuksia tulee seurata tarkoin. Voidaan myös harkita siirtymistä johonkin glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Glukokortikoidihoitoa lopetettaessa annosta tulee mahdollisesti pienentää vähitellen pidemmän ajan kuluessa. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutusta plasman ritonaviiripitoisuuksiin ei toistaiseksi tunneta.</p>
--	--	--

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Tipranaviiri vaikuttaa haitallisesti suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin. Sen vuoksi hoidon aikana pitää käyttää vaihtoehtoista tehokasta ja turvallista ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja tipranaviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Tipranaviiria ei tule käyttää raskauden aikana ellei hoidon mahdollinen hyöty oikeuta sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä.

Imetys

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Tipranaviiria koskevaa kliinistä tietoa hedelmällisyydestä ei ole saatavilla. Prekliiniset tutkimukset eivät osoittaneet haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Joillain potilailla on raportoitu huimausta, unettomuutta ja väsymystä. Tämän vuoksi on autoa ajaessa tai koneita käytettäessä suositeltavaa noudattaa varovaisuutta. Jos potilaalla ilmenee väsymystä, huimausta tai unettomuutta, hänen tulee välttää mahdollisesti vaarallisia tehtäviä kuten autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Aptivus-valmisteelle raportoitujen yleisimpien haittavaikutusten joukossa olivat maha-suolikanavaan liittyvät haitat kuten ripuli ja pahoinvointi sekä hyperlipidemia. Vakavimpiin haittavaikutuksiin

kuuluvat maksan vajaatoiminta ja maksatoksisuus. Kallonsisäistä verenvuotoa havaittiin ainoastaan markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (ks. kohta 4.4).

Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan Aptivus-hoidon yhteydessä on ilmoitettu merkittävää maksatoksisuutta. Vaiheen III RESIST-tutkimuksissa transaminaasiarvojen nousu lisääntyi merkitsevästi tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoryhmässä vertailuryhmään nähden. Siksi Aptivus-hoitoa pieniannoksisen ritonaviirin kanssa saavien potilaiden huolellinen seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.4).

Aptivus-hoidosta pieniannoksisen ritonaviirin kanssa on vähän tietoa potilailla, joilla on sekä B- että C-hepatiitti. Siksi Aptivus-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on B- ja C-hepatiitti. Aptivus-hoitoa tulee antaa tälle potilasryhmälle vain jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi, ja kliinistä ja laboratorioarvojen seurantaa on tehostettava.

Yhteenvetotaulukko haittavaikutuksista

Kliinisissä HIV-1 –tutkimustiedoissa havaittujen haittavaikutusten arviointi perustuu kaikista aikuisilla tehdyistä vaiheen II ja III tutkimuksista saatuun kokemukseen (n=1397). Tutkimuksissa potilaat saivat 500 mg tipranaviiria ja 200 mg ritonaviiria yhdistelmähoitona kahdesti vuorokaudessa.

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden perusteella seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Yhteenvetotaulukko Aptivus-valmisteseen liitetystä haittavaikutuksista perustuen kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeiseen käyttöön:

Veri ja imukudos	
melko harvinainen	neutropenia, anemia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
melko harvinainen	yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
yleinen	hypertriglyseridemia, hyperlipidemia
melko harvinainen	anoreksia, vähentynyt ruokahalu, laihtuminen, seerumin amylaasin nousu, hyperkolesterolemia, diabetes mellitus, hyperglykemia
harvinainen	elimistön kuivuminen
Psyykkiset häiriöt	
melko harvinainen	unettomuus, unihäiriö
Hermosto	
yleinen	päänsärky
melko harvinainen	heitehuimaus, perifeerinen neuropatia, uneliaisuus
harvinainen	kallonsisäinen verenvuoto*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
melko harvinainen	hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö	
hyvin yleinen	ripuli, pahoinvointi
yleinen	oksentelu, ilmavaivat, vatsakipu, vatsan turpoaminen, dyspepsia
melko harvinainen	refluksitauti, haimatulehdus
harvinainen	lipaasin nousu
Maksa ja sappi	
melko harvinainen	maksaentsyymien (ALAT, ASAT) nousu, sytolyttinen hepatiitti, poikkeavat maksan toimintakokeet (ALAT, ASAT), toksinen hepatiitti
harvinainen	maksan vajaatoiminta (myös kuolemaan johtanut), hepatiitti, maksan rasvoittuminen, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	
yleinen	ihottuma
melko harvinainen	kutina, eksanteema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
melko harvinainen	lihaskipu, lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	
melko harvinainen	munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
yleinen	väsytys
melko harvinainen	kuumeilu, influenssankaltainen tila, huonovointisuus.

* Katso lisätietoja kohdasta Kuvaus tietyistä haittavaikutuksista - Verenvuoto

Kuvaus tietyistä haittavaikutuksista

Seuraavia kliiniseen turvallisuuteen liittyviä seikkoja (maksatoksisuus, hyperlipidemia, vuotoepisodit, ihottuma) tavattiin RESIST-tutkimuksissa enemmän tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoryhmässä kuin vertailuryhmässä tai niitä on havaittu tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon aikana. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty.

Maksatoksisuus

48 viikon seurannan jälkeen voimakkuudeltaan asteen 3 tai 4 ALAT- ja/tai ASAT-poikkeavuudet olivat yleisempiä tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoryhmässä (10 %) kuin vertailuryhmässä (3,4 %). Multivarianssianalyysit osoittivat, että lähtötilanteessa voimakkuudeltaan yli DAIDS-asteen 1 ALAT- tai ASAT-muutos ja B- tai C-hepatiitti olivat näiden arvojen kohoamisen riskitekijöitä. Useimmat potilaat pystyivät jatkamaan tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa.

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Hyperlipidemia

Asteen 3 tai 4 triglyseridiarvojen nousua oli enemmän tipranaviirin ja ritonaviirin

yhdistelmähoitoryhmässä kuin vertailuryhmässä. Viikolla 48 niitä oli tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoryhmässä oli 25,2 % ja vertailuryhmässä 15,6 %.

Verenvuoto

Tämä haittavaikutus todettiin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä, mutta sitä ei havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (n = 6 300). RESIST-tutkimuspotilailla, jotka olivat tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoryhmässä vaikutti olevan suurentunut vuototaipumus. Viikolla 24 suhteellinen riski oli 1,98 (95 % CI=1,03, 3,80). Viikolla 48 suhteellinen riski laski 1,27:ään (95 % CI=0,76, 2,12). Vuototapahtumat eivät noudattaneet mitään kaavaa eikä hoitoryhmien kesken ollut eroa hyytymisparametreissa. Tämän havainnon merkitystä selvitetään edelleen.

Kuolemaan johtanutta ja ei-kuolemaan johtanutta kallonsisäistä verenvuotoa (ICH) on raportoitu tipranaviiria saaneilla potilailla, joista monilla oli muu sairaus tai jotka saivat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka ovat saattaneet aiheuttaa tai olla osallisena näihin tapahtumiin. Kuitenkaan tipranaviirin osuutta joihinkin tapauksiin ei voida poissulkea. Hematologiset tai hyytymisparametrit eivät ole noudattaneet mitään kaavaa ICH:n kehittymistä edeltävästi kuten eivät muutenkaan. Sen vuoksi Aptivus-potilaiden hyytymisparametrien rutiiniseurantaa ei tällä hetkellä pidetä tarpeellisena.

Aiemmin on havaittu lisääntynyt ICH-riski potilailla, joilla on edennyt HIV-sairaus/AIDS, kuten Aptivus-valmisteen tutkimuksissa hoidetut potilaat.

Ihottuma

Yhteisvaikutuksia naisilla selvittäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin tipranaviiria pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ja etinyyliestradiolia/noretindronia, ilmeni runsaasti vaaratonta ihottumaa. RESIST-tutkimuksissa ihottumariski oli samanlainen tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoryhmässä (16,3 %) ja vertailuryhmässä (12,5 %) (ks. kohta 4.4). Yhtään Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä ei ole ilmoitettu tipranaviirin kliinisen tutkimusvaiheen aikana.

Poikkeavat laboratorioarvot

Vähintään 2 prosentilla vaiheen III kliinisiin tutkimuksiin (RESIST-1 ja RESIST-2) osallistuneista tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitopotilaista ilmoitettuja huomattavia poikkeamia (aste 3 tai 4) kliinisissä laboratorioarvoissa 48 viikon jälkeen olivat ASAT-arvojen nousu (6,1 %), ALAT-arvojen nousu (9,7 %), amylaasiarvojen nousu (6,0 %), kolesterolin nousu (4,2 %), triglyseridiarvojen nousu (24,9 %) ja veren valkosoluarvon lasku (5,7 %).

Kreatiiniкинаasin (CK) nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvoin rabdomyolyysia on ilmoitettu proteaasinestäjien yhteydessä, erityisesti jos samaan aikaan käytetään nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää.

Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektioituneille potilaille voi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa puhjeta tulehdusreaktio oireettomille tai piileville opportunistisille patogeeneille. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4). RESIST –tutkimuksissa todettiin herpes simplex ja herpes zoster – virusinfektioiden uudelleenaktivoitumista.

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Avoimessa, annosta määrittäneessä tipranaviiri- ja ritonaviiritutkimuksessa (tutkimus 1182.14), 28 vähintään 12-vuotiasta lasta sai Aptivus-kapseleita. Yleisesti ottaen haittavaikutukset olivat samoja

kuin aikuisilla, paitsi oksentelu, ihottuma ja kuume, joita raportoitiin yleisemmin lapsilla kuin aikuisilla. Yleisimmin ilmoitetut kohtalaiset tai vakavat haittavaikutukset 48 viikon analyysissä on esitetty alla.

Yleisimmin ilmoitetut kohtalaiset tai vakavat haittavaikutukset 12-18-vuotiailla lapsipotilailla, jotka käyttivät APTIVUS-kapseleita (raportoitu kahdella tai useammalla lapsella, tutkimus 1182.14, viikon 48 analyysit, täysianalyysi).

Hoidettujen potilaiden kokonaismäärä (N)	28
Haittatapahtumia [N(%)]	
Oksentelu/ yökkäminen	3 (10,7)
Pahoinvointi	2 (7,1)
Vatsakipu ¹	2 (7,1)
Ihottuma ²	3 (10,7)
Unettomuus	2 (7,1)
Kohonnut ALAT-arvo	4 (14,3)

¹ Vatsakipu (N=1) ja ruoansulatushäiriö (N=1).

² Ihottumalla viitataan yhteen tai useampaan yleisesti käytettyyn ihottumatermiin lääkeihottuma, täpläihottuma, näppyläihottuma, punoitus, täplä-näppyläihottuma, kutiava ihottuma ja nokkosihottuma

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tipranaviirin yliannostuksesta ihmisille on vähän kokemusta. Yliannostukseen liittyviä erityisiä merkkejä tai oireita ei ole tiedossa. Yleensä yliannostuksen seurauksena haittavaikutusten määrä ja vaikeusaste saattavat kasvaa.

Tipranaviirin yliannostukselle ei tunneta vastalääkettä. Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista hoitoa, mukaan lukien vitaalitoimintojen seuranta ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu. Imeytymätön tipranaviiri tulee tarvittaessa eliminoida oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla. Myös lääkehiiltä voidaan antaa imeytymättömän lääkeaineen poistamiseksi. Tipranaviiri sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, joten dialyysistä ei todennäköisesti ole merkitsevää hyötyä tämän lääkeaineen poistamisessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, proteaasinestäjät, ATC-koodi: J05AE09

Vaikutusmekanismi

Ihmisen immuunikatovirus (HIV-1) koodaa aspartyyliproteasaa, joka on välttämätön viruksen proteiiniasiasteiden pilkkoutumisen ja kypsymisen kannalta. Tipranaviiri on HIV-1-proteasiin ei-peptidirakenteinen estäjä, joka estää viruksen replikaatiota estämällä viruspartikkelien kypsymistä.

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Tipranaviiri estää HIV-1-laboratoriokantojen ja kliinisten isolaattien replikaatiota akuuteissa T-soluiinfektioimalleissa siten, että 50 % ja 90 % tehokas pitoisuus (EC₅₀ ja EC₉₀) on 0,03–0,07 µM (18–42 ng/ml) ja 0,07–0,18 µM (42–108 ng/ml), tässä järjestyksessä. Tipranaviirilla on antiviraalista

vaikutusta *in vitro* lukuisiin HIV-1 ryhmän M ei-B-tyyppisiin isolaatteihin (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). O-ryhmällä ja HIV-2-isolaateilla on alentunut herkkyys tipranaviirille *in vitro*: EC₅₀-arvot vaihtelevat välillä 0,164–1 µM ja 0,233–0,522 µM, tässä järjestyksessä. Proteiiniin sitoutumista koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, että tipranaviirin antiviraalinen vaikutus vähenee keskimäärin 3,75-kertaisesti ihmisen seerumin läsnä ollessa.

Resistenssi

Tipranaviiriresistenssin kehittyminen *in vitro* on hidasta ja mutkikasta. Eräässä *in vitro* -resistenssikokeessa 9 kuukauden kuluttua valittiin HIV-1-isolaatti, joka oli 87-kertaisesti resistentti tipranaviirille, ja se sisälsi 10 proteaasimutaatiota: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, sekä mutaation gag-polyproteiini CA/P2:n pilkkoutumiskohdassa. Käänteisgeneettiset kokeet osoittivat, että yli 10-kertaisen tipranaviiriresistenssin kehittymiseen tarvittiin 6 proteaasimutaatiota (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), ja että täydet 10 mutaatiota sisältävä genotyyppi sai aikaan 69-kertaisen tipranaviiriresistenssin. *In vitro* on olemassa käänteinen korrelaatio tipranaviiriresistenssiasteen ja virusten replikaatiokapasiteetin välillä. Kun rekombinantivirusten tipranaviiriresistenssi on ≥ 3 -kertainen, niiden monistumisnopeus on alle 1 % villin HIV-1-virustyyppin monistumisnopeudesta samoissa olosuhteissa. Tipranaviiriresistentit virukset, jotka kehittyvät villistä HIV-1-virustyyppistä *in vitro*, ovat vähemmän herkkiä proteaasimestäjille amprenaviirille, atatsanaviirille, indinaviirille, lopinaviirille, nelfinaviirille ja ritonaviirille, mutta ne ovat kuitenkin edelleen herkkiä sakinaviirille.

Kaikkien kliinisten tutkimusten lähtötilanne- ja hoidon aikaisista genotyypeistä tehdyissä useissa vaiheittaisissa regressioanalyysisarjoissa on 16 aminohapon todettu liittyvän tipranaviiriherkkyuden vähenemiseen ja/tai viruskuormavasteen heikentymiseen viikolla 48. Kyseessä ovat 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D ja 84V. Kliinisissä isolaateissa, joissa havaittiin ≥ 10 -kertaista tipranaviiriherkkyuden heikentymistä, oli 8 tai useampia tipranaviiriin liittyvää mutaatiota. Vaiheen II ja III kliinisissä tutkimuksissa 276 potilaalla, joilla oli hoidon aikaisia genotyyppisiä, havaittiin, että tipranaviirihoidon aikana pääasiallisesti kehittyvät mutaatiot ovat L33F/I/V, V82T/L ja I84V. Yleensä herkkyyden heikkenemiseen tarvitaan nämä kaikki kolme. Kohdan 82 mutaatiot tapahtuvat kahden reitin kautta: olemassa oleva 82A-mutaatio voi valikoitua kohtaan 82T, tai villin tyyppin 82V-mutaatio voi valikoitua kohtaan 82L.

Ristiresistenssi

Tipranaviirilla on merkitsevä antiviraalinen vaikutus (< 4 -kertainen resistenssi) useimpiin sellaisiin kliinisiin HIV-1-isolaatteihin, joiden herkkyys tällä hetkellä käytössä oleville proteaasimestäjille on havaittu heikentyneen hoidon jälkeen: näitä ovat amprenaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, nelfinaviiri ja sakinaviiri. Virusten yli 10-kertainen resistenssi tipranaviirille on epätavallista ($< 2,5$ %:ssa testatuista isolaateista) monia hoitoja läpikäyneillä potilailla, jotka ovat saaneet useita peptidirakenteisia proteaasimestäjiä.

EKG:n evaluointi

Yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annetun tipranaviirin vaikutusta QTcF-aikaan mitattiin tutkimuksessa, jossa 81 tervettä koehenkilöä sai seuraavia hoitoja kahdesti päivässä 2,5 päivän ajan: tipranaviiri/ritonaviiri (500/200 mg), tipranaviiri/ritonaviirin supratherapeuttinen annos (750/200 mg) ja lumelääke/ritonaviiri (-/200 mg). Kun otettiin huomioon lähtötilanne ja lumelääke, keskimääräinen QTcF-ajan muutos oli enimmillään 3,2 ms annokselle 500/200 mg (toispuolinen 95 % ylempi CI: 5,6 ms) ja 8,3 ms supratherapeuttiselle annokselle 750/200 mg (toispuolinen 95 % ylempi CI: 10,8 ms). Näin ollen tipranaviiri terapeuttisilla annoksilla yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ei pidentänyt QTcF-aikaa, mutta saattaa pidentää sitä supratherapeuttisilla annoksilla.

Kliiniset farmakodynaamiset tiedot

Tämä käyttöaihe perustuu kahden vaihe III tutkimuksen tuloksiin aiemmin monia lääkehoitoja saaneilla aikuispotilailla (aiempien antiretroviraalilääkkeiden mediaani 12), joilla oli proteaasimestäjille resistentti virus sekä yhden vaihe II tutkimuksen tuloksiin. Tässä vaiheen II tutkimuksessa selvitettiin Aptivus-valmisteen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa etupäässä aiemmin hoitoa saaneilla 12–18-vuotiailla nuorilla potilailla.

Seuraavat kliiniset tiedot on saatu plasman HIV RNA-tasoihin ja CD4-solumääriin kohdistuvia vaikutuksia arvioivien tutkimusten (RESIST-1 ja RESIST-2) viikolla 48 saatujen tietojen analyysistä. RESIST-1 ja RESIST-2 ovat satunnaistettuja, avoimia monikeskustutkimuksia HIV-positiivisilla, kolmoishoitoa saaneilla potilailla. Tutkimuksissa arvioidaan tipranaviirin (500 mg) ja pieniannoksisen ritonaviirin (200 mg) yhdistelmää kahdesti vuorokaudessa ja optimoitua peruslääkitystä (optimised background regimen, OBR), joka on mukautettu yksilöllisesti kullekin potilaalle genotyypiresistenssitestien ja potilastietojen perusteella. Vertailuhoito koostui ritonaviirilla tehostetusta proteaasineestäjästä (myös potilaskohtaisesti määritelty) ja optimoidusta peruslääkityksestä. Ritonaviirilla tehostettu proteaasineestäjä valittiin sakinaviiriin, amprenaviiriin, indinaviiriin tai lopinaviiriin/ritonaviiriin joukosta.

Kaikki potilaat olivat saaneet vähintään kaksi proteaasineestäjäpohjaista antiretroviraalista hoitoa, ja proteaasineestäjäpohjainen hoito oli heillä tutkimukseenottovaiheessa tehotonta. Lähtötilanteessa oli oltava vähintään yksi primaarinen proteaasigeenimutaatio jossakin seuraavista: 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V tai 90M. Kodoneissa 33, 82, 84 ja 90 sai olla enintään kaksi mutaatiota.

Kahdeksan viikon kuluttua vertailuryhmän potilaat, jotka täyttivät tutkimussuunnitelmassa määritellyt alkuvaiheen virusvasteen puuttumista koskevat kriteerit, saivat päättää hoidon keskeyttämisestä ja siirtymisestä tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoitoon erillisessä tutkimuksessa.

Primaariseen analyysiin otettujen 1483 potilaan iän mediaani oli 43 vuotta (vaihteluväli 17–80), ja heistä 86 % oli miehiä, 75 % valkoihoisia, 13 % mustaihoisia ja 1 % aasialaisia. Tipranaviiri- ja vertailuryhmissä lähtötilanteen CD4-solumäärän mediaanit olivat 158/mm³ ja 166/mm³ (vaihteluvälit 1–1893/mm³ ja 1–1184/mm³) tässä järjestyksessä. Lähtötilanteen HIV-1 RNA-pitoisuuksien mediaanit plasmassa olivat 4,79 log₁₀ kopiota/ml ja 4,80 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluvälit 2,34–6,52 log₁₀ kopiota/ml ja 2,01–6,76 log₁₀ kopiota/ml) tässä järjestyksessä.

Potilaat olivat saaneet aiemmin keskimäärin kuutta NRTI-valmistetta, yhtä NNRTI-valmistetta ja neljää proteaasineestäjää. Molemmista tutkimuksissa kaikkiaan 67 % potilaiden viruksista oli resistenttejä ja 22 % mahdollisesti resistenttejä ennalta vertailuvalmisteeksi valitulle proteaasineestäjälle. Yhteensä 10 % potilaista oli käyttänyt aiemmin enfuvirtidiä. Potilailta otettiin lähtötilanteessa HIV-1-isolaatit, joissa oli mediaanisesti 16 HIV-1-proteaasigeenimutaatiota, ja mediaanisesti kolme primaarista proteaasigeenimutaatiota D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V ja L90M. Kodoneissa 33, 82, 84 ja 90 noin 4 prosentilla ei ollut mutaatioita, 24 prosentilla oli mutaatio kodoneissa 82 (alle 1 %:lla potilaista oli V82L-mutaatio) ja 90, 18 prosentilla oli mutaatiot kodoneissa 84 ja 90 ja 53 prosentilla oli vähintään yksi avainmutaatio kodonissa 90. Yhdellä tipranaviiriryhmän potilaalla oli neljä mutaatiota. Lisäksi suurimmalla osalla osallistujista oli sekä NRTI- että NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita. Lähtötyypin fenotyypin alttius määritettiin 454 lähtötilanteen näytteestä. Herkkyys väheni keskimäärin kaksinkertaisesti villistä tyypistä (WT) tipranaviiriin, 12-kertaisesti amprenaviiriin, 55-kertaisesti atsanaviiriin, 41-kertaisesti indinaviiriin, 87-kertaisesti lopinaviiriin, 41-kertaisesti nelfinaviiriin, 195-kertaisesti ritonaviiriin ja 20-kertaisesti sakinaviiriin kohdalla.

Molempien tutkimusten yhdistetty 48 viikon hoitovaste (yhdistetty päätemuuttuja määriteltynä potilaiksi, joilla oli vahvistettu ≥ 1 log RNA-pudotus lähtötasosta ilman hoidon epäonnistumisen merkkejä) oli 34 % tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoitoryhmässä ja 15 % vertailuryhmässä. Hoitovaste on esitetty koko ryhmästä (enfuvirtidin käytön kannalta) ja yksityiskohtainen stratifiointi proteaasineestäjien mukaan potilaiden alaryhmässä, jossa oli genotyypisesti resistenttejä kantoja, on esitetty olevassa taulukossa.

Hoitovaste* viikolla 48 (yhdistetyt tutkimukset RESIST-1- ja RESIST-2-potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin hoitoa)

RESIST-tutkimus	Tipranaviiri/ritonaviiri		Vertailuproteaasinestäjä/ritonaviiri**		p-arvo
	n (%)	N	n (%)	N	
Koko materiaali					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
- ei ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotyypisesti resistentti					
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

* Yhdistetty lopputapahtuma määriteltiin potilaiksi, joilla vahvistettiin 1 log RNA-vähennelmä lähtötilanteesta ja joilla ei ollut näyttöä hoidon epäonnistumisesta

** Vertailuproteaasinestäjä/ritonaviiri: lopinaviiri/ritonaviiri 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa (n=358), indinaviiri/ritonaviiri 800 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa (n=23), sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa tai 800 mg/200 mg kahdesti vuorokaudessa (n=162), amprenaviiri/ritonaviiri 600 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa (n=194)
ENF enfuvirtidi; FAS täysi analyysi; PP protokollan mukaan; APV/rtv amprenaviiri/ritonaviiri; IDV/rtv indinaviiri/ritonaviiri; LPV/rtv lopinaviiri/ritonaviiri; SQV/rtv sakinaviiri/ritonaviiri

Yhdistetty 48 viikon mediaaniaika hoidon epäonnistumiselle oli molemmissa tutkimuksissa 115 päivää tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoryhmässä ja 0 päivää vertailuryhmässä (syynä oli hoitovasteen puuttuminen).

Viikkoon 48 mennessä tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoryhmän potilaista 30 %:lla oli HIV-1 RNA <400 kopiota/ml ja proteaasinestäjä/ritonaviiri-vertailuryhmässä 14 %:lla. Vastaavat luvut HIV-1 RNA <50 kopiota/ml kohdalla olivat 23 % ja 10 %. Kaikista satunnaistetuista ja hoidetuista potilaista mediaaninen muutos HIV-1 RNA –lähtötasosta viimeisessä määrittelyssä viikolla 48 oli –0,64 log₁₀ kopiota/ml tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoryhmässä ja –0,22 log₁₀ kopiota/ml proteaasinestäjä/ritonaviiri-vertailuryhmässä.

Kaikista satunnaistetuista ja hoidetuista potilaista mediaaninen muutos lähtötason CD4⁺-arvossa viimeisessä määrittelyssä viikolla 48 oli +23 solua/mm³ tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoryhmässä (N=740) ja proteaasinestäjä/ritonaviiri-vertailuryhmässä +4 solua/mm³ (N=727).

Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän ylivoimaisuus verrattuna vertailuproteaasinestäjä/ritonaviiri-ryhmään todettiin kaikkien tehokkuusparametrien osalta viikolla 48. Tipranaviiria ei ole todettu paremmaksi kuin vertailuvalmisteina käytetyt tehostetut proteaasinestäjät potilailla, joilla on näille proteaasinestäjille herkkiä kantoja. RESIST-tutkimustieto osoittaa myös, että tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä antaa paremman hoitovasteen viikolla 48, kun optimoitu peruslääkitys sisältää genotyypisesti aktiivisia antiretroviruslääkkeitä (esim. enfuvirtidi).

Tällä hetkellä saatavilla ei ole tuloksia kontrolloiduista tutkimuksista, joissa arvioidaan tipranaviirin vaikutusta HIV:n kliiniseen etenemiseen.

Pediatriset potilaat

Satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1182.14) tutkittiin HIV-positiivisia 2-18-vuotiaita lapsipotilaita. Potilaiden HIV-1 RNA pitoisuuden oli oltava lähtötilanteessa vähintään 1500 kopiota/ml. Potilaat jaettiin ryhmiin iän perusteella (2-vuotiaista alle 6-vuotiaisiin, 6-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin ja 12-18-vuotiaisiin) ja satunnaistettiin saamaan yksi kahdesta tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoannoksesta: 375 mg/m²/150 mg/m² annos tai 290 mg/m²/115 mg/m² annos, sekä lisähoitona ainakin kahta ei-proteasainestäjä antiretroviraalilääkevalmistetta, käyttäen hyväksi lähtötilanteen genotyyppin resistenssitestausta. Kaikki potilaat saivat aluksi Aptivus-oraaliliuosta. Lapsipotilaat, jotka olivat vähintään 12-vuotiaita ja saivat enimmäisannoksen 500 mg/200 mg kaksi kertaa päivässä, saivat vaihtaa Aptivus-kapseleihin tutkimuspäivästä 28 eteenpäin. Tutkimuksessa arvioitiin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä sekä virologista ja immunologista vastetta 48 viikon ajan.

Tietoja Aptivus kapseleiden tehosta ja turvallisuudesta alle 12-vuotiaille lapsille ei ole saatavilla. Koska Aptivus kapseleiden ja oraaliliuoksen hyötyosuudet eivät ole samanlaisia, oraaliliuoksella saatuja tuloksia ei voida ekstrapoloida kapseleille (ks. myös kohta 5.2). Potilaille, joiden kehon pinta-ala on alle 1,33 m² ei saada sopivaa annosta kapseleilla.

Lähtötilanteen tunnusmerkit ja keskeiset tulokset tehosta viikolla 48 Aptivus-kapseleita saaneilla lapsipotilailla on esitetty alla olevissa taulukoissa. Tulokset 29 potilaasta, jotka vaihtoivat kapseleihin ensimmäisten 48 viikon aikana, on esitetty. Tutkimussuunnitelmassa olleiden rajoitteiden takia (esim. ei-satunnaistettu vaihto sallittiin potilaan/lääkärin päätöksellä) vertailut kapseleita saaneiden ja oraaliliuosta saaneiden potilaiden välillä, eivät ole mielekkäitä.

Lähtötilanteen tunnusmerkit 12-18-vuotiailla kapselin saaneilla potilailla

Muuttuja	Arvo
Potilaiden lukumäärä	29
Iän mediaani (vuosina)	15,1
Sukupuoli	% mies 48,3 %
Rotu	% valkoinen 69,0 %
	% musta 31,0 %
	% aasialainen 0,0 %
Lähtötilanteen HIV-1 RNA (log ₁₀ kopiota/ml)	mediaani (min – max) 4,6 (3,0 – 6,8)
	virustaso > 100,000 kopiota/ml (%) 27,6 %
Lähtötilanteen CD4+ (solua/mm ³)	mediaani (min – max) 330 (12 – 593)
	% ≤ 200 27,6 %
Lähtötilanteen CD4+ solujen %-osuus	mediaani (min – max) 18,5 % (3,1 % – 37,4 %)
Aikaisempi ADI*	% kategoria C 29,2 %
Aikaisempi hoito	% mikä tahansa antiretroviruslääke 96,6 %
	aiempi NRTI, lukumäärän mediaani 5

	aiempi NNRTI, lukumäärän mediaani	1
	aiempi proteasiinestäjä, lukumäärän mediaani	3

* AIDS defining illness (AIDS-diagnoosin aiheuttava tila)

Keskeiset tulokset tehosta viikolla 48 kapselin saaneilla 12-18-vuotiailla potilailla

Päätetapahtuma	Tulos
Potilaiden lukumäärä	29
Tehon ensisijainen päätetapahtuma: virustaso < 400 (%)	31,0 %
Mediaani muutos lähtötasosta log ₁₀ HIV-1 RNA:ssa (kopiota/ml)	-0,79
Mediaani muutos lähtötasosta CD4+ solujen lukumäärässä (solua/mm ³)	39
Mediaani muutos lähtötasosta CD4+ solujen lukumäärässä (%)	3 %

Tipranaviiri-resistenssin analyysit potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa

Tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoidolle vastanneiden osuutta RESIST-tutkimuksissa arvioitiin tipranaviiriin lähtötilanteen genotyypin ja fenotyypin mukaan. Lähtötason fenotyypin tipranaviiriherkkyyden, proteasiinestäjien primaarimutaatioiden, proteasiinimutaatioiden kodoneissa 33, 82, 84 ja 90, tipranaviiri-resistenssiin liittyvien mutaatioiden ja tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoidon vasteen suhdetta arvioitiin.

Merkittävää on, että RESIST-tutkimusten potilailla oli erityinen mutaatiokaava lähtötilanteessa ainakin yhdessä primaarisessa proteasiinestäjämutaatiossa kodoneissa 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V tai 90M ja korkeintaan 2 mutaatioita kodoneissa 33, 82, 84 tai 90.

Tehdyt havainnot olivat seuraavat:

- *Proteasiinestäjien primaarimutaatiot*

Virologista tulosta arvioitiin laskemalla proteasiinestäjän primaarimutaatioiden määrä (mikä tahansa muutos proteasiinikodoneissa 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 ja 90) lähtötilanteessa.

Vasteprosentit olivat suuremmat tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoidopotilailla kuin vertailuryhmässä potilailla, jotka saivat ritonaviirilla tehostettua proteasiinestäjää ja uutena enfuvirtidia tai potilailla, jotka eivät saaneet uutena enfuvirtidia. Kuitenkin potilailla, jotka eivät saaneet uutena enfuvirtidia, antiviraalinen aktiivisuus alkoi heikentyä viikkojen 4 ja 8 välillä.

- *Mutaatiot proteasiinikodoneissa 33, 82, 84 ja 90*

Potilailla, joiden viruskannoissa oli kaksi tai useampia mutaatioita HIV:n proteasiinikodoneissa 33, 82, 84 ja 90 ja jotka eivät saaneet uutena enfuvirtidia, havaittiin virologisen vasteen heikentymistä.

- *Tipranaviiri-resistenssiin liittyvät mutaatiot*

Virologista vastetta tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoidolle on arvioitu käyttämällä tipranaviiriin liittyvien mutaatioiden pisteytystä lähtötilanteen genotyypin perusteella RESIST-1- ja RESIST-2-tutkimuksiin osallistuneilla potilailla. Tätä pisteytystä (johon laskettiin mukaan tipranaviiriherkkyyden vähenemiseen ja/tai viruskuormavasteen heikentymiseen liittyvät 16 aminohappoa: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D ja 84V) sovellettiin lähtötilanteen virusproteasiinisekvensseihin. Tipranaviiriin

mutaatiopisteytyksen ja tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitovasteen välillä viikolla 48 on vahvistettu korrelaatio.

Tämä pisteytys on määritelty tietyssä RESIST-potilasjoukossa, jossa erityinen mutaatio oli tutkimuksen sisäänottokriteerinä, joten sen ekstrapolointi laajempaan väestöön vaatii varovaisuutta.

Tipranaviirihoidolla todettiin viikolla 48 parempi hoitovaste kuin vertailuvalmisteena olleella proteaasimestäjän ja ritonaviirin yhdistelmällä lähes kaikkien genotyypisistä resistenssien mutaatioyhdistelmien osalta (ks. alla oleva taulukko).

Osuus potilaista, jotka saavuttivat hoitovasteen viikolla 48 (vahvistettu $\geq 1 \log_{10}$ kopiota/ml väheneminen virusmäärässä lähtötasoon verrattuna) RESIST-potilaiden tipranaviirin lähtötason mutaatiopisteytyksen ja enfuvirtidin käytön mukaan

	Uutena ENF	Ei uutena ENF*
TPV mutaatiopisteytys**	TPV/r	TPV/r
0,1	73 %	53 %
2	61 %	33 %
3	75 %	27 %
4	59 %	23 %
≥ 5	47 %	13 %
Kaikki potilaat	61 %	29 %

* Sisältää potilaat, jotka eivät saaneet enfuvirtidia sekä potilaat, joita oli aiemmin hoidettu enfuvirtidilla ja joiden hoito jatkui

** Mutaatiot HIV proteaaseissa kohdissa L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D tai I84V
ENF Enfuvirtidi; TPV/r Tipranaviiri yhdessä ritonaviirin kanssa

Jatkuvaa HIV-1 RNA:n laskua viikkoon 48 asti havaittiin pääasiassa potilailla, jotka saivat tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa ja uutena enfuvirtidia. Jos potilaat eivät saaneet tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa ja uutena enfuvirtidia, havaittiin heikentyneet hoitovasteet viikolla 48 verrattuna enfuvirtidin käyttöön uutena (ks. taulukko alla).

Keskimääräinen virusmäärän väheneminen lähtötasosta viikkoon 48 RESIST-potilaiden tipranaviirin lähtötason mutaatiopisteytyksen ja enfuvirtidin käytön mukaan

	Uutena ENF	Ei uutena ENF*
TPV mutaatiopisteytys**	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
Kaikki potilaat	-2.0	-1.0

* Sisältää potilaat, jotka eivät saaneet enfuvirtidia sekä potilaat, joita oli aiemmin hoidettu enfuvirtidilla ja joiden hoito jatkui

** Mutaatiot HIV proteaaseissa kohdissa L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D tai I84V
ENF Enfuvirtidi; TPV/r Tipranaviiri yhdessä ritonaviirin kanssa

- *Tipranaviirin fenotyypinen resistenssi*

Isolaattien kasvavat lähtötason tipranaviirifenotyypin muutokset korreloivat alentuneeseen virologiseen vasteeseen. Isolaatteja, joissa muutokset lähtötilanteeseen verrattuna olivat > 0-3-kertaisia, pidetään herkkinä; isolaateilla, joissa muutokset ovat > 3-10-kertaisia, on alentunut herkkyys; isolaatit, joissa muutokset ovat > 10-kertaisia ovat resistenttejä.

Johtopäätökset koskien tiettyjen mutaatioiden tai mutaatiokaavojen merkitystä voivat muuttua, kun tietoa saadaan lisää. Resistenssitestitulosten analysoinnissa suositellaan aina käyttämään voimassaolevia tulkintoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Tipranaviirin anto yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa on välttämätöntä tehokkaiden tipranaviiripitoisuuksien saavuttamiseksi plasmassa ja kahdesti vuorokaudessa tapahtuvan annostelun mahdollistamiseksi (ks. kohta 4.2). Ritonaviiri vaikuttaa estämällä maksan sytokromi P450 CYP3A-isoentsyymiä, suoliston P-glykoproteiinin (P-gp) ulosvirtauspumppua sekä mahdollisesti myös suoliston sytokromi P450 CYP3A-isoentsyymiä. Kuten useissa annoksen määrittämiseksi tehdyissä arvioinneissa 113 HIV-negatiivisilla terveillä vapaaehtoisilla miehillä ja naisilla on osoitettu, ritonaviiri suurentaa tipranaviirin AUC_{0-12h}, C_{max}- ja C_{min}-arvoja ja pienentää sen puhdistumaa. Kun tipranaviiria (500 mg) annettiin samanaikaisesti pieniannoksisen ritonaviirin (200 mg) kanssa kahdesti vuorokaudessa, tipranaviirin (500 mg kahdesti vuorokaudessa) aamulla mitattu pienin geometrinen vakaan tilan pitoisuuskeskiarvo plasmassa suureni 29-kertaiseksi siihen, kun tipranaviiria annetaan 500 mg kahdesti vuorokaudessa ilman ritonaviiria.

Imeytyminen

Tipranaviirin imeytyminen on ihmisellä rajallista, mutta absoluuttisia imeytymislukuja ei ole saatavilla. Tipranaviiri on P-gp:n substraatti, heikko P-gp:n estäjä, ja myös vahva P-gp:n indusoija. Tiedot viittaavat siihen, että vaikka ritonaviiri on P-gp:n estäjä, Aptivus-valmiste pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettuna saa nettovaikutuksena aikaan P-gp-induktion annossuosituksia käytettäessä ja vakaassa tilassa. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1–5 tunnissa lääkkeenannon jälkeen riippuen käytetystä annoksesta. Toistuvassa annostelussa tipranaviirin pitoisuudet plasmassa ovat pienemmät kuin kerta-annostiedoista voitaisiin päätellä, mikä johtuu todennäköisesti maksaentsyymien induktiosta. Vakaa tila saavutetaan useimmilla potilailla 7 vuorokauden kuluttua. Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikka on lineaarinen vakaassa tilassa.

Aptivus 500 mg:n kapselin kahdesti vuorokaudessa samanaikainen annostelu 200 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa 2-4 viikon ajan ilman aterioita koskevia rajoituksia aiheutti noin 3 tunnin kuluttua lääkkeen annosta keskimääräisen tipranaviirin huippupitoisuuden plasmassa (C_{max}), joka oli naispotilailla (n=14) 94,8 ± 22,8 µM ja miespotilailla (n=106) 77,6 ± 16,6 µM. Keskimääräinen alin pitoisuus vakaassa tilassa ennen aamuannosta oli naispotilailla 41,6 ± 24,3 µM ja miespotilailla 35,6 ± 16,7 µM. Tipranaviirin AUC-arvo yli 12 tunnin annostusvälillä oli naispotilailla keskimäärin 851 ± 309 µM•h (puhdistuma=1,15 l/h) ja miespotilailla 710 ± 207 µM•h (puhdistuma=1,27 l/h). Plasman puoliintumisaikakeskiarvo oli 5,5 tuntia (naiset) tai 6,0 tuntia (miehet).

Ruoan vaikutus suun kautta otettavan lääkkeen imeytymiseen

Ruoka parantaa tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon siedettävyyttä. Siksi Aptivus-valmistetta yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa otetaan aterian yhteydessä.

Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän imeytyminen vähenee, jos samanaikaisesti käytetään antasideja (ks. kohta 4.5).

Jakautuminen

Tipranaviiri sitoutuu plasman proteiineihin suuressa määrin (> 99,9 %). Pelkkää tipranaviiria saaneilta terveiltä vapaaehtoisilta ja HIV-1-positiivisilta tutkimushenkilöiltä saatujen kliinisten näytteiden

perusteella plasmassa sitoutumattomana olevan tipranaviirin keskimääräinen osuus oli samankaltainen molemmissa ryhmissä (terveet vapaaehtoiset 0,015 % ± 0,006 %; HIV-positiiviset tutkimushenkilöt 0,019 % ± 0,076 %). Tipranaviirin kokonaispitoisuudet plasmassa olivat näissä näytteissä 9–82 µM. Sitoutumattoman tipranaviirin määrä näytti olevan riippumaton kokonaispitoisuudesta tällä pitoisuusalueella.

Tipranaviirin jakautumista ihmisen aivo-selkäydinnesteeseen tai siemennesteeseen ei ole tutkittu.

Biotransformaatio

In vitro -metaboliatutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla viittaavat siihen, että CYP3A4 on pääasiällisin tipranaviirin metaboliaan osallistuva CYP-isoentsyymi.

Tipranaviirin oraalinen puhdistuma pieneni, kun hoitoon lisättiin ritonaviiri. Tämä saattaa olla osoitus lääkeaineen ensikierron puhdistuman pienenemisestä ruoansulatuskanavassa ja maksassa.

Tipranaviirin metabolia on minimaalista, kun samanaikaisesti käytetään pieniannoksista ritonaviiria. Ihmisellä tehdyssä tutkimuksessa, jossa tutkittiin ¹⁴C-tipranaviiria (¹⁴C-tipranaviiria 500 mg ja ritonaviiria 200 mg yhdistelmähoitona kahdesti vuorokaudessa), muuttumattomassa muodossa oleva tipranaviiri oli pääasiällinen muoto ja vastasi vähintään 98,4 %:sta verenkierrossa olevan plasman kokonaisradioaktiivisuudesta 3, 8 ja 12 tuntia lääkkeenannon jälkeen. Plasmasta löydettiin vain muutama metaboliitti, ja kaikkien pitoisuudet olivat häviävän pieniä (enintään 0,2 % plasman radioaktiivisuudesta). Ulosteeissa muuttumattomassa muodossa oleva tipranaviiri vastasi suurimmaksi osaksi (79,9 %) ulosteen radioaktiivisuudesta. Ulosteeissa määrällisesti suurin metaboliitti, 4,9 % ulosteen radioaktiivisuudesta, (3,2 % annoksesta) oli tipranaviirin hydroksyyylimetaboliitti. Virtsassa muuttumattomassa muodossa olevaa tipranaviiria todettiin vain häviävän pieniä määriä (0,5 % virtsan radioaktiivisuudesta). Virtsassa määrällisesti suurin metaboliitti, 11,0 % virtsan radioaktiivisuudesta, (0,5 % annoksesta) oli tipranaviirin glukuronidikonjugaatti.

Eliminaatio

¹⁴C-tipranaviirin antaminen tutkimushenkilöille (n=8), jotka saivat tipranaviiria 500 mg ja ritonaviiria 200 mg yhdistelmähoitona kahdesti vuorokaudessa ja jotka olivat saavuttaneet vakaan tilan, osoitti, että radioaktiivisuudesta suurin osa (mediaani 82,3 %) erittyi ulosteeseen, kun taas virtsaan erittyi vain 4,4 % (mediaani) radioaktiivisuudesta. Lisäksi suurin osa radioaktiivisuudesta (56 %) erittyi 24–96 tunnin kuluttua annostelusta. Tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon keskimääräinen efektiivinen eliminaation puoliintumisaika oli terveillä vapaaehtoisilla (n=67) noin 4,8 tuntia ja HIV-infektoituneilla aikuispotilailla (n=120) noin 6,0 tuntia vakaassa tilassa, kun annos oli 500 mg/200 mg kahdesti vuorokaudessa kevyen aterian yhteydessä.

Erytisryhmät

Tällä hetkellä käytettävissä oleva tieto on rajallista eikä lopullista arviota voida tehdä, mutta farmakokineettinen profiili näyttää säilyvän muuttumattomana vanhemmilla ihmisillä ja vastaavanlaisena eri roduilla. RESIST-1- JA RESIST-2-tutkimuksissa arvioitiin plasman pienimpiä tipranaviiripitoisuuksia vakaassa tilassa 10-14 tuntia lääkkeenannon jälkeen ja todettiin, että naisilla tipranaviiripitoisuudet olivat yleensä suuremmat kuin miehillä. Kun tutkimushenkilöt saivat Aptivus-valmistetta 500 mg ja ritonaviiria 200 mg yhdistelmähoitona kahdesti vuorokaudessa 4 viikon ajan, plasman alimman tipranaviiripitoisuuden mediaani oli naisilla 43,9 µM ja miehillä 31,1 µM. Tämä pitoisuusero ei vaadi annoksen muuttamista.

Heikentynyt munuaistoiminta

Tipranaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Tipranaviirin munuaispuhdistuma on häviävän pieni, joten kokonaispuhdistuman laskua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoiminta potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa verrattiin 9 verrokkia ja 9 potilasta, joilla oli lievä (Child-Pugh A) maksan vajaatoiminta, tipranaviirin ja ritonaviirin kerta-annosten ja toistuvien annosten aikaansaama altistus

suureni maksan vajaatoimintapotilailla mutta pysyi silti kliinisissä tutkimuksissa havaitun alueen sisällä. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, mutta potilaita tulee seurata tarkasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kohtalaisen (Child-Pugh B) tai vaikean (Child-Pugh C) maksan vajaatoiminnan vaikutusta tipranaviirin tai ritonaviirin usean annoksen farmakokinetiikkaan ei ole toistaiseksi arvioitu. Tipranaviiri on vasta-aiheinen kohtalaisessa tai vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä on tehty toksikologisia tutkimuksia pelkällä tipranaviirilla hiirellä, rotalla ja koiralla, sekä tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä (3,75:1 w/w suhde) rotalla ja koiralla. Tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä tehdyt tutkimukset eivät paljastaneet ylimääräisiä toksikologisia vaikutuksia verrattuna pelkällä tipranaviirilla tehtyihin toksikologisuustutkimuksiin.

Kaikilla toksikologisesti testatuilla lajeilla tipranaviirin toistuvan annostelun merkittävimmät vaikutukset kohdistuivat ruoansulatuskanavaan (oksentelu, löysät ulosteet, ripuli) ja maksaan (hypertrofia). Vaikutukset korjaantuivat, kun hoito lopetettiin. Muita muutoksia olivat verenvuodot suuria annoksia saaneilla rotilla (jyrsijäspesifinen). Rotilla havaittuihin verenvuotoihin liittyi protrombiinajan (PT) ja APTT-ajan (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) pitenemistä sekä tiettyjen K-vitamiinista riippuvaisten tekijöiden vähenemistä. Tipranaviirin anto rotille samanaikaisesti TPGS-muotoisen E-vitamiinin (d-alfatokoferoli-polyetyleeniglykoli-1000-sukkinaatti) kanssa annoksilla 2322 IU/m²:stä ylöspäin aiheutti huomattavan lisäyksen vaikutuksessa hyytymisparametreihin, vuototapahtumiin ja kuolemiin. Prekliinisissä tipranaviiritutkimuksissa koirilla ei havaittu vaikutusta hyytymisparametreihin. Tipranaviirin ja E-vitamiinin samanaikaista käyttöä koirilla ei ole tutkittu.

Suurin osa toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa todetuista vaikutuksista ilmeni systeemisillä altistustasoilla, jotka ovat vastaavia tai jopa alle ihmisen altistustason kliinistä suositusannosta käytettäessä.

In vitro -tutkimuksissa tipranaviirin havaittiin estävän verihituleiden aggregaatiota käytettäessä ihmisen verihituleita (ks. kohta 4.4) ja tromboksaani A₂-sitoutumista *in vitro* solumallissa. Annokset olivat yhdenmukaiset Aptivus-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmähoitopotilailla havaitun altistuksen kanssa. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Rotalla tehdyssä tutkimuksessa käytettiin tipranaviirin altistustasoja (AUC), jotka vastasivat ihmisen altistusta kliinistä annossuosituksella käytettäessä, eikä haittavaikutuksia paritteluun eikä hedelmällisyyteen havaittu. Emojen annoksilla joilla systeemiset altistustasot olivat samanlaiset tai pienemmät kuin hoidollisella annossuosituksella, ei tipranaviiri aiheuttanut teratogeenisiä vaikutuksia. Kun rotan tipranaviirialtistus oli 0,8-kertainen ihmisen altistukseen nähden hoitoannosta käytettäessä, havaittiin sikiötoksisuutta (kylkiluiden heikentynyt luutuminen rintalastaan ja pieni ruumiinpaino). Pre- ja postnataalista kehitystä koskevissa tutkimuksissa tipranaviiria saavilla rotilla havaittiin poikasten kasvun estymistä, silloin kun emon annokset vastasivat ihmisen altistusta noin 0,8-kertaisesti.

Tipranaviirin karsinogeenisuustutkimuksissa hiirillä ja rotilla ilmeni näille lajeille ominainen tuumorigeeninen potentiaali, jolla ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Näyttöä tipranaviirin genotoksisuudesta ei saatu *in vitro*- ja *in vivo*- testeissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Makrogoliglyserolirisiinioleaatti
Etanoli
Kapryyli/kapriinihapon mono/diglyseridit
Propyleeniglykoli
Puhdistettu vesi
Trometamoli
Propyyligallaatti.

Kapselin kuori

Liivate
Punainen rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli
Puhdistettu vesi
'Erityinen sorbitoli-glyseriinisekoitus' (d-sorbitoli, 1,4-sorbitaani, mannitoli ja glyseriini)
Titaanidioksidi (E171).

Musta painomuste

Propyleeniglykoli
Musta rautaoksidi (E172)
Polyvinyylisetaattiftalaatti
Makrogoli
Ammoniumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käytönaikainen säilyvyys: 60 vuorokautta (alle 25 °C) purkin avaamisen jälkeen. Potilaan kannattaa merkitä purkin avaamispäivämäärä etikettiin ja/tai pakkaukseen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoort

HDPE-purkit, joissa kaksiosainen lapsiturvallinen suljin (ulkokuori ja sisempi kuori polypropyleeniä, jossa pahvi/alumiinivuoraus). Yksi purkki sisältää 120 pehmeää kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/315/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.10.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.06.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO/ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aptivus 250 mg pehmeät kapselit
tipranaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pehmeä kapseli sisältää 250 mg tipranaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää makrogoliglyserolirisiinioleaattia, sorbitolia ja etanolia (lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

120 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Käytönaikainen säilytys: 60 vuorokautta (alle 25 °C) purkin avaamisen jälkeen.
Purkin avaamispäivämäärä:

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/315/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Aptivus 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKKI/SISÄPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aptivus 250 mg pehmeät kapselit
tipranaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pehmeä kapseli sisältää 250 mg tipranaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää makrogoliglyserolirisiiniioleaattia, sorbitolia ja etanolia (lisätietoja oheisessa pakkausselosteessa)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

120 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Käytönaikainen säilytys: 60 vuorokautta (alle 25 °C) purkin avaamisen jälkeen.
Purkin avaamispäivämäärä:

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/315/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Aptivus 250 mg pehmeät kapselit tipranaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aptivus on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aptivus-valmistetta
3. Miten Aptivus-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aptivus-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Huomioi, että jos Aptivus on määrätty lapsellesi, kaikki tässä pakkausselosteessa oleva tieto on osoitettu lapsellesi (lue tässä tapauksessa “sinä” sijasta “lapsesi”).

1. Mitä Aptivus on ja mihin sitä käytetään

Aptivus sisältää vaikuttavana aineena tipranaviiria. Se kuuluu lääkeaineryhmään nimeltä proteaasineistäjät ja sitä käytetään ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion hoitoon. Se estää proteaasiksi kutsuttua entsyymiä, joka osallistuu HIV:n lisääntymiseen. Kun tämän entsyymin toiminta estetään, virus ei lisäännä normaalisti. Tällöin infektion eteneminen hidastuu. Aptivus-valmiste on otettava yhdessä:

- pieniannoksisen ritonaviirin kanssa (tämän avulla Aptivus-pitoisuus veressäsi nousee riittävästi)
- muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lääkärisi päättää kanssasi mitä muita lääkkeitä sinun pitää ottaa. Tämä riippuu esimerkiksi siitä:
 - mitä muita HIV-läkkeitä olet jo ottanut
 - mille lääkkeille sinulla oleva HIV on vastustuskykyinen. Jos sinulla oleva HIV on vastustuskykyinen jollekin HIV-läkkeelle, tämä tarkoittaa, ettei lääke tehoa niin hyvin tai ollenkaan.

Aptivus-valmistetta käytetään nimenomaan useimmille muille proteaasineistäjille vastustuskykyisen HIV-infektion hoitoon. Ennen hoidon aloittamista lääkärisi on ottanut verinäytteitä ja tutkinut, onko sinulla oleva HIV vastustuskykyinen. Näillä testeillä on varmistettu, että sinulla oleva HIV on vastustuskykyinen useimmille muille proteaasineistäjille. Aptivus-hoito on sen vuoksi sopiva sinulle. Aptivus-hoitoa ei saa käyttää, jos et ole koskaan aikaisemmin saanut antiretroviraalilääkehoitoa tai jos sinulla on mahdollisuus käyttää muita antiretroviraalilääkehoitoja.

Aptivus pehmeät kapselit on tarkoitettu:

- vähintään 12-vuotiaille nuorille, joiden kehon pinta-ala on $\geq 1,3 \text{ m}^2$ tai paino $\geq 36 \text{ kg}$
- aikuisille

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aptivus-valmistetta

Aptivus-valmistetta täytyy käyttää yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa. Siksi on tärkeää, että tiedät myös näistä lääkkeistä. Siksi sinun täytyy lukea ritonaviirin ja muiden antiretroviraalilääkkeidesi pakkausselosteet huolellisesti. Jos sinulla on kysymyksiä ritonaviirista tai muista sinulle määrätystä antiretroviraalilääkkeistä, kysy neuvoa lääkäriltäsi tai apteekista.

Älä ota Aptivus-valmistetta:

- jos olet allerginen tipranaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on kohtalaisen vaikea tai vaikea maksasairaus. Lääkärisi ottaa verinäytteen tutkiakseen kuinka hyvin maksasi toimii. Riippuen maksasi toiminnasta saatat joutua lopettamaan Aptivus hoidon tai siirtämään sen aloittamista.
- jos käytät tällä hetkellä lääkkeitä, jotka sisältävät:
 - rifampisiinia (tuberkuloosin hoitoon)
 - sisapridia (vatsavaivojen hoitoon)
 - pimotsidia tai sertindolia (skitsofrenian hoitoon)
 - ketiapiinia (skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennustilan hoitoon)
 - lurasidonia (skitsofrenian hoitoon)
 - triatsolaamia tai suun kautta otettavaa midatsolaamia. Näitä lääkkeitä käytetään ahdistuksen tai unihäiriöiden hoitoon
 - torajyväjohdoksia (päänsäryn hoitoon)
 - astemitsolia tai terfenadiinia (allergian tai heinänuhan hoitoon)
 - simvastatiinia tai lovastatiinia (kolesterolin alentamiseen)
 - amiodaronia, bepridiiliä, flekainidia, propafenonia tai kinidiiniä (sydänhäiriöiden hoitoon)
 - metoprololia (käytetään sydämen vajaatoiminnan hoitoon)
 - alfutsosiinia ja sildenafiliä (kun sitä käytetään keuhkovaltimopainetta kohottavan harvinaisen verisuonisairauden hoitoon)
 - kolkisiinia (kun sitä käytetään kihtihoitusten hoitoon potilaille, joilla on munuais- tai maksasairaus)

Älä käytä mäkikuismaa (rohdosvalmiste masennuksen hoitoon) sisältäviä valmisteita. Se voi estää Aptivus-valmisteen vaikutusta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Aptivus-valmistetta.

Kerro lääkärille, jos sinulla on:

- tyyppin A tai B hemofilia
- diabetes
- maksasairaus.

Jos sinulla on:

- korkeat arvot maksan toimintakokeissa
- hepatiitti B tai C -infektio

sinulla on suurentunut vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksavaurioiden riski Aptivus-hoidon aikana. Lääkärisi seuraa maksasi toimintaa verikokein ennen Aptivus-hoidon aloittamista ja sen aikana. Jos sinulla on maksasairaus tai hepatiitti, lääkärisi päättää, tarvitaanko lisäkokeita. Ota mahdollisimman pian yhteys lääkärin, jos havaitset merkkejä tai oireita hepatiitista:

- kuume
- huono olo
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu

- väsymys
- keltatauti (ihon tai silmämunien keltaisuus)

Ihottuma:

Lievää tai kohtalaista ihottumaa, mukaan lukien:

- nokkosihottuma
- ihottuma, johon liittyy tasapintaisia tai koholla olevia pieniä punaisia läikkiä
- aurinkoherkkyys

on havaittu keskimäärin yhdellä potilaalla kymmenestä Aptivus-valmistetta saaneesta potilaasta.

Joillakin ihottumaa saaneista potilaista oli myös:

- nivelkipua tai jäykkyyttä
- kurkun karheutta
- yleistä kutinaa

Joillekin potilaille, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aiemmin esiintynyt opportunistisia infektiota, voi kehittyä aiempien infektioiden merkkejä ja oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektiota, joita sinulla on saattanut olla ilman selviä oireita. Jos havaitset merkkejä infektiosta (esim. kuume, suurentuneet imusolmukkeet), kerro siitä lääkärillesi välittömästi.

Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasteikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyä kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Kerro lääkärillesi, jos pyöräyt tai tunnet epänormaalia sydämentykytystä. Yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa annettuna Aptivus saattaa aiheuttaa muutoksia sydämesi rytmissä ja sydämesi sähköisessä toiminnassa. Nämä muutokset voidaan nähdä EKG:ssä (elektrokardiogrammissa).

Luustoon liittyvät häiriöt: Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkipu (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Lapset

Alle 12-vuotiaiden lasten ei tule käyttää Aptivus pehmeitä kapseleita.

Vanhemmat ihmiset

Jos olet vanhempi kuin 65-vuotias, lääkärisi noudattaa varovaisuutta määrätessään Aptivus-kapseleita sinulle ja seuraa tarkasti lääkahoitoasi. Tipranaviiria on käytetty rajoitetulla potilasmäärällä 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja Aptivus

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Tämä on **erittäin tärkeää**. Joidenkin lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Aptivus- ja ritonaviirihoidon kanssa voi voimistaa tai heikentää lääkkeiden tehoa. Näitä vaikutuksia sanotaan yhteisvaikutuksiksi, ja ne voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia tai estää muiden mahdollisten sairauksiesi oikeanlaista hallintaa.

Yhteisvaikutuksia muiden HIV-lääkkeiden kanssa:

- etraviriini kuuluu HIV-lääkeaineluokkaan nimeltä ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI). Aptivus-valmisteen käyttöä yhdessä etraviriinin kanssa ei suositella.
- abakaviiri ja tsidovudiini. Nämä kuuluvat HIV-lääkeaineluokkaan nimeltä nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI). Lääkärisi määrää sinulle abakaviiria ja tsidovudiinia vain, jos et voi ottaa muita NRTI-lääkkeitä.
- didanosiiini: Jos otat didanosiiinienterotabletteja, sinun tulee ottaa ne vähintään kaksi tuntia ennen tai jälkeen Aptivus-valmisteen.
- emtrisitabiini: Jos otat emtrisitabiinia, munuaistoimintasi on tarkistettava ennen Aptivus-valmisteen käytön aloittamista.
- rilpiviriini: Jos käytät rilpiviriiniä, lääkäri seuraa tilaasi huolellisesti.
- Proteaasineistäjät (PI:t): Aptivus-valmisteen otto voi huomattavasti laskea muiden HIV-proteaasineistäjien pitoisuuksia veressä. Esimerkiksi proteaasineistäjien amprenaviirin, atatsanaviirin, lopinaviirin ja sakinaviirin pitoisuudet laskevat. Aptivus-valmisteen otto yhdessä atatsanaviirin kanssa voi nostaa paljon Aptivus-valmisteen ja ritonaviirin pitoisuuksia veressä. Lääkärisi harkitsee tarkoin tulisiko sinua hoitaa Aptivus-valmisteen ja näiden proteaasineistäjien yhdistelmällä.

Muita lääkkeitä, joiden kanssa Aptivus-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia ovat:

- suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet/hormonikorvaushoito: jos käytät ehkäisytabletteja raskauden ehkäisyyn, sinun tulee käyttää lisäehkäisyä tai jotakin muuta ehkäisyä (esim. estemenetelmää kuten kondomia). Aptivus-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaista käyttöä ehkäisytablettien tai hormonikorvaushoidon kanssa ei yleisesti suositella. Tarkista lääkäriltäsi, mikäli haluat jatkaa ehkäisytablettien käyttöä tai hormonikorvaushoitoa. Ehkäisytablettien käyttö tai hormonikorvaushoito suurentaa ihottumariskiä Aptivus-hoidon aikana. Jos ihottuma kehittyy, se on yleensä lievä tai kohtalainen. Keskustele kuitenkin asiasta lääkärin kanssa, sillä saatat joutua keskeyttämään väliaikaisesti joko Aptivus-hoidon tai ehkäisytablettien tai hormonikorvaushoidon käytön.
- karbamatsapiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (käytetään epilepsian hoitoon). Nämä voivat vähentää Aptivus-valmisteen tehoa.
- sildenafili, vardenafiili, tadalafili (erektion saavuttamiseen ja ylläpitämiseen käytettäviä lääkkeitä). Sildenafilin ja vardenafiilin teho todennäköisesti kasvaa, jos otat niitä Aptivus-valmisteen kanssa. Sinulle ei pitäisi määrätä tadalafilia ennen kuin olet käyttänyt Aptivus-valmistettä vähintään 7 päivää.
- omepratsoli, esomepratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli, rabepratsoli (mahahapon tuotannon vähentämiseen käytettäviä protonipumpun estäjiä)
- metronidatsoli (käytetään tulehdusten hoitoon)
- disulfiraami (käytetään alkoholiriippuvuuden hoitoon)
- buprenorfiini/naloksoni (vaikean kivun hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi (käytetään elinten hylkimisen estoon (heikentämään immuunijärjestelmää))
- varfariini (käytetään verisuonitukosten hoitoon ja estoon)
- digoksiini (käytetään sydämen rytmihäiriöiden ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon)
- sienilääkkeet, kuten flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli tai vorikonatsoli

Seuraavia lääkkeitä ei suositella:

- flutikasoni (käytetään astman hoitoon)
- atorvastatiini (käytetään alentamaan veren kolesterolia)

- salmeteroli (käytetään astman pitkäaikaiseen hoitoon tai keuhkoputkien supistumisen estoon keuhkohtaumataudissa)
- bosentaani (käytetään hoitamaan kohonnutta keuhkovaltimopainetta)
- halofantriini tai lumefantriini (käytetään malarian hoitoon)
- tolterodiini (käytetään yliaktiivisen virtsarakon hoitoon (oireina tiheävirtsaus, virtsaamispakko tai pidätyskyvyttömyys))
- kobisistaatti ja kobisistaattia sisältävät valmisteet (käytetään lisäämään HIV-lääkkeiden tehoa).

Aptivus voi heikentää joidenkin lääkkeiden tehoa, kuten:

- metadoni, petidiini, käytetään morfiinin korvikkeina

Lääkärisi voi joutua lisäämään tai vähentämään niiden muiden lääkkeidesi annosta, joita käytät yhdessä Aptivus-valmisteen kanssa. Esimerkkejä ovat:

- rifabutiini ja klaritromysiini (antibiootteja)
- teofylliini (käytetään astman hoitoon)
- desipramiini, tratsodoni ja bupropioni (käytetään masennuksen hoitoon; bupropionia käytetään myös tupakoinnin lopettamiseen)
- midatsolaami (annettuna injektiona); midatsolaami on ahdistuksen ja unettomuuden hoitoon käytettävä rauhoittava aine
- rosuvastatiini tai pravastatiini (käytetään alentamaan veren kolesterolia)
- kolkisiini (käytetään kihtihoitusten hoitoon, kun munuaiset ja maksa toimivat normaalisti)
- raltegraviiri (käytetään HIV-infektion hoitoon)
- dolutegraviiri (käytetään HIV-infektion hoitoon).

Jos käytät alumiini- ja magnesiumipohjaista antasidia (käytetään ylävatsavaivojen/ruokatorven refluksitaudin hoitoon), Aptivus-valmisteen ja antasidin oton välillä pitää olla vähintään kaksi tuntia.

Kerro lääkärille, jos käytät verta ohentavia lääkkeitä tai jos käytät E-vitamiinia. Lääkärisi saattaa näissä tapauksissa harkita tiettyjä varotoimenpiteitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Ei ole tietoa siitä, voidaanko Aptivus-valmistetta käyttää turvallisesti raskauden aikana.

Imettämistä *ei suositella* HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Jos imetät tai harkitsit imettämistä, *keskustele asiasta* lääkärin kanssa *mahdollisimman pian*. Katso myös kohta 2 ”Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet/hormonikorvaushoito”.

Aptivus sisältää hyvin pieniä määriä alkoholia (ks. *Aptivus-kapselit sisältävät etanolia*).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jotkut Aptivus-valmisteen aiheuttamat haittavaikutukset voivat vaikuttaa ajokykyysi ja kykyysi käyttää koneita (esim. huimaus ja väsymys). Jos havaitset tällaisia haittavaikutuksia, älä aja autoa tai käytä koneita.

Aptivus-kapselit sisältävät etanolia, makroglyserolirisiiniolia ja sorbitolia (E420)

Aptivus sisältää 100 mg alkoholia (etanolia) per kapseli. Alkoholimäärä 250 mg:ssa tätä lääkevalmistetta (eli yhdessä kapselissa) vastaa alle 3 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Aptivus sisältää myös makroglyserolirisiiniolia, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 12,6 mg sorbitolia per kapseli.

3. Miten Aptivus-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Sinun täytyy ottaa Aptivus-valmiste yhdessä ritonaviirin kanssa.

Suositteltu annos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joiden kehon pinta-ala on $\geq 1,3 \text{ m}^2$ tai paino $\geq 36 \text{ kg}$, on:

- 500 mg (kaksi 250 mg kapselia) Aptivus-valmistetta ja
 - 200 mg (kaksi 100 mg kapselia) ritonaviiria
- kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa.

Suun kautta.

Aptivus-kapselit otetaan ruoan kanssa. Ne pitää niellä kokonaisina, eikä niitä saa avata tai pureskella.

Ota aina tämä lääke yhdessä muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa. Noudata näiden kohdalla asianmukaisten pakkausselosteiden ohjeita.

Jatka Aptivus-valmisteen käyttämistä niin kauan kuin lääkäri määrää.

Jos otat enemmän Aptivus-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Aptivus-valmistetta kuin lääkärisi on määrännyt, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Jos unohtat ottaa Aptivus-valmistetta

Jos Aptivus-valmisteen tai ritonaviirin otto myöhästyy yli 5 tuntia, odota ja ota seuraava annos Aptivus-valmistetta ja ritonaviiria tavanomaiseen aikaan. Jos Aptivus- ja/tai ritonaviiriannoksen otto on myöhästynyt alle 5 tuntia, ota unohtunut annos välittömästi. Ota sitten seuraava Aptivus- ja ritonaviiriannos tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Aptivus-valmisteen käytön

On osoitettu, että kaikkien annosten ottaminen oikeaan aikaan:

- parantaa antiretroviraaliyhdistelmähoidon tehokkuutta huomattavasti
- vähentää mahdollisuutta, että sinulla oleva HIV muuttuu resistentiksi antiretroviraalilääkkeillesi.

Siksi on tärkeää, että otat Aptivus-valmisteen oikein, kuten yllä on kuvattu. ÄLÄ lopeta Aptivus-valmisteen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua lopettamaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Voi olla vaikeaa erottaa toisistaan:

- Aptivus-valmisteen haittavaikutukset
- muiden käyttämiesi lääkkeiden haittavaikutukset
- HIV-infektion komplikaatiot.

Siksi on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärillesi kaikista terveydentilassasi tapahtuneista muutoksista.

Vakavat haittavaikutukset, jotka liittyvät Aptivus-valmisteseen:

- Maksan toiminnan poikkeavuudet
 - Hepatiitti ja rasvamaksa
 - Maksan vajaatoiminta. Tämä voi johtaa kuolemaan
 - Kohonneet veren bilirubiinipitoisuudet (hemoglobiinin hajoamistuote)Ilmoita lääkärillesi, jos sinulla ilmenee:
 - Ruokahaluttomuutta
 - Pahoinvointia
 - Oksentelua ja/tai keltaisuuttaNämä voivat olla oireita maksavauriosta.
- Verenvuoto
 - *Aivoverenvuoto. Tämä voi johtaa pysyvään vammautumiseen tai kuolemaan, ja tätä on esiintynyt muutamilla Aptivus-valmistetta saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa. Suurimmalla osalla näistä potilaista verenvuoto saattoi johtua muista syistä. Heillä oli esimerkiksi muu sairaus tai he saivat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka ovat saattaneet aiheuttaa verenvuodon.

Mahdolliset haittavaikutukset:

Hyvin yleinen: saattaa koskea useampaa kuin 1 henkilöä 10:stä

- Ripuli
- Pahoinvointi

Yleinen: saattaa koskea enintään 1 henkilöä 10:stä

- Oksentelu
- Vatsakipu
- Ilmavaivat
- Väsymys
- Päänsärky
- Lievät ihottumat esim. nokkosihottuma tai tasapintaiset tai koholla olevat pienet punaiset läikät
- Veren lipiditasojen (rasvojen) nousu
- Ylävatsavaivat

Melko harvinainen: saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta

- Puna- ja valkosolujen väheneminen
- Verihiutaleiden väheneminen
- Allergiset (yliherkkyys-) reaktiot
- Ruokahalun väheneminen
- Diabetes
- Veren sokeripitoisuuden nousu
- Veressä olevan kolesterolin pitoisuuden nousu
- Unettomuus ja muut unihäiriöt
- Uneliaisuus
- Huimaus
- Käsien tai jalkojen puutumisen ja/tai pistely ja/tai kipu
- Hengitysvaikeudet
- Närästys
- Haimatulehdus
- Ihotulehdus
- Kutina
- Lihaskouristus
- Lihaskipu
- Munuaissairaus

- Vilustumisen kaltaiset oireet (yleinen huonovointisuus)
- Kuume
- Laihtuminen
- Veressä olevan haiman amylaasientsyymin pitoisuuden nousu
- Lisääntynyt maksaentsyymiaktiivisuus
- Hepatiitti, jossa maksasoluja tuhoutuu myrkyllisen aineen vaikutuksesta.

Harvinainen: saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1000:sta

- Maksan vajaatoiminta (myös kuolemaan johtanut)
- Hepatiitti
- Rasvamaksa
- Kohonneet veren bilirubiinipitoisuudet (hemoglobiinin hajoamistuote)
- Kuivuminen (kun elimistössä ei ole riittävästi vettä)
- Kasvojen oheneminen
- Aivoverenvuoto* (ks. edellä)
- Veressä olevan haiman lipaasientsyymin pitoisuuden nousu.

Lisätietoa mahdollisista haittavaikutuksista, jotka liittyvät antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon:

- Verenvuoto
 - Verenvuotojen lisääntyminen. Jos sinulla on tyypin A tai B hemofilia, sinulla voi olla lisääntynyttä verenvuotoa ihossa tai nivelissä. Jos kärsit lisääntyneestä verenvuodosta ota yhteys lääkäriisi välittömästi.

Lihaskivot

Lihaskipua, -aristusta tai -heikkoutta on ilmoitettu. Näitä esiintyy erityisesti silloin, kun Aptivus-valmistetta tai muita proteaasimestäjiä otetaan yhdessä nukleosidianalogien kanssa. Harvinaisissa tapauksissa nämä lihaskivot ovat olleet vakavia ja aiheuttaneet lihaskudoksen hajoamista (rabdomyolyyysi).

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Yleisimmät haittavaikutukset olivat yleensä samoja kuin aikuisilla. Oksentelua, ihottumaa ja kuumetta havaittiin yleisemmin lapsilla kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aptivus-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän 'EXP' jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Purkin avaamisen jälkeen sisältö on käytettävä 60 vuorokauden kuluessa (säilytä alle 25 °C). Merkitse purkin avaamispäivä etikettiin ja/tai ulkopakkaukseen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aptivus sisältää

- Vaikuttava aine on tipranaviiri. Yksi kapseli sisältää 250 mg tipranaviiria.

Muut aineet ovat makrogoliglyserolirisiiniioleaatteja, etanoli (alkoholi), kapryyli/kapriinihapon mono/diglyseridit, propyleeniglykoli, puhdistettu vesi, trometamoli ja propyyliigallaatti. Kapselin kuori sisältää liivatetta, punaista rautaoksidia, propyleeniglykolia, puhdistettua vettä, 'erityistä sorbitoli-glyseriinisekoitusta' (d-sorbitoli, 1,4-sorbitaani, mannitoli ja glyseriini) ja titaanidioksidia. Musta painomuste sisältää propyleeniglykolia, mustaa rautaoksidia, polyvinyylisetaattifalaaattia, makrogolia ja ammoniumhydroksidia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Aptivus pehmeät kapselit ovat vaaleanpunaisia, pitkänomaisia pehmeitä liivatekapseleita ja niissä on musta painatus 'TPV 250'. Yksi Aptivus-kapseli sisältää 250 mg vaikuttavaa ainetta, tipranaviiria. Aptivus toimitetaan purkeissa, jotka sisältävät 120 kapselia.

Myyntiluvan haltija

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Tai

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.